

Avaliação de Realce Tardio do Miocárdio por Tomografia Computorizada

Daniel Filipe de Faria Leite

Orientadores

DOUTOR CARLOS VINHAIS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA – ISEP
DOUTOR NUNO BETTENCOURT
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA – CHVNG

DISSERTAÇÃO APRESENTADA NO INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DO
PORTO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA DE
COMPUTAÇÃO E INSTRUMENTAÇÃO MÉDICA

Porto, 24 de Setembro de 2012

É notável que toda a obra de fôlego, pela qual um indivíduo se institui mestre na sua categoria, é, ao mesmo tempo, obra de emoção e de pensamento, contém tanto uma forma de arte como uma fórmula de filosofia. - Pessoa, Fernando

Agradecimentos

O trabalho que segue deve o seu formato a muitas pessoas que para ele contribuíram, sem as quais, com certeza, esta tese teria seguido um caminho consideravelmente diferente e o meu trabalho teria sido bastante mais complicado.

Assim não posso deixar de referir, antes de mais, o Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG), na pessoa do seu Director e amigo o Doutor Vasco Gama, por ter proporcionado toda a logística, sobre a qual assenta o meu trabalho. Muitas rotinas se tiveram de alterar dentro do Serviço e, espero eu, a forma como se olha o papel da Tomografia Computorizada na avaliação do Enfarte Agudo do Miocárdio. No serviço de Hemodinâmica, devo agradecimentos a todos os que colaboraram na aquisição de imagens e ainda à enfermeira Teresa Silva, que nunca se esqueceu de avisar que “...vem aí um enfarte!”.

Menciono ainda as instituições Cleveland University Hospitals e a Case Western University, agradecendo às suas pessoas - Doutor Hiram Bezerra e Lemba Nshisso, pela colaboração na análise das imagens de Ressonância Magnética.

Devo ainda, e sobretudo, agradecimentos individuais:

Ao meu sempre presente orientador, Doutor Carlos Vinhais, pelas dezenas de horas investidas neste projecto, pelos inestimáveis conselhos e orientações que tanto me ajudaram.

Ao meu mentor clínico, Doutor Nuno Bettencourt, pela orientação que me permitiu não me desviar da utilidade real e prática deste trabalho.

Ao Doutor Samuel Silva, pela partilha da sua experiência com imagens médicas cardíacas, sem a qual muitas das tarefas realizadas neste trabalho teriam sido impraticáveis.

À minha mãe, por me ensinar o valor da persistência, e à Patrícia pelo seu apoio. A todos vós, o meu mais profundo: Obrigado!

Dedico-vos “My Quill Your Hands.” - “A Minha Pena as Vossas Mãos.”

Resumo

A distinção entre miocárdio atordado e danificado tem sido uma preocupação relevante, no cenário de um enfarte agudo do miocárdio (EAM). A avaliação da viabilidade do miocárdio, pós-enfarte, é de importância vital, no contexto clínico, principalmente numa fase inicial. Actualmente a Ressonância Magnética Cardíaca é o exame de referência para a avaliação de viabilidade do miocárdio. No entanto, é um exame com elevado custo e de difícil acesso. Estudos preliminares demonstraram potencial na utilização de imagens por Tomografia Computorizada para avaliação da área de enfarte, quer em estudos animais quer em humanos.

É objectivo desta tese verificar a utilidade de um protocolo de avaliação de viabilidade do miocárdio, com base em imagens de realce tardio (RT) por Tomografia Computorizada, após um procedimento de intervenção coronária percutânea, no contexto de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI). Pretende-se igualmente contribuir para a análise da imagem médica do miocárdio, proporcionando métodos de quantificação do RT e software de suporte à decisão médica nesta modalidade de imagem substancialmente recente.

São avaliados vários processos para a quantificação do volume de RT, incluindo um método inovador baseado na detecção automática do miocárdio normal. É ainda proposto um algoritmo para detecção automática do grau de transmuralidade, por segmento do miocárdio, e comparado o seu grau de eficiência face ao diagnóstico médico dos mesmos exames.

Apesar do reduzido número de exames utilizado para validação das técnicas descritas nesta tese, os resultados são bastante promissores e podem constituir uma mais-valia no auxílio à gestão do paciente com EAM.

Abstract

Distinction between stunned or damaged myocardium is an important concern, in an acute myocardial infarction (AMI) scenario. It is of vital importance to evaluate the post infarction myocardial viability, particularly in the initial stage. Cardiac Magnetic Resonance is currently the gold standard for myocardial viability evaluation. However, there are limitations regarding exam cost and on time access. Preliminary studies have shown the potential for Computerized Tomography in the evaluation of infarction area in both animal and human studies.

The purpose of this thesis is to study the usefulness of myocardial viability evaluation, based on CT Delayed Enhancement (DE) images, after percutaneous coronary angiography, in the context of ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI). And also to impart an insight on myocardial imaging by providing DE quantification methods and clinic decision support systems on this fairly new imaging modality.

Several DE quantification methods are presented, including an innovative method based on automatic remote myocardium detection. Additionally, an algorithm for automatic transmural extension is also presented, and its efficiency tested regarding medical diagnosis.

Despite the reduced number of exams used to validate the depicted methodology, the results presented in this thesis seem very promising and may provide an added value to the managing of the AMI patient.

Conteúdo

Resumo	viii
Abstract	x
Conteúdo	xii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xv
Abreviações	xviii
Notação	xx
1. Introdução	1
1.1 Tomografia Computorizada de Realce Tardio	1
1.2 Objectivos e Motivação	2
1.3 Contribuições	3
1.4 Organização da Tese	3
2. Anatomia e Patologia Cardíaca	5
2.1 O Coração	5
2.1.1 Músculo Cardíaco	6
2.1.2 Irrigação Cardíaca	7
2.2 Doença das Artérias Coronárias	9
2.2.1 Enfarte Agudo do Miocárdio	11
2.2.2 Patofisiologia da Lesão Isquémica	13
2.2.3 Miocárdio em Risco	14
3. Imagiologia Cardíaca	17
3.1 Orientação Anatômica	17
3.1.1 Eixos Cardíacos	18
3.1.2 Segmentos Cardíacos	18
3.1.3 Transmuralidade	20
3.2 Imagiologia da Viabilidade do Miocárdio	21
3.2.1 Ressonância Magnética	22
3.2.2 Tomografia Computorizada	24

3.2.3	Meios de Contraste para Realce Tardio	28
3.2.4	Outras Modalidades de Imagem do Miocárdio	29
4.	Processamento de Imagem do Miocárdio	31
4.1	Algoritmos de Gestão do EAM	31
4.2	Organização do Estudo	34
4.2.1	Protocolos de Aquisição de Imagens	34
4.3	Métodos de Quantificação de Volume de RT	37
4.3.1	Quantificação Manual de RT	38
4.3.2	Quantificação de RT por Crescimento de Região	40
4.4	Segmentação do Miocárdio	42
4.4.1	CardioAnalyser	42
4.4.2	Máscaras de Miocárdio	44
4.4.3	Correlação Máscara-Miocárdio	45
4.5	Quantificação de RT baseado em Segmentos	48
4.6	Determinação da Transmuralidade	49
4.6.1	Análise Visual da Transmuralidade	49
4.6.2	Categorização Automática da Transmuralidade	50
4.6.3	Representação Visual de RT	51
5.	Resultados e Discussão	55
5.1	Quantificação de RT	55
5.1.1	Quantificação de RT por Crescimento de Região	56
5.1.2	Quantificação de RT baseado em Segmentos	57
5.2	Quantificação da Transmuralidade	59
5.2.1	Validação de Resultados	59
5.2.2	Análise Visual da Transmuralidade	60
5.2.3	Estatísticas dos Segmentos do Miocárdio	63
5.2.4	Categorização Automática da Transmuralidade	64
6.	Conclusão	73
6.1	Considerações Gerais	73
6.2	Limitações do Trabalho	74
6.3	Trabalho Futuro	75
	Bibliografia	76

Lista de Figuras

2.1	Miocárdio	6
2.2	Irrigação Coronária	8
2.3	Coração	9
2.4	Placa Aterosclerótica Instável	10
2.5	Tecido Celular Miocárdico	11
2.6	Enfarte Transmural	12
2.7	Reperusão	14
3.1	Planos Ortogonais	17
3.2	Eixos Cardíacos	18
3.3	Segmentos Cardíacos	19
3.4	Classificação da Transmuralidade	21
3.5	Ressonância Magnética sem RT	23
3.6	Área em Risco - Imagem de RM	23
3.7	Eixos Cardíacos em TC	25
3.8	Similaridade TCRT e RM	27
3.9	Mecanismos de RT por Gadolínio	29
4.1	Algoritmo STEMI	32
4.2	Algoritmo do Estudo	33
4.3	Razões de exclusão	34
4.4	Populações dos Estudos	35
4.5	Visualização por workstation comercial	37
4.6	Quantificação em Workstation	39
4.7	<i>Pipeline</i> - Volume Baseado em Crescimento de Região	41
4.8	Variáveis ITK para cálculo de Volume	41
4.9	Volumes por Crescimento de Região	42
4.10	Atribuição voxel-segmento	43
4.11	CardioAnalyser	44
4.12	Máscara Segmentada I	45
4.13	Máscara Segmentada II	46
4.14	Máscara-Miocárdio II	46
4.15	Correlação Máscara-Miocárdio I	47
4.16	Pipeline - Volume baseado em Segmentos	49
4.17	Bullseye Transmuralidade (AV)	50
4.18	Representação Visual do Miocárdio	52
4.19	Bullseye Integrado	54

5.1	Resultados de Quantificação em Workstation	55
5.2	Falha no Crescimento de Região	56
5.3	Volume em função de K	58
5.4	Estatísticas por Categorias	64
5.5	Gráficos AV e CA	65
5.6	Mislabelling	70
5.7	Bullseyes Comparativos	71

Lista de Tabelas

2.1	Lesão Isquêmica do Miocárdio	13
4.1	Estudos Publicados sobre análise do RT por TC	39
5.1	Estatísticas das ROI	57
5.2	Valor de K para V_{RT} (RMa)	57
5.3	Valor de K para $V_{r_{RT}}$ (RMa)	58
5.4	Matriz de Confusão	60
5.5	Segmentos por Categoria	61
5.6	TCRT vs RMc: Estudo I	62
5.7	TCRT vs RMa: Estudo II	63
5.8	Transmuralidade:TC vs RM	63
5.9	Estatísticas por Categorias	64
5.10	CA vs AV: Grupo Treino	67
5.11	CA vs AV: Grupo Teste	67
5.12	CA vs AV: Resultados Globais	68
5.13	Categorização Automática	68
5.14	Criação de Bullseye	69

Abreviações

AER	Área Em Risco
AHA	American Heart Association
AD	Aurícula Direita
AE	Aurícula Esquerda
CUH	Cleveland University Hospitals
CHVNG	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
CD	Artéria Coronária Direita
CX	Artéria Circunflexa
DA	Artéria Descendente Anterior
DAC	Doença das Artérias Coronárias
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECG	Electrocardiograma
Gz	<i>Gray Zone</i>
HU	Unidades Hounsfield
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
ITK	Insight Segmentation and Registration Toolkit
MS	Miocárdio Salvo
NRRD	Nearly Raw Raster Data
RM	Ressonância Magnética
RMa	Ressonância Magnética em fase aguda
RMc	Ressonância Magnética em fase crónica
ROI	Região de Interesse
RT	Realce Tardio
STEMI	Enfarte Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST
TC	Tomografia Computorizada
TE	Tamanho do Enfarte
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
WS	Workstation de Processamento de Imagem
Wz	<i>White Zone</i>

Notação

AV	Transmuralidade do segmento dado por Análise Visual (1-5)
CA	Transmuralidade do segmento dado por Categorização Automática (0-5)
\bar{H}_s	Valor médio do segmento s (HU)
σ_s	Desvio padrão do segmento s (HU)
Mr	Valor do miocárdio remoto/normal (HU)
T	Valor de treshold (HU)
V_t	Volume total do miocárdio (cm ³)
V_s	Volume do segmento s (cm ³)
V_{RT}	Volume de Realce Tardio (cm ³)
Vr_{RT}	Volume relativo de Realce Tardio (%)
ΔV_s	Volume relativo do segmento s (%)
Δt_{RMa}	Espaço temporal ICP-RMa (horas)
Δt_{RMc}	Espaço temporal ICP-RMc (dias)
Δt_{TC}	Espaço temporal ICP-TC (minutos)
Δt_{STEMI}	Espaço temporal início de dor-ICP

Capítulo 1

Introdução

São as raízes da criação, as ideias de ontem fazem os costumes de amanhã.

- Anatole, France

1.1 Tomografia Computorizada de Realce Tardio

De acordo com a *World Health Organization*, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte mundial, representando 30% da mortalidade global [1].

As últimas estatísticas indicam que cerca de 17,3 milhões de pessoas morrem anualmente de doença cardiovascular, das quais 7,3 milhões devido a doença das artérias coronárias (DAC).

Até 2030 estima-se que a mortalidade cardiovascular atinja os 23.6 milhões/ano, principalmente devido à DAC, projectando-se que permaneça destacadamente a principal causa de mortalidade mundial.

A DAC é assim um problema relevante na nossa sociedade. Procedimentos como cirurgia de revascularização miocárdica e de angioplastia coronária são actualmente tratamentos de rotina com um crescimento exponencial, sendo particularmente úteis em pacientes com DAC estáveis detectados precocemente. No entanto, tais tratamentos, frequentemente, apenas fornecem solução temporária para a progressão dos sintomas causados pela DAC. Por outro lado, uma percentagem significativa de doentes continuam a ter o EAM como primeira manifestação de doença coronária. Nestes, o objectivo principal é a limitação da área de necrose miocárdica assim como das suas consequências a longo prazo, nomeadamente o risco arritmico e a evolução para insuficiência cardíaca, neste sentido a terapêutica médica e terapias como a ressincronização ventricular e os cardiodesfibriladores implantáveis têm tido uma utilização crescente. Optimizar as terapias e a sua aplicabilidade é uma tarefa que continua a dominar a indústria de bioengenharia cardiovascular.

Ao longo das últimas décadas a imagiologia não invasiva tem singrado no seguimento de pacientes com história de enfarte do miocárdio. Esta pode fornecer indicações relativamente ao prognóstico do indivíduo, bem como ajuda na decisão terapêutica. Actualmente, técnicas como a Cintigrafia de Perusão e a Ecocardiografia com dobutamina têm algumas limitações nesta área, no que concerne a resolução espacial, de contraste e temporal [2].

A avaliação de Realce Tardio (RT) por Ressonância Magnética Cardíaca possui já uma vasta validação para análise de viabilidade de miocárdio, sendo actualmente considerada a técnica clínica de referência (*gold standard*) [3]. No entanto, o seu custo, tempo de exame, limitação com alguns dispositivos implantados (e.g. Pace-makers) e dificuldade de acesso, são grandes factores limitantes na sua utilização.

Estudos animais [4, 5] e humanos [6, 7], demonstraram a possibilidade de avaliar a presença de RT por Tomografia Computorizada (TC) imediatamente após angioplastia primária. A TC é de mais fácil execução, mais rápida e de acesso imediato em contexto de emergência. No entanto, pouco ainda se sabe acerca do potencial clínico desta técnica no contexto de EAM, nem existe um método estandardizado e disseminado para a análise das imagens.

1.2 Objectivos e Motivação

A elaboração desta tese constitui uma mais-valia, não só a nível do meu percurso académico, mas também a nível do meu desenvolvimento pessoal.

A constante necessidade de investir nela através de um trabalho sistemático e contínuo desenvolve o meu sentido de responsabilidade e de organização. É um trabalho assíduo que me obriga a um estudo e pesquisa sistemáticos, sobretudo em conteúdos que se tornam mais complexos e necessitam de um contínuo aprofundamento e investimento pessoal. Procuo, neste sentido, sistematizar os conteúdos adquiridos como aluno, fazendo simultaneamente uma ponte com a minha actividade profissional e experiência na área cardiovascular. Assim, esta tese e a minha prática profissional interligam-se. Esta experiência fornece-me conhecimentos e dados concretos que me permitirão levar a cabo esta tarefa complexa mas aliciante e, por sua vez, o investimento na sua elaboração permitir-me-á alargar os meus conhecimentos na minha área de trabalho, aperfeiçoando a minha competência e desempenho.

Estou consciente de que a construção desta tese constitui um processo trabalhoso e criativo, como me apercebi desde logo no trabalho de pesquisa e estruturação inicial. A primeira dificuldade surgiu desde logo na selecção das múltiplas ideias para a sua concretização, que tive que coordenar e estruturar, procurando obter um trabalho coeso e sequencial.

No final do trabalho, que refletirá a minha pesquisa documental e em campo,

espero conseguir atingir os seguintes objectivos: Investir no meu desenvolvimento pessoal aumentando a minha autonomia e a consciencialização das minhas capacidades e limites. Contribuir para o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico numa área fundamental para a saúde como é a Cardiologia, despertando a atenção para a necessidade de se valorizar cada vez mais o investimento técnico ao serviço da saúde pública. E em última análise colaborar para a forma como se encara o papel da TCRT, em contexto agudo, na abordagem do paciente isquémico, otimizando assim a terapia aplicada a cada indivíduo.

1.3 Contribuições

As principais contribuições para a análise do realce tardio do miocárdio, presentes nesta tese, podem ser sumarizadas da seguinte forma:

- Colaboração para uma metodologia de segmentação do miocárdio em imagens de TC cardíacas.
- Proposta e análise de diferentes metodologias para quantificação de volumes de RT. Incluindo avaliação sistemática da escolha de *threshold* e vantagens e desvantagens dos diferentes métodos abordados.
- Proposta de um algoritmo para detecção automática de transmuralidade em imagens de realce tardio do miocárdio.
- Análise do papel do RT por TC, em contexto agudo, na abordagem do paciente isquémico.
- Contribuições para a optimização da gestão do paciente com EAM.

1.4 Organização da Tese

A tese que segue está dividida em 6 partes principais com os seus conteúdos organizados da seguinte forma:

- Capítulo 2, *Anatomia e Imagiologia Cardíaca*, apresenta uma descrição sucinta da anatomia e patologia cardíaca, com enfoque na etiologia isquémica. Definições das estruturas anatómicas cardíacas de relevo e evolução do miocárdio afectado por um processo isquémico.

- Capítulo 3, *Imagiologia Cardíaca*, descreve as principais modalidades e técnicas usadas para visualização de imagens do foro cardíaco. Inclui vantagens e desvantagens de cada modalidade de imagem e descrição do conjunto de *standards* usados para visualização cardíaca.

- Capítulo 4, *Processamento de Imagem Médica do Miocárdio*, descreve o algoritmo clínico de gestão do enfarte agudo do miocárdio e os métodos de recolha de dados usados neste trabalho. Termina com as diversas abordagens adoptadas para a avaliação das imagens médicas e correspondente software utilizado.

- Capítulo 5, *Resultados e Discussão*, revela e avalia os resultados obtidos e seu potencial significado. Inclui resultados de diversos métodos de imagem para quantificação de volume de realce tardio e de valores de transmuralidade dos segmentos cardíacos.

- Capítulo 6, *Conclusão*, expõe as conclusões gerais do trabalho efectuado, as suas limitações, e propõe sugestões para trabalho futuro.

Anatomia e Patologia Cardíaca

Quando o coração pode falar, não há necessidade de preparar o discurso.

- Lessing, Gotthold

2.1 O Coração

O coração é um órgão muscular que bombeia o sangue de forma a que este circule no corpo. Encontra-se protegido pela parede torácica, em relação posterior com o esterno e cartilagens costais e anterior com a coluna vertebral.

O coração, traqueia e esófago formam uma zona mediana denominada mediastino. O coração assenta obliquamente no mediastino, tendo a base dirigida para trás e ligeiramente para cima e o ápex dirigido para a frente e para baixo. O ápex dirige-se também para a esquerda, razão porque cerca de dois terços da massa cardíaca se situam para a esquerda da linha média esternal.

O coração encontra-se suspenso pela sua ligação aos grandes vasos e envolto por um “saco” denominado pericárdio. O pericárdio em si é formado por duas camadas: uma camada externa mais resistente, o pericárdio parietal e uma camada interna, mais fina, o pericárdio visceral, também denominado epicárdio. Uma quantidade de fluido pericárdico está presente neste saco, que tem como função lubrificar a superfície do coração, permitindo a sua mobilidade durante a função cardíaca (sístole e diástole). O pericárdio estende-se superiormente, encapsulando as porções proximais dos grandes vasos.

O coração é constituído por duas câmaras superiores- as aurículas - que funcionam primordialmente como câmaras de recolção e duas inferiores - os ventrículos - mais espessas que permitem o bombeamento de sangue. A estrutura que separa estas cavidades denomina-se septo interventricular, no caso dos ventrículos, e septo interauricular, nas aurículas.

O papel da aurícula e ventrículo direitos é o de receber sangue do resto do corpo e enviá-lo para os pulmões. O papel da aurícula e ventrículo esquerdos é o de receber sangue dos pulmões e ejectá-lo para a artéria aorta e conseqüentemente para o resto do corpo.

Num coração normal, existe um percurso único e unidireccional do sangue, mantido por um conjunto de quatro válvulas cardíacas. As válvulas atrio-ventriculares, tricúspide, à direita, e mitral, à esquerda, permitem o fluxo sanguíneo das aurículas para os ventrículos. A válvula tricúspide é fixa por um anel de sustentação que suporta as suas cúspides e a válvula mitral é mantidas por um conjunto de cordas tendinosas que estão ancoradas à parede interna cardíaca, a meio da cavidade ventricular esquerda, pelos músculos papilares. Estes músculos contraem de forma a evitar que o sangue retroceda para a cavidade auricular durante a contracção ventricular. As válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) permitem apenas o fluxo dos ventrículos para os grandes vasos.

2.1.1 Músculo Cardíaco

A parede cardíaca propriamente dita é composta por 3 camadas distintas: o epicárdio, o miocárdio e o endocárdio [8]. Uma ilustração do músculo cardíaco é apresentada na figura 2.1.

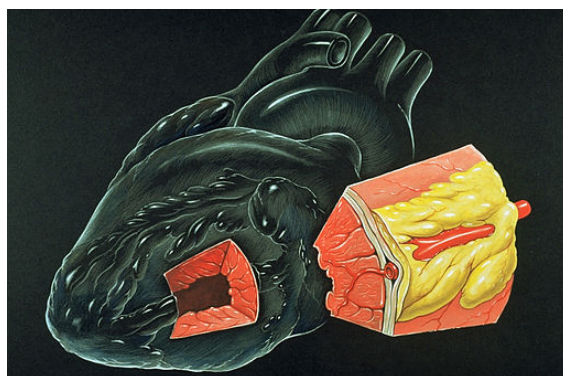


Fig. 2.1: Ilustração demonstrando uma secção do músculo cardíaco em corte. Fonte: Wikimedia Commons, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_miocardium_diagram.jpg?uselang=pt

O epicárdio é a membrana serosa que constitui a camada mais externa que recobre toda a superfície externa do coração. Entre este e o miocárdio existe a região subepicárdica.

O miocárdio é a camada média da parede cardíaca e é composto por células musculares cardíacas, responsáveis pela capacidade contráctil do coração, permitindo a ejeção do sangue da cavidade ventricular esquerda.

A fina superfície interna das cavidades cardíacas é o endocárdio, estando em contacto com o miocárdio pela camada subendocardial.

O músculo cardíaco funciona de forma involuntária. É constituído por miócitos, sendo estes a unidade funcional primordial do coração. Os miócitos ventriculares estão organizados primariamente de forma circunferencial, permitindo que, aquando da sua contracção, a tensão gerada nas paredes ventriculares cause o incremento da pressão nessa câmara. Assim que a pressão nesse ventrículo excede a pressão na artéria pulmonar, no caso do ventrículo direito, ou da aorta, no caso do ventrículo esquerdo, o sangue é forçado para fora da cavidade ventricular. Esta fase activa da contracção do ciclo cardíaco é denominada sístole, sendo a pressão mais elevada nos ventrículos do que nas aurículas durante esta fase.

Quando os miócitos ventriculares relaxam, a pressão ventricular diminui, até que a pressão auricular a exceda, altura em que as válvulas atrioventriculares abrem, permitindo o reenchimento dos ventrículos. Esta fase do ciclo cardíaco denomina-se diástole.

O bombeamento eficaz de sangue, em cada ciclo cardíaco, requer uma coordenação precisa da contracção e relaxação do miocárdio pelos vários milhões de células que o constituem. Uma perda da capacidade contráctil de alguma destas células, por exemplo devido a um evento isquémico, irá influenciar a capacidade funcional cardíaca.

2.1.2 Irrigação Cardíaca

A passagem de nutrientes directamente das câmaras cardíacas para o miocárdio através das várias camadas de células que o constituem não é possível. Assim, o suprimento sanguíneo do miocárdio é feito por um sistema coronário constituído por artérias, arteríolas e capilares, bem como veias e vénulas cardíacas, responsáveis pelo retorno venoso.

O sangue oxigenado é ejectado do ventrículo esquerdo, para a aorta. Localizados nesta artéria principal, logo após a válvula aórtica, estão os óstios das artérias coronárias esquerda e direita. Estes ramos principais subdividem-se e cursam sobre a superfície cardíaca (epicárdio). À medida que progridem para o interior do epicárdio, de forma a aportar o fluxo sanguíneo ao miocárdio transmural, estas artérias ramificam-se, irrigando as células de todo o miocárdio. As artérias coronárias ramificam em arteríolas e estas em numerosos capilares que distribuem o sangue oxigenado a todas as células cardíacas. O sangue prosseguirá seguidamente, pelas veias cardíacas, que recolhem o sangue não oxigenado e o devolvem à aurícula direita, através do seio coronário.

A irrigação do miocárdio é feita de modo progressivo, do epicárdio para o endocárdio. As coronárias principais percorrem o subepicárdio e ramificam à medida que avançam mais profundamente no miocárdio, como mostra a figura 2.2.

O coração normal funciona, quase exclusivamente, como um órgão aeróbico, com reduzida capacidade para metabolismo anaeróbico de forma a produzir energia. Mesmo em repouso, 70-80% do oxigénio disponível na circulação coronária é usado pelo miocárdio [9]. Devido a esta limitação, um aumento nas necessidades de oxigénio (e.g. exercício ou stress cardíaco), deve ser suprido com um aumento equivalente no fluxo sanguíneo coronário.

O fluxo cardíaco coronário tem um papel crítico na preservação da função cardíaca. Caso ocorra algum evento que obstrua o fluxo coronário, as consequências serão prejudiciais e potencialmente fatais. Alterações electrocardiográficas podem ser observadas quando há um fluxo sanguíneo deficiente numa região do miocárdio. Sempre que o fluxo sanguíneo é insuficiente para fazer face às necessidades metabólicas, o miocárdio é considerado isquémico, a capacidade funcional é prejudicada, e existem, concomitantemente, alterações na actividade eléctrica. Uma isquemia prolongada pode levar a um enfarte do miocárdio [10].

A doença das artérias coronárias, que está associada à obstrução do fluxo sanguíneo arterial, é a primeira causa de morte nos países industrializados, segundo a *World Health Organization* [1].

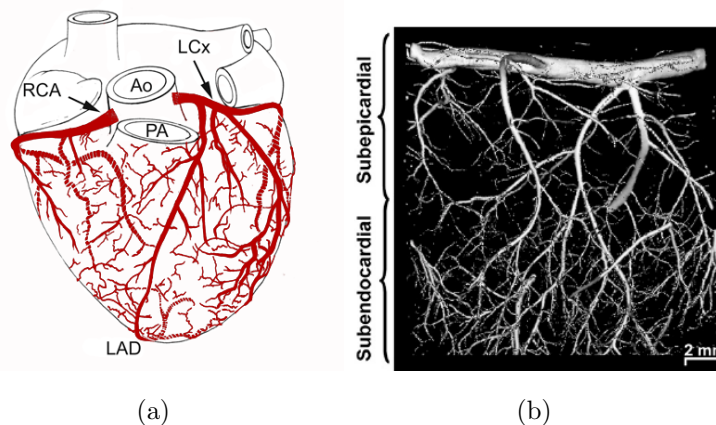


Fig. 2.2: Miocárdio contendo uma rede abundante de capilares indispensáveis para suprir as suas necessidades energéticas. (a) Coração mostrando artérias coronárias principais e arteríolas. (b) Vaso principal epicárdico e ramificação progressiva na direcção do endocárdio. Adaptado de Daghini et al. [11].

Anatomia Coronária

As artérias coronárias nascem de dois ramos principais: um esquerdo e um direito, que emergem da artéria aorta, acima da válvula aórtica [9]. A artéria coronária esquerda tipicamente bifurca em artéria descendente anterior (DA) e artéria circunflexa (CX), logo após a sua emergência aórtica. A artéria circunflexa ramifica desse tronco comum (TC) e cursa no sulco auriculo-ventricular esquerdo ao longo da parede lateral do ventrículo esquerdo, irrigando a zona posterior e lateral da parede

livre do ventrículo esquerdo. A artéria descendente anterior continua o percurso ao longo do sulco interventricular anterior estendendo-se até ao ápex cardíaco, sendo responsável pela a irrigação de toda a parede anterior do ventrículo esquerdo.

A artéria coronária direita (CD) cursa ao longo do sulco auriculo-ventricular, circundando a zona direita do coração e estende até à parede posterior, dando origem à descendente posterior, irrigando a região direita, inferior e inferolateral.

A anatomia coronária descrita poden ser visualizada na figura 2.3, sendo apenas a apresentação mais comum para o percurso arterial destes vasos. Existem numerosas variantes da normalidade, bem como vasos coronários secundários, no entanto a sua extensa descrição não se enquadra no âmbito desta tese. Informação adicional pode ser consulta em [9].

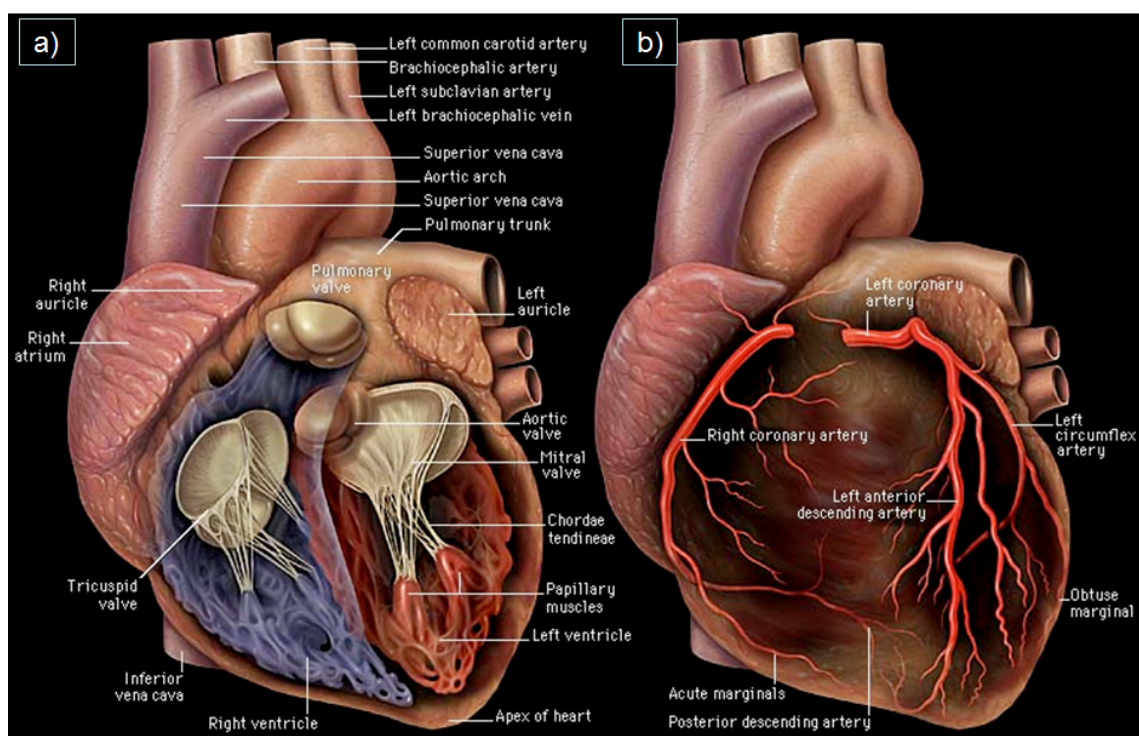


Fig. 2.3: Anatomia Cardíaca: (a) Visualização das cavidades cardíacas e respectivas válvulas. (b) Visualização da superfície cardíaca e artérias coronárias - DA, CX e CD. Fonte: [9].

2.2 Doença das Artérias Coronárias

A evolução da doença aterosclerótica coronária (DAC) é crónica, de progressão lenta e cumulativa. Começa a surgir na primeira década de vida e o seu evoluir é contínuo, sendo que pode ser acelerado por factores de risco cardiovasculares como hipertensão, diabetes mellitus, dislipidémia, tabagismo, ou predisposição familiar hereditária [12]. A DAC caracteriza-se pela deposição de placas ateroscleróticas, constituídas por lípidos e tecido fibroso nas paredes arteriais coronárias. Após for-

mação, as placas, podem incrementar as suas dimensões dentro do lúmen coronário, sendo esta expansão crônica e normalmente assintomática até ao ponto em que a estenose do lúmen seja tão severa que afectem o fluxo adequado, causando angina de peito.

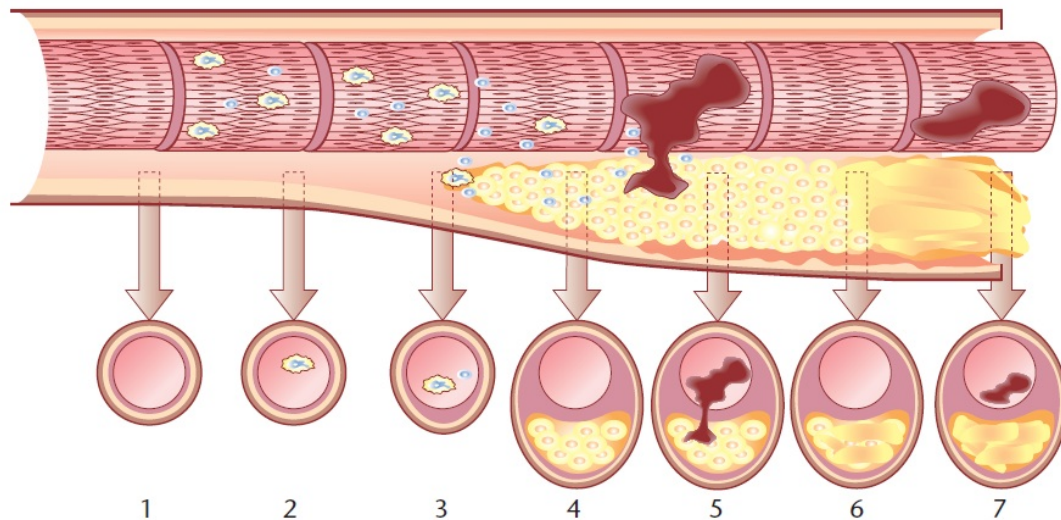


Fig. 2.4: Desenvolvimento da placa arterosclerótica instável: No topo, secção longitudinal da artéria indicando o cronograma da aterogénese humana a partir da artéria normal (1) para ateroma que provoca manifestações clínicas por trombose ou estenose (5,6,7). No fundo, secções axiais da artéria durante as várias fases da evolução do ateroma. 1, Artéria normal. 2, Início da lesão arterosclerótica. 3, Evolução para o estado fibrolipídico. 4, Com a progressão da lesão pode haver degradação da cápsula fibrosa da placa arterosclerótica. 5, Se existirem rupturas no ponto de enfraquecimento, poder ocorrer uma redução crítica no fluxo sanguíneo, causando um enfarte agudo do miocárdio. 6, Quando o trombo é reabsorvido, a lesão fibrolipídica evolui, frequentemente, para uma placa calcificada causando estenose o que pode causar sintomas de angina do peito. 7, Em alguns casos, os centros lipídicos podem soltar-se causando fenómenos tromboembólicos a jusante da ruptura da placa. Adaptado de [13].

A aterosclerose é a causa mais frequente de doença das artérias coronárias, mas esta em si é raramente fatal [13]. Manifestações potencialmente letais da aterosclerose são precipitadas por trombose aguda, associada a placas vulneráveis (como podemos observar na figura 2.4). A ruptura de uma placa aterosclerótica expõe o seu interior lipídico, o que determina uma súbita e crítica redução no fluxo sanguíneo [13] (i.e. Enfarte Agudo do Miocárdio - EAM).

Consequências da Doença Oclusiva

A falta de circulação sanguínea impede a chegada de nutrientes e de oxigénio ao território arterial a jusante de uma oclusão. Na persistência do processo isquémico, parcelas progressivamente maiores do miocárdio começam a entrar em necrose (EAM). Esta isquemia determina a redução imediata e progressiva da contractabilidade do miocárdio.

O tratamento *standard*, desta fase aguda do EAM, que visa a reperfusão sanguínea do território afectado é a intervenção cardíaca percutânea (ICP) [14]. Esta pretende salvar as células sob risco que ainda não necrosaram. Como o processo é contínuo, quanto mais precoce a reperfusão, mais miocárdio pode potencialmente ser salvo no final do processo. Na figura 2.5, podem ser observados cortes histológicos do miocárdio em 3 situações: Miocárdio não isquémico, miocárdio em isquemia aguda e miocárdio cicatricial (não contráctil).

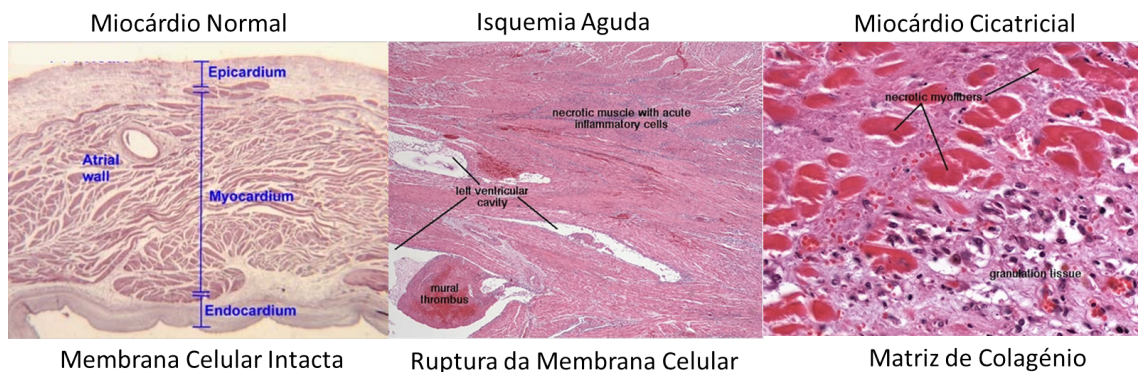


Fig. 2.5: Imagens histológicas do tecido celular miocárdico. Progressão da lesão, da esquerda para a direita, miocárdio normal, fase aguda e fase crónica do EAM. Fonte: Atlas of Atherosclerosis [15].

Na ausência de reperfusão da região afectada este processo isquémico é normalmente irreversível. Nesta fase, uma alteração na dinâmica da movimentação normal de iões, em especial potássio, cálcio e sódio, gera instabilidade eléctrica, podendo ocorrer arritmias, nomeadamente fibrilhação ventricular, causando morte súbita.

2.2.1 Enfarte Agudo do Miocárdio

A isquemia do miocárdio ocorre quando o fornecimento de oxigénio é menor do que as necessidades de um dado tecido do território do miocárdio em causa [9]. Se esta tiver magnitude e duração suficiente para não ser compensada pelas reservas orgânicas ocorre um enfarte agudo do miocárdio (EAM). Os EAM podem ser subdivididos em duas classes distintas, baseado nas alterações visualizadas no electrocardiograma (ECG): Caso exista uma oclusão total da coronária são denominados *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), sendo estes normalmente tratados com trombolítico e/ou intervenção cardíaca percutânea (ICP). Caso a oclusão do lúmen coronário seja parcial, então não é visível no ECG nenhuma elevação do segmento ST denominando-se *No ST-elevation Myocardial Infarction* (non-STEMI).

Durante a fase inicial de um episódio isquémico o coração procura compensar o desequilíbrio diminuindo a função contráctil e concomitantemente, aumentando a glicólise (produção anaeróbica de energia). Com o decorrer do EAM começa a surgir

a necrose dos miócitos. Esta começa na camada subendocárdica e com o decorrer do tempo espalha-se como uma frente de onda - *Wavefront*, através do miocárdio [16], da camada subendocárdica para a camada subepicárdica, como podemos ver na figura 2.6. Anatomicamente a camada mais vulnerável é o subendocárdio, devido ao maior stress sistólico nesta camada, comparativamente com a camada mais epicárdica [9].

A extensão e localização da necrose depende do território da coronária ocluída e estabelece as fronteiras laterais (os segmentos do miocárdio afectados), sendo que a duração da isquemia determina a extensão da lesão desde a região subendocárdica à subepicárdica. Esta extensão desde a zona interna, junto à cavidade ventricular, em direcção à camada mais externa do músculo cardíaco é o que causa a *transmuralidade* do enfarte. A transmuralidade da lesão está altamente relacionada com a recuperação funcional. Se a extensão for menos de 25% do miocárdio, a função ventricular esquerda nessa região melhora em 2/3 dos pacientes [17]. Com uma transmuralidade maior que 75% a recuperação funcional é extremamente rara [18].

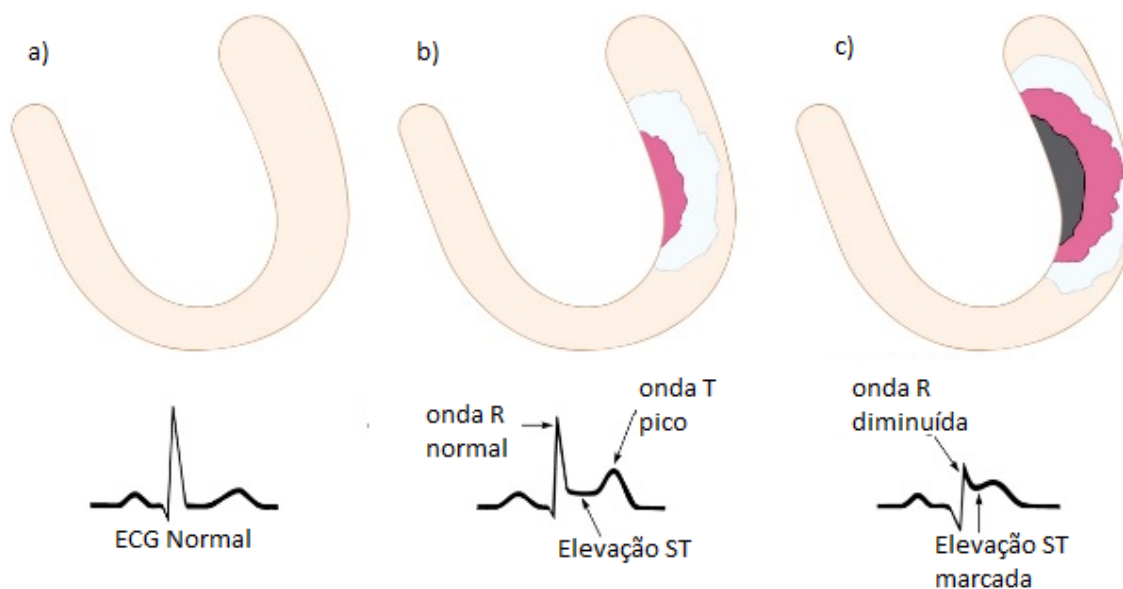


Fig. 2.6: (a) Miocárdio normal, prévio a oclusão coronária. (b) Estabelecimento de STEMI. Lesão subendocárdica e isquemia do miocárdio, sem necrose. (c) Isquemia e lesão extendendo-se à superfície epicárdica. Necrose da área subendocárdica mais severa. Fonte: [9].

A extensão de um EAM está directamente ligada à evolução deste e, portanto, é de primordial importância para o prognóstico do paciente [7]. A reperfusão precoce de uma artéria coronária afectada melhora o prognóstico de um paciente, uma vez que o miocárdio em risco pode ser salvo antes que ocorra uma transmuralidade do EAM [2]. No entanto, a recuperação de fluxo sanguíneo epicárdico não garante, por si só, a reperfusão a um nível microvascular nem, conseqüentemente, a recuperação funcional cardíaca [19].

2.2.2 Patofisiologia da Lesão Isquémica

No passado, era crença comum que um período de isquemia do miocárdio iria causar um dano irreversível do miocárdio ou necrose tecidular. No entanto, mais recentemente, foram descritas outras situações resultantes de uma hipoperfusão regional do miocárdio [9]. Assim, numa abordagem simplista, a lesão isquémica do miocárdio pode ser diferenciada em reversível e não reversível, tanto em fase aguda como na condição crónica, como especificado na tabela 2.1.

Tab. 2.1: Lesão Isquémica do Miocárdio.

	Reversível Viável	Irreversível Não Viável
EAM Agudo	Atordoado	Perda Integridade Celular
EAM Crónico	Hibernado	Necrose/ Cicatriz

Reversível, Agudo

A Isquemia aguda do miocárdio diminui rapidamente a função contráctil [2]. Esta disfunção pode persistir por várias horas após a isquemia. No caso de haver uma recuperação da função contráctil após reperfusão, este miocárdio é dito atordoado.

Reversível, Crónico

O miocárdio hibernado é caracterizado como miocárdio viável mas não funcional e causado por um fluxo sanguíneo diminuído. Apesar de ainda não se conhecerem os mecanismos exactos desta hibernação [20], a função contráctil desta região do miocárdio pode, potencialmente, ser recuperada com recurso a revascularização.

Desta forma tanto o miocárdio atordoado como o hibernado estão relacionados com uma depressão da função contráctil. No entanto, existe o potencial de reverter este miocárdio disfuncional. Contudo, deve ser ressaltada a diferença de, ao contrário do miocárdio atordoado, o miocárdio hibernado ser um estado crónico de hipocontractibilidade, consequente a um aporte de oxigénio insuficiente, que apenas pode recuperar a sua contractilidade com revascularização do território em causa [9, 21].

Irreversível, Agudo

A perda de integridade da membrana celular é o ponto crucial para a perda funcional daquela região do miocárdio, caracterizando-a como zona de enfarte irreversível. Como iremos abordar mais à frente, nestes miócitos necrosados, o espaço intracelular pode ser acedido por produtos de contraste extracelulares, (quer iodados, quer

Gadolíneo) resultando num realce dessa área. O edema intersticial adjacente aumenta ainda mais a distribuição de volume para o contraste naquela zona.

Pensa-se que ambos os mecanismos contribuem para o realce tardio presente em imagens de TC e RM [2].

Irreversível, Crónico

Se o fluxo sanguíneo não for restaurado, ocorrem danos irreversíveis ao miocárdio afectado. Após cerca de 6 meses, este miocárdio necrosado é substituído por tecido cicatricial, que é não contráctil e é substancialmente mais fino que o miocárdio saudável [6, 22].

A diferenciação entre miocárdio atordoado ou irreversivelmente danificado é o objectivo de todos os métodos de avaliação de viabilidade[23].

Na figura 2.7, pode ser comparada a recuperação funcional de diferentes miocárdios, afectados por lesão isquémica, após reperfusão.

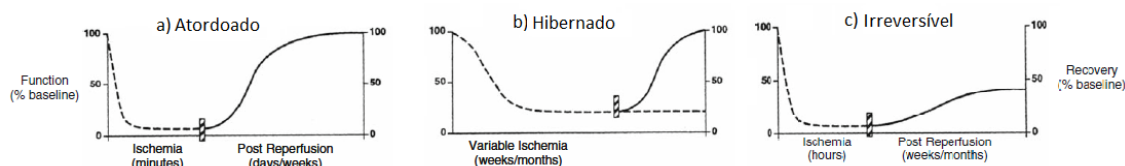


Fig. 2.7: Gráficos de recuperação da função cardíaca para diferentes miocárdios após reperfusão. a) Miocárdio atordoado; b) Miocárdio hibernado; c) Miocárdio não viável. Retirado de Handbook of Cardiac Anatomy [9].

2.2.3 Miocárdio em Risco

A distinção entre miocárdio atordoado e miocárdio irreversivelmente danificado tem sido uma preocupação relevante no cenário de um EAM [19]. Estudos demonstram que cerca de 40% da área de miocárdio em risco, após um EAM é território atordoado [6].

Num paciente com um EAM a Área em Risco (AER) consiste da área de perfusão do miocárdio que está directamente afectada por isquemia, devido à oclusão de uma artéria coronária [24]. A reperfusão pode interromper o processo de necrose e salvar a AER [25] Assim a AER define o miocárdio hipoperfundido pela oclusão coronária, resultando a equação 2.1 para o miocárdio salvo (MS):

$$MS = AER - TE. \quad (2.1)$$

A equação anterior representa uma medida da efectividade da terapia de reperfusão, com valor prognóstico [14].

A zona de miocárdio com a lesão irreversível (TE), corresponde à necrose e está rodeada por uma região de miocárdio que, com reperfusão do fluxo sanguíneo, pode potencialmente ser salva (AER), sendo esta associada a edema causado pelo consequente aumento da osmolaridade intracelular. Dependendo do tempo total de isquemia do miocárdio reperfundido, maior ou menor área do miocárdio pode recuperar.

Patofisiologia da Área em Risco

A isquemia aguda leva a uma multitude de alterações metabólicas com consequências imediatas inicialmente reversíveis e que se vão tornando irreversíveis com o passar do tempo. Após minutos do seu início há uma alteração das macromoléculas intracelulares, causada pelo déficit no aporte de oxigénio e metabólitos. Esta leva a um aumento da quantidade de água no estado livre, que juntamente com uma alteração na troca de iões, causa um incremento da água intracelular. Segue-se uma perda da integridade da membrana endotelial, resultando num aumento de fluxo de água na área em risco (AER) [24]. Este edema não é apenas um componente essencial da resposta patofisiológica, mas também pode ter implicações fulcrais para o miocárdio reperfundido, indicando disfunção ventricular esquerda e extensão tecidual da lesão.

Impacto Clínico da AER

Quando um miocárdio em risco é recuperado, existe recuperação funcional, que é benéfica para o paciente em termos de qualidade de vida e longevidade [7]. Assim, a presença e extensão do miocárdio salvo indica o sucesso e a relevância da revascularização em fase aguda. Por exemplo em pacientes com enfarte agudo do miocárdio (EAM) submetidos a trombólise sem sucesso, a determinação da área em risco pode ser útil para guiar a terapia subsequente [24].

A medição do miocárdio salvo pode oferecer tremendo potencial para o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos que podem reduzir os danos de reperfusão aumentando assim o miocárdio salvo no cenário de EAM [24].

A identificação da área de miocárdio afectado é essencial na decisão de revascularização [26] e o prognóstico do paciente é melhor, mesmo sem eventual revascularização, quando o miocárdio atordoado é identificado em ventrículos esquerdos disfuncionais em cenários de pós-enfarte [22]. Estudos demonstram ainda que a revascularização, de segmentos do miocárdio viáveis melhoram a recuperação funcional [27, 28].

Apesar da revascularização aguda ser realizada de forma rotineira, marcadores indicando o seu sucesso são escassos e controversos. Devido à natureza dinâmica da

revascularização de um paciente com EAM é um desafio relacionar dados clínicos e factores periprocedimento ao prognóstico. Assim o impacto clínico de avaliar a AER e a viabilidade do miocárdio pode ser enorme quer na adequação das terapias de revascularização, quer na optimização das terapêuticas médicas, ressincronizações ventriculares e implantação de desfibriladores.

Existem modalidades de imagem cardíaca que podem auxiliar na avaliação do miocárdio e das consequências da isquemia. Como tal estas são de particular relevo, no ambiente clínico actual, para a adequada gestão do paciente com enfarte agudo do miocárdio.

Imagiologia Cardíaca

Don't tell me the moon is shining; show me the glint of light on broken glass.

- Chekhov, Anton

3.1 Orientação Anatômica

Um dos princípios fundamentais do estudo da anatomia é o da descrição das estruturas baseadas na sua orientação universal, conhecida como “posição anatômica”. Esta começa por descrever o sujeito voltado para o observador, divididindo-o posteriormente em 3 planos ortogonais, como se pode ver na figura 3.1.

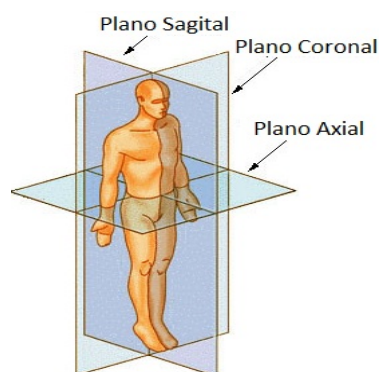


Fig. 3.1: Ilustração demonstrando a posição anatômica: Planos ortogonais dividem o indivíduo em 2 porções nos cortes sagital, coronal e axial. Fonte:Wikicommons, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_anatomy_planes.svg

Cada plano divide o corpo ou uma estrutura deste (como seria o caso do coração) em duas porções diferentes. Estes planos são o sagital, que divide o corpo em hemisfério direito e esquerdo, o coronal que divide o corpo em zona anterior e posterior e o plano transversal, ou axial, que divide o corpo em porção inferior e superior.

3.1.1 Eixos Cardíacos

O uso da posição anatómica tem sido extensamente usada para descrever a orientação de estruturas no corpo humano. Modalidades baseadas em tomografia, como TC e RM, tradicionalmente orientam a anatomia usando planos transeccionais ao eixo longo do corpo (cortes axiais) [29]. No entanto, as descrições da anatomia cardíaca não seguem esta convenção delineada, mas antes uma orientação baseada em cortes ortogonais cardíacos e não ortogonalmente ao corpo humano [9].

Nas modalidades de imagem cardíaca, orienta-se a visualização cardíaca em função de um eixo que atravessa o ventrículo esquerdo desde a válvula mitral até ao ápex cardíaco - eixo longo. Esta abordagem permite manter a integridade das câmaras cardíacas na imagem, bem como da distribuição do fluxo arterial de sangue ao miocárdio, facilitando a sua análise [30, 31].

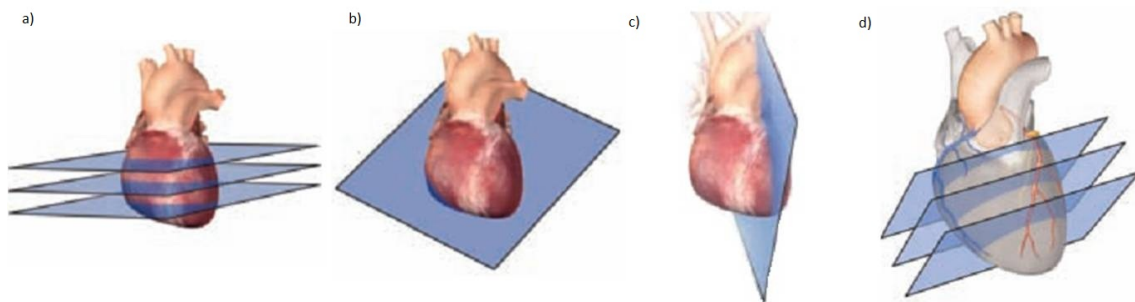


Fig. 3.2: Alinhamento pelos eixos cardíacos: (a) Planos axiais; (b) Plano de 4 câmaras ; (c) Plano de 2 câmaras; (d) Planos de eixo curto. Adaptado de Mayo Clinic Guide to Cardiac Magnetic Resonance Imaging [32].

As recomendações para visualização nas modalidades de imagem cardíaca indicam que se deve orientar a imagem partindo do eixo longo do ventrículo esquerdo e visualizá-la em planos paralelos ou orientados 90° relativamente a este [29]. Podemos referir 3 planos principais para o estudo das imagens cardíacas (representados na figura 3.2) gerados por modalidades como TC ou RM, entre outras. O plano de 4 câmaras secciona a aurícula esquerda, aurícula direita, ventrículo esquerdo e ventrículo direito. O plano de 2 câmaras é obtido a a partir do eixo longo que atravessa o meio da válvula mitral e o ápex. A nomenclatura destes dois planos provém do número de câmaras cardíacas (aurículas e ventrículos) visualizados em cada um deles.

O eixo curto é obtido através do plano perpendicular ao 4 câmaras e ao 2 câmaras, demonstrando, na imagem resultante, os dois ventrículos cardíacos.

3.1.2 Segmentos Cardíacos

O miocárdio do ventrículo esquerdo pode ser dividido em diversos segmentos. Primariamente pode ser dividido em terço basal, medial e apical do ventrículo esquerdo,

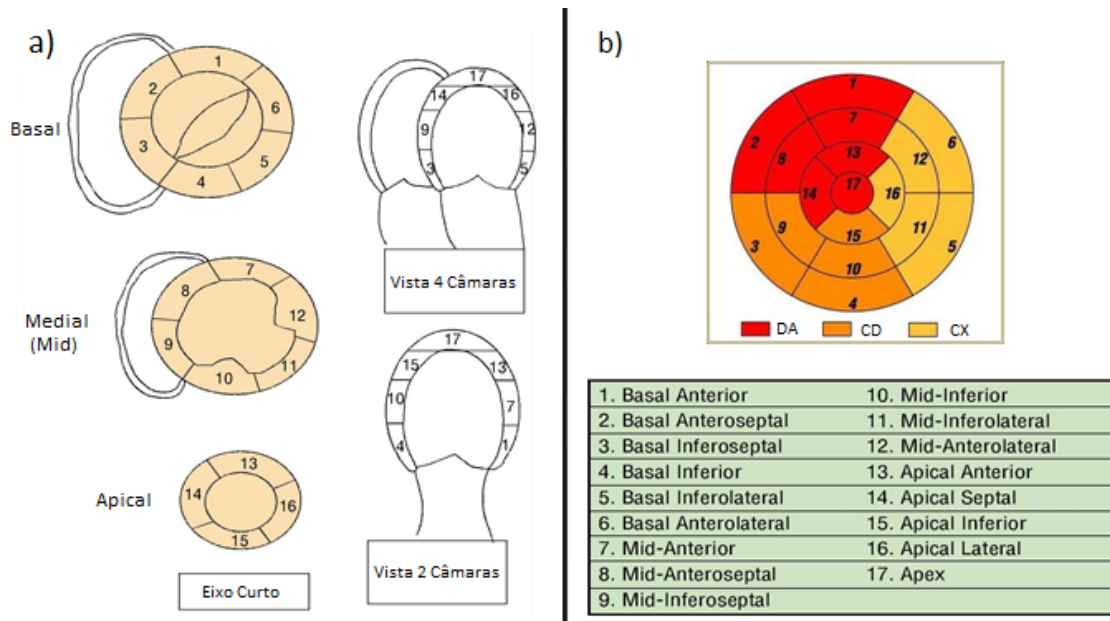


Fig. 3.3: Recomendação da AHA para atribuição dos segmentos cardíacos. (a) Esquema do ventrículo esquerdo nos eixos curto basal, medial e apical e nos eixos longos, horizontal e vertical, demonstrando a correcta relação dos segmentos. (b) Representação por *bullseye* da localização dos segmentos no VE. Fonte: [29].

correspondendo a uma distribuição de 35%, 35% e 30% respectivamente, segundo a AHA [29]. Esta recomenda adicionalmente um modelo de 17 segmentos para a avaliação do miocárdio e cavidade ventricular.

Para a análise regional, o ventrículo esquerdo deve ser dividido em 3 terços perpendiculares ao eixo longo cardíaco. O terço basal deve incluir a área compreendida entre o anel da válvula mitral e a ponta dos músculos papilares em fim de diástole. O terço medial deve incluir toda a região que integra os músculos papilares. E, finalmente, os eixos curtos apicais devem englobar toda a restante área após os músculos papilares até ao terminus da cavidade ventricular esquerda. O verdadeiro ápex ou ponta apical é a área de miocárdio para além da cavidade ventricular (correspondente ao segmento 17). Os restantes segmentos do miocárdio podem ser identificados tendo como referência o eixo longo ventricular e as localizações circunferenciais 360° nas vistas de eixo curto.

Usando o terço basal, médio ou apical podemos descrever a localização ao longo do eixo longo do ventrículo desde a base até ao ápex. Usando a localização circunferencial, o terço basal e médio devem ser divididos em 6 segmentos cada, com 60° cada um dos segmentos e, adicionalmente, o terço apical em 4 segmentos, como demonstrado na figura 3.3(a). A ligação da parede ventricular direita à cavidade ventricular esquerda pode ser usada para identificar o septo interventricular, de forma a diferenciar o septo da parede anterior e lateral e de forma a identificar o segmento inicial (1) no terço basal. Assim os nomes basal, médio e apical identificam a posição do miocárdio ao longo do eixo longo e as localizações circunferenciais po-

dem ser identificadas como anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral e anterolateral, começando no segmento inicial e rodando na direcção contrária aos ponteiros do relógio. Usando este sistema, o segmento 1 identifica a localização da parede anterior no terço basal. O septo, delineado pela ligação do ventrículo direito, é dividido em segmento septal anterior e septal inferior, 2 e 3 respectivamente. O segmento 4 é o basal inferior, o 5 o basal inferolateral e o 6 o basal anterolateral. Designações similares são atribuídas aos segmentos 7 a 12, a nível do terço médio. O ventrículo esquerdo estreita à medida que nos dirigimos ao ápex. Desta forma o terço apical divide-se unicamente em quatro segmentos. Assim, os segmentos 13 a 16 são por esta ordem o apical anterior, apical septal, apical inferior e apical lateral. A ponta apical de músculo miocárdico após o terminus da cavidade ventricular esquerda é definido como segmento 17, denominado ápex.

Uma representação gráfica comum usada para visualização de informação por segmentos é a representação por *bullseye*. Um *Bullseye* consiste de uma série de anéis concêntricos, em que os segmentos em cada anel são codificados com cores de acordo com os parâmetros calculados para os correspondentes segmentos do miocárdio [33]. Cada um dos anéis concêntricos representa informação de um dos terços do miocárdio. A zona apical é representada pelo anel mais interior e o anel mais externo o terço basal. Como todos os segmentos do miocárdio são representados numa única imagem o bullseye pode fornecer, simultaneamente, informação de todos os segmentos do miocárdio, nomeadamente espessura do miocárdio, contractibilidade ou informação sobre a transmuralidade como iremos ver à frente. Um exemplo de um bullseye pode ser visualizado na figura 3.3(b).

Territórios das Artérias Coronárias

Apesar de existir uma grande variabilidade na orientação coronária, e consequentemente na variação de irrigação de cada região do miocárdio por cada artéria, acredita-se ser apropriado atribuir segmentos específicos para cada território de cada artéria coronária [29]. Desta forma os segmentos 1, 2, 7, 8, 13, 14 e 17 são atribuídos à artéria DA, os segmentos 3, 4, 9, 10 e 15 à CD e os segmentos 5, 6, 11, 12 e 16 à CX. A figura 3.3 fornece uma visualização global da irrigação dos segmentos do miocárdio por artéria coronária.

3.1.3 Transmuralidade

Uma das questões fundamentais na avaliação do miocárdio isquémico é a transmuralidade do enfarte. Como referido anteriormente na secção 2.2, a transmuralidade da lesão está altamente relacionada com a recuperação funcional das áreas funcionalmente afectadas por um evento isquémico.

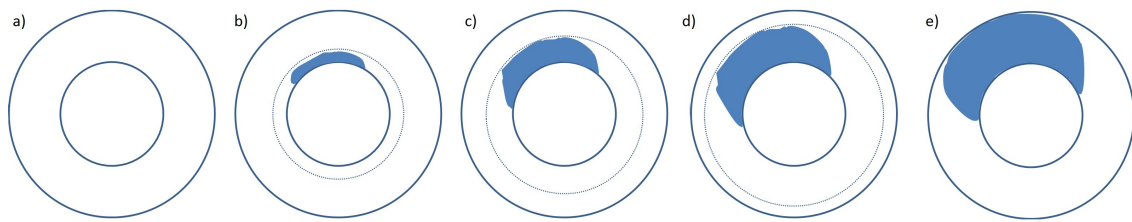


Fig. 3.4: Esquemas do ventrículo esquerdo em eixo curto, demonstrando a classificação da transmuralidade em 5 categorias consoante a sua extensão do endocárdio ao epicárdio. (a) Sem evidências de transmuralidade. (b) Transmuralidade 1%-24%. (c) Transmuralidade 25%-49%. (d) Transmuralidade 50%-74%. (e) Transmuralidade 75%-100% .

Algumas modalidades de imagiologia do miocárdio podem fornecer informação relevante neste aspecto. Normalmente a extensão da lesão é classificada, como demonstra a figura 3.4, em 5 categorias, da seguinte forma: (1) ausência de realce tardio; (2) menos de 24% do miocárdio afectado; (3) transmuralidade de 25 a 49%; (4) transmuralidade de 50 a 74%, (5) mais de 75% de transmuralidade. Esta informação pode ser disposta na forma de um *bullseye*, de forma a que temos acesso à informação da extensão da lesão isquémica de todo o miocárdio em simultâneo.

3.2 Imagiologia da Viabilidade do Miocárdio

A avaliação da viabilidade do miocárdio tem um papel importante na determinação dos pacientes que mais poderão beneficiar de revascularização, de forma a melhorar o seu prognóstico pós enfarte.

Actualmente existem várias modalidades de imagem que permitem a avaliação da viabilidade do miocárdio. Estas podem ser divididas em dois grupos: modalidades que dependem da determinação da função da membrana celular, um processo que ocorre inicialmente no miocárdio isquémico, e modalidades que se baseiam na função contráctil, um processo que ocorre mais tardiamente. As primeiras indicam uma baixa probabilidade de recuperação do miocárdio, após revascularização, se não houver viabilidade presente (elevada sensibilidade). As segundas indicam uma alta probabilidade de recuperação de função se existir viabilidade (alta especificidade) [34].

Seguidamente são apresentadas algumas modalidades de imagem médica que permitem a avaliação da viabilidade do miocárdio

3.2.1 Ressonância Magnética

A imagem por RM baseia-se no *momentum magnético* de prótons de Hidrogénio presentes no corpo humano. Ao serem colocados num campo magnético os prótons presentes na água e gordura alinham com o campo magnético principal [35]. Seguidamente são aplicados pulsos de radiofrequência que vão alterar o *momentum magnético* dos prótons. Após o cessar do pulso de radiofrequência, os prótons vão regressar à sua posição de equilíbrio, emitindo um sinal que pode ser detectado por antenas (*coils*). Prótons em diversos tecidos têm tempos de relaxação diferentes, ou seja, emitem um sinal diferente ao voltar ao seu estado não excitado. É esse alternar entre excitação e relaxação que permite atribuir o contraste na imagem formada [36].

O contraste entre estruturas pode ser alterado consoante as durações dos tempos de excitação/relaxação. Daí resultam imagens com diferentes ponderações T1, T2 e PD.

A partir destes princípios físicos essenciais, podem ser efectuadas diferentes sequências de aquisição de imagem, sobre as quais não nos vamos alongar, por não serem essenciais ao âmbito desta tese. Informação adicional sobre os tempos de relaxação e sequências de aquisição usadas em exames de RM pode ser consultada em [36].

Ressonância Magnética Cardíaca

Até recentemente, a SPECT por Tálcio e a PET eram as principais modalidades para a avaliação de viabilidade do miocárdio, no entanto, desenvolvimentos recentes na RM, levaram a que esta modalidade rapidamente ascendesse para primeiro plano na avaliação da viabilidade do miocárdio [37]. A RM é, actualmente, reconhecida como a modalidade *standard* usada em ambiente clínico.

Quando o componente extracelular do miocárdio está aumentado, devido a enfarte ou fibrose, o influxo e retenção de contraste (Gadólínio) pelo miocárdio aumenta. Tal pode ser visto por RM com imagens com ponderação em T1, como é o caso das imagens de realce tardio que são obtidas para este fim. As técnicas de imagem de realce tardio por RM mais usadas são sequências de aquisição com ponderação em T1 e inversão-recuperação [35]. Estas técnicas permitem a diferenciação entre a região de enfarte (em que o T1 está diminuído pela acumulação de Gadólínio) e o miocárdio saudável. A aquisição de imagem é feita no tempo de inversão-recuperação em que o miocárdio se encontra anulado (sem sinal) e durante a fase de diástole para minimizar artefactos de movimento. Um exemplo de uma sequência de aquisição para avaliação de realce tardio com resultado negativo e positivo pode ser visualizado nas figuras 3.5 e 3.6, respectivamente.

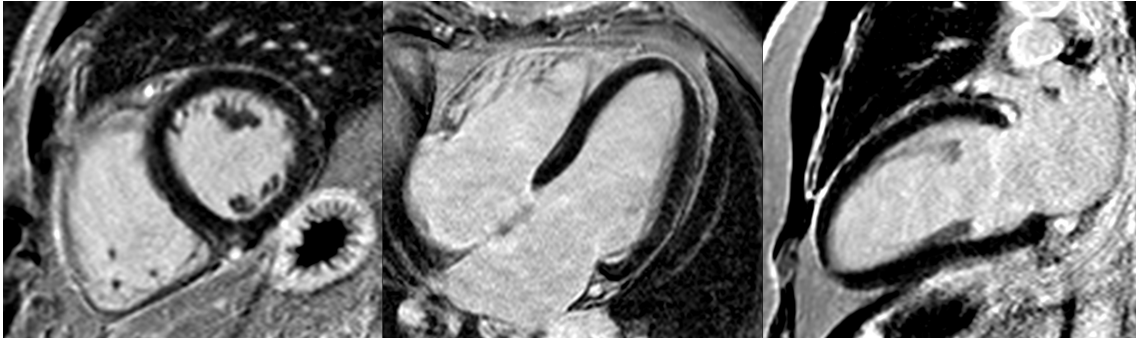


Fig. 3.5: Exemplo de imagem de aquisição para Realce Tardio - sequência PSIR (phase sensitive inversion recovery), nos 3 eixos cardíacos principais.

A presença e extensão de realce tardio do Gadolínio, detectada por RM, está relacionada com a ocorrência de eventos cardíacos, daí a sua importância a nível clínico actualmente. Este método de imagem é altamente atractivo devido à sua elevada resolução de contraste, ausência de radiação ionizante, e o seu já bem documentado sucesso na imagem de viabilidade [18].

Foi ainda demonstrado que a área de edema, detectada por RM, se correlaciona com a área em risco (AER). Segundo Friedrich et al. [38], a diferença entre o tecido necrótico e o edema correlaciona-se com a AER, avaliada por RM.

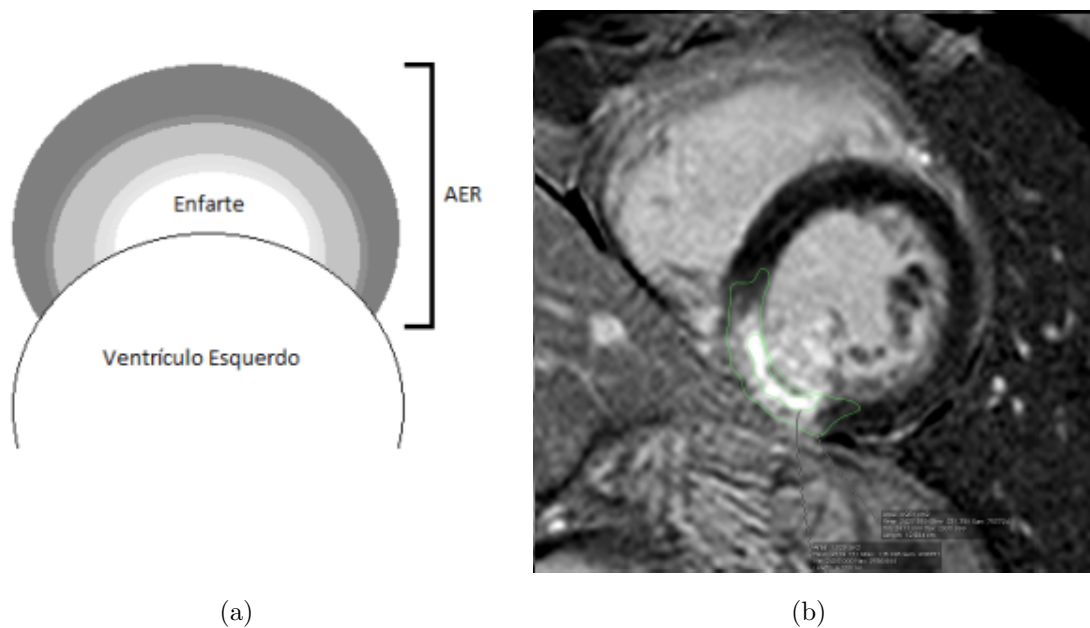


Fig. 3.6: (a) Esquematização da área em risco (AER). Zona necrótica (a branco), circundada por AER. (b) Visualização de realce do miocárdio em Workstation Osirix. Pode-se distinguir, entre região *White Zone* e *Gray Zone*.

Como se pode ver na figura 3.6, a zona necrótica central corresponde à *White Zone* e a zona adjacente, que tem potencial para recuperar, corresponde à *Gray Zone*, que por sua vez pode estar associada à área de edema causada pelo EAM.

3.2.2 Tomografia Computorizada

A TC baseia-se no princípio físico de que tecidos com diferentes composições atenuam a radiação X de formas distintas. Ao serem atravessados por raios X, tecidos ou produtos mais densos, como o osso ou contraste, absorvem mais radiação que tecidos menos densos, como o parênquima pulmonar. Assim, uma TC indica a energia e a quantidade dos fótons, registados pelos detectores após a radiação X atravessar os tecidos, e traduz as variações numa escala de cinzentos, produzindo uma imagem. Cada voxel, que é a unidade mínima constituinte da imagem, corresponde à média da absorção dos tecidos nessa zona, sendo expresso em unidades Hounsfield (HU). Tecidos mais densos obtêm níveis mais elevados de HU e na outra ponta do espectro, tecidos pouco atenuantes terão valores negativos de HU. A água tem valor zero [39], pois é usada como elemento de calibração da escala de HU.

Para exames com movimento cardíaco existem basicamente dois métodos de aquisição. O modo helicoidal envolve radiação contínua e simultaneamente movimento contínuo da mesa, durante os quais a matriz de detectores recebe a informação de múltiplas fatias contíguas do volume irradiado. A reconstrução dos dados da imagem depende do alinhamento dos dados da atenuação espacial recolhidos em simultâneo com o ECG registado (esta técnica é conhecida como *Gating* Cardíaco). Neste modo o sistema reconstrói, após a aquisição desta informação, apenas os dados da TC relativos a cada ponto temporal do ECG - tal é conhecido como reconstrução retrospectiva. Em contraste a aquisição axial envolve aquisição sequencial de vários cortes e subsequente avanço da mesa para a nova posição de aquisição, tempo durante o qual a emissão de radiação é interrompida. A informação dos dados do ciclo cardíaco em que devem ser recolhidas as imagens de TC é determinada previamente à aquisição propriamente dita. Este modo sequencial é conhecido como reconstrução prospectiva. A vantagem do modo retrospectivo é a flexibilidade inerente à possibilidade de reconstruir os dados em qualquer fase do ciclo cardíaco. A vantagem do modo prospectivo é a redução da radiação do exame, mas com a limitação da impossibilidade de reconstrução dos dados em fases do ciclo cardíaco não adquiridas [35].

Após a aquisição dos dados, as imagens são reconstruídas com o *field-of-view* (FOV), espessura de corte e filtro desejado. O filtro de reconstrução das imagens é um algoritmo matemático para ajuste da informação de um voxel com base na informação dos voxels adjacentes. Consoante a diferente aplicação destes, pode resultar numa imagem com maior detalhe e maior ruído (filtro agudo) ou menor detalhe e redução do ruído (filtro de suavização). Um exemplo de imagens de TC, orientadas pelos eixos cardíacos, pode ser visualizada na figura 3.7.

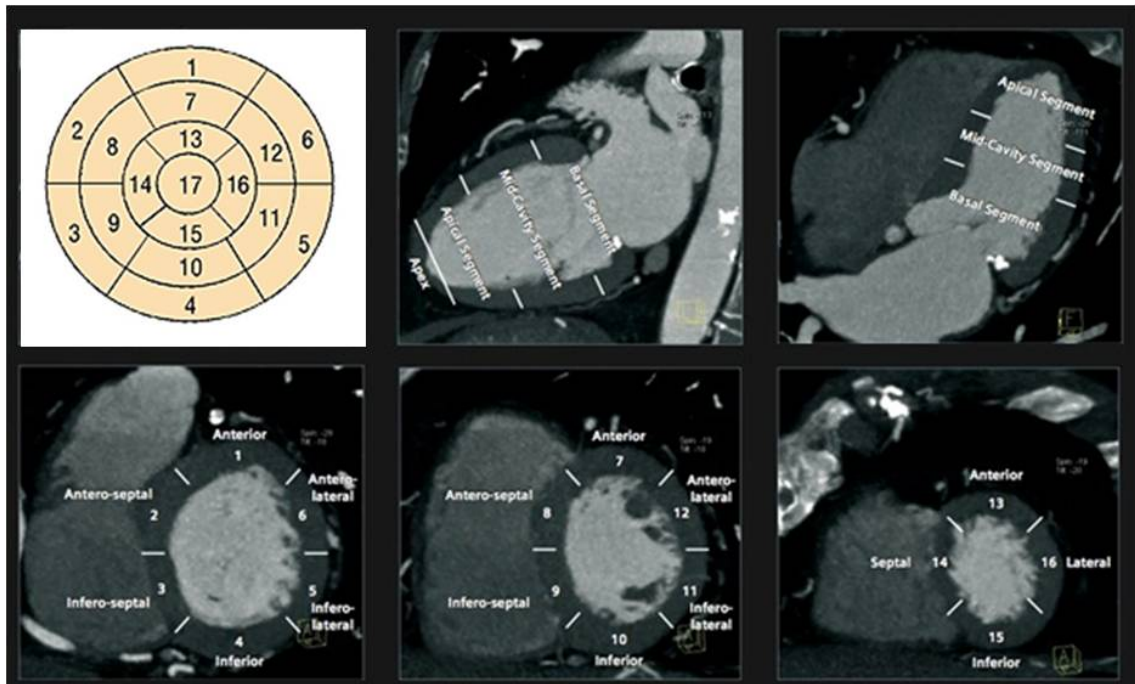


Fig. 3.7: Imagem de TC orientada pelos eixos cardíacos e respectivas indicações dos segmentos cardíacos.

Tomografia Computorizada de Realce Tardio

Apesar de parecer um desenvolvimento recente, a TC precedeu a RM na avaliação da perfusão e viabilidade do miocárdio. As primeiras descrições do uso da TC para avaliação de EAM ocorrem na década de 1970 [40]. Já nesta fase ficou provado que em TC as áreas afectadas por isquemia aguda tinham tendência a conservar o contraste durante mais tempo [41]. No entanto, nessa época, o uso de imagem por TC nunca foi realmente aceite na prática clínica, por limitações relacionadas com resolução espacial, o que prejudicava a reformatação multiplanar adequada e com a resolução temporal, o que causava relevantes artefactos de movimento.

Na década de 1980, surgiram novos estudos, sobretudo com a introdução da tomografia por feixes de electrões (EBCT), que associavam áreas de diferente atenuação no miocárdio com regiões afectadas de EAM. No entanto, na altura em que apenas imagens sem sincronismo cardíaco (*não-gated*) estavam disponíveis, a qualidade das imagens foi considerada insuficiente para o uso clínico de rotina. Estas limitações iniciais iriam mais tarde ser ultrapassadas com a introdução da técnica de *Gating* Cardíaco, que permite a aquisição de imagem em sincronismo com a frequência cardíaca, melhorando assim a resolução temporal do exame [42].

Apesar destes relativos avanços até esta altura, as limitações desta técnica, assim como a introdução da RM cardíaca com a sua intrínseca elevada resolução de contraste, relegou a TC para o estudo de EAM para uma posição menos proeminente

durante duas décadas [43].

Muito recentemente têm sido desenvolvidos esforços para fazer da TC uma modalidade multifuncional para um estudo extenso da imagiologia do coração, que inclui a avaliação coronária, função global e regional ventricular, válvulas cardíacas e avaliação do miocárdio [44, 45, 46]. Nos últimos cinco anos vários grupos de investigadores têm demonstrado a eficácia do uso de TC na avaliação de EAM agudos e crónicos [47, 6, 48, 7].

Com a rápida disseminação da TC cardíaca, o papel da RM como técnica de imagiologia cardíaca não invasiva proeminente tem sido desafiada. Só recentemente a técnica de RT por TC cardíaca foi redescoberta [49].

Num curto período de tempo, vários estudos em animais [4, 5] e humanos [6, 7], avaliaram o potencial da TC RT em comparação com SPECT, MRI e coloração por 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (TTC)¹.

Subsequentemente o conhecimento das características imagiológicas do EAM tem sido progressivamente transposto para a imagem em TC. Um destes exemplos é a farmacocinética do contraste por Gadolínio ser muito similar à do contraste iodado. Assim, a TCRT demonstra padrões de realce similares e, conseqüentemente, também resultados idênticos ao RT em RM [50]. Um exemplo desta similaridade de padrões pode ser visualizada na figura 3.8.

No entanto, considere-se que, na TCRT, a resolução de contraste é inferior quando comparada com a RM [51]. Tal deve-se, entre outros factores, à capacidade da RM para otimizar o contraste para um dado cenário: por exemplo, ajustando especificamente o tempo de inversão para cada situação [52, 53].

Um estudo preliminar demonstrou que a opacificação por contraste transmural em exames de TC, realizados imediatamente após intervenção coronária percutânea (ICP) por EAM, se correlaciona com a não-viabilidade do miocárdio [6]. Após este, vários estudos mais recentes procuram utilizar esta técnica de “reciclagem” do contraste da ICP de forma a avaliar o tamanho da área de enfarte (TE), a transmuralidade ou a viabilidade do miocárdio no cenário de EAM [23, 54, 19].

Um estudo deste ano refere que o TE, detectado por TCRT, pode ser um preditor precoce para futuros eventos cardíacos e oferecer um valor prognóstico importante no doente pós enfarte [7].

No entanto, apesar de alguns estudos descreverem o uso da TC para a avaliação da viabilidade do miocárdio após EAM, a experiência clínica neste âmbito permanece limitada [48].

¹ TTC é um marcador bioquímico usado para diferenciar entre tecidos metabolicamente activos e necrose.

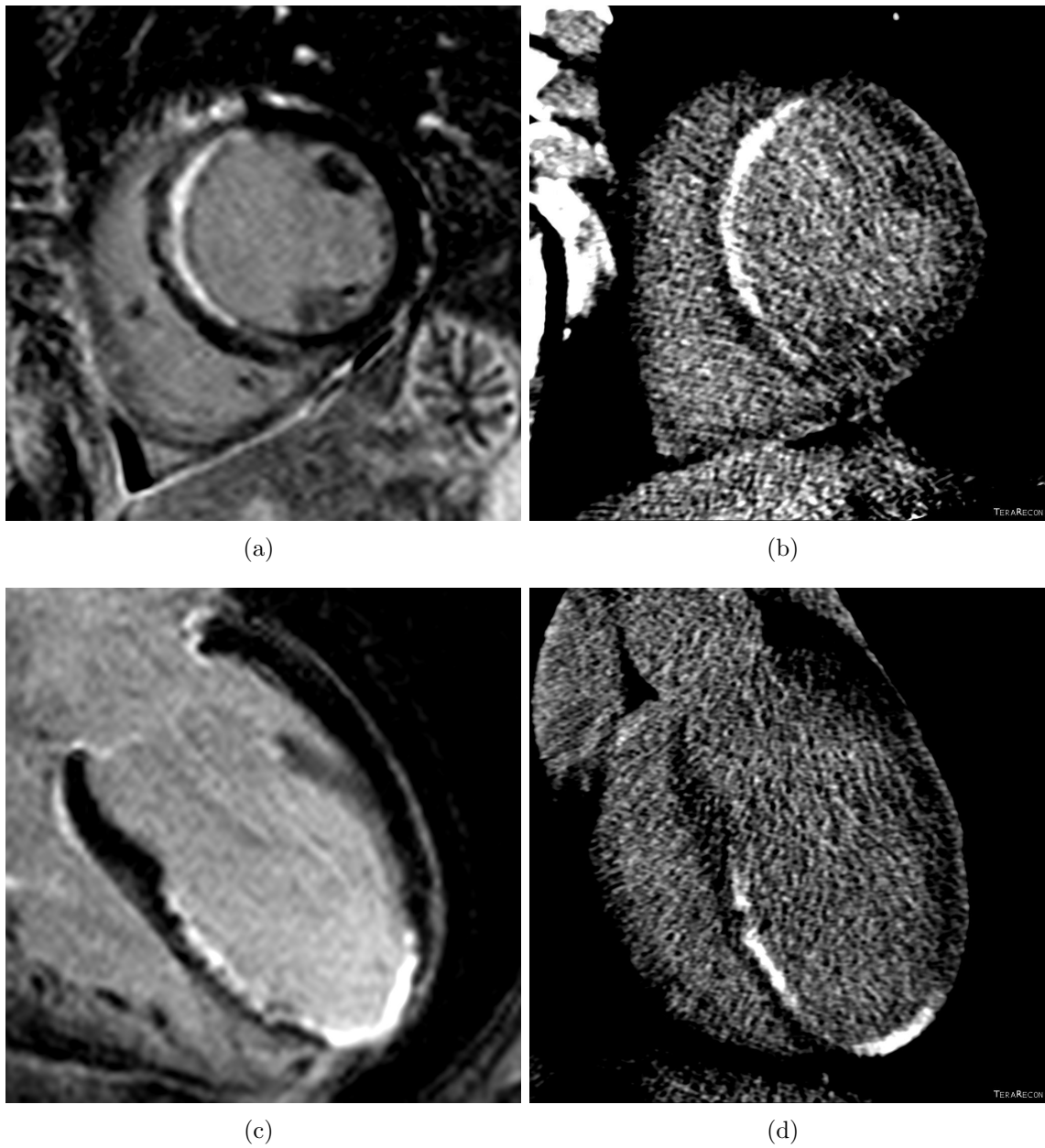


Fig. 3.8: a) e c) Eixo curto e eixo longo de RM cardíaca demonstram área de realce na parede septal (a branco) e miocárdio sem sinal (a negro). b) e d) Eixo curto e eixo longo de TCRT, revelam um padrão de lesão similar à RM.

Porquê a TCRT?

Como já abordado a RM é a modalidade preferencial para o estudo de viabilidade do miocárdio mas, paralelamente, a TC apresenta uma similaridade de padrões com esta modalidade, no que concerne a imagem de realce tardio do miocárdio. A RM revela algumas desvantagens logísticas quando comparada com a TC, nomeadamente, maiores custos, uma infraestrutura mais complexa, maiores tempos de aquisição, restrição na análise de pacientes com implantes electrónicos e dificuldade de monitorização de pacientes instáveis durante o exame [55, 54]. A TC possui ainda outras vantagens de carácter mais técnico face à RM. A sua reduzida espessura de corte e consequentemente maior resolução espacial permite a redução de efeitos de volume parcial, que são artefactos associados a todas as modalidades de imagem. Estes tornam-se particularmente proeminentes quando a espessura de corte excede o tamanho da estrutura de interesse, que resulta numa perda de informação causada pela representação das estruturas contidas no voxel em causa pela média dos valores que este engloba. A espessura de corte associada à TC é cerca de 10 vezes mais fina à usada num exame de avaliação de viabilidade por RM. Adicionalmente à menor susceptibilidade aos efeitos de volume parcial, a resolução espacial em TC é isotrópica, o que permite uma análise 3D das imagens e a reorientação da série original em qualquer projecção. Tal é particularmente útil na análise de viabilidade, em que a morfologia do enfarte pode variar substancialmente quando a orientação difere, ainda que ligeiramente, de um verdadeiro eixo curto. Por oposição, em RM, os eixos curtos devem ser efectuados durante a realização do exame, o que requer maior interacção e dependência do operador e aumenta o tempo de exame. A actual disseminação da TC no cenário de emergência pode trazer ainda benefícios adicionais no sentido de aumentar a rapidez de acesso, o que pode ser conveniente e financeiramente justificável [49]. Outra vantagem particular da TC no cenário de EAM é a possibilidade de poder “reciclar” o contraste injectado na ICP para contrastar o miocárdio, sem necessidade de contraste adicional [2]. A hiperatenuação do miocárdio ocorre muito rapidamente (5 minutos) [49] após a administração do contraste, o que permite a obtenção de imagens de TC imediatamente após a ICP.

3.2.3 Meios de Contraste para Realce Tardio

Em RM o meio de contraste usado é baseado em Gadolínio, ao passo que em TC se usam meios de contraste baseados em Iodo.

Em RM, a perda da integridade da membrana celular permite a entrada de Gadolínio nas células do miocárdio. Uma vez que 75% do volume total do miocárdio é intracelular, a penetração do Gadolínio nas células do miocárdio danificadas leva a uma elevada distribuição do contraste. A entrada e tempo lento de saída do

Gadolínio determinam a sua concentração em tecido não viável [19]. Quando o miócito é funcional, a membrana celular impede a entrada do Gadolínio, o que não acontece após necrose dos miócitos. Logo, a ausência de RT está relacionada com tecido do miocárdio viável [53]. O fenómeno descrito pode ser observado na figura 3.9.

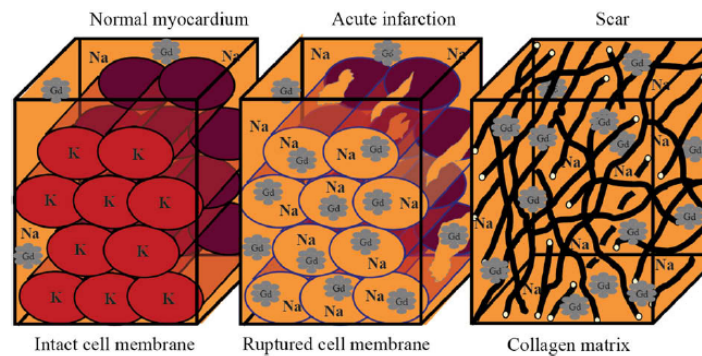


Fig. 3.9: Mecanismos de realce no cenário de EAM com Gadolínio em RM. Gd=Gadolínio, Na=Sódio, K=Potássio. Retirado de Mendonza et al. [56].

Meios de contraste baseados em Iodo, apesar de terem constituição molecular diferente, apresentam a mesma cinética farmacológica no cenário de EAM que o Gadolínio [6]. Mas, apesar da farmacocinética similar, o método pelo qual estes meios de contraste funcionam é substancialmente diferente. No que respeita à caracterização do tecido, em TC, o sinal é obtido com base nos valores de densidade dos tecidos, que são únicos e determinados pelas propriedades físicas do tecido, nomeadamente do miocárdio viável ou não viável, que resulta da atenuação directa do raio-x pelas moléculas de Iodo. Contrariamente, o realce em RM resulta das alterações induzidas pelo Gadolínio nos tempos de relaxação da água, sendo um método indirecto da distribuição do meio de contraste. Tal facto pode ter implicações na quantificação da área de enfarte por RM, uma vez que a lesão do miocárdio está acompanhada de edema intersticial, o que pode levar a sobrestimar o tamanho da lesão em RM [49].

3.2.4 Outras Modalidades de Imagem do Miocárdio

Existem ainda outras modalidades de imagem que permitem a avaliação do miocárdio. De seguida apresenta-se um breve *overview* das vantagens e desvantagens das restantes modalidades de avaliação da viabilidade do miocárdio.

Ecocardiografia

Na ecocardiografia a viabilidade é avaliada usando medidas da espessura do miocárdio e da reserva contráctil.

A ecocardiografia está presente na maioria dos centros clínicos e hospitalares, o seu custo é relativamente baixo e não usa radiação ionizante. No entanto tem baixa especificidade para detecção de recuperação de função pós revascularização e é altamente dependente do operador e da janela ecográfica [57].

Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT)

A SPECT-*Single Photon Emission Computed Tomography*, usa radioisótopos para determinar a viabilidade, baseando-se na recepção do radiomarcador pelo miocárdio determinada pela integridade da membrana celular.

A maior vantagem da SPECT reside na extensa experiência clínica já existente e na sua alta reproductibilidade. No entanto tem uma resolução espacial muito limitada, é altamente sensível a artefactos e o exame é muito demorado quando comparado com as outras modalidades [58, 34]. Além destes artefactos, existe ainda o acréscimo da radiação, a que o paciente está sujeito.

Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

A PET-*Positron Emission Tomography*, pode ser usada para avaliação de viabilidade pela medição da perfusão do miocárdio e do seu metabolismo. Esta técnica permite uma completa caracterização do miocárdio global, com uma intrínseca resolução espacial e temporal e uma robustez na correcção de artefactos [59]. No entanto é uma técnica com custos elevados e o seu uso não está disseminado, sendo a sua aplicação mais usada sobretudo na área da oncologia.

Processamento de Imagem do Miocárdio

We can only see a short distance ahead, but we can see plenty there that needs to be done.
- Turing, Alan

4.1 Algoritmos de Gestão do EAM

O algoritmo para o tratamento de um paciente em fase aguda de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) e o seu seguimento pode ser visualizado na figura 4.1. Todos os pacientes com STEMI devem ser rapidamente submetidos a avaliação para terapia de reperfusão e ter uma estratégia de terapia implementada rapidamente após contacto hospitalar [60]. Imediatamente à chegada do departamento de emergência, deve ser adoptada a terapêutica mais adequada, que pode englobar trombolíticos¹, intervenção cardíaca percutânea (ICP), cirurgia de *bypass* coronário ou uma combinação destas [14].

Após a fase da estratégia de reperfusão aguda, devem ser adoptadas medidas de prevenção secundária e o seguimento clínico de longo termo é essencial. Nesta fase é continuamente feita uma estratificação do risco cardiovascular e a terapêutica individual deve ser continuamente ajustada caso-a-caso. Para a gestão do paciente, as modalidades de imagem são essenciais, pois fornecem informação relevante ao clínico como extensão do enfarte ou a recuperabilidade de regiões do miocárdio após o evento agudo. É ainda primordial obter essa informação o mais rapidamente possível para otimizar o algoritmo individual de cada paciente, de forma a obter uma terapêutica mais eficaz. O algoritmo actual de gestão do paciente não engloba nenhuma modalidade de imagem para avaliação de viabilidade do miocárdio durante as primeiras horas de evolução do STEMI, papel que a TC poderia preencher pela sua inerente disseminação e facilidade de acesso em cenário de emergência.

¹ trombolíticos são fármacos usados para a dissolução de trombos sanguíneos.

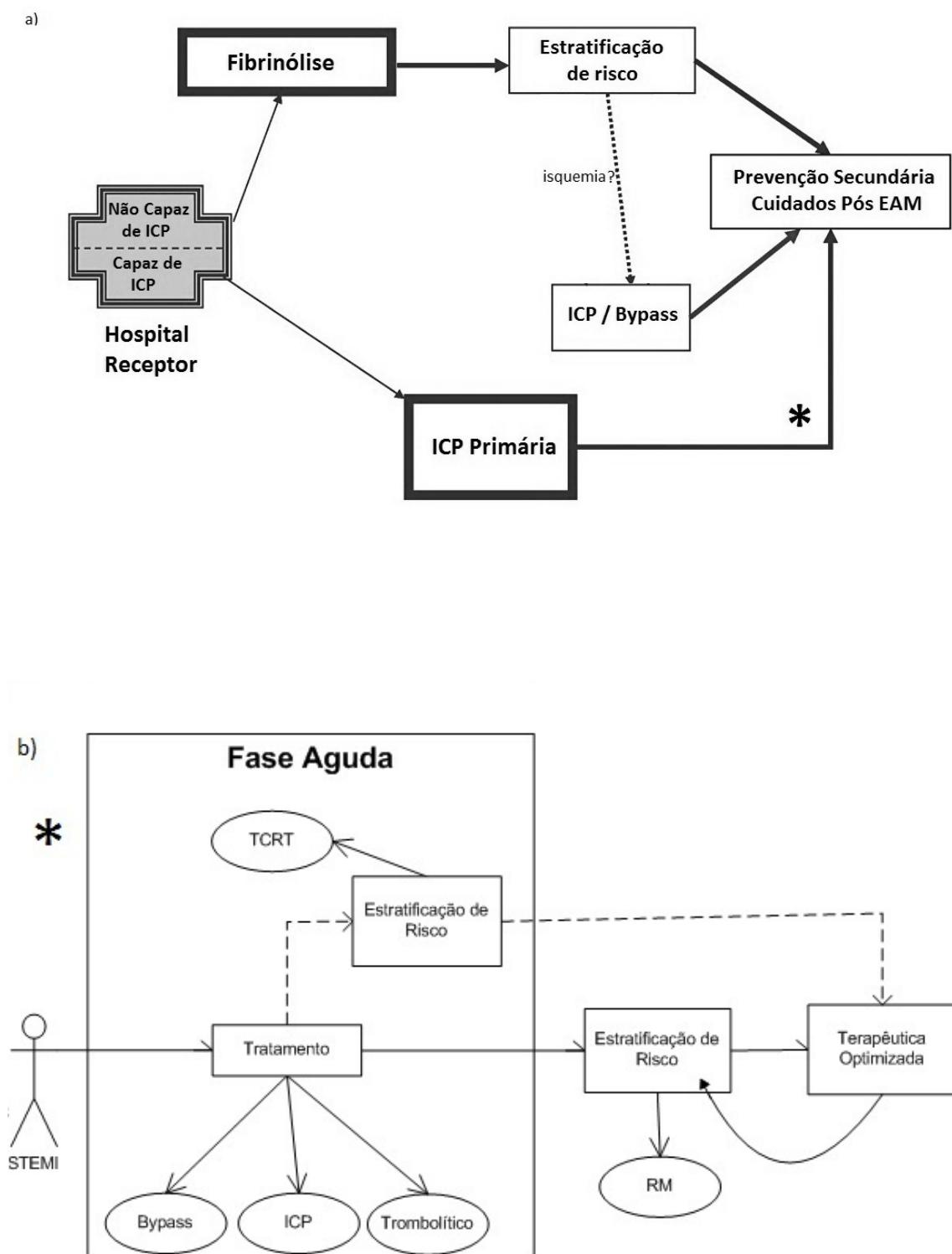


Fig. 4.1: Algoritmo para gestão do paciente com STEMI. Na figura (a) o algoritmo proposto pelas *Guidelines*. Na figura (b), o cenário proposto para este estudo, após a realização de ICP (*). Este inclui TC em fase aguda do STEMI (a tracejado), para auxílio da estratificação de risco do paciente. Fonte: Guidelines for the Management of Patients With STEMI [60].

Com o intuito de estudar a capacidade da TC na visualização do RT do miocárdio, associado à viabilidade do miocárdio pós enfarte, foi delineado o seguinte plano:

Aquando da entrada de um paciente com dor tóracaica no serviço de emergência e após o diagnóstico de STEMI, este foi referenciado para realizar ICP. Durante a ICP foram registados o volume de contraste injectado e tempo da última injeção de contraste.

Após o tratamento da lesão *culprit*² por ICP, o paciente foi transportado rapidamente para a TC de forma a adquirir as imagens do miocárdio na fase mais aguda possível do STEMI. As imagens resultantes foram arquivadas para posterior análise e o paciente transportado para a unidade coronária até restabelecimento. Durante esta fase de internamento o paciente poderia realizar RM ainda na fase aguda - RMa, de forma a correlacionar estes exames.

Posteriormente, de acordo com os protocolos do CHVNG, os pacientes realizam RM na fase crónica - RMc - para estadiamento da lesão do miocárdio.

A figura 4.2 representa o fluxograma do paciente, exames realizados e janela temporal entre estes.

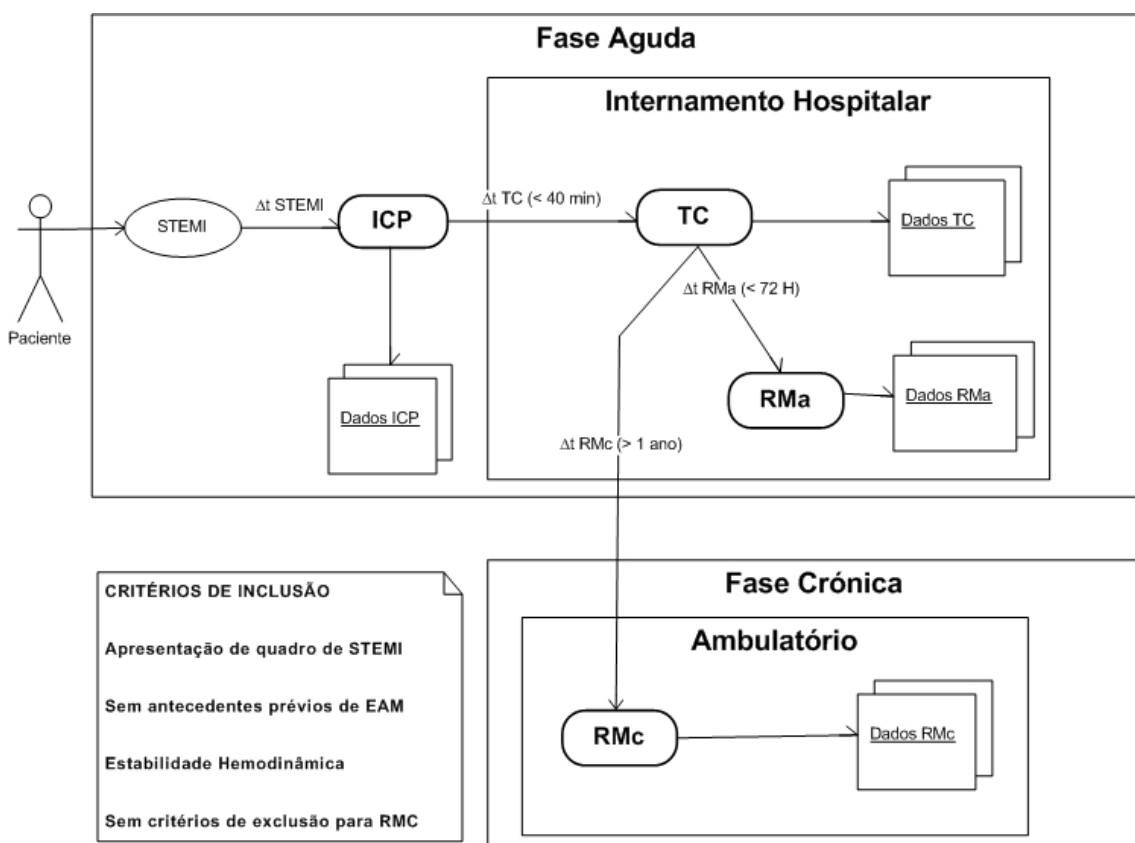


Fig. 4.2: Algoritmo do Estudo. Selecção do paciente, incluindo critérios de inclusão, e exames efectuados, bem como espaço temporal entre eles. Seta a tracejado indica possibilidade dos pacientes realizarem futuramente uma RMc adicionalmente à RMa.

² Lesão *culprit* é a lesão coronária responsável pelo STEMI.

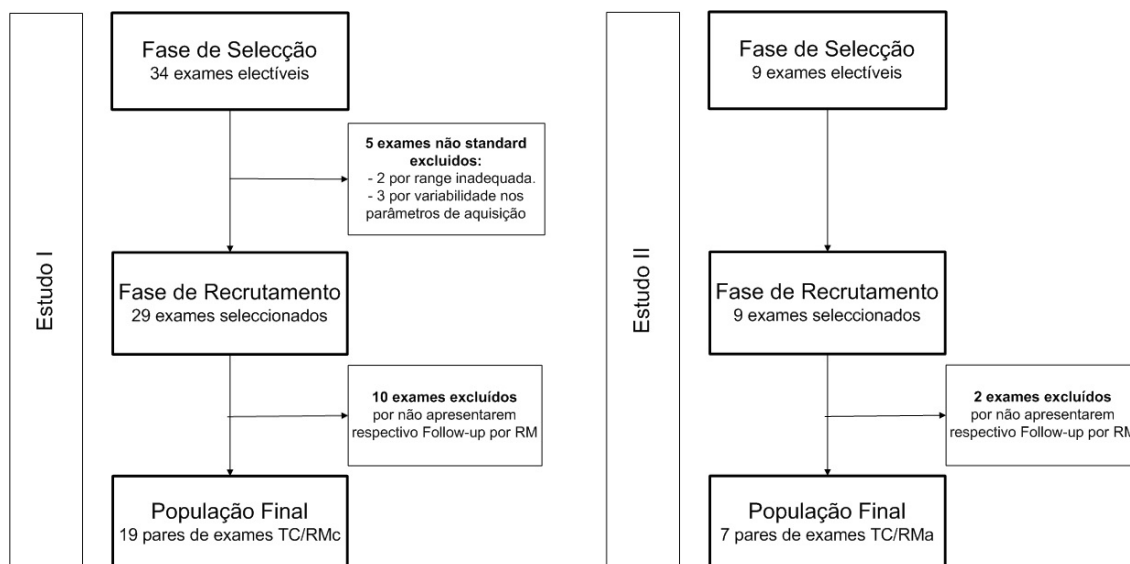


Fig. 4.3: Razões de exclusão: Populações finais dos estudos e razões de exclusão.

4.2 Organização do Estudo

Foram realizados dois estudos consecutivos (Estudo I e Estudo II). Os critérios de exclusão, para ambos, incluíram história prévia de revascularização, enfarte do miocárdio prévio ou qualquer contra-indicação para realização de exame de RM (p.e. pacemaker cardíaco).

O estudo I tinha como objectivo relacionar a TCRT com alterações a longo prazo, ou seja com a evolução das áreas captantes de contraste após STEMI, com controle por RM. Para tal foram prospectivamente estudados 34 pacientes consecutivamente referenciados para ICP primária no contexto de STEMI hemodinamicamente estáveis após o procedimento. O grupo I foi recolhido entre Junho de 2007 e Fevereiro de 2010, tendo como população final 19 pares de exame TCRT/RMc.

O estudo II tinha como objectivo validar a TCRT em fase aguda, face à RM. Para tal foram prospectivamente estudados 9 pacientes, consecutivamente referenciados para ICP primária no contexto de STEMI, hemodinamicamente estáveis após o procedimento. O grupo II foi recolhido entre Junho de 2011 e Março de 2012 e teve como população final de estudo um total de 7 pares de exame TCRT/RMa.

A figura 4.3 resume as razões de exclusão e a figura 4.4 a população de cada estudo.

4.2.1 Protocolos de Aquisição de Imagens

Foram recolhidos dados e imagens de todos os pacientes incluídos para análise nestes estudos. Os métodos e descrição dos protocolos usados são expostos em pormenor nas seguintes secções.

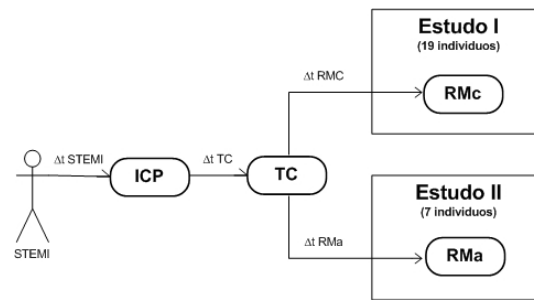


Fig. 4.4: Populações dos estudos. Estudo I (19 indivíduos) e Estudo II (7 indivíduos)

Intervenção Coronária Percutânea

A ICP foi realizada imediatamente após o diagnóstico de STEMI e assim que o paciente deu entrada no serviço de emergência do hospital. O tempo de início da dor até à primeira insuflação do balão de angioplastia foi de ($\Delta t_{STEMI} = 8 \pm 4$ horas) para o grupo I e de ($\Delta t_{STEMI} = 8 \pm 8$ horas), para o grupo II. Esta foi realizada de acordo com técnicas standard por cardiologistas experientes. O acesso vascular foi efectuado por uma abordagem femoral ou radial pela técnica de Seldinger com cateters 5 a 7 French. Durante esta fase foram registados os sintomas e sua duração, a lesão ou lesões *culprit*, o tempo de última injeção e o volume de contraste iodado usado (Ultravist, Iopromide 370 mg/mL, Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany), ($V_c = 205 \pm 71$ ml), para o grupo I e ($V_c = 170 \pm 41$ ml) para o grupo II.

Após a conclusão do procedimento, o paciente é transportado imediatamente para a sala de TC para aquisição das imagens. No CHVNG a TC encontra-se adjacente à sala de cateterismo o que permite a optimização do tempo entre a última injeção de contraste na ICP e o registo das imagens de TC. O valor de Δt_{TC} deve ser o mais reduzido possível de forma a conseguir reaproveitar o contraste usado na ICP. No CHVNG a sala de TC está adjacente à sala de cateterismo, o que permite a optimização destes tempos ($\Delta t_{TC} = 22 \pm 16$ minutos), para o grupo I e ($\Delta t_{TC} = 15 \pm 6$ minutos), para o grupo II. No entanto, estudos descrevem a permanência do contraste, após PCI, nas regiões afectadas do miocárdio até 40 minutos da última injeção de contraste na ICP [19, 54].

Tomografia Computorizada

Todas as imagens de TC foram adquiridas sem necessidade de re-injeção de contraste iodado, sendo reaproveitado o contraste previamente usado na ICP. Para obtenção dessas imagens foi usada uma TC de 64 cortes (Somaton Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany), recorrendo a *gating* cardíaco, que consiste no uso do traçado de ECG como sinal para a aquisição de imagens (como referido na secção 3.2.2). Tal técnica permite, para além de reduzir os artefactos provenientes do movimento, definir com algum rigor a fase do ciclo cardíaco

a que pertence cada uma das imagens. A corrente máxima na ampola foi aplicada na fase 65% do intervalo R-R, do ciclo cardíaco.

Após a aquisição do topograma de referência é demarcada a zona de aquisição, correspondente à região cardíaca. Os parâmetros de aquisição utilizados foram colimação de 0.6 mm, tempo de rotação de ampola de 330 ms, técnicas de redução da radiação de modulação de dose e protocolos de baixa dose com parametrizações da ampola de valores de corrente eléctrica na ordem dos 500 mAs e tensões de 80 kV. Imagens de RT pós EAM já foram previamente obtidas, com sucesso, em estudos realizados com parâmetros de baixa voltagem (80 kV) [6, 61, 62], reduzindo drasticamente a radiação associada ao exame, além de melhorar a visualização. Apesar do aumento do ruído associado à baixa voltagem, existe um inerente aumento do contraste que permite uma melhor diferenciação tecidual. A radiação efectiva para os exames foi de ($D_e = 1,96 \pm 0,93$ mSv), para o grupo I e de ($D_e = 1,38 \pm 0,24$ mSv), para o grupo II.

As imagens resultantes foram arquivadas em dez fases do ciclo cardíaco (percentagens incrementais de 10%, desde 5% a 95% entre picos R-R), em formato DICOM com matrix de 512 x 512, voxel isométrico de 0,6 mm e pixel unsigned short (16 bit). Um caso recolhido segundo estes parâmetros pode ser observado na figura 4.5.

Ressonância Magnética Cardíaca

Todas as RM cardíacas foram adquiridas num equipamento de Ressonância Magnética 1.5T Siemens Symphony (Siemens, Erlangen, Germany), com uma antena de tórax de 6 canais e antenas de *gantry*. Todos os pacientes foram puncionados com um acesso venoso antecubital 18-gauge para administração de Gadolínio. Decorridos mais de dez minutos após a última injeção do Gadolínio num volume total de 0.2 mmol/kg, e após a avaliação da perfusão do miocárdio, foram obtidas imagens do RT do miocárdio. Para tal foi usada uma sequência *phase sensitive*, com inversão recuperação, de forma a ajustar o tempo de inversão para obter o maior contraste entre miocárdio e RT, quando existente. Os mesmos parâmetros das sequências foram usados para todos os pacientes durante o curso deste estudo.

No estudo I (19 indivíduos), os pacientes realizaram RMc de controle, já habitualmente realizada no CHVNG, para avaliação de viabilidade, no espaço de tempo de ($\Delta t_{RMc} = 707 \pm 304$ dias) após a ICP. Para este grupo de pacientes, foi feito o diagnóstico e realizado o relatório do exame, incluindo avaliação da transmuralidade da lesão e os dados foram guardados para posterior análise.

No estudo II (7 indivíduos), os pacientes realizaram RMa ainda durante internamento hospitalar, ($\Delta t_{RMa} = 43 \pm 26$ horas), após a ICP. Segundo Fuernan et al. a área de miocárdio em risco após EAM mantém-se relativamente estável durante cerca de uma semana [25]. Logo para termos comparativos, com a TC após ICP,

o intervalo de tempo Δt_{RMa} deve ser inferior a esse prazo, o que se verificou. As imagens resultantes do Estudo II foram anonimizadas e enviadas para os Cleveland University Hospitals (CUH), para posterior análise. Nos CUH foram delineados manualmente os contornos do endocárdio e epicárdio em todas as imagens usando um software validado para o efeito (CAAS MRV³ 3.4, Pie Medical Imaging B.V., the Netherlands 2011). As imagens de realce tardio da RMa foram usadas para quantificar a extensão do enfarte e sua heterogeneidade. Um *threshold* de 35% do sinal de intensidade máxima foi escolhido para definir realce tardio de forma a caracterizar a heterogeneidade desta região foi definida uma área de enfarte central *white zone* (Wz) e uma região circundante *gray zone* (Gz). A Wz foi definida como miocárdio com intensidade de sinal superior a 50% do valor máximo e Gz a região miocárdica com intensidade de sinal entre 35% e 50% [3]. A partir desta análise foram fornecidos para este estudo vários parâmetros, entre eles os valores de transmuralidade para cada um dos segmentos e os valores de volume total do miocárdio, de volume de RT, de volume da Gz e da Wz.

4.3 Métodos de Quantificação de Volume de RT

Os exames de TC utilizados foram adquiridos recorrendo a sincronismo cardíaco (a descrição de do método de aquisição com sincronismo cardíaco pode ser consultado na secção 3.2.2).

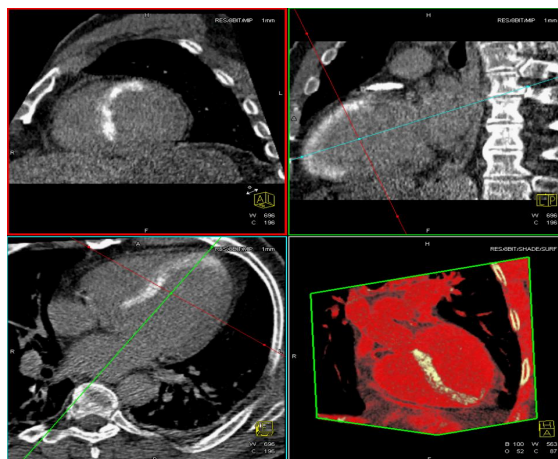


Fig. 4.5: Imagem em workstation Terarecon (San Mateo CA) demonstra região de realce na região anterior e septal do miocárdio, correspondente a acumulação de contraste.

De forma a reduzir a radiação, a corrente na ampola foi mantida a um mínimo excepto durante a fase de 65%. Esta fase corresponde à diástole, onde os ventrículos

³ CAAS MRV: Cardiovascular Angiography Analysis System - Magnetic Resonance Ventricular Analysis.

enchem, passivamente, com sangue. Este é o período em que o coração está mais estático, resultando numa imagem com menor ruído e menos artefactos de movimento, o que permite uma melhor definição do miocárdio. Por estas razões, a percentagem de 65% do intervalo R-R cardíaco foi a fase escolhida para a análise das imagens de TC usadas neste trabalho.

Uma primeira visualização das imagens de TC, com software inespecífico disponível no CHVNG, demonstra claramente a acumulação de contraste, usado na intervenção cardíaca percutânea (ICP), nas regiões do miocárdio afectadas pelo EAM. Um exemplo de um padrão de distribuição de realce tardio no miocárdio afectado, em TC, pode ser visualizado na figura 4.5.

4.3.1 Quantificação Manual de RT

A primeira abordagem às imagens de TCRT foi obter um método que permitisse quantificar o volume de miocárdio hiperatenuado. Assim o primeiro método de quantificação foi realizado num dos pacotes de software fornecidos comercialmente pela Siemens, Siemens Circulation Workstation Volume Package (Erlangen, Germany), disponíveis no CHVNG. Para a obtenção dos resultados por este meio, foi necessário a delineação, por um perito, do miocárdio de interesse e a definição dos valores dos vóxeis que deveriam ser englobados na quantificação, como exemplifica a imagem 4.6.

A visualização do exame é feita em cortes ortogonais sagital, coronal e axial, como ilustrado na figura 4.6(a),(b) e (c), respectivamente. Começando no corte mais superior disponível, percorrem-se as imagens sequencialmente até se encontrar o primeiro corte axial que se considere ter realce tardio. Nessa imagem, de TC, a área considerada afectada deve ser delineada, na totalidade, de forma manual (figura 4.6(c)). Este processo é repetido em todos os cortes axiais subsequentes que se considerem afectados. Após a correcta delineação de todo o volume de interesse, devem ser escolhidos os vóxeis de interesse definindo um valor de HU *lower*, como se vê na figura 4.6(e), considerado *threshold* inferior. Após este processo, o software indica a estatística resultante (figura 4.6(d)) e os resultados são guardados em disco.

Uma revisão da literatura dos trabalhos publicados nesta área até ao momento revela que, como podemos ver na tabela 4.1, todos os artigos publicados sobre a detecção de RT do miocárdio por TC, em fase aguda do enfarte, são posteriores ao ano de 2005.

¹ Define Wz e Gz como um e dois desvios padrões do miocárdio remoto, respectivamente.

² Define o TE como um desvio padrão do miocárdio remoto.

³ Define o TE como dois desvios padrões do miocárdio remoto.

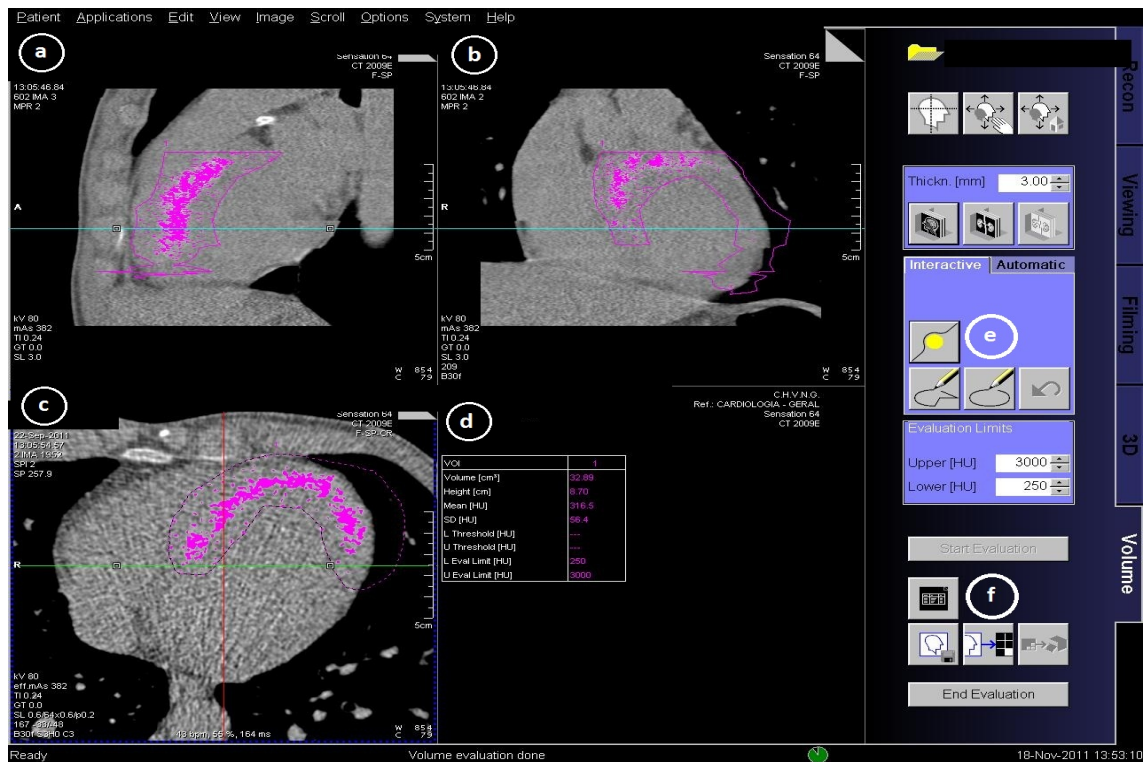


Fig. 4.6: Descrição passo-a-passo da delineação do miocárdio de interesse em *workstation* Siemens e correspondente resultado.

Tab. 4.1: Estudos Publicados sobre análise do RT por TC. População: número de indivíduos incluídos no estudo; Comp.: Modalidade usada como comparação à TCRT; Mr: HU do Miocárdio remoto; TE: HU da região considerada enfarte.

Autor (Ano) [Ref.]	População	Comp.	Mr (HU)	TE (HU)
Buecker et al.(2005)[4]	14 porcos	RM	n/a	n/a
Baks et al.(2006)[63]	10 porcos	RM	66±6	126±20
Lardo et al.(2006)[49]	10 cães	RM	134±11	261±57
Brodoefel et al.(2007)[5]	7 porcos	RM	62±14	92±13
Mahnken et al.(2007)[64]	8 porcos	RM	80±20	121±31
Schuleri et al.(2009)[48]	15 porcos	RM	n/a	n/a ¹
Chang et al.(2009)[65]	10 porcos	RM	106±20	180±30 ²
Mahnken et al.(2005)[47]	28 humanos	RM	75±11	108±16
Gerber et al.(2006)[66]	16 humanos	RM	97±11	131±16
Habis et al.(2007)[6]	36 humanos	Eco	n/a	n/a
Boussel et al.(2008)[54]	19 humanos	RM	71±20	197±81
Habis et al.(2008)[23]	26 humanos	RM	58±11	116±52
Granillo et al.(2009)[19]	30 humanos	Clínica	n/a	n/a
Sato et al.(2012)[7]	102 humanos	RM	76±12	189±38 ³

A análise permite concluir que aparenta haver uma extensa variação do valor médio de HU, definido como região de enfarte e como miocárdio normal.

A maioria dos artigos publicados nesta área baseiam-se na decisão do operador ou num valor fixo de HU para a delimitação do miocárdio afectado. Apenas três estudos: Schuleri et al [48], Chang et al. [65] e Sato et al. [7] apresentam um método menos operador dependente, baseado em valores de desvio padrão do miocárdio remoto para definir a área de enfarte. Existe ainda um estudo de 1999 de Kim et al., uma das primeiras descrições, num estudo animal, do uso de técnicas de realce tardio com Gadolínio em RM [37], onde se descreve a diferenciação de miocárdio normal, com oclusão transitória do fluxo e oclusão crónica. Para tal utiliza-se, de forma intuitiva, valores de um e dois desvios padrões do miocárdio remoto, para identificar as áreas consideradas *white zone* e *gray zone*.

Assim para definição do *threshold*, que define RT, estes três autores [48, 65, 7] defendem que devem ser usados, como referência, valores de HU médio e desvio padrão do miocárdio normal.

4.3.2 Quantificação de RT por Crescimento de Região

O verdadeiro potencial da TC, está apenas agora a ser revelado e avanços adicionais são essenciais, no que concerne à optimização dos parâmetros, mas também melhores ferramentas e abordagens de software que permitam uma melhor compreensão da extensa quantidade de dados gerados, que actualmente começa a ser disponibilizada. Estes avanços tecnológicos requerem a extracção de novos dados dos exames e, como tal, exige o desenvolvimento de novos métodos de segmentação e análise das imagens médicas [44].

O método de *region growing* (crescimento de região) é um método usado para processamento de imagem médica [67]. Este requer um *seed point* (semente) como *input* (entrada) em conjunto com a imagem. A semente marca o objecto a segmentar, como referência de conectividade. As regiões são iterativamente incrementadas por comparação e alocação de vóxeis vizinhos às regiões. Adicionalmente a semente pode funcionar também como referência de intensidade ou podem ser definidos valores de HU que funcionam como *threshold*.

O método usado para a quantificação de volume de RT presente nas imagens foi um algoritmo em C++ desenvolvido com ITK [68] que permitisse, através da selecção de uma semente colocada estrategicamente na zona correspondente ao realce tardio e, após seleccionado um valor de *threshold* mínimo, efectuar um crescimento de região a partir desse ponto inicial, que seleccionaria todos os vóxeis conectados - Algoritmo de Crescimento de Região, ilustrado na figura 4.7. Inicialmente foi aplicado um filtro de suavização às imagens, de forma a minimizar o ruído e melhorar os resultados do

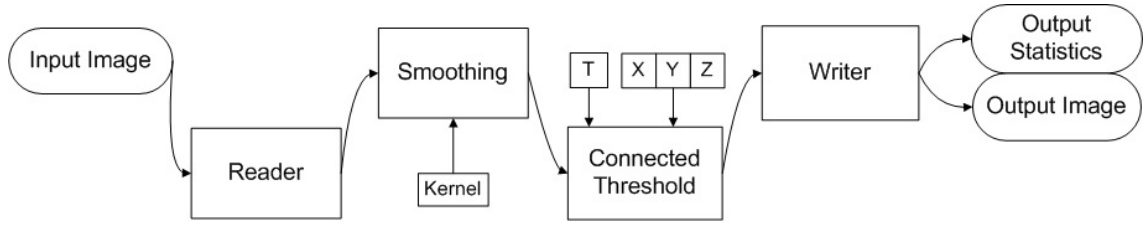


Fig. 4.7: *Pipeline* do algoritmo implementado, para quantificação do volume de RT baseado em crescimento de região.

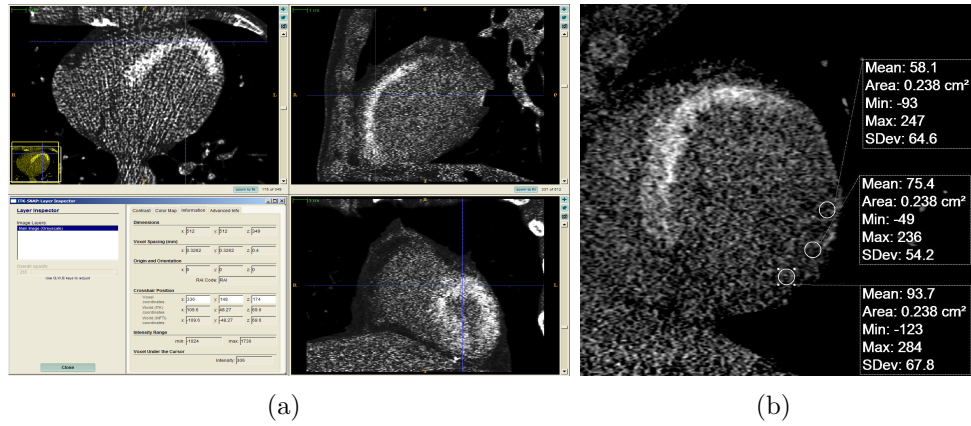


Fig. 4.8: a) Determinação da semente de origem para crescimento de região. b) Seleção de ROI no miocárdio remoto.

algoritmo de crescimento de região.

Na determinação do ponto de semente recorreu-se ao ITK-SNAP [69] para determinação das coordenadas (X, Y, Z), nas imagens que iríamos posteriormente fornecer ao algoritmo (figura 4.8(a)). Para determinação do valor de *threshold* foi desenhado manualmente uma ROI no miocárdio remoto (figura 4.8(b)), de forma similar ao descrito em alguns estudos [65, 7], o que nos permite determinar o valor de média (\bar{H}_{Mr}) e desvio padrão (σ_{Mr}) do miocárdio normal.

$$T_{1\sigma} = \bar{H}_{Mr} + \sigma_{Mr} \quad (4.1)$$

$$T_{2\sigma} = \bar{H}_{Mr} + 2\sigma_{Mr} \quad (4.2)$$

A partir das equações, calculou-se o volume de realce tardio (V_{RT}) relativo aos dois *thresholds* ($T_{1\sigma}$ e $T_{2\sigma}$) e registou-se esse valor.

Dois exemplos do resultado de crescimento de região, obtidos em Paraview (Sandia Nat. Lab., Kitware Inc, Los Alamos)⁴, podem ser visualizados na figura 4.9.

⁴ Paraview e ITK-SNAP são programas open-source que permitem a visualização e manipulação de datasets de imagens

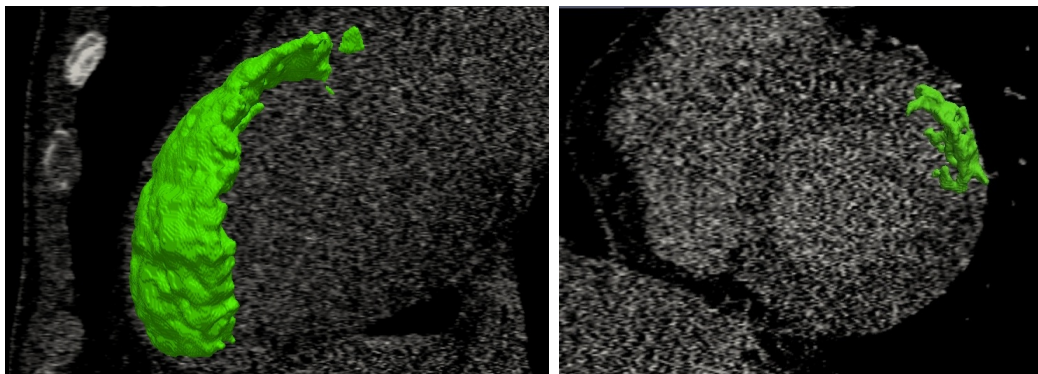


Fig. 4.9: Visualização de dois exemplos, recorrendo a técnicas de *volume rendering*, de segmentações de volumes de realce tardio, pelo método de crescimento de região apresentado nesta tese.

4.4 Segmentação do Miocárdio

A segmentação é um processo de partição de uma imagem digital. O objectivo da segmentação é simplificar a apresentação de uma imagem em algo com maior significado para facilitar a análise [67].

Apesar de existirem várias ferramentas de segmentação nas diversas *workstations* disponíveis no mercado, nenhuma delas se adequava às necessidades particulares da nossa análise nem, tão pouco, permitem a exportação dos resultados de segmentação ou a edição de segmentações prévias.

Para uma análise sistemática, decidimos que o primeiro passo teria de ser obter um método reproduzível e o menos dependente do operador possível, que permitisse, em série, a segmentação do nosso objecto de estudo - o Miocárdio.

Como tal, para a extracção do miocárdio, tendo em conta o tempo e recursos que tomariam a criação de uma ferramenta deste género de raíz, inoportáveis com o tempo útil deste trabalho. E assumindo, em última instância, que tal não seria o objectivo primordial, foi usado um software (*CardioAnalyser*) descrito em [70].

4.4.1 CardioAnalyser

Todos os casos de TC foram primariamente convertidos do formato DICOM para o formato NRRD, de forma a possibilitar a sua análise no *CardioAnalyser*. Seguidamente o processo descrito foi repetido individualmente para cada um dos exames.

Após a selecção do exame este é aberto no programa, sendo o primeiro passo o alinhamento das imagens segundo os eixos cardíacos. Este passo é vital pois é o que determina a orientação do ventrículo. Consequente cada corte de eixo curto é processado, sendo o número de cada corte e o ângulo calculado para cada voxel, o que determina o segmento a que pertence (ver figura 4.10) [70]. Como demonstra a figura 4.11, os eixos do ventrículo esquerdo são definidos de forma a indicar a

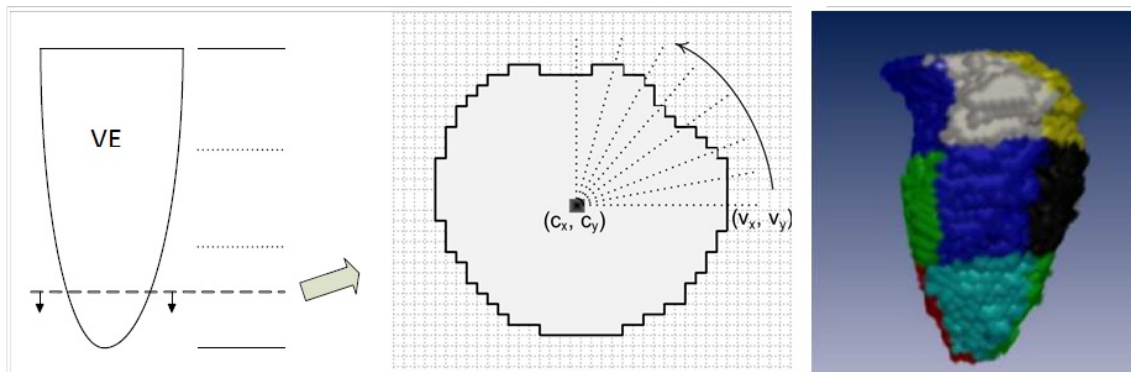


Fig. 4.10: Atribuição de cada voxel a um segmento do ventrículo esquerdo. Cada eixo curto é processado e o ângulo calculado para cada voxel, o que determina o segmento a que pertence. À direita a máscara do miocárdio com os 17 segmentos (vista parcial). Fonte: [70].

orientação adequada. É definido o eixo longo do ventrículo esquerdo (figura 4.11(a-c)), e os diversos planos de eixo curto (figura 4.11(d-f)) de forma perpendicular ao longo deste. Seguidamente, é definida a válvula mitral e o ápex de forma a indicar o início e fim do ventrículo esquerdo, respectivamente. A partir desta informação o sistema gera uma forma 3D ventrículo-mórfica que pode ser adaptada ao ventrículo em análise rodando e translacionando no espaço nas direcções (X, Y, Z) e aplicando um factor de multiplicação, permitindo a aproximação da forma ao ventrículo em análise (figura 4.11(g)). Aceitando a forma, esta gera uma sugestão de segmentação, a partir da qual se pode ajustar a fronteira entre o terminus do miocárdio e as estruturas adjacentes, correspondente ao epicárdio (figura 4.11(h)). Para tal recorre-se a uma ferramenta de edição na forma de uma esfera tridimensional, que pode ser usada em qualquer dos planos de visualização, de forma a excluir ou incluir vóxeis da segmentação. Após a aprovação do epicárdio é gerada nova segmentação, correspondente ao endocárdio, definindo um factor de escala a partir da segmentação prévia (figura 4.11(i)). De seguida o endocárdio pode ser refinado de forma a identificar a fronteira entre a cavidade ventricular e o início do miocárdio, recorrendo para tal à mesma esfera tridimensional (figura 4.11(j)).

Concluída a delimitação do endocárdio e epicárdio o sistema processa o resultado da segmentação, gerando quatro ficheiros NRRD. Um representa a imagem original, outro que inclui a região contida dentro do endocárdio e outro a região dentro do epicárdio. Efectuando uma subtracção entre estes dois últimos, obtêm-se uma segmentação do miocárdio da imagem denominada Máscara do Miocárdio. Esta última contém a informação relativa aos segmentos, obtida dividindo o miocárdio em 3 partes ao longo do eixo longo (basal, medial e apical) e de seguida dividindo cada uma delas em seis, seis e quatro segmentos angulares respectivamente [71].

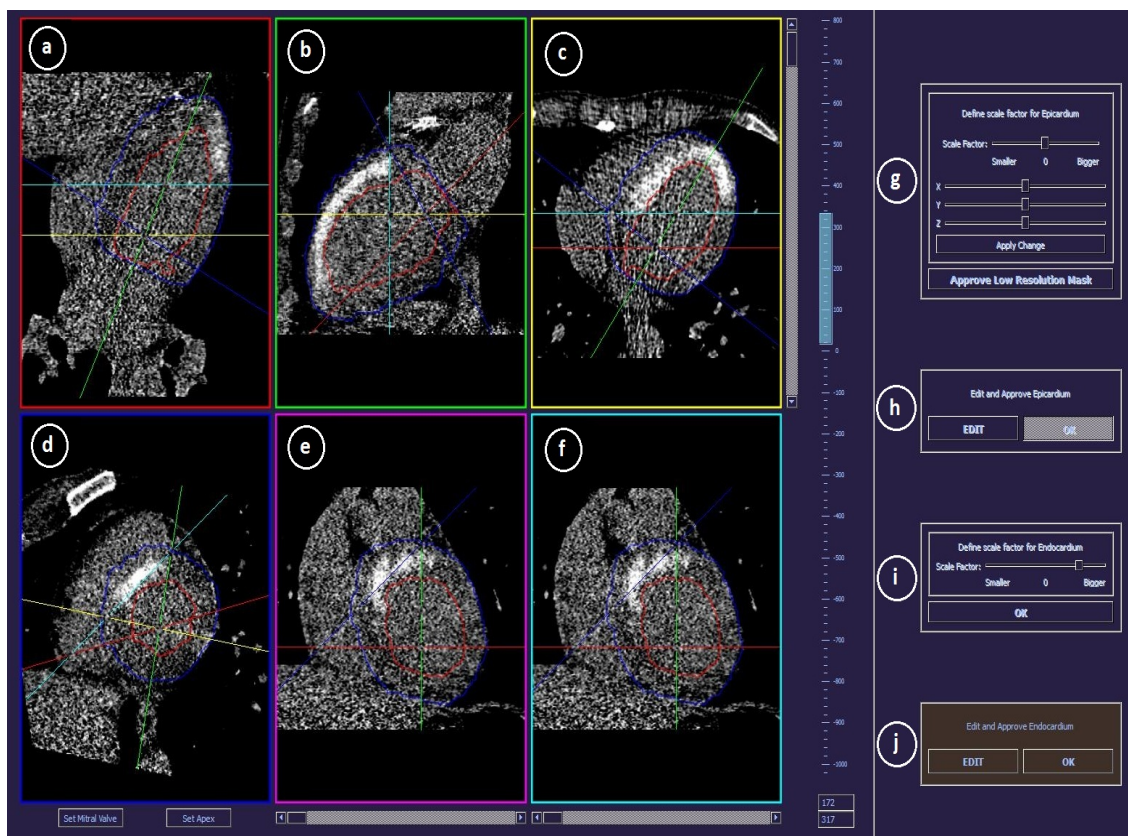


Fig. 4.11: CardioAnalyser: Software usado para efectuar a segmentação do miocárdio de forma a obter as máscaras com as referências dos segmentos.

4.4.2 Máscaras de Miocárdio

A máscara do miocárdio segmentada contém a informação relativa aos vóxeis que estão inclusos no miocárdio, obtida da segmentação endo e epicárdica, ou seja esta é uma máscara com informação binária dos vóxeis relativa à sua localização miocárdica ou não miocárdica. A máscara do miocárdio contém também informação relativa à localização de cada segmento dentro do miocárdio segmentado, e ainda a informação da localização espacial de cada um dos 17 segmentos, bem como de cada um dos vóxeis que os constituem individualmente, sendo por isso uma máscara de etiquetas.

A atribuição de cada segmento é feita a partir do alinhamento do ventrículo nos eixos cardíacos. Considerando que as imagens estão alinhadas de forma perpendicular ao eixo do ventrículo, formado pela válvula mitral e o ápex cardíaco, a primeira imagem é considerada logo após a válvula mitral e a última a nível apical, sendo assim feita a atribuição dos terços basal, médio e apical. A codificação dos segmentos é feita no sentido contrário aos ponteiros de relógio, sendo a divisão entre o segmento 1 e o segmento 2 identificada pela ligação da parede livre do ventrículo direito à parede ventricular esquerda (septo interventricular anterior) no terço basal. Usando a localização circunferencial, o terço basal e médio são divididos em 6 segmentos cada, com 60° cada segmento e o terço apical em 4 segmentos com 90° cada. O ápex

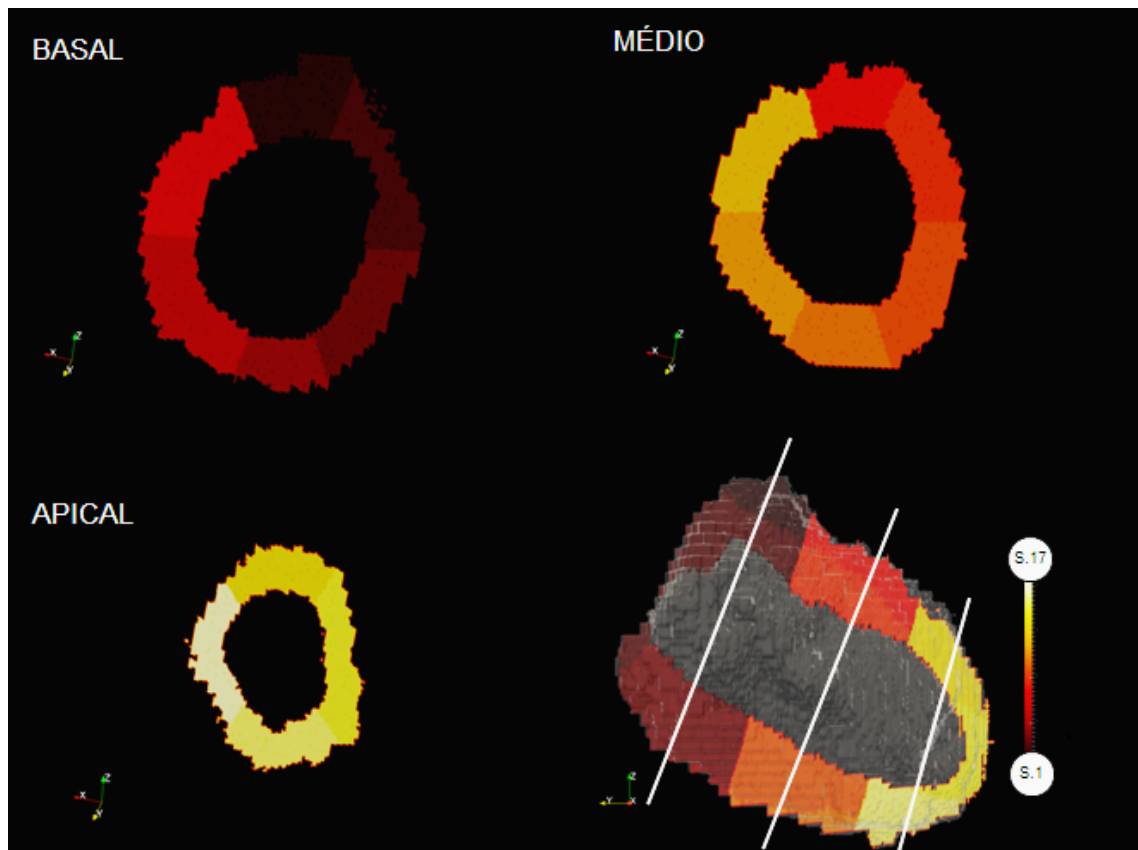


Fig. 4.12: Máscara do miocárdio segmentada, englobando os 17 segmentos com codificação de cores. Representação em eixo longo (imagem inferior direita) e eixos curto basal, médio e apical (ver também figura 4.13).

é considerado o segmento 17.

De forma a verificar a validade das máscaras geradas recorreu-se a ferramentas de software como ITK-SNAP e Paraview. As imagens das figuras 4.12 e 4.13 permitem verificar visualmente a validade da segmentação do miocárdio. O processo de segmentação foi executado para os 19 exames do grupo I e para os 7 exames do grupo II. Caso esta não fosse considerada satisfatória era reajustada a partir da primeira segmentação efectuada, ou repetida caso necessário.

4.4.3 Correlação Máscara-Miocárdio

O passo seguinte consistiu na sobreposição da máscara à imagem original, de forma a que cada voxel do miocárdio ficasse espacialmente associado ao segmento do miocárdio correspondente.

A correlação de imagens foi validada visualmente, recorrendo aos mesmos programas *open-source* referidos anteriormente. Um exemplo da correlação máscara-miocárdio pode ser visualizado na figuras 4.14 e 4.15.

Após a verificação da correcta segmentação e correspondência com a imagem original é requerido um método para quantificação da informação contida nestas

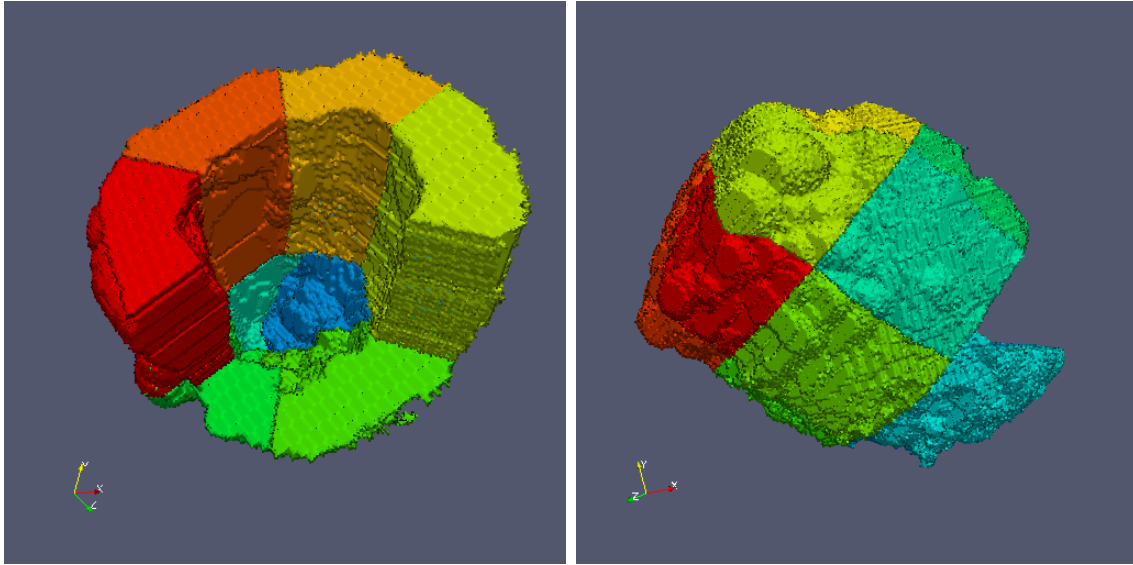


Fig. 4.13: Exemplo de uma máscara segmentada obtida através da metodologia descrita. Através de técnicas de *volume rendering* foram atribuídas cores diferentes a cada um dos segmentos. Nas figuras é visualizado o miocárdio de onde foram removidos alguns segmentos para efeitos de visualização (ver também figura 4.12).

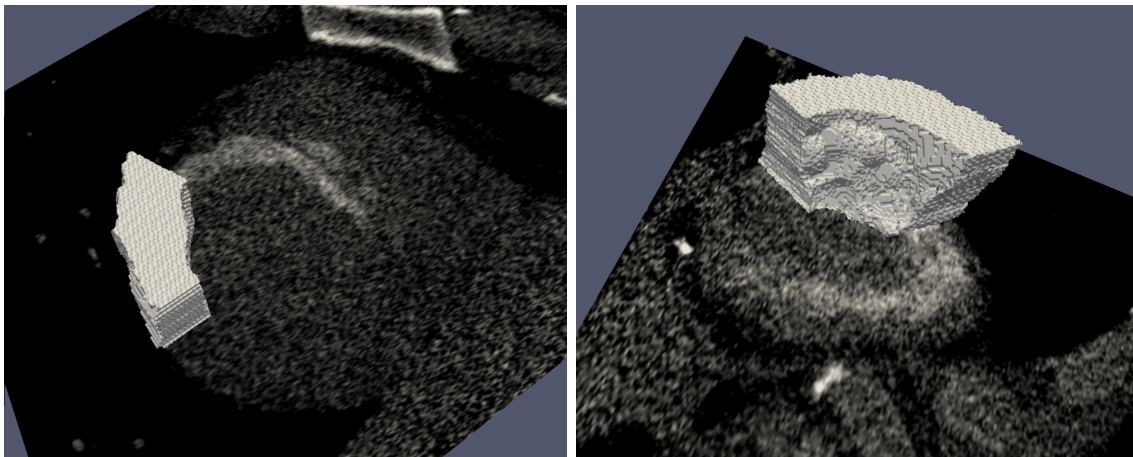


Fig. 4.14: Correlação Máscara-Miocárdio: Imagens demonstrando um segmento isolado, obtido da máscara segmentada. Foi feita a correlação da máscara à sua respectiva posição no miocárdio, de forma a verificar a adequada segmentação (ver também figura 4.15).

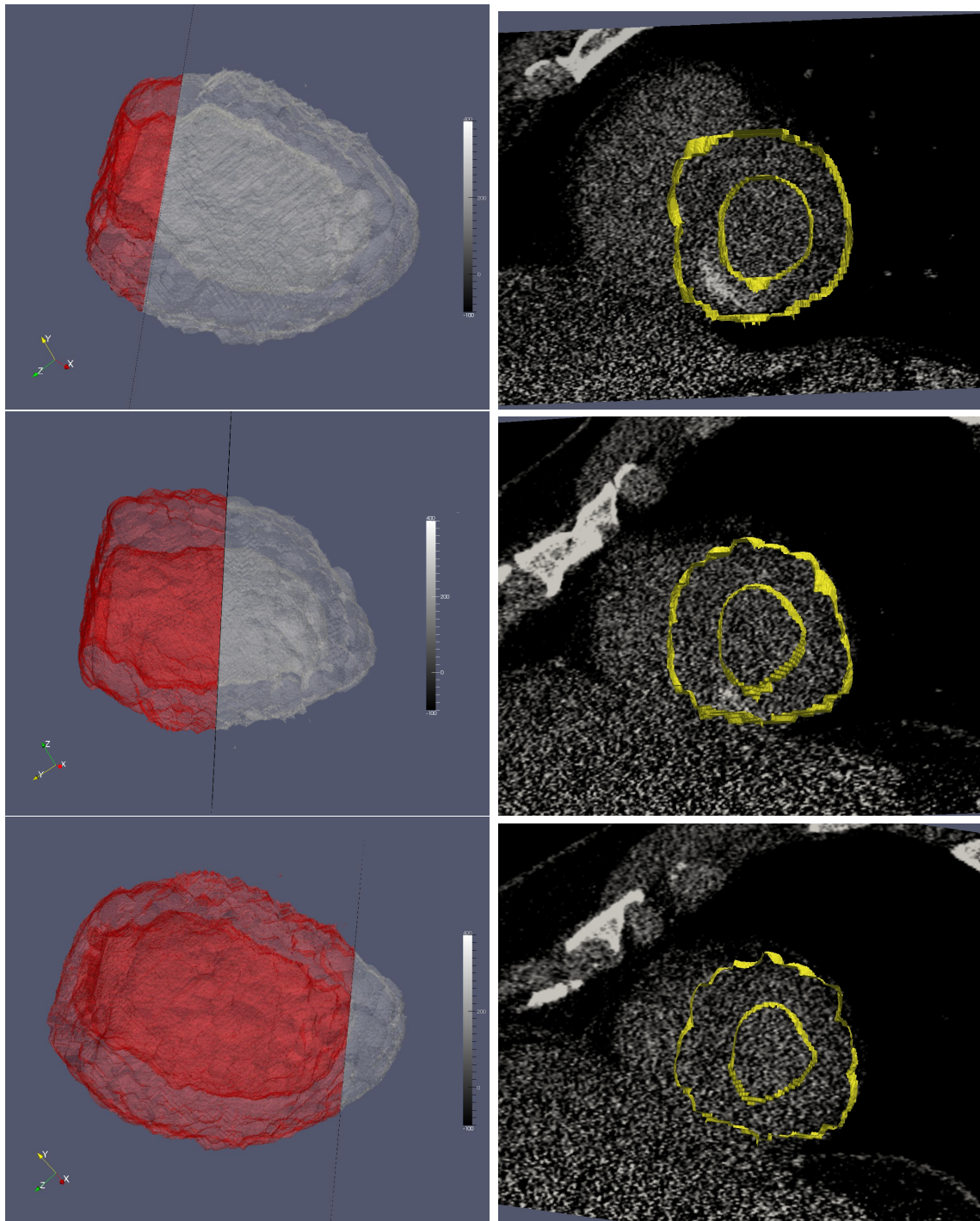


Fig. 4.15: Correlação Máscara-Miocárdio: À esquerda, imagens em *volume rendering* da máscara do miocárdio. À direita, imagens em eixo curto basal, medial e apical (de cima para baixo) com sobreposição de linhas subepicárdica e subendocárdica correspondentes à máscara do miocárdio, para validação espacial visual (ver também figura 4.14).

imagens.

Para cálculo das estatísticas, de cada segmento foi desenvolvido um algoritmo quem tem como entrada as duas imagens NRRD, a imagem original e a máscara de etiquetas. Para cada uma é criado um iterador e esses iteradores são sincronizados de forma a percorrer, de forma simultânea, todos os voxels das duas imagens. São considerados todos os voxels da imagem original que correspondem ao miocárdio na máscara segmentada. O algoritmo retorna a informação estatística relativa a todos os voxels inclusos. Foi calculado, para cada um dos segmentos, o seu valor médio (\bar{H}) e desvio padrão (σ), o número de pixels (N), a sua posição e território coronário correspondente. Daí foi ainda obtida informação derivada como o volume de cada segmento (V_s) e o seu volume percentual (ΔV) em função do volume total do miocárdio (V_t).

4.5 Quantificação de RT baseado em Segmentos

Dispondo das estatísticas de cada segmento do miocárdio podemos calcular, de forma reprodutível, o volume total de RT presente no miocárdio. Como referido nos capítulos anteriores este valor relaciona-se com a evolução do miocárdio após STEMI. Assim, de forma similar ao publicado por Chang et al. [65] e Sato et al. [7] tomámos como valor de referência o miocárdio remoto, mas em lugar de usarmos uma ROI para determinar o valor do miocárdio normal, foi usado o valor dos 3 segmentos com \bar{H} mais baixo, o que torna a escolha deste valor menos operador dependente. Seguidamente podemos variar o valor de *threshold* (T), que define o V_{RT} , multiplicando o valor de desvio padrão (σ) do miocárdio remoto de referência por um factor (K) de forma a obter um valor de V_{RT} . Desta forma o T é calculado segundo os seguintes critérios:

$$T = K\bar{\sigma}_{Mr} + \bar{H}_{Mr}. \quad (4.3)$$

Para a quantificação do realce tardio apenas são considerados os vóxeis cujo valor de \bar{H} seja superior ao T definido.

$$V_{RT} = \sum_{voxels} \in RT(cm^3). \quad (4.4)$$

De seguida foi criado um algoritmo para quantificação do V_{RT} , cuja *pipeline* pode ser vista na figura 4.16, que consistiu do seguinte:

- Binarização das imagens usando o T_{RT} baseado no valor de K escolhido;
- Contagem e itiquetagem de objectos (*labeling*) dos diversos *cluster* de voxels, resultantes da binarização;

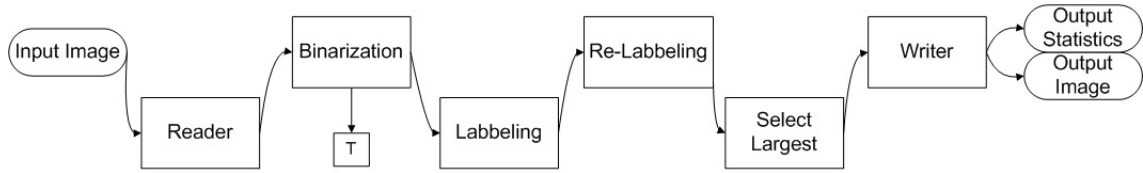


Fig. 4.16: *Pipeline* para quantificação do volume de RT baseado nos segmentos do miocárdio.

- Re-etiquetagem de objectos (*re-labeling*) por ordem decrescente do respectivo volume, de forma a re-ordenar os objectos etiquetados;
- Selecção do objecto de maiores dimensões, ou seja o *cluster* de voxels com maiores dimensões no miocárdio que preenche os requisitos, como referenciado por Chang et al [65];
- Cálculos de Estatística que são correspondentes à quantificação de volume do objecto.

De forma similar, o mesmo processo referido pode ser repetido para os valores de Volume Relativo (V_{rRT}), que têm em conta o tamanho global do miocárdio de cada exame.

$$V_{rRT} = \frac{V_{RT}}{V_t} 100(\%). \quad (4.5)$$

Os resultados de volume de realce tardio por TC, absoluto e relativo, obtidos por este método foram comparados com os valores de referência provenientes da RMa fornecidos pelos CUH. Os valores de K, definido na equação 4.3, foram ajustados de forma a correlacionar os valores entre as duas modalidades de imagem.

4.6 Determinação da Transmuralidade

O valor de transmuralidade da lesão está relacionado com a recuperação funcional do miocárdio, por conseguinte este é um dado com particular relevância clínica. A importância clínica da detecção da viabilidade do miocárdio justifica o desenvolvimento de métodos auxiliares de diagnóstico para este fim [72].

4.6.1 Análise Visual da Transmuralidade

De forma a obtermos resultados do RT de cada um dos exames foi pedido a um clínico experiente que classificasse cada um dos segmentos do miocárdio em valor de transmuralidade da lesão por categorias da seguinte forma:

- Categoria 1- ausência de realce tardio;
- Categoria 2- menos de 24% afectado;
- Categoria 3- 25 a 49%;
- Categoria 4- 50 a 74%;
- Categoria 5- mais de 75% de transmuralidade da lesão.

Estes resultados da análise visual da transmuralidade (AV) foram registados para todos os segmentos dos 26 exames de TC disponíveis, num total de 442 segmentos (1 a 17), divididos em 2 grupos: Grupo I com um total de 323 segmentos e Grupo II com 119 segmentos analisados. Para melhor interpretação visual estes resultados foram transpostos para um *bullseye* com codificação de cores, similar ao da figura 4.17.

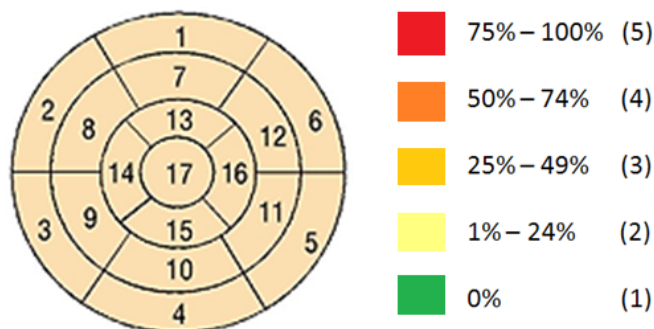


Fig. 4.17: *Bullseye* representativo onde é feito o registo dos valores da AV e respectivo esquema de cores para os 5 possíveis valores de transmuralidade. Os segmentos cardíacos foram apresentados na figura 3.3, apresentada anteriormente.

4.6.2 Categorização Automática da Transmuralidade

De forma a desenvolver um método mais reprodutível e independente do observador, foi desenhado um algoritmo que permitisse obter, de maneira automática, um valor similar ao obtido pela análise visual (AV). Para tal, foram usados os resultados da AV do Grupo I (19 indivíduos) como o grupo de treino, de forma a otimizar o algoritmo de categorização automática (CA) para um valor de categoria da lesão entre 1 e 5, para cada segmento, que se correlacionasse com o valor da transmuralidade da AV. Posteriormente o mesmo algoritmo foi aplicado ao Grupo II, usado como grupo de teste. O algoritmo usado para a categorização automática de cada segmento foi o seguinte:

$$CA_s = \frac{\overline{H}_s}{\overline{H}_{min1} + \overline{H}_{min2} + \overline{H}_{min3}} 10 - 2. \quad (4.6)$$

Em que \bar{H}_s é o valor de HU para o segmento ($s=1-17$) e \bar{H}_{min} o segmento com o valor de HU médio mais baixo de entre os segmentos do miocárdio, sendo usados os 3 segmentos com menor \bar{H} .

Foram adicionalmente definidos limiares superior e inferior. Valores de CA do segmento superiores a 5 são considerados 5. Para valores de $CA < 1$, o segmento, foi considerado não avaliável (0) e excluído da análise, sendo feito novo cálculo de CA para todos os segmentos do miocárdio em questão, sem esse segmento em causa. O algoritmo excluiu 12 segmentos do grupo I e 2 segmentos do grupo II, pelo que um total de 311 e 117 segmentos foram avaliados para o grupo I e II, respectivamente.

As diversas técnicas e modalidades foram comparadas em 3 cenários:

- Presença ou ausência de transmuralidade em do RT, seja 0% (categoria 1) ou >1% (categoria 2-5);
- Transmuralidade de metade do miocárdio, seja <50% (categoria 1-3) ou >50% (categoria 4-5);
- Transmuralidade maior que 3/4 do miocárdio, seja <75% (categoria 1-4) ou >75% (categoria 5).

Para tal os resultados da AV foram binarizados para as categorias >1, >4 e >5 e foi escolhida, para a categorização automática (CA), o valor de binarização, para cada cenário, que melhor se ajustasse aos valores da análise visual (AV).

Novamente o Grupo I foi usado como grupo de treino e os resultados da CA face à AV foram registados como verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN), recorrendo a matrizes de confusão, para as várias possibilidades, como iremos ver no capítulo seguinte.

4.6.3 Representação Visual de RT

Para ajuda ao diagnóstico, o valor de cada voxel pode ser mapeado numa superfície ventricular de forma a obter uma visualização geral de padrões de regiões hiper-intensas, potencialmente correspondentes a RT. Para referência espacial podem ser colocados pontos centrais em cada um dos segmentos aos quais podem ser atribuídas cores representativas desse segmento, nomeadamente a sua posição (basal, medial ou apical), o seu número correspondente da AHA (1-17), ou mesmo cores pelo território da coronária que irriga aquele segmento (DA, Cx ou CD), o que nos pode dar uma inferência sobre a coronária afectada. A figura 4.18 é um exemplo desta representação.

A forma mais comum de representação dos valores dos segmentos é através de um *bullseye*, pois este possibilita numa representação 2D visualizar todo os segmentos do miocárdio simultaneamente.

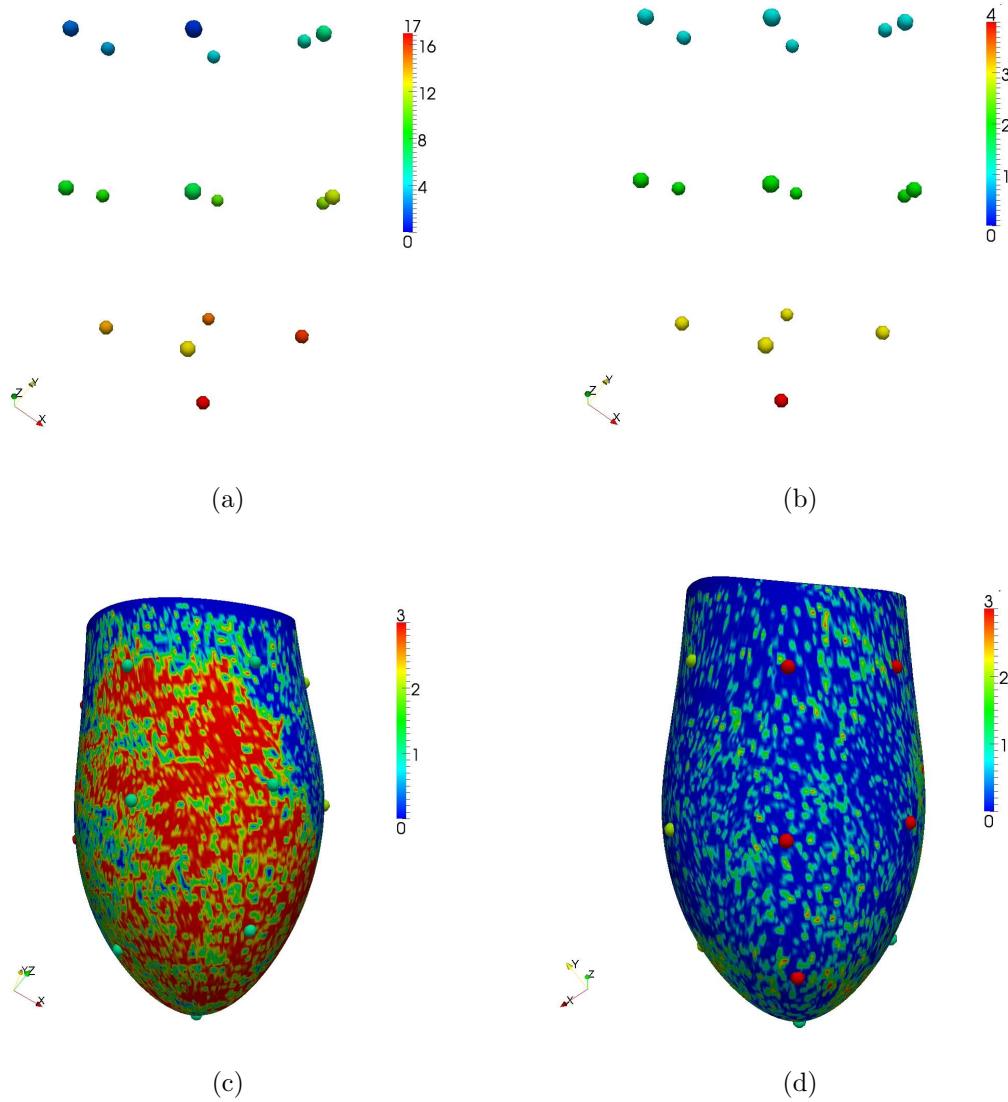


Fig. 4.18: Representação do miocárdio com recurso a Paraview. São atribuídas intensidades de cor a cada voxel consoante o seu valor de HU. Para referência espacial, são usados pontos no isocentro de cada segmento representando em (a) os segmentos (1-17), em (b) a região basal, medial ou apical, e em (c) e (d) o território coronário a que pertencem os segmentos. Em (c) visualiza-se zona concentração de voxéis com HU mais elevado. Esta região hiperintensa prolonga-se ao longo de toda a parede anterior do miocárdio, indicando RT do território pertencente à coronária DA. Em (d) a vista antípoda desta, apresenta miocárdio remoto, não afectado.

Após a determinação dos resultados de categorização automática (CA) este algoritmo pode ser embutido num programa que, após a segmentação do miocárdio, retorna automaticamente uma sugestão dos valores possíveis de transmuralidade. Tal foi feito no programa CardioAnalyser como pode ser visto na figura 4.19.

Para atribuição de cores ao *bullseye* foram usados os resultados de CA correspondentes às várias categorias, escolhendo o valor que melhor se ajustasse. Desta forma, logo após a segmentação do endo e epicárdio, pode ser fornecida ao operador uma sugestão dos segmentos potencialmente afectados.

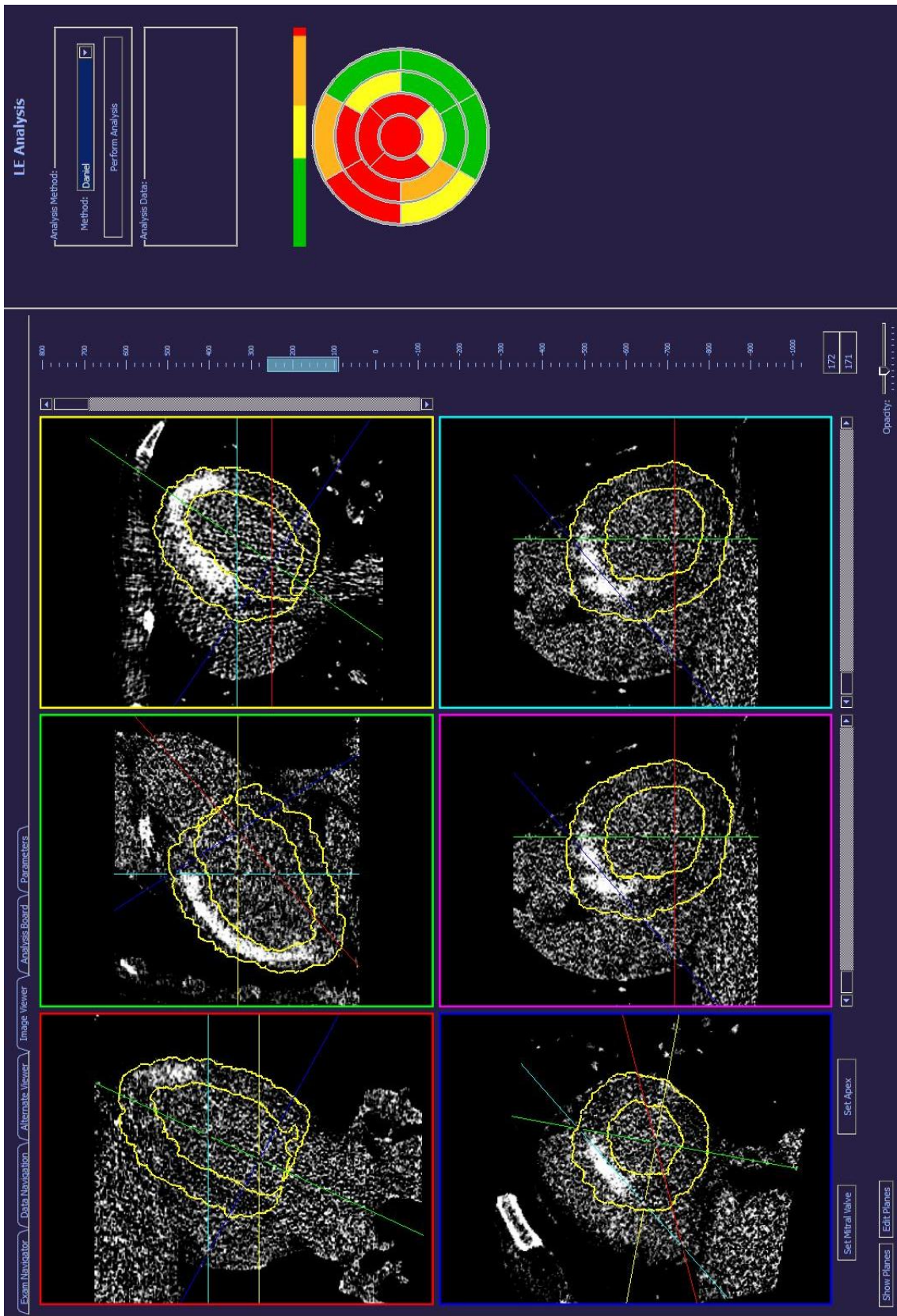


Fig. 4.19: Sugestão automática do padrão de transmuralidade obtida após segmentação do miocárdio. Visualização é feita por um *bullseye*, com o algoritmo de categorização automática, que foi integrado no software.

Resultados e Discussão

O lugar que ocupamos é menos importante do que aquele para o qual nos dirigimos.

- Tolstoy, L.

5.1 Quantificação de RT

Como referido no capítulo anterior, a primeira abordagem para a quantificação dos volumes foi executada numa *workstation* (Siemens Circulation) disponível comercialmente. A figura 5.1 apresenta os resultados assim obtidos, registados para um exame.

VOI	1
Volume [cm ³]	32.89
Height [cm]	8.70
Mean [HU]	316.5
SD [HU]	56.4
L Threshold [HU]	---
U Threshold [HU]	---
L Eval Limit [HU]	250
U Eval Limit [HU]	3000

T	V (cm ³)	\bar{H}_{Med}	$\bar{H}\sigma$
280	30,55	336,1	50,5
290	26,04	345,1	49,5
300	22,15	354	48,4
310	18,81	363	47,4
320	15,91	371,6	46,4
330	13,42	380,3	45,4
340	11,27	389	44,4
350	9,42	397,9	43,4
360	7,84	406,8	42,5

(a)
(b)

Fig. 5.1: (a) Resultados quantitativos obtidos na *workstation* Siemens Circulation para um volume de interesse. (b) Tabela de registo de um paciente demonstrando a variação do Volume em função do Threshold escolhido pelo operador.

As regiões pertencentes ao realce tardio (RT) foram delineadas manualmente pelo operador, assim como a escolha dos valores de *threshold* das unidades Hounsfield (HU) que determinam os voxels pertencentes ao RT.

Como já expectado, esta quantificação, usando software não específico, oferece importantes limitações para este estudo, nomeadamente, a pouca adaptabilidade

da ferramenta ao objectivo desejado, a impossibilidade de reedição das quantificações já realizadas e, sobretudo, não permitir, por ser um sistema estanque, a correcta definição dos parâmetros desejados nem a análise dos processos subjacentes à obtenção dos resultados finais. Esta abordagem inicial permitiu retirar, no entanto, duas ilações importantes. A primeira prende-se com a abrupta variação do volume consoante o *threshold* definido. A segunda a percepção de que esse *threshold* teria de ser definido exame a exame, devido à variabilidade dos valores de HU entre exames, intrínsecos a parâmetros tais como o ruído do exame, frequência cardíaca, índice de massa corporal, variabilidade da corrente na ampola durante a aquisição, entre outros.

5.1.1 Quantificação de RT por Crescimento de Região

Para quantificação mais sistemática foi desenvolvido um algoritmo em C++ que permitisse, de forma mais transparente, a obtenção dos resultados.

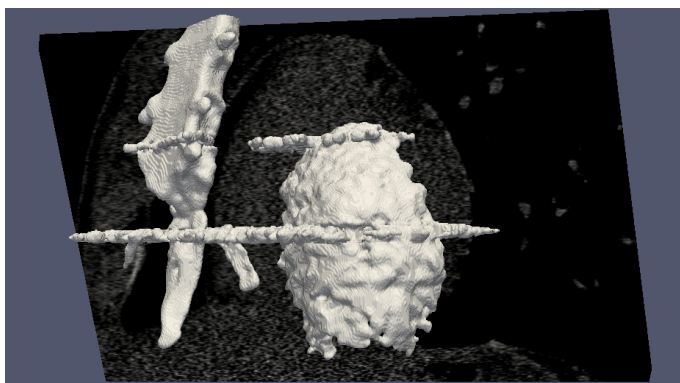


Fig. 5.2: Exemplo extremo de extravasamento da região conectada, a partir da semente, para estruturas adjacentes, não pertencentes ao realce tardio. Imagem obtida recorrendo ao software Paraview.

Como descrito anteriormente, o método de crescimento de região dependia de dois factores importantes: a escolha manual de um ponto de semente, para efectuar o crescimento de região e a escolha, também manual, de uma região de interesse (ROI) no miocárdio remoto (Mr) para determinação de uma amostra dos valores de HU dessa região, que serviria de referência, como indicado por alguns estudos nesta área [48, 65, 7]. Este método revelou vários défices comportamentais como o extravasamento da região para voxels não relevantes, principalmente pelo ruído associado à imagem e proximidade de regiões ósseas (com HU elevado), como podemos observar na figura 5.2. Evidenciou ainda que a selecção de valores de *threshold* demasiado elevados podem levar à não inclusão de voxels de interesse. No entanto foram retiradas várias conclusões. A principal ilacção foi que a determinação manual das estatísticas de HU do miocárdio remoto através de ROI era um processo

que introduzia demasiada variabilidade num factor determinante para o resultado de volume final, como podemos ver nos diversos resultados correspondentes a 3 ROI colocados aleatoriamente no miocárdio remoto (tabela 5.1).

Tab. 5.1: Estatísticas de 3 ROI seleccionadas aleatoriamente do miocárdio remoto de um dos exames.

Valores	ROI 1	ROI 2	ROI 3
Média (HU)	58	75	93
D. Padrão (HU)	65	54	68
Área (cm ²)	0,2	0,2	0,2
Threshold $1\sigma(HU)$	123	129	161
Threshold $2\sigma(HU)$	188	183	229

Obeve-se ainda a confirmação de que o valor de referência do *threshold* é altamente exame-dependente e, como tal, não deve ser um valor fixo. O ruído presente neste tipo de exames também é um factor importante a ter em conta na análise destas imagens.

5.1.2 Quantificação de RT baseado em Segmentos

Como descrito no capítulo 4, foi otimizado um método para cálculo do volume de realce tardio por TC, baseado na segmentação prévia do miocárdio, sendo esses resultados comparados com os valores obtidos na RMa (ver 4.2). Para tal fez-se variar um factor K que permitia definir um *threshold* para o V_{RT} (ver equação 4.3). Este processo foi realizado para os 7 exames disponíveis com exame de RMa, não sendo encontrada relação entre o tempo de dor ($\Delta t_{STEMI} = 7,5 \pm 5$ horas) e o volume de realce tardio (V_{RT}), para estes. Os valores obtidos para V_{RT} e volume relativo de realce tardio (Vr_{RT}), que tem em conta o tamanho global do miocárdio, são apresentadas nas tabelas 5.2 e 5.3.

Tab. 5.2: Valor de ajuste do desvio padrão do miocárdio remoto em TC (K), para 7 exames, e respectivo volume de realce tardio calculado por RMa - $V_{RT}(RMa)$.

ID	$V_{RT}(RMa)$ (cm ³)	K	Δt_{STEMI} (horas)
RMa 1	25	0,9	23,0
RMa 2	11	1	2,5
RMa 3	101	0,9	3,5
RMa 4	60	0,6	3,0
RMa 5	39	1	2,0
RMa 6	49	0,4	13,0
RMa 7	54	1,5	6,0

Tab. 5.3: Valor de ajuste do desvio padrão do miocárdio remoto em TC (K), para 7 exames, e respectivo volume relativo de realce tardio calculado por RMa - $V_{RT}(RMa)$.

ID	$V_{RT}(RMa)$ (%)	K	Δt_{STEMI} (horas)
RMa 1	22	0,7	23,0
RMa 2	7	0,9	2,5
RMa 3	52	0,5	3,5
RMa 4	39	0,5	3,0
RMa 5	28	0,9	2,0
RMa 6	40	0,4	13,0
RMa 7	24	1,4	6,0

Como podemos observar nas tabelas 5.2 e 5.3, os valores de K variam entre 0,5 e 1,5 de forma aparentemente aleatória. Poderia ser utilizado um valor médio de K de 1, ou seja o V_{RT} seria o cluster de voxels de maiores dimensões contido dentro do miocárdio cujos os valores ultrapassem um valor de desvio padrão relativamente ao miocárdio remoto, como refere Sato et al. [7]. No entanto, como podemos ver na figura 5.3, a escolha do valor de K é crucial, pois uma variação de algumas décimas pode significar a alteração do Volume global de RT de forma exponencial. Nos gráficos apresentados podemos verificar que uma redução do valor de K de 1 para 0,8 (redução de 20%) leva a um incremento de cerca de 50% no valor total de V_{RT} registado.

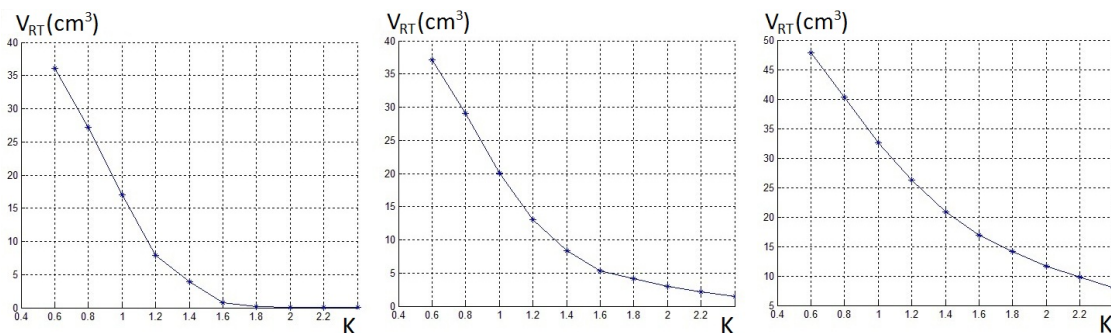


Fig. 5.3: Gráficos dos valores de volume de realce tardio do miocárdio (V_{RT}) em função do factor de multiplicação K, para 3 exames. O parâmetro K define, juntamente com os desvio padrão do miocárdio remoto, o V_{RT} quantificado para o exame de TC.

Desta análise salientam-se dois aspectos essenciais. Em primeiro, a vantagem deste método face ao descrito em algumas publicações que determinam o valor do desvio padrão do miocárdio remoto com base numa ROI definida manualmente pelo operador. O nosso método retorna um valor do miocárdio remoto mais global e

portanto mais exacto, sendo um método não operador dependente. A escolha de uma ROI pode levar o operador a intencionalmente seleccionar áreas mais ou menos hipointensas dentro do Mr o que afecta o seu valor, como indicado no método de crescimento de região descrito anteriormente na secção 4.3. A tabela 5.1, demonstra a variação do valor de HU consoante a escolha do ROI.

Em segundo a constatação de que a quantificação do volume de RT não é um assunto consensual e poucos trabalhos se debruçaram extensamente sobre o seu estudo, optando pela selecção de um valor de *threshold* simples para todos os exames [48, 65, 7] ou mesmo pela delineação visual com base em *workstations* [47, 6].

5.2 Quantificação da Transmuralidade

A avaliação do RT não é um assunto consensual, uma vez que existe significativa variação inter-paciente na forma como o miocárdio é realçado. Mesmo para um paciente específico pode haver variação da atenuação do miocárdio entre diferentes segmentos [73].

Para obtenção dos dados usados para avaliação do realce tardio por segmentos do miocárdio, os exames foram avaliados por dois médicos experientes. Os dois especialistas avaliaram todos os segmentos do ponto de vista da transmuralidade classificando-a em 5 níveis (1-5), de forma crescente consoante a gravidade da transmuralidade do realce tardio do miocárdio (para mais informação sobre a classificação da transmuralidade reportar à secção 3.1). O observador dos *Cleveland University Hospitals* (CUH) pronunciou-se relativamente aos exames de RMa, usando uma *workstation* dedicada como já descrito na secção 4.1. O observador do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG) pronunciou-se sobre todos os exames de TC e de de RMc.

As técnicas a validar foram os resultados de transmuralidade da TCRT face à RMa e face à RMc. E os resultados do algoritmo de categorização automática (CA) da transmuralidade por TC face à avaliação visual (AV) da transmuralidade da TC, realizada pelo especialista do CHVNG.

5.2.1 Validação de Resultados

Após o estabelecimento de um modelo, deve ser estabelecido um método para quantificar a sua exequibilidade [39]. Para este fim, os resultados da técnica que queremos comprovar (TCRT) foram registados numa tabela que permita comparar com a técnica considerada *gold standard* para esse propósito. Recorremos para tal a uma tabela na forma de uma matriz de confusão. Todos os resultados comparativos entre técnicas irão ser fornecidos numa matriz como a apresentada na tabela 5.4.

Tab. 5.4: Matriz de Confusão usada para o registo de valores comparativos entre duas técnicas. Técnica em teste face à considerada como referência.

		Gold Standard	
		Positivo	Negativo
Teste	Positivo	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
	Negativo	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro Negativo (VN)

Um resultado verdadeiro positivo (VP) foi considerado quando a técnica em teste obtinha resultado positivo e a técnica de referência também. Um verdadeiro negativo (VN) foi considerado quando a técnica em teste obtinha resultado negativo e a técnica de referência também. Um falso positivo (FP) foi considerado quando a técnica em teste obtinha resultado positivo e a técnica de referência obtinha resultado negativo. Um falso negativo (FN) foi considerado quando a técnica em teste obtinha resultado negativo e a técnica de referência obtinha resultado positivo.

De forma a avaliar a habilidade do teste de identificar correctamente os segmentos que apresentam determinada transmuralidade, a tabela foi usada para calcular os valores de *sensibilidade* (S) e *especificidade* (E) clássicos. Estes são definidos por convenção como:

$$S = \frac{N_{VP}}{N_{VP} + N_{FN}}, \quad (5.1)$$

$$E = \frac{N_{VN}}{N_{FP} + N_{VN}}. \quad (5.2)$$

De forma a calcular a taxa de predição do teste [74], foram adicionalmente calculados os valores de *valor preditivo positivo* (VPP) e *valor preditivo negativo* (VPN) intertécnicas, definidos respectivamente como:

$$VPP = \frac{N_{VP}}{N_{VP} + N_{FP}}, \quad (5.3)$$

$$VPN = \frac{N_{VN}}{N_{VN} + N_{FN}}. \quad (5.4)$$

5.2.2 Análise Visual da Transmuralidade

Dos 442 segmentos de todos os exames disponíveis para análise 335 foram classificados na categoria 1, seis (6) na categoria 2, dezanove (19) na categoria 3, trinta e seis (36) na categoria 4 e quarenta e seis (46) na categoria 5, de acordo com a tabela 5.5.

Tab. 5.5: Indicação do número de segmentos classificados em cada categoria pela análise visual (AV) da transmuralidade pelo médico, num total de 442 segmentos.

	Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Cat. 5
# Segmentos	335	6	19	36	46
Percentagem (%)	76	1	4	8	10

Os valores da análise visual da transmuralidade (AV) da TC, realizados no CHVNG, foram comparados com os valores de transmuralidade da RMa, resultantes da análise efectuada nos CUH, num total de 112 segmentos (segmentos 1 a 16) avaliados nos 7 exames disponíveis. Para tal recorreu-se à matriz de confusão onde se registaram os valores comparativos para três categorias:

- Categoria 1 - transmuralidade de 0%
- Categoria 4 - transmuralidade de 50%
- Categoria 5 - transmuralidade de 75%

Estes valores foram os escolhidos para comparação por duas razões: primeiro pelo baixo número de segmentos categorizados como categoria 2 e 3; segundo pela importância clínica destes valores, como referido na secção 2.2. Para uma transmuralidade maior que 75% a recuperação funcional do segmento é extremamente rara. A ausência de RT ($T_m < 0\%$) é sinónimo de uma boa recuperabilidade funcional. Com valores de transmuralidade de 50% pode haver recuperação ou necrose do miocárdio afectado, sendo este o cut-off habitualmente usado na prática clínica para RM [75].

Relativamente aos resultados obtidos para o estudo I (19 indivíduos), uma análise paciente a paciente, ou seja miocárdio global afectado versus não afectado, revela que a TCRT tem uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 100%, para a detecção de RT. Relembrando que a RMc, usada para o estudo I, foi adquirida ($\Delta t_{RMc} = 707 \pm 303$) dias após a TCRT. Ou seja, esta comparação avalia a capacidade da TCRT prever a recuperação do miocárdio por RM, após STEMI, com base na informação de RT em fase aguda.

Na análise por segmento, apresentada na tabela 5.6, foram comparados os resultados de transmuralidade, entre a TCRT e a RMc, num total de 323 segmentos. Como podemos ver nos valores correspondentes a estes dados, apresentados na tabela 5.8, a análise por segmento reflecte uma baixa sensibilidade e uma especificidade muito elevada para as três categorias. A correlação entre TC e RMc, no estudo I, revela que esta tem um excelente potencial na detecção dos segmentos que recuperam após evolução do EAM. Tal confere à TCRT um potencial papel como adjuvante ou substituto da RM nesta área.

Relativamente ao estudo II, uma análise por paciente (miocárdio afectado/não afectado) revela que a TCRT detectou a presença/ausência de RT nos 7 exames disponíveis de forma igual à RMa.

Quanto à análise por segmento no estudo II, apresentada nas tabelas 5.7 e 5.8, revela que a TCRT reflecte uma baixa sensibilidade, sobretudo para a categoria 1. Tal pode dever-se à má contrastação do segmento ou a ruído associado, mas sobretudo a fenómenos de *mislabelling* que podem levar a diferentes atribuições do miocárdio a segmentos adjacentes. No entanto possui uma elevadíssima especificidade de forma transversal nas três categorias. A correlação entre as duas modalidades de imagem, prova que a TCRT pode detectar a presença de transmuralidade com elevada taxa de reprodutibilidade com a RMa, o que pode auspiciar um crescimento da utilização da TCRT neste contexto.

Os resultados em ambos os grupos revelam uma tendência da subvalorização do grau de transmuralidade da TCRT face à RM. No entanto é preciso ter em conta as idiosincrasias inerentes a cada modalidade. Segundo Lardo et al. [49], em TC, o sinal é obtido com base nos valores de densidade dos tecidos, que são únicos e determinados pelas propriedades físicas do tecido, nomeadamente do RT, que resulta da atenuação directa pelas moléculas de Iodo. Em RM o sinal resulta das alterações induzidas pelo Gadolínio nos tempos de relaxação, sendo um método indirecto da distribuição do meio de contraste. Isto pode ter implicações na avaliação da transmuralidade das lesões.

Os resultados apresentados são de particular relevância, pois apoiam a premissa inicial sugerida sobre o papel do TC na avaliação do RT. Tal confere maior importância a este trabalho, pela possibilidade da TC ter um crescimento de utilização na avaliação de viabilidade o que requer que se desenvolvam métodos auxiliares ao diagnóstico na imagem de TCRT.

Tab. 5.6: TCRT vs RMc: Número de segmentos da TCRT classificados como VP, VN, FP ou FN (ver tabela 5.4), considerando a RMc como modalidade de referência. Resultados correspondentes à análise do grupo I, num total de 323 segmentos. A comparação foi efectuada para os valores de transmuralidade das categorias 1, 4 e 5.

		RMc				RMc				RMc	
		>1	=1			≥ 4	<4			=5	<5
TC	>1	54	19	TC	≥ 4	35	19	TC	=5	15	16
	=1	34	216		<4	21	248		<5	16	276

Tab. 5.7: TCRT vs RMa: Número de segmentos da TCRT classificados como VP, VN, FP ou FN (ver tabela 5.4), considerando a RMa como modalidade de referência. Resultados correspondentes à análise do grupo II, num total de 112 segmentos. A comparação foi efectuada para os valores de transmuralidade das categorias 1, 4 e 5.

		RMa						RMa		RMa	
		>1	=1	TC		≥ 4	<4	TC		=5	<5
TC	>1	30	0	TC	≥ 4	20	4	TC	=5	10	1
	=1	37	45		<4	11	77		<5	8	93

Tab. 5.8: TC vs RM: Valores, em percentagem, de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo, para a transmuralidade detectada por TC comparativamente à RM, para as categorias 1,4 e 5. Calculado com base nos resultados obtidos nas tabelas 5.6 e 5.7.

RMc	Categoria 1	Categoria 4	Categoria 5
Sensibilidade	61	63	48
Especificidade	92	93	95
VPP	74	65	48
VPN	86	92	95
RMa	Categoria 1	Categoria 4	Categoria 5
Sensibilidade	45	65	56
Especificidade	100	95	99
VPP	100	83	90
VPN	55	88	92

5.2.3 Estatísticas dos Segmentos do Miocárdio

Como se pode verificar na figura 5.4 e na tabela 5.9, uma primeira avaliação dos valores de HU de cada um dos segmentos, com base na sua categoria de transmuralidade, revela uma tendência para um incrementar da média e desvio padrão para as categorias superiores. No entanto não se pode criar claramente uma linha separadora de *threshold* de HU que diferencie entre categorias. Os valores de miocárdio saudável e o miocárdio realçado são muitas vezes sobreponíveis o que pode levar à má classificação de voxels recorrendo a um *threshold* simples [33].

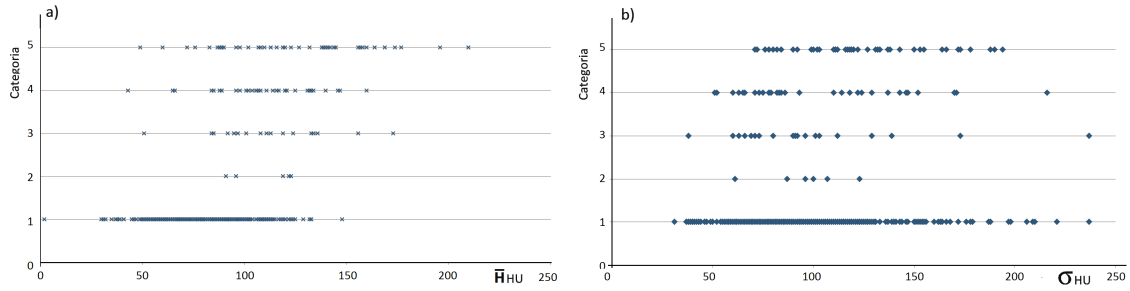


Fig. 5.4: Estatísticas por Categorias: Valores de média (a) e desvio padrão (b) das HU de todos os segmentos, subdivididos nas 5 categorias, consoante a sua categorização pelo médico (AV).

Tab. 5.9: Estatísticas por Categorias: Valores de média (\bar{H}) e desvio padrão (σ) por categorias da análise visual (ver tabela 5.5).

	Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Cat. 5
$\bar{H}(HU)$	81	112	111	109	127
$\sigma(HU)$	94	96	99	106	119

Pode-se concluir que a diferenciação teria de ser feita exame a exame, por um método que tivesse em conta as idiosincrasias inerentes a cada um dos exames, que fazem alterar os valores de HU, como a massa corporal do paciente, o nível de ruído do exame, a variação de HU de segmento para segmento [73], alterações de frequência cardíaca durante exame, entre outros. Para tal foi desenvolvido um algoritmo de Categorização Automática (CA), como referido na secção 5.2. Este foi otimizado de forma a obter um resultado similar aos valores da avaliação visual (AV) da transmuralidade indicados pelo médico.

5.2.4 Categorização Automática da Transmuralidade

Os resultados obtidos pela categorização automática (CA) foram extensamente comparados com a avaliação realizada pelo especialista (AV). Para tal recorreram-se a vários métodos que vão desde gráficos comparativos a comparação directa de valores para várias categorias.

Os gráficos demonstrados na figura 5.5 revelam a correlação entre AV e a CA. Como podemos ver nos gráficos, existe uma sobreposição bastante evidente entre as duas categorizações (AV e CA).

No gráfico da figura 5.5(b) pode ser visualizada a CA de 0 no segmento 17. O ápex pelas suas menores dimensões e formato não regular leva a uma inerente

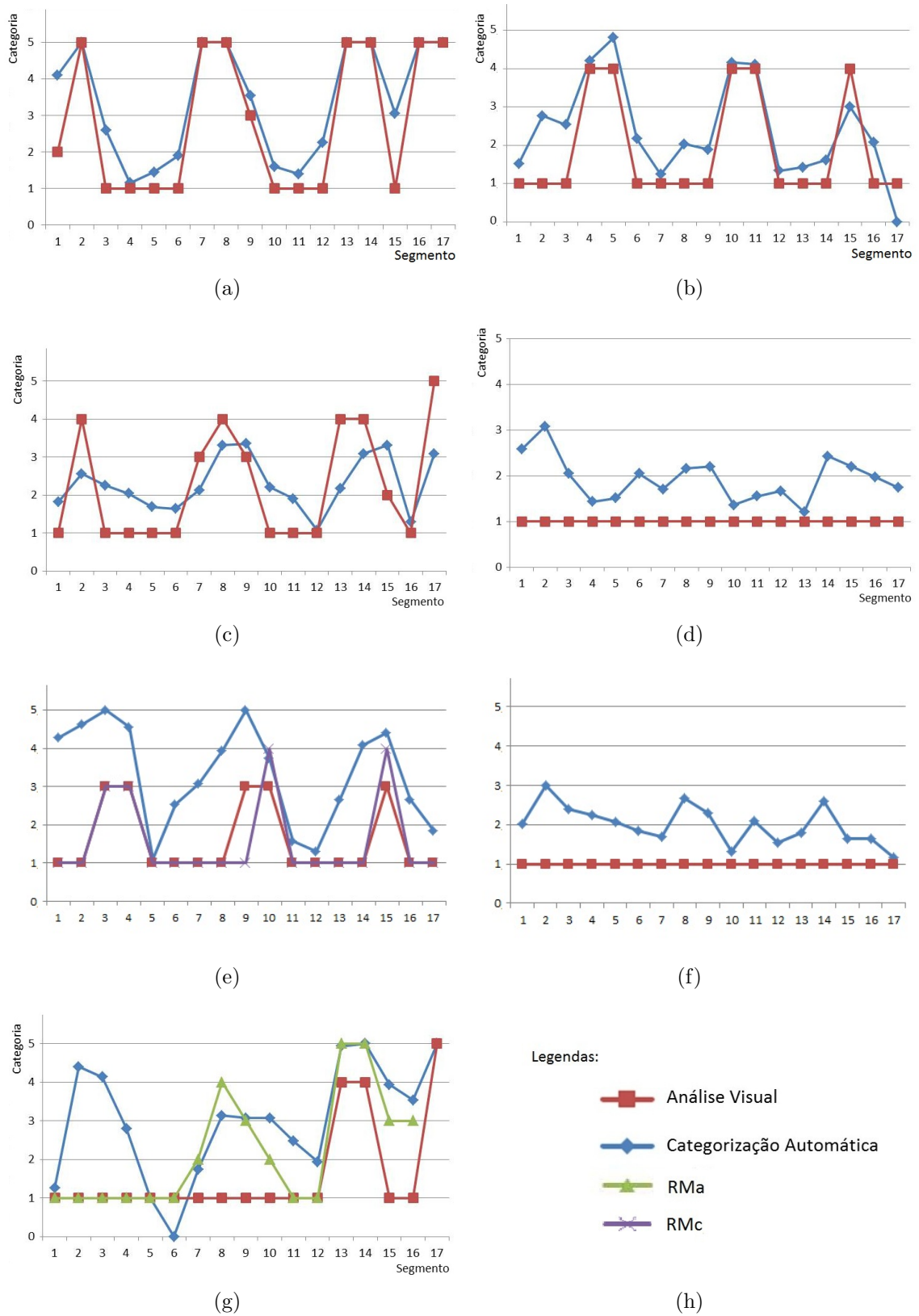


Fig. 5.5: Correlação entre a transmuralidade detectada pela análise visual do médico (AV) e a categorização automática (CA) para alguns exames da base de dados.

dificuldade na sua delimitação. Tal facto pode justificar a consequente exclusão pelo nosso algoritmo.

Os gráficos da figura 5.5(d) e figura 5.5(f) são referentes a miocárdios classificados como normal pelo observador do CHVNG (AV), sendo que pelo algoritmo de CA se pode visualizar alguma variação intersegmentos, o que é compatível com o facto de os segmentos apresentarem ligeira variação dos valores de HU entre si [73].

O gráfico da figura 5.5(g) apresenta uma discrepância entre a AV e CA nos segmentos 2, 3, 8, 9 e 10. No entanto, se visualizarmos a informação disponível relativa à RMa, esta revela maior similaridade com a CA. O mesmo se verifica no gráfico da figura 5.5(e), mas para um exame do Estudo I, com seguimento de RMc, que revela um padrão similar à CA.

Validação da Categorização Automática

A comparação directa entre a categorização automática e a análise visual, verificada nos gráficos da figura 5.5, já permite inferir sobre a adequação do algoritmo de CA desenhado à transmuralidade indicada pelo observador do CHVNG. No entanto para uma análise mais sistemática recorreu-se, de forma similar à análise comparativa entre as modalidades de TC e RM feita anteriormente, à binarização dos resultados dos mesmos valores de transmuralidade (correspondentes às categorias 1,4 e 5). Seguidamente, nos valores obtidos pela CA, procurou-se o melhor *threshold* de forma a adequar a CA à avaliação pelo médico. Deste modo, o algoritmo foi otimizado de forma a produzir os melhores resultados possíveis, comparativamente à avaliação produzida pelo médico. Para tal fez-se variar o *threshold* do algoritmo de CA de forma incremental decimal de 0,1 e verificou-se a progressiva adequabilidade deste no grupo de treino (19 exames).

O processo de optimização do algoritmo de CA foi repetido para as 3 categorias da transmuralidade consideradas mais relevantes - categorias 1, 4 e 5, correspondentes a 0%, 50% e 75%, respectivamente. O melhor *threshold*, do valor de CA, encontrado para a detecção de presença/ausência de RT foi o valor (CA=3,1). Para detecção de 50% de transmuralidade usou-se (CA=3,2). Para detecção de transmuralidade > 75% o valor foi de (CA=4,8). Os valores escolhidos que melhor se ajustavam no grupo de treino foram seguidamente aplicados também ao grupo de teste (7 exames), sendo apresentados os resultados do desempenho do algoritmo de categorização automática na tabela 5.13.

A análise entre os grupos de treino (tabela 5.10) e de teste (tabela 5.11), revelam uma ligeira redução dos valores de VPP, VPN e sensibilidade em conjunto com um ligeiro aumento da especificidade deste último (estes valores estão apresentados na tabela 5.13). No entanto estas diferenças não são significativas, o que revela alguma robustez deste algoritmo e consequentemente a sua utilização na análise de mais

exames com estas características.

Uma análise das tabelas 5.12 e 5.13 (correspondentes aos 26 exames que realizaram TCRT) permite retirar, logo à partida, algumas conclusões. Os valores de especificidade e valor preditivo negativo (VPN) da categorização automática são bastante elevados, sobretudo na categoria 1, ou seja presença/ausência de realce tardio, o que pode conferir à categorização automática um papel como *gatekeeper* auxiliar ao diagnóstico médico na exclusão de transmuralidade. No entanto considere-se que os resultados de sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) poderiam ser mais elevados. Isto é particularmente evidente na categoria 4, em que a sensibilidade cai para os 52%. Daqui podem-se retirar algumas ilacções, que podem justificar este facto, tais como a possibilidade de o observador poder ser mais defensivo na classificação da transmuralidade, factor a que o algoritmo de categorização automática é alheio. Devemos ainda ter em conta o fenómeno de *mislabelling*, que pode causar ligeiros desvios na atribuição de segmentos às regiões do miocárdio consoante o observador. O fenómeno de *mislabelling* deve ser tido em conta na comparação entre padrões de realce tardio. Existe portanto uma pertinência de avaliar a distribuição do realce tardio pelos segmentos de forma a se obter uma melhor percepção do desempenho do algoritmo de categorização automática.

Tab. 5.10: CA vs AV - Grupo Treino: Número de segmentos da categorização automática (CA) classificados como VP, VN, FP ou FN (ver tabela 5.4), considerando a avaliação visual (AV) efectuada pelo especialista como referência. Resultados correspondentes à análise do grupo de treino, num total de 311 segmentos. A comparação foi efectuada para os valores de transmuralidade das categorias 1, 4 e 5.

		AV				AV				AV	
		>1	=1			≥ 4	<4			=5	<5
CA	≥ 3,1	54	27	CA	≥ 3,2	38	38	CA	≥ 4,8	16	10
	<3,1	18	212		<3,2	15	220		<4,8	15	270

Tab. 5.11: CA vs AV - Grupo Teste: Número de segmentos da categorização automática (CA) classificados como VP, VN, FP ou FN (ver tabela 5.4), considerando a avaliação visual (AV) efectuada pelo especialista como referência. Resultados correspondentes à análise do grupo de teste, num total de 117 segmentos. A comparação foi efectuada para os valores de transmuralidade das categorias 1, 4 e 5.

		AV				AV				AV	
		>1	=1			≥ 4	<4			=5	<5
CA	≥ 3,1	23	7	CA	≥ 3,2	19	10	CA	≥ 4,8	8	3
	<3,1	11	76		<3,2	9	79		<4,8	7	99

Tab. 5.12: CA vs AV - Resultados Globais: Número de segmentos da categorização automática (CA) classificados como VP, VN, FP ou FN (ver tabela 5.4), considerando a avaliação visual (AV) efectuada pelo especialista como referência. Resultados correspondentes à análise conjunta do grupo de treino e teste, num total de 428 segmentos. A comparação foi efectuada para os valores de transmuralidade das categorias 1, 4 e 5.

		AV				AV				AV	
		>1	=1			≥ 4	<4			=5	<5
CA	≥ 3,1	77	34	CA	≥ 3,2	57	48	CA	≥ 4,8	24	13
	<3,1	29	288		<3,2	24	299		<4,8	22	369

Tab. 5.13: Valores, em percentagem, de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo, para a transmuralidade detectada pela categorização automática, comparativamente à análise visual realizada pelo médico, em imagens de TC, para as categorias 1, 4 e 5. Calculado com base nos resultados obtidos nas tabelas 5.10, 5.11 e 5.12

Grupo Treino	Categoria 1	Categoria 4	Categoria 5
Sensibilidade	75	72	52
Especificidade	89	85	96
VPP	67	50	61
VPN	92	94	95
Grupo Teste	Categoria 1	Categoria 4	Categoria 5
Sensibilidade	68	68	53
Especificidade	92	89	97
VPP	77	66	72
VPN	87	90	93
Global	Categoria 1	Categoria 4	Categoria 5
Sensibilidade	73	70	52
Especificidade	89	86	97
VPP	69	54	64
VPN	91	93	94

Validação Visual da CA

Os resultados obtidos merecem uma observação cuidada, caso-a-caso, pois diferentes factores podem contribuir para a diferente classificação de segmentos entre os vários observadores. A causa de *mislabelling* na diferente atribuição de segmentos à mesma região do miocárdio, pode ser causada por ligeiros desvios no alinhamento dos eixos cardíacos, o que faz incrementar o número de falsos positivos e negativos

na comparação directa entre técnicas. A figura 5.6 demonstra alguns exemplos do referido.

O demonstrado na figura 5.6 indica que pode ser pertinente observar cuidadosamente os resultados de cada segmento com base nos segmentos que lhe estão adjacentes, dando particular ênfase nos segmentos classificados como positivos na avaliação visual e negativos na categorização automática. Pode também ser relevante considerar os resultados provenientes da RMa para o mesmo paciente.

Avaliação por *Bullseye*

Para facilitar a comparação directa da distribuição do realce tardio, os resultados das três avaliações - RMa, AV e CA - foram transpostos para um *bullseye*, o que permite visualizar o padrão de RT do miocárdio global em cada uma delas, facilitando a análise.

No caso da RMa e AV as cores do *bullseye* foram atribuídas por cada segmento consoante o seu valor de transmuralidade, como se pode observar na figura 5.7. No caso da CA o *bullseye* e as respectivas cores representativas foram atribuídas de acordo com o apresentado na tabela 5.14.

Tab. 5.14: Valores da categorização automática (CA) atribuídos a cada categoria de transmuralidade e respectiva cor usada para gerar os *bullseyes* apresentados na figura 5.7.

	Cat. 1	Cat. 2 e 3	Cat. 4	Cat. 5
Valor da CA	<2	$\geq 2; < 3,2$	$\geq 3,2; < 4,8$	$\geq 4,8$
Cor no <i>Bullseye</i>	Verde	Amarelo	Laranja	Vermelho

Para a categoria 1 foram escolhidos os valores inferiores a 2 da CA e foi-lhe atribuída a cor verde. Este valor foi escolhido por constituir o melhor valor de sensibilidade (90%) face à AV. Para as categorias 2 e 3 foram escolhidos os valores compreendidos entre 2 e 3,2 da CA e atribuída a cor amarela. Estas duas categorias foram agrupadas por só existirem, no seu conjunto, 19 segmentos da AV nestas circunstâncias, portanto é difícil conseguir um limiar e, adicionalmente, a nível clínico estas são as duas categorias com maior probabilidade de recuperação. A categoria 4 caiu nos valores de CA superiores ou iguais a 3,2 e inferiores a 4,8, sendo-lhes atribuída a cor laranja. Recorde-se que, para estas margens, os valores de sensibilidade e especificidade são 70% e 86%, respectivamente (como se verifica na tabela 5.13). Para a categoria 5 foram escolhidos os valores de CA de 4,8 e superiores e atribuída a cor vermelha. Neste caso os valores rondam sensibilidade de 52% e especificidade de 97%.

Na figura 5.7 podem ser comparados os resultados da categorização automática

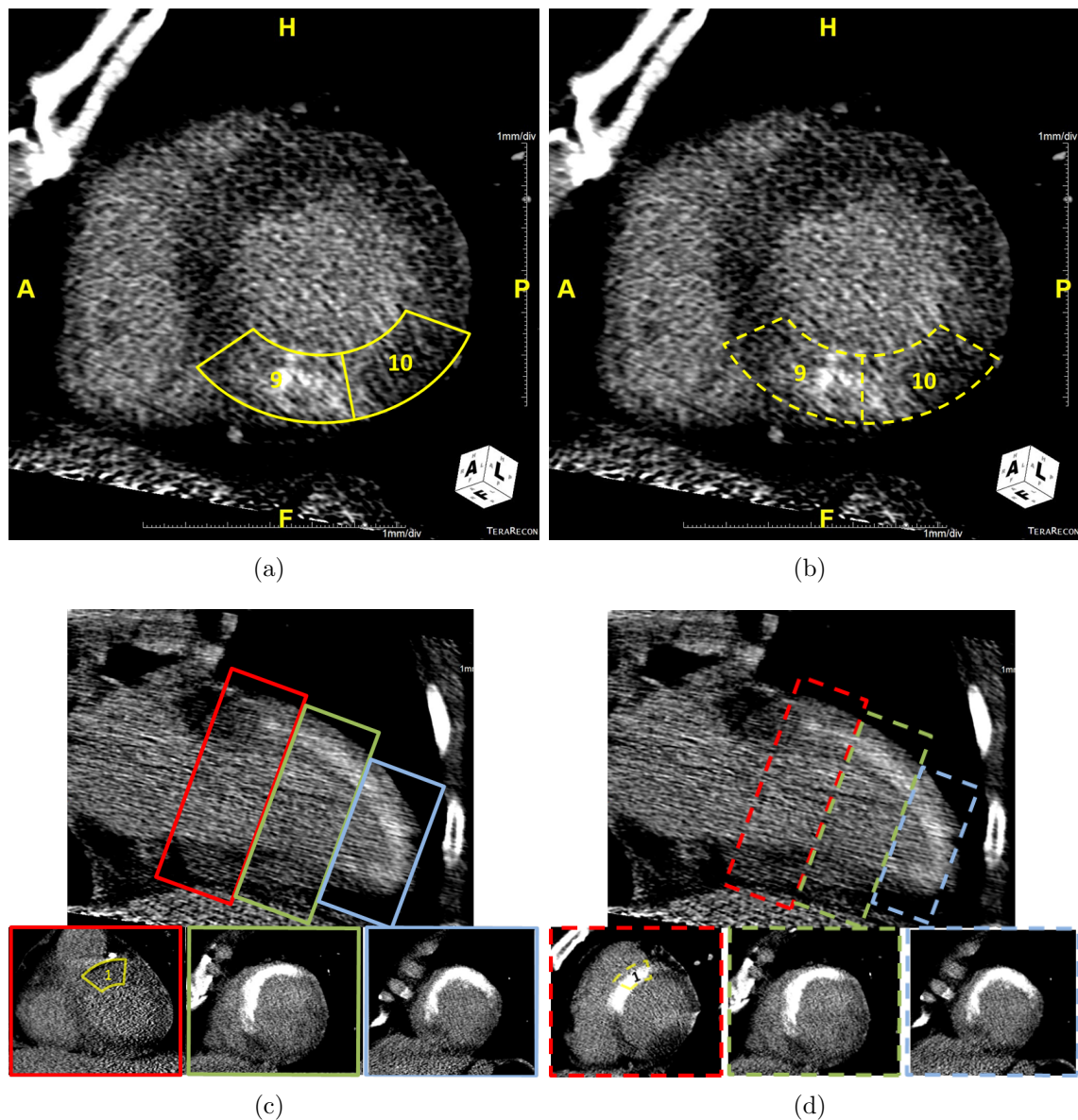


Fig. 5.6: Fenómeno de *mislabelling*: As imagens em (a) e (b) pertencem ao mesmo paciente, tal como as imagens (c), (d). Estas apresentam apenas ligeiras variações de orientação e, conseqüentemente, na atribuição dos segmentos. Em (a) apenas o segmento 9 é considerado positivo para RT, em (b) os segmentos 9 e 10 são positivos. Em (c) o segmento 1 é considerado negativo e em (d) o segmento 1 é considerado positivo. A atribuição dos segmentos do miocárdio pela AHA pode ser consultada na figura 3.3.

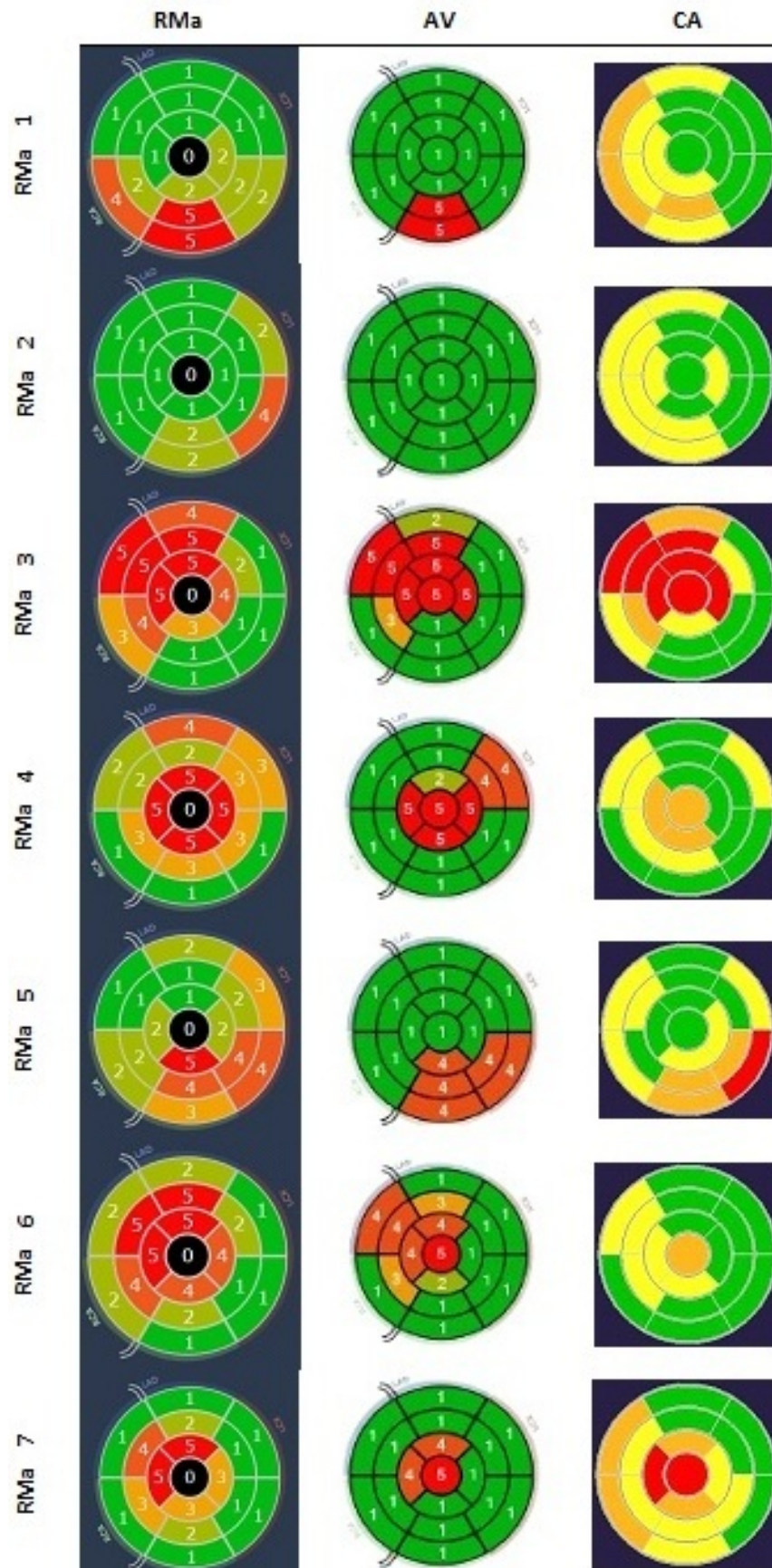


Fig. 5.7: *Bullseyes* comparativos dos valores de transmuralidade para 3 modalidades (da esquerda para a direita): Ressonância Magnética em fase aguda (RMa), Análise Visual das imagens de Tomografia Computorizada (AV) e algoritmo de Categorização Automática (CA). O esquema de cores atribuído para o *bullseye* da CA pode ser visualizado na tabela 5.14.

pelo algoritmo desenvolvido face à RMa e à análise visual do médico, com recurso a uma visualização por *bullseyes*. Os *bullseyes* dos pacientes 3 e 7 apresentam uma elevada correspondência entre CA e a RMa, o que pode ser útil para alertar o médico responsável, durante o diagnóstico, para alguns segmentos potencialmente afectados, de mais difícil análise.

No paciente 1 o algoritmo de CA encontrou dificuldades na detecção do padrão de transmuralidade. É necessário ter em conta que a CA é cega para informação como a coronária afectada. Tal traz implicações nos segmentos que poderão estar afectados (ver atribuição dos territórios coronários aos segmentos na figura 3.3), influenciando a atribuição dos padrões de realce tardio, pelo médico, com base nessa informação.

Os *bullseyes* 2 a 6 apresentam elevada correspondência, entre a transmuralidade atribuída aos segmentos, pelo algoritmo de categorização automática e a análise visual efectuada pelo especialista.

Concluimos que o algoritmo de CA apresenta padrões de realce tardio similares à AV e à RMa. No entanto, apesar dos resultados promissores, nesta amostra de 7 exames, consideramos ser necessária a sua validação, de forma mais extensa, numa população mais alargada.

Conclusão

Alea iacta est.
- Caesar, Gaius Iulius

6.1 Considerações Gerais

A avaliação do RT do miocárdio por TC é uma técnica muito precoce mas em franco crescimento. Tal deve-se à cada vez maior disponibilidade desta modalidade de imagem no ambiente clínico e pela premente necessidade de obtenção de informação mais fiável sobre cada paciente, de forma a que se tome uma decisão mais fundamentada sobre cada caso. No entanto, o modo da correcta quantificação do tamanho de enfarte ainda não foi definida para a imagem por TC.

O emergir da técnica de TCRT vem criar a necessidade de novo software e abordagens que permitam a gestão da miríade de informação disponível em cada exame. Foi objectivo principal, ao longo desta tese, explorar as imagens disponíveis e fornecer informação relevante de forma a auxiliar o diagnóstico, melhorando assim o cuidado prestado ao paciente.

A primeira abordagem consistiu na quantificação global do volume de RT, através de diversas ferramentas de processamento de imagem médica, desde software comercial disponível em ambiente clínico, até ao desenvolvimento de software específico de análise das imagens disponíveis. Foram reproduzidos métodos referenciados em alguns estudos neste tema, que vão desde a delineação manual da área afectada até métodos mais elegantes baseados em crescimento de região e proposta ainda uma nova abordagem, baseada na detecção automática do miocárdio remoto.

O método mais eficiente, sugerido nesta tese, para quantificação de volume de realce tardio, consiste na selecção automática do tamanho de enfarte, baseado nos valores de HU dos segmentos do miocárdio remoto e na conectividade dos voxels

pertencentes ao realce tardio. Este método requer previamente uma segmentação do miocárdio, pelo que foi utilizada uma ferramenta de software específico para esse fim. O método inovador descrito nesta tese revelou-se mais consistente e menos operador dependente do que os encontrados na bibliografia sobre este tema.

A análise feita a todos os métodos de quantificação de volume de realce tardio aqui expostos revela que esta é uma tarefa delicada, pois uma pequena variação, no *threshold* de selecção dos voxels de interesse, pode significar uma acentuada alteração no volume de realce tardio resultante. Uma das ilações mais relevantes retiradas da metodologia de selecção do *threshold*, baseado no desvio padrão das HU do miocárdio remoto, é que uma variação de 20% no desvio padrão seleccionado resulta numa variação de cerca de 50% no volume de realce tardio resultante.

Uma outra abordagem à avaliação do RT, que requereu a segmentação prévia do miocárdio, foi o desenvolvimento de um algoritmo que permitisse a detecção automática do grau de transmuralidade do enfarte do miocárdio - algoritmo de categorização automática (CA). Este foi validado face à análise visual das imagens de TC, realizada por um especialista, e face aos resultados da RMa realizada no mesmo paciente. Os resultados da CA evidenciaram-se bastante promissores, podendo ser uma substancial mais-valia no auxílio ao diagnóstico médico na avaliação do realce tardio po TC.

Os resultados da categorização automática foram também transpostos para um *bullseye* representativo do miocárdio, e este foi embutido num software pré-existente. Este processo facilita a visualização dos padrões de realce tardio em cada exame e comprova que o conhecimento aqui gerado pode ser incorporado em estudos futuros.

6.2 Limitações do Trabalho

A variação das HU entre exames torna difícil o desenvolvimento de um método *standard* para quantificação do volume total de enfarte do miocárdio. Clinicamente seria útil discernir a *white zone* e a *gray zone*, de modo a eventualmente poder identificar em fase aguda a área em risco (AER) com potencial de ser salva. No entanto, as variações referidas tornam substancialmente difícil a detecção desta área. Pela nossa análise, não foi possível quantificar de forma sistemática a área de edema (AER), através da tomografia computadorizada de realce tardio.

A radiação usada para este estudo foi substancialmente baixa. No entanto esta pode ser reduzida usando protocolos de aquisição prospectiva, sem grande prejuízo para a informação que se pode retirar das imagens de TCRT.

O tempo útil deste trabalho invalidou a possibilidade de obter um seguimento dos pacientes que realizaram TCRT e RM(a), acrescentando um exame de RMc no mesmo paciente. Tal permitiria estudar a evolução dos padrões de EAM intra-

paciente.

Um revés deste trabalho prende-se com a necessidade de segmentação do miocárdio, para os novos métodos propostos neste trabalho. Só deste modo se podem obter as estatísticas necessárias, quer para obtenção da categorização automática da transmuralidade, quer para a quantificação do volume baseada em segmentos. Não foi nosso objectivo abordar extensamente o propósito relacionado com a automatização da referida segmentação. No entanto, algumas marcas comerciais já estão correntemente a desenvolver algoritmos de segmentação automática do miocárdio, o que pode permitir colmatar esta limitação.

6.3 Trabalho Futuro

As técnicas de análise à TCRT aqui descritas foram apenas o início de um longo trabalho. A consistência destas abordagens necessita ser comprovada recorrendo a um maior número de exames. A extensão da base de dados com novos exames e a sua optimização, de forma a actualizar as estatísticas geradas de modo mais automático, será uma abordagem com interesse para obter mais resultados a longo prazo.

A título pessoal, considero ainda que as ferramentas usadas e dados obtidos a partir das imagens médicas exploradas me deram um amplo conhecimento sobre esta matéria. Como referido, esta é ainda uma técnica recente e novos dados surgem diariamente. O conhecimento aqui gerado é uma porta aberta para novas investigações futuras, constituindo apenas mais um passo num permanente caminho a percorrer, num campo que exige um constante envolvimento e dedicação, dado que são, felizmente, constantes as inovações tecnológicas no campo da saúde, permitindo-nos um cada vez mais preciso diagnóstico das patologias, nomeadamente, como é o caso, na área do enfarte agudo do miocárdio.

Espero que este meu humilde contributo seja válido não só por algumas luzes que procurei lançar a nível da avaliação do realce tardio do miocárdio por tomografia computadorizada, mas também como um incentivo a novas investigações seja da minha parte, seja de qualquer investigador que ache por bem utilizá-lo para alargar horizontes e contribuir para a evolução das tecnologias de saúde ao serviço de todos nós.

Bibliografia

- [1] J. Mackay, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization, first ed., 2004.
- [2] A. Mahnken, “Computed tomography imaging in myocardial infarction.,” *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 9, pp. 211–221, February 2011.
- [3] A. Flett, “Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 4, pp. 150 – 6, November 2011.
- [4] A. Buecker, M. Katoh, G. Krombach, E. Spuentrup, and P. Bruners, “A feasibility study of contrast enhancement of acute myocardial infarction in multislice computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging and gross morphology in pigs.,” *Invest Radiol*, vol. 40, no. 11, pp. 700–4, 2005.
- [5] H. Brodoefel, “Assessment of myocardial viability in a reperfused porcine model: Evaluation of different msct contrast protocols in acute and subacute infarct stages in comparison with MRI.,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 31, no. 2, pp. 290–298, 2007.
- [6] M. Habis, “Acute myocardial infarction early viability assessment by 64-slice computed tomography immediately after coronary angiography,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, pp. 1178–85, March 2007.
- [7] A. Sato, “Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64 slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, no. 8, pp. 731–740, 2012.
- [8] V. Fuster, R. A. O’Rourke, R. Walsh, and P. Poole-Wilson, eds., *Hursts The Heart*. No. 2477, 12 ed., 2007.
- [9] P. Iaizzo, ed., *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Springer Science, second ed., 2009.
- [10] K. Thygesen, “Universal definition of myocardial infarction.,” *European Heart Journal*, vol. 28, no. 20, pp. 2525–2538, 2007.

- [11] E. Daghini, "Assessment of myocardial microvascular function: New opportunities in fast computed tomography," *Trends Cardiovasc Med*, vol. 17, no. 1, pp. 14–19, 2007.
- [12] R. Ross, "Atherosclerosis an inflammatory disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 2, pp. 115–126, 1999.
- [13] J. Camm, ed., *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Blackwell Publishing, 2004.
- [14] A. Mather, "Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: Effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling," *Radiology*, vol. 261, pp. 116–125, October 2011.
- [15] P. Wilson, *Atlas of Atherosclerosis: Risk Factors and Treatment*. Current Medicine, 2000.
- [16] K. Reimer, "The wavefront phenomenon of ischemic cell death - myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs.," *Circulation*, vol. 56, pp. 786–794, 1977.
- [17] K. M. Choi, R. J. Kim, G. Gubernikoff, J. D. Vargas, M. Parker, and R. M. Judd, "Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function," *Circulation*, vol. 104, no. 10, pp. 1101–1107, 2001.
- [18] R. Kim, "The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.," *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 20, pp. 1445–1453, 2000.
- [19] G. Rodriguez-Granillo, "Early assessment of myocardial viability by the use of delayed enhancement computed tomography after primary percutaneous coronary intervention," *JACC: Cardiovascular Imaging*, pp. 1072–1081, March 2009.
- [20] Y. Shen, "Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. hibernation versus stunning?," *Circ. Res*, vol. 76, pp. 479–478, 1995.
- [21] J. Vanoverschelde, A. Pasquet, B. Gerber, and J. Melin, "Pathophysiology of myocardial hibernation. implications for the use of dobutamine echocardiography to identify myocardial viability," *Heart*, vol. 82 Suppl 3, pp. 1–7, 1999.
- [22] A. Sato, "Early validation study of 64-slice multidetector computed tomography for the assessment of myocardial viability and the prediction of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction," *European Heart Journal*, vol. 29, pp. 490–498, January 2008.
- [23] M. Habis, A. Capderou, A. Sigal-Cinquabre, S. Ghostine, S. Rahal, J. Riou, P. Brenot, C. Angel, and J. Paul, "Comparison of delayed enhancement patterns on multislice computed tomography immediately after coronary angiography and cardiac magnetic resonance imaging in acute myocardial infarction.," *Heart*, vol. 95, pp. 624–629, 2008.

- [24] M. Friedrich, H. Kim, and R. Kim, "T2-weighted imaging to assess post-infarct myocardium at risk.," *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 4, no. 9, pp. 1014–21, 2011.
- [25] G. Fuernan, "Myocardium at risk in ST-segment elevation myocardial infarction: Comparison of T2-weighted edema imaging with the mr-assessed comparison of T2-weighted edema imaging with the mr-assessed endocardial surface area and validation against angiographic scoring," *JACC Cardiovascular Imaging*, vol. 4, pp. 968–976, September 2011.
- [26] K. Chiou, "Identification and viability assessment of infarcted myocardium with late enhancement multidetector computed tomography: Comparison with thallium single photon emission computed tomography and echocardiography.," *Am Heart J*, vol. 155, no. 4, pp. 738–45, 2008.
- [27] P. R. Pagley, G. A. Beller, D. D. Watson, L. W. Gimple, and M. Ragosta, "Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability.," *Circulation*, vol. 96, no. 3, pp. 793–800, 1997.
- [28] K. C. Allman, L. J. Shaw, R. Hachamovitch, and J. E. Udelson, "Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 39, no. 7, pp. 1151–8, 2002.
- [29] M. D. Cerqueira, "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*, vol. 105, no. 4, pp. 539–542, 2002.
- [30] Ortiz-Pérez, "Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging.," *JACC Cardiovascular imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 282–293, 2008.
- [31] O. Pereztol-Valdés, "Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries.," *European Heart Journal*, vol. 26, no. 24, pp. 2637–2643, 2005.
- [32] K. McGee, E. Williamson, and P. Julsrud, eds., *Mayo Clinic Guide to Cardiac Magnetic Resonance Imaging*. MAYO CLINIC SCIENTIFIC PRESS, 2008.
- [33] N. Noble, D. Hill, M. Breeuwer, and R. Razavi, "The automatic identification of hibernating myocardium," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI 2004* (C. Barillot, D. Haynor, and P. Hellier, eds.), vol. 3217 of *Lecture Notes in Computer Science*, pp. 890–898, Springer Berlin, 2004.
- [34] S. Partington, "Multimodality imaging in the assessment of myocardial viability," *Heart Fail Rev - Springer*, vol. 16, pp. 381–395, November 2010.
- [35] E. Braunwald, *Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Saunders, ninth ed., 2012.

- [36] D. Weishaupt, *How Does MRI work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer, 2006.
- [37] R. Kim, “Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function.,” *Circulation*, vol. 100, pp. 1992–2002, 1999.
- [38] M. G. Friedrich, H. Abdel-Aty, A. Taylor, J. Schulz-Menger, D. Messroghli, and R. Dietz, “The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance.,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 16, pp. 1581–1587, 2008.
- [39] C. Vinhais, *Medical X-Ray Images of the Human Thorax - Segmentation, Decomposition and Reconstruction*. PhD thesis, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Julho 2007.
- [40] C. Higgins, “Uptake of contrast materials by experimental acute myocardial infarctions: a preliminary report,” *Invest Radiol*, vol. 13, pp. 337–339, 1978.
- [41] K. Schuleri, “Applications of cardiac multidetector CT beyond coronary angiography,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 6, p. 699 710, November 2009.
- [42] A. H. Mahnken, S. Lautenschläger, D. Fritz, R. Koos, and M. Scheuering, “Perfusion weighted color maps for enhanced visualization of myocardial infarction by MSCT: preliminary experience.,” *The international journal of cardiovascular imaging*, vol. 24, no. 8, pp. 883–890, 2008.
- [43] A. Mahnken, “Assessment of myocardial edema by computed tomography in myocardial infarction,” *JACC Cardiovascular Imaging*, vol. 2, pp. 1167–74, October 2009.
- [44] R. Cury, “Comprehensive assessment of myocardial perfusion defects, regional wall motion, and left ventricular function by using 64-section multidetector CT,” *Radiology*, vol. 248, pp. 466–475, 2008.
- [45] R. George, “Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, pp. 153–160, July 2006.
- [46] E. Eroglu, “Evaluation of poor left ventricle: multislice computer tomography in the assessment of myocardial viability,” *Anadolu Kardiyol Derg*, vol. 8 Suppl 2, 2008.
- [47] A. Mahnken, R. Koos, M. Katoh, J. Wildberger, E. Spuentrup, A. Buecker, R. Günther, and H. Köhl, “Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging.,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 45, no. 12, pp. 2042–7, 2005.
- [48] K. Schuleri, M. Centola, R. George, L. Amado, K. Evers, K. Kitagawa, A. Vavere, R. Evers, J. Hare, C. Cox, E. McVeigh, J. Lima, and A. Lardo, “Characterization of peri-infarct zone heterogeneity by contrast-enhanced multidetector

- computed tomography: a comparison with magnetic resonance imaging.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 53, no. 18, pp. 1699–707, 2009.
- [49] A. Lardo, "Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: Characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar," *Journal of the American Heart Association*, vol. 113, pp. 394–404, January 2006.
- [50] J. Stirrup, "Defining myocardial infarction by cardiac computed tomography," *Int. J. Cardiovascular Imaging*, vol. 24, no. 24, pp. 891–893, 2008.
- [51] M. Shapiro, A. Sarwar, K. Nieman, K. Nasir, T. Brady, and R. Cury, "Cardiac computed tomography for prediction of myocardial viability after reperfused acute myocardial infarction.," *J Cardiovasc Comput Tomogr*, vol. 4, no. 4, pp. 267–73, 2010.
- [52] G. Krombach, T. Niendorf, R. Günther, and A. Mahnken, "Characterization of myocardial viability using MR and CT imaging," *Eur Radiol*, 2007.
- [53] D. Mendoza, S. Joshi, G. Weissman, A. Taylor, and W. Weigold, "Viability imaging by cardiac computed tomography.," *J Cardiovasc Comput Tomogr*, vol. 4, no. 2, pp. 83–91, 2010.
- [54] L. Boussel, M. Ribagnac, E. Bonnefoy, P. Staat, B. Elicker, D. Revel, and P. Douek, "Assessment of acute myocardial infarction using MDCT after percutaneous coronary intervention: comparison with MRI.," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 191, pp. 441–7, August 2008.
- [55] H. Gweon, "Evaluation of reperfused myocardial infarction by low dose multidetector computed tomography using prospective electrocardiography (ECG)-triggering: Comparison with magnetic resonance imaging," *Yonsei Med*, vol. 51, pp. 683–691, September 2010.
- [56] D. Mendoza, "Evaluation of myocardial viability by multidetector CT.," *J. Cardiovascular Computed Tomography*, vol. 3, no. 1 Suppl, pp. S2–12, 2009.
- [57] D. Tomlinson, H. Becher, and J. Selvanayagam, "Assessment of myocardial viability: Comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in the current era.," *Heart Lung Circ*, vol. 17, no. 3.
- [58] A. Mahnken, P. Bruners, S. Stanzel, and Koos, "Functional imaging in the assessment of myocardial infarction: MR imaging vs. MDCT vs. spect," *Eur J Radiol*, 2008.
- [59] Schinkel, "Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes.," *Current Problems in Cardiology*, vol. 32, no. 7, pp. 375–410, 2007.
- [60] E. Antman, "ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines.," *Circulation*, vol. 110, no. 9, pp. e82–e292, 2004.

- [61] H. Mahnken, “Low tube voltage improves computed tomography imaging of delayed myocardial contrast enhancement in an experimental acute myocardial infarction model,” *Investigative Radiology*, vol. 42, pp. 123–129, February 2007.
- [62] A. Reimann, “Late enhancement using multidetector row computer tomography: A feasibility study with low dose 80 kV protocol,” *European Journal of Radiology*, vol. 66, pp. 127–133, April 2007.
- [63] T. Baks, F. Cademartiri, A. D. Moelker, A. C. Weustink, R.-J. Van Geuns, N. R. Mollet, G. P. Krestin, D. J. Duncker, and P. J. De Feyter, “Multislice computed tomography and magnetic resonance imaging for the assessment of reperfused acute myocardial infarction,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 1, pp. 144–152, 2006.
- [64] A. H. Mahnken, P. Bruners, S. Kinzel, M. Katoh, G. Mühlenbruch, R. W. Günther, and J. E. Wildberger, “Late-phase MSCT in the different stages of myocardial infarction: animal experiments,” *European Radiology*, vol. 17, no. 9, pp. 2310–2317, 2007.
- [65] H.-J. Chang, R. T. George, K. H. Schuleri, K. Evers, K. Kitagawa, J. A. C. Lima, and A. C. Lardo, “Prospective electrocardiogram-gated delayed enhanced multidetector computed tomography accurately quantifies infarct size and reduces radiation exposure,” *JACC Cardiovascular imaging*, vol. 2, no. 4, pp. 412–420, 2009.
- [66] B. L. Gerber, B. Belge, G. J. Legros, P. Lim, A. Poncelet, A. Pasquet, G. Gisellu, E. Coche, and J.-L. J. Vanoverschelde, “Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance,” *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. 823–33, 2006.
- [67] L. Shapiro and G. Stockman, *Computer Vision*, vol. 2004. Prentice Hall, 2001.
- [68] L. Ibanez, W. Schroeder, L. Ng, and J. Cates, *The ITK Software Guide*. Kitware, Inc. ISBN 1-930934-10-6, first ed., 2003.
- [69] P. A. Yushkevich, J. Piven, H. Cody Hazlett, R. Gimpel Smith, S. Ho, J. C. Gee, and G. Gerig, “User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 1116–1128, 2006.
- [70] S. Silva, *Left Ventricle Functional Analysis from Coronary CT Angiography*. PhD thesis, Universidade de Aveiro, Fevereiro 2012.
- [71] S. Silva, N. Bettencourt, D. Leite, J. Rocha, M. Carvalho, J. Madeira, and B. Sousa Santos, “Myocardial perfusion analysis from adenosine-induced stress MDCT,” in *Pattern Recognition and Image Analysis* (J. Vitrià, J. Sanches, and M. Hernández, eds.), vol. 6669 of *Lecture Notes in Computer Science*, pp. 717–725, Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [72] C. Kuehnel, “New analysis tools for the comprehensive assessment of the coronary arteries and myocardial viability in ct data sets,” *Computers in Cardiology*, no. 35, pp. 733–736, 2008.

-
- [73] Kachenoura, “Volumetric quantification of myocardial perfusion using analysis of multi-detector computed tomography 3d datasets: comparison with nuclear perfusion imaging.,” *European Radiology*, vol. 20, no. 2, pp. 337–347, 2010.
- [74] T. F. Heston, “Standardizing predictive values in diagnostic imaging research.,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 33, no. 2, pp. 505; author reply 506–507, 2011.
- [75] D. Fieno, R. Kim, E. Chen, J. Lomasney, F. Klocke, and R. Judd, “Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing.,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 36, no. 6, pp. 1985–91, 2000.