

Ferramenta Automática para Quantificação Volumétrica dos Seios
Maxilares em Imagens de Tomografia Computadorizada

GUILHERME GIACOMINI

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Prof. Dr. Seizo Yamashita

BOTUCATU - SP

2017

**Ferramenta Automática para Quantificação Volumétrica dos Seios
Maxilares em Imagens de Tomografia Computadorizada**

GUILHERME GIACOMINI

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Prof. Dr. Seizo Yamashita

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia.

BOTUCATU - SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Giacomini, Guilherme.

Ferramenta automática para quantificação volumétrica dos seios maxilares em imagens de tomografia computadorizada / Guilherme Giacomini. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Seizo Yamashita

Capes: 20904002

1. Seios maxilares. 2. Tomografia. 3. Processamento de imagens. 4. Diagnóstico por imagem.

Palavras-chave: Processamento de imagens; Quantificação; Rinossinusite; Seios maxilares; Tomografia computadorizada.

Agradecimentos

Aos meus pais, Jairo Giacomini e Rosângela Theodoro Giacomini, por serem verdadeiros exemplos a se seguir. O gosto pelas coisas simples e boas da vida me faz uma pessoa mais feliz, e com certeza tudo que sou e conquistei até hoje foi pelo convívio e aprendizado com vocês. Vocês são verdadeiros heróis.

À Prof.^a Dr.^a Diana Rodrigues de Pina pela orientação, sempre me ajudando a aperfeiçoar os conhecimentos e me apoiando na busca de novos desafios. Além disto, agradeço pela convivência nestes anos, pela grande amizade, companheirismo e pelos almoços de sexta-feira.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda, pelas conversas, discussões e cervejas, se tornando, além de professor/orientador, um grande amigo.

À minha companheira Ana Luiza Menegatti Pavan, por compartilhar comigo todos os momentos. Sempre me ajudando a ver a vida de uma maneira mais simples e bela.

Ao meu irmão, Jairo Giacomini Júnior, por ser um verdadeiro amigo. Sempre me apoiando e incentivando a continuar na caminhada.

Ao Prof. Dr. Seizo Yamashita, pela coorientação. As contribuições foram de suma importância para realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, pela ajuda no delineamento e realização do trabalho, com valiosas contribuições.

Ao Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro, pelas valiosas sugestões e discussões, imprescindíveis para o desenvolvimento e conclusão do trabalho.

Ao Dr. João Maurício Carrasco Altemani, pela valiosa contribuição clínica.

Ao Prof. Dr. Sergio Barbosa Duarte, pela dedicação e paciência em me ensinar novos conceitos.

Aos amigos do Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LAFAR), pela constante convivência, amizade e troca de conhecimentos: Allan, Ana Luiza, Ana Júlia, Fernando, Marcela, Maria Eugênia, Matheus, Nadine, Nataly, Renan e Thiago.

Aos amigos do Laboratório Biomagnetismo (BIOMAG), pela convivência e valiosas discussões.

Ao pessoal da república Bagudos, pela convivência e amizade.

À todos que direta ou indiretamente colaboraram para a conclusão deste trabalho.

À CNPq pelo apoio Financeiro.

Resumo

O volume é um dos fatores mais importantes na avaliação dos seios paranasais. A literatura mostra uma falta de consenso em estudos de volume dos seios maxilares (SMs). Isto pode ser atribuído às diferentes técnicas de aquisição dos exames de tomografia computadorizada, diferentes métodos de segmentação e diferentes objetos de estudo. Além disto, métodos de quantificação volumétrica são comumente manuais ou semiautomáticos, necessitando de alta experiência e tempo do usuário. A padronização das medidas de SMs é extremamente importante para determinação dos fatores que influenciam o tamanho desta região anatômica sob condições normais e patológicas, bem como para entendimento das funções dos SMs. Métodos de quantificação ainda podem auxiliar em estudos detalhados da estrutura anatômica dos SMs de modo a auxiliar no planejamento de cirurgias endoscópicas e de procedimentos odontológicos de levantamento do assoalho desta região. Também podem auxiliar na verificação de resposta à tratamentos em diferentes patologias, tais como a presença de rinossinusite, tumores, cistos, entre outras. O objetivo deste estudo foi o desenvolvimento de uma ferramenta automática para quantificar o volume total e de ar livre presente nos SMs, utilizando exames de tomografia computadorizada. A ferramenta desenvolvida exclui qualquer variabilidade resultante dos procedimentos de medição e separa as regiões de ar livre e de comprometimento dentro dos SMs sadios e patológicos. O volume dos SMs foi quantificado em 30 pacientes. Para avaliar a precisão do método automático, os resultados foram comparados com uma segmentação manual, realizada por um radiologista experiente. A diferença percentual média entre os métodos automático e manual foi $7,19\% \pm 5,83\%$ e $6,93\% \pm 4,29\%$ para

o volume total e volume de ar livre, respectivamente. Estatísticas de regressão linear e Bland-Altman mostraram boa correlação e baixa dispersão entre os métodos. Esta pesquisa traz contribuições originais quanto a combinação de distintas técnicas de processamento de imagens (*watershed*, limiarização e operadores morfológicos) aplicados em um método híbrido. Outra contribuição desta pesquisa é a inovação no desenvolvimento de um método totalmente automático, rápido (aproximadamente 3 minutos por exame) e de fácil implementação na prática clínica para avaliação dos SMs.

Palavras-chave: Seios maxilares, tomografia computadorizada, quantificação, processamento de imagens, *watershed*.

Abstract

Volume measurement is one of the most important factors in analyzing paranasal sinuses. The literature shows a lack of consensus in studies of maxillary sinus volume. This may be attributed to different computed tomography data acquisition techniques, segmentation methods, and focuses of investigation. Furthermore, methods for volumetrically quantifying the maxillary sinus are commonly manual or semiautomated, which require substantial user expertise and are time-consuming. The standardization of maxillary sinus measurements is extremely important for determining the factors that influence the size of this anatomical region under normal and pathological conditions, and to provide a better understanding of the functions of the maxillary sinus. Quantification methods may also allow the detailed study of the anatomical structure evaluated, helping the planning of endoscopic surgeries and dental procedures of sinus floor elevation. These methods may also help to check the response to treatments in different pathologies, such as rhinosinusitis, tumors, cysts, and others. The purpose of the present study was to develop an automated tool for quantifying the total and air-free volume of the maxillary sinus using computed tomography images. The developed tool excludes the variability that is inherent in different measurement procedures and separates the air-free and involvement regions in the maxillary sinus in normal and pathological condition. The maxillary sinus volume was quantified in 30 patients. To evaluate the accuracy of the automated tool, the results were compared with manual segmentation that was performed by an experienced radiologist. The mean percent differences between the automated and manual methods were $7.19\% \pm 5.83\%$ and $6.93\% \pm 4.29\%$ for total and air-free maxillary sinus volume, respectively. Linear regression and Bland-Altman statistics showed good agreement and low dispersion

between both methods. The original contribution of this research was a combination of different image processing techniques (watershed, threshold, and morphological operators) applied in a hybrid method. Other contribution of this study was the development of a fully automated and rapid (about 3 minutes per exam) tool for maxillary sinus volume assessment, allowing to be used easily in clinical practice.

Keywords: Maxillary sinus, computed tomography, quantification, image processing, watershed

Esta pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico (LAFAR), devidamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob protocolo: CAAE 42225115.4.0000.5411.

Os exames retrospectivos de tomografia computadorizada utilizados neste estudo foram de pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCB).

Lista de Figuras

Figura 1. Corte de tomografia computadorizada de seios paranasais, ilustrando os seios maxilares (SMs) em plano (a) axial e (b) coronal.	24
Figura 2. (A) Imagem contínua projetada em uma matriz de sensores. (B) Resultado da amostragem e quantização da imagem.	29
Figura 3. Exemplo de um processo de segmentação. (A) Imagem original. (B) Máscara representando as estruturas ósseas. (C) Imagem original após segmentação das estruturas ósseas, representadas em vermelho.	30
Figura 4. Exemplo do processo de limiarização. (A) Imagem original. (B) Histograma da imagem original, ilustrando o valor de limiar de -500 unidades <i>Hounsfield</i> (HU). (C) Imagem limiarizada, representando as regiões de ar em preto, com valor de pixel igual a zero, e as regiões de tecido biológico em branco, com valor de pixel igual a um.	32
Figura 5. Exemplo da operação de abertura. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de erosão. (C) Imagem após processo de erosão seguido de dilatação, concluindo o processo de abertura.	34
Figura 6. Exemplo da operação de fechamento. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de dilatação. (C) Imagem após processo de dilatação seguido de erosão, concluindo o processo de fechamento.	34
Figura 7. Exemplo de aplicação da técnica de <i>watershed</i> . (A) Imagem em escala de cinzas original; (B) Imagem tridimensional em representação topográfica, onde é atribuído um valor no eixo z de acordo com a intensidade do pixel na imagem original; (C) Imagem após aplicação da técnica de <i>watershed</i> , onde somente a região com as bordas fechadas foi segmentada.	37

Figura 8. Exemplo do método de aquisição de imagens em tomografia computadorizada, onde o tubo de raios X e os detectores rotacionam em volta do paciente (Dance et al., 2014).....	39
Figura 9. O princípio de atenuação de um feixe de raios X em uma matriz simplificada de 4 x 4. Cada elemento da matriz pode ter um coeficiente de atenuação linear associado (Dance et al., 2014).....	41
Figura 10. Fluxograma do algoritmo desenvolvido para quantificação automática do volume dos seios maxilares baseado em exames de tomografia computadorizada.....	44
Figura 11. Corte do exame de tomografia computadorizada, sendo definida como a imagem original para o algoritmo.	45
Figura 12. Imagem após aplicação da técnica de limiarização, com limiar de 150 unidades <i>Hounsfield</i>	46
Figura 13. (A) Imagem limiarizada após a aplicação da técnica de erosão. (B) Visualização aproximada, com as setas indicando as regiões de descontinuidades das bordas dos seios maxilares.....	47
Figura 14. (A) Imagem após erosão, apresentando descontinuidades nas bordas ósseas dos seios maxilares. (B) Imagem A após aplicação da técnica de dilatação no sentido vertical. (C) Imagem B após aplicação da técnica de dilatação no sentido horizontal. (D) Imagem C após aplicação da técnica de erosão, retornando ao formato original, porém sem as descontinuidades apresentadas inicialmente.....	48
Figura 15. Imagem particionada após aplicação da técnica de <i>watershed</i> . Cada nível de cinza representa uma região segmentada.	49
Figura 16. Regiões selecionadas após a aplicação do sistema baseado em regras.....	50

Figura 17. Segmentação final dos seios maxilares, destacando as regiões de ar livre (regiões azuis) e de comprometimento (regiões vermelhas).	51
Figura 18. Reconstrução tridimensional dos seios maxilares (superfície bege), destacando as regiões de comprometimento (superfície marrom). (A) Seios maxilares e (B) Seios maxilares inseridos na cabeça reconstruída.....	52
Figura 19. Segmentação dos seios maxilares pelo método manual (Linha azul - seio maxilar; Linha verde - área de ar livre).....	53
Figura 20. Comparação entre os dois métodos de quantificação de volume total dos seios maxilares para 30 exames de tomografia computadorizada. (A) Regressão linear determinada por $y = 0,96x - 0,22$, com $R^2 = 0,96$. (B) Gráfico de Bland-Altman, onde a diferença refere-se ao método desenvolvido menos o padrão de referência. A linha central corresponde ao valor médio das diferenças. As linhas tracejadas indicam o intervalo de 2 desvios padrões.....	54
Figura 21. Comparação entre os dois métodos de quantificação do volume de ar livre presente nos seios maxilares para 30 exames de tomografia computadorizada. (A) Regressão linear determinada por $y = 0,95x - 0,088$ com $R^2 = 0,98$ (B) Gráfico de Bland-Altman, onde a diferença refere-se ao método desenvolvido menos o padrão de referência. A linha central corresponde ao valor médio das diferenças. As linhas tracejadas indicam o intervalo de 2 desvios padrões.	55

Lista de Abreviaturas

3D – Tridimensional

HU – Unidades *Hounsfield*

RM – Ressonância Magnética

RS – Rinossinusite

SBR – Sistema Baseado em Regras

SM – Seios Maxilares

TC – Tomografia Computadorizada

OMS – Organização Mundial de Saúde

Sumário

1. Introdução	17
2. Objetivos	22
3. Fundamentos Teóricos	23
3.1. Seios Paranasais	23
3.2. Rinossinusite	25
3.3. Processamento de Imagens digitais	28
3.3.1. Limiarização	30
3.3.2. Operadores Morfológicos.....	33
3.3.3. Técnica de Watershed	35
3.3.4. Sistema baseado em regras.....	38
3.4. Formação de imagem em tomografia computadorizada	38
4. Materiais e Métodos	42
4.1. Seleção dos Pacientes	42
4.2. Aquisição dos dados.....	43
4.3. Ferramenta automática para quantificação dos seios maxilares	43
4.4. Validação pelo método de segmentação	52
5. Resultados e Discussões	54
6. Conclusões.....	59

Referências Bibliográficas.....	61
Apêndice A.....	Erro! Indicador não definido.
Comprovante de Submissão	Erro! Indicador não definido.
Computed Tomography-Based Volumetric Tool for Standardized Measurement of the Maxillary Sinus	Erro! Indicador não definido.

1. Introdução

Os seios paranasais são estruturas anatômicas complexas com uma significativa variação inter-individual (Karakas and Kavakli, 2005, Sahlstrand-Johnson et al., 2011), compostos por uma coleção altamente variável de espaços (maxilar, frontal, esfenoidal e etmoidal) (Chang et al., 2014). Neste contexto, a incidência de patologias nos seios maxilares (SMs), tais como a rinossinusite (RS), é comparativamente alta. Desta forma, uma investigação dos fatores que influenciam os SMs tem importante valor clínico (Osguthorpe and Hadley, 1999, Slavin et al., 2005, Neto et al., 2006), uma vez que suas reais funções ainda permanecem desconhecidas (Butaric et al., 2010). Hipóteses sobre suas funções, tais como a de ser considerada como cavidade de ressonância para a fala, aumentar a área olfatória, promover o isolamento térmico de partes vitais, secretar muco para umedecer a cavidade nasal, ser apenas vestígios evolutivos, entre outros, permanecem sem constatações científicas (Blaney, 1990, Emirzeoglu et al., 2007, Keir, 2009, Butaric et al., 2010, Agacayak et al., 2015).

A medida de volume é uma das mais importantes informações para a avaliação dos SMs (Kawarai et al., 1999, Pirner et al., 2009). Fatores como idade, gênero e estado de dentição parecem alterar o volume dos SMs (Ikeda et al., 1998, Coronado et al., 2011, Kirmeier et al., 2011, Agacayak et al., 2015). Assim, o conhecimento do processo de desenvolvimento dos SMs é de extrema importância na elucidação das patologias sinusais e na determinação de tratamentos adequados (Apuhan et al., 2011).

O exame de tomografia computadorizada (TC) fornece boa visualização da anatomia óssea detalhada (Lloyd et al., 1991, Osguthorpe and Hadley, 1999, Neto et al., 2006, Poorey and Gupta, 2014), sendo o método padrão-ouro na avaliação dos seios

paranasais. As radiografias planares não apresentam precisão nas avaliações das doenças dos seios paranasais (Lloyd et al., 1991, Neto et al., 2006). Dessa forma, o exame de TC, em particular, avalia melhor a cavidade nasal, os seios paranasais e estruturas adjacentes, facilitando a percepção da morfologia desta região, além de permitir a avaliação da gravidade de patologias (Osguthorpe and Hadley, 1999, Slavin et al., 2005, Neto et al., 2006, Likness et al., 2014).

Na prática clínica, as mudanças no volume dos SMs têm sido avaliadas no planejamento pré-operatório e também na verificação da resposta à quimioterapia e radioterapia em tumores malignos (Sanchez Fernandez et al., 2000). A avaliação do volume dos SMs também é utilizada em procedimentos odontológicos de levantamento do assoalho dos SMs (Coronado et al., 2011). Este é um procedimento cirúrgico realizado para aumentar a dimensão óssea vertical na área maxilar posterior, permitindo assim a colocação de implantes dentários (Bruschi et al., 2012). Desta forma, uma avaliação prévia do volume ideal de implante pode trazer grandes benefícios na realização do procedimento (Coronado et al., 2011). A visualização detalhada da anatomia dos SMs também garante informações importantes para a prática clínica, sendo utilizada no planejamento de cirurgias endoscópicas (Uchida et al., 1998, Karakas and Kavakli, 2005).

Estudos prévios têm avaliado os SMs quanto ao tamanho e ao formato. Embora existam estudos sobre a anatomia dos seios paranasais, ainda existem fatores que afetam as dimensões dos SMs e das estruturas vizinhas que precisam ser investigadas. (Sahlstrand-Johnson et al., 2011). A literatura mostra a influência do padrão de respiração (Tikku et al., 2013, Agacayak et al., 2015), de problemas dentários (Cho et al., 2010, Apuhan et al., 2011), da presença de variações anatômicas (Karakas and Kavakli,

2005, Cho et al., 2010, Demir et al., 2015) e de fatores climáticos (Rae et al., 2003, Selcuk et al., 2015) sobre o volume dos SMs. Outrossim, muitos eventos cronológicos e patológicos podem afetar o volume dos SMs, tais como: desordens congênitas e doenças iatrogênicas, traumáticas, neoplásicas e sistêmicas. Neste contexto, a RS crônica tem apresentado impacto sobre o volume dos SMs (Cho et al., 2010, Demir et al., 2015).

Nestes estudos, a literatura apresenta uma falta de consenso nos resultados que avaliam os fatores de influência sobre o volume dos SMs (Sanchez Fernandez et al., 2000, Kirmeier et al., 2011, Hikosaka et al., 2012). Esta falta de consenso pode surgir em decorrência das diferentes técnicas de aquisição dos exames de TC, diferentes métodos de segmentação e quantificação dos SMs e diferentes objetos de investigação (Kirmeier et al., 2011).

Outro ponto relevante está na variabilidade inter e intra observador destas avaliações, uma vez que os métodos de quantificação disponíveis são manuais ou semiautomáticos. Estes métodos de quantificação, na maioria dos casos, não são sensíveis na avaliação de SMs com presença de patologias, tais como espessamento de mucosa, RS e tumores (Pirner et al., 2009, Erdur et al., 2015, Mohlhenrich et al., 2015, Selcuk et al., 2015).

Neste contexto, em 2009, Jinda-apiraksa *et al.* desenvolveram um método semiautomático de segmentação dos SMs utilizando contorno ativo em imagens de TC de feixe cônico. Embora o método apresentou boa acurácia na segmentação, este necessitava de grande tempo computacional e parâmetros de entrada variáveis para cada imagem. Portanto, o estudo concluiu que há a necessidade de otimização do

método, a fim de torná-lo mais rápido e independente de parâmetros iniciais (Jinda-Apiraksa et al., 2009).

No ano seguinte, Cho *et al.* apresentaram uma metodologia semiautomática para obter o volume dos SMs. Apesar dos resultados satisfatórios, o método utilizado na volumetria é dependente do operador, o que pode prejudicar na reprodutibilidade das medidas (Cho et al., 2010).

Em 2011, Deeb *et al.* realizaram medições volumétricas dos SMs usando um software de análise de imagem. Estas medidas representaram uma forma de avaliar exames de TC em pacientes com RS crônica. No entanto, o método apresentado mostrou-se muito trabalhoso para avaliação dos SMS em um grande número de pacientes (Deeb et al., 2011).

Neste mesmo ano, Kirmeier *et al.* testaram uma técnica de análise volumétrica semiautomática para a quantificação dos SMs. O estudo apresentou bons resultados com o procedimento de medição, suportando a sua aplicabilidade para avaliação clínica, inclusive de pequenas alterações de volume. No entanto, eles concluem que seria de grande vantagem o desenvolvimento de um método totalmente automático para o cálculo do volume dos SMs, desde que este fornecesse a mesma precisão do método proposto (Kirmeier et al., 2011).

Em 2015, Agacayak *et al.* determinaram os efeitos da respiração oral a longo prazo sobre o volume dos SMs em pacientes adultos, através de exames de TC de feixe cônico. O estudo utilizou um software comercial, o qual calcula o volume dos SMs a partir de uma segmentação manual realizada em cada corte do exame. Apesar dos resultados mostrarem uma redução significativa do volume dos SMs em pacientes com

respiração oral, o método utilizado demanda grande interação e tempo do operador (Agacayak et al., 2015).

Assim, uma vez que os métodos de quantificação volumétrica disponíveis mostram-se demorados e trabalhosos, métodos de quantificação automáticos são necessários para reduzir o tempo de interação e esforço, oferecendo uma segmentação rápida, segura, de fácil operação, com melhor controle e sensibilidade (Agacayak et al., 2015).

Visto a necessidade de métodos automáticos a fim de auxiliar a prática clínica, bem como para utilização em novas pesquisas, neste estudo foi desenvolvida uma ferramenta automática para quantificação do volume dos SMs. De maneira inédita foram associadas diferentes técnicas de processamento de imagem em um método híbrido totalmente automático, rápido e com possibilidade de implementação na prática clínica, uma vez que pode ser utilizado em computadores convencionais. A ferramenta desenvolvida exclui qualquer variabilidade resultante dos procedimentos de medição e separa as regiões de ar livre e de comprometimento dentro dos SMs, com precisão, sensibilidade e acurácia, inclusive na presença de RS, tumores, cistos, entre outros. A ferramenta desenvolvida pode ser utilizada na padronização das medidas de volume dos SMs permitindo a determinação dos fatores de influência no tamanho dos SMs e melhores comparações entre diferentes grupos de pacientes. A ferramenta também pode auxiliar diretamente a prática clínica, auxiliando no planejamento da cirurgia endoscópica e em procedimentos odontológicos de levantamento do assoalho dos SMs, bem como na verificação da resposta à terapias. Desta forma, almeja-se auxiliar otorrinolaringologistas e radiologistas a tomar decisões mais seguras e precisas

na detecção e na escolha dos tratamentos de doenças que acometem os SMs, dando maiores subsídios ao diagnóstico e acompanhamento clínico.

2. Objetivos

Esta pesquisa teve como objetivo o desenvolvimento de uma ferramenta computacional automática para quantificar o volume total e de ar livre presente nos SMs através de exames de TC, com contribuições originais quanto à utilização de diferentes técnicas de processamento de imagem para o desenvolvimento de uma metodologia híbrida, totalmente automática, rápida e de fácil implementação. Os objetivos específicos estão descritos a seguir:

- Desenvolvimento de uma ferramenta automática para detecção, quantificação volumétrica e reconstrução tridimensional (3D) dos SMs, em condições sadias ou patológicas;
- Quantificação do volume total e de ar livre do SMs de 30 exames de TC, utilizando a ferramenta automática desenvolvida;
- Quantificação do volume total e de ar livre do SMs dos mesmos 30 exames de TC, utilizando um método de segmentação manual, realizado por um radiologista experiente;
- Validação da ferramenta desenvolvida, através da comparação dos resultados obtidos pelos dois métodos (automático e manual).

Face a estes objetivos específicos, almeja-se que a ferramenta desenvolvida possa ser utilizada em futuros estudos, na avaliação dos fatores de influência sobre o tamanho e formato dos SMs de forma mais precisa, permitindo uma padronização nos

procedimentos de medida. A ferramenta ainda permite o estudo detalhado da estrutura anatômica avaliada, assessorando o planejamento de cirurgias endoscópicas, de procedimentos odontológicos de levantamento do assoalho dos SMS e na verificação de resposta à diferentes tratamentos, a fim de alcançar melhores resultados.

3. Fundamentos Teóricos

Os assuntos tratados nesta seção serão brevemente revisados, de modo a introduzir subsídios necessários para a compreensão dos objetivos e metodologia realizada nesta pesquisa.

3.1. Seios Paranasais

Os seios paranasais são bolsas cheias de ar que circundam a cavidade nasal, os quais se desenvolvem a partir de um processo de pneumatização. Estes formam uma rede de comunicação permanente com a cavidade nasal (Chang et al., 2014). Devido a esta rede de comunicação, as infecções podem se espalhar facilmente de um seio para o outro. Assim, o conhecimento da anatomia e do padrão de desenvolvimento dos seios paranasais é essencial para a compreensão da patogênese e propagação de infecções (Chang et al., 2014).

Apesar da importância clínica dos seios paranasais na otorrinolaringologia como local de infecção crônica, sua real função ainda permanece incerta (Blaney, 1990, Koppe et al., 1999, Emirzeoglu et al., 2007, Keir, 2009, Butaric et al., 2010, Chang et al., 2014), havendo hipóteses para papéis funcionais, estruturais, fisiológicos ou residuais (Blaney,

1990). Independentemente de sua função, o fato dos seios paranasais constituírem a maior cavidade de um crânio humano, indicam, portanto, que sua característica anatômica mais importante é o espaço de ar da própria cavidade (Kawarai et al., 1999, Emirzeoglu et al., 2007). Desta forma, fornecer valores normativos para o tamanho dos seios paranasais e suas alterações com a idade podem ser úteis para interpretar a função dos seios e avaliar a presença de qualquer anormalidade (Lund et al., 1995, Koppe et al., 1999, Emirzeoglu et al., 2007).

O SM, parte do complexo de seios paranasais, é uma estrutura enigmática dos seres humanos modernos (Butaric et al., 2010). O SM está localizado no interior de cada maxila, em ambos os lados da cavidade nasal. Cada SM se comunica com a cavidade nasal através de uma pequena abertura conhecida como óstio sinusal maxilar. Esta estrutura mantém uma forma geralmente piramidal (Butaric et al., 2010, Ferguson, 2014), porém comumente apresenta assimetria em seu tamanho e formato (Souza et al., 2006) . A figura 1 mostra os SMs em cortes de exames de TC, no plano axial e coronal.

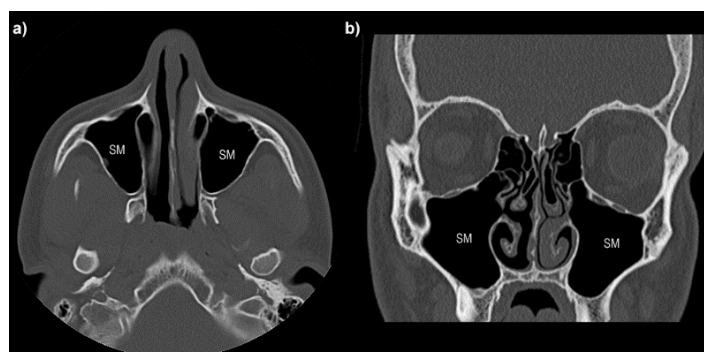


Figura 1. Corte de tomografia computadorizada de seios paranasais, ilustrando os seios maxilares (SMs) em plano (a) axial e (b) coronal.

Neste estudo, desenvolvemos uma ferramenta que permite estudar a morfologia da superfície 3D dos SMs e suas variações de volume ao longo do tempo. Tais estudos podem ser importantes na detecção e monitoramento de condições patológicas que afetam os seios, como na determinação da eficácia nos tratamentos (Shi et al., 2006).

3.2. Rinossinusite

A sinusite é um processo inflamatório da mucosa de revestimento dos seios paranasais (Rosenfeld et al., 2007, Adoga and Ma'an, 2011, Ferguson, 2014). Essa resposta inflamatória representa uma reação a um agente físico, químico ou biológico (bacteriano, fúngico ou viral), ou também pode ser decorrente de mecanismos alérgicos (Meltzer et al., 2004). O termo mais apropriado para a condição é rinossinusite (RS), uma vez que é raro encontrar a inflamação dos seios sem o envolvimento da mucosa nasal (Rosenfeld et al., 2007, Chow et al., 2012, Ferguson, 2014). Isto ocorre devido às relações anatómicas contíguas destas estruturas, tornando rinite e sinusite doenças frequentemente em continuidade (Meltzer et al., 2004, Rosenfeld et al., 2007, Chow et al., 2012, Ferguson, 2014).

A RS é uma condição extremamente comum (Chow et al., 2012), com sua prevalência e incidência aumentando a cada ano (Meltzer et al., 2004). Em 2012, cerca de 28 milhões de pessoas tiveram RS nos Estados Unidos da América (Blackwell et al., 2014), afetando 1 em cada 7 adultos (Rosenfeld et al., 2007, Hamilos, 2011). Neste ano, o investimento com RS foi de 5,8 bilhões de dólares em serviços ambulatoriais e emergências, incluindo procedimentos cirúrgicos realizados nos seios paranasais (Anand, 2004, Rosenfeld et al., 2007). A RS causa sintomas físicos significativos, afeta negativamente a qualidade de

vida e pode prejudicar substancialmente o funcionamento diário (Meltzer et al., 2004), resultando em perda de produtividade no trabalho (Chan and Kuhn, 2009, Adoga and Ma'an, 2011). O Brasil não apresenta estatísticas de prevalência, incidência e custos relacionados às RSs (Junior, 2008).

A literatura mostra que mais de 1 em cada 5 antibióticos prescritos em adultos são para RS, tornando-se o quinto diagnóstico mais comum para qual um antibiótico é prescrito (Anand, 2004, Rosenfeld et al., 2007). O uso de antibióticos crescente e, muitas vezes, sem critérios fez a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançar em 2014 o seu primeiro relatório global sobre as resistências aos antimicrobianos, incluindo a resistência aos antibióticos. A OMS considera a resistência aos antibióticos uma grave ameaça à saúde pública mundial, aumentando a duração das doenças, os custos dos cuidados de saúde e o risco de morte (WHO, 2014).

Devido à grande variedade de características clínicas, o diagnóstico e o acompanhamento da RS podem ser difíceis quando baseados exclusivamente na história clínica (Souza et al., 2006, Junior, 2008, Adoga and Ma'an, 2011). Desta forma, há uma clara necessidade de mais pesquisas sobre todas as formas de RS (Meltzer et al., 2004). Não se entende suficientemente sobre a fisiopatologia destas condições, tornando limitadas as opções de tratamento mais eficazes e seguros (Meltzer et al., 2004). Assim sendo, exames objetivos são cada vez mais necessários para determinar com precisão a presença ou não de RS. Os dois métodos de avaliação mais utilizados pelos otorrinolaringologistas são a endoscopia nasal e a TC de seios paranasais (Junior, 2008).

A RS é um problema clínico comum que algumas vezes não responde adequadamente à terapia medicamentosa (Riello and Boasquevisque, 2008). Portanto,

novos estudos são de extrema importância a fim de melhorar a precisão do diagnóstico da RS, reduzir o uso inapropriado de antibióticos, reduzir o uso inadequado de exames radiográficos e promover o uso adequado de exames complementares e testes de alergia e função imunológica (Rosenfeld et al., 2007). O diagnóstico de alguns casos de RS representam um desafio para os otorrinolaringologistas, como por exemplo pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (Neto et al., 2012). Neste grupo de pacientes sedados e imunodeprimidos, os sintomas e sinais clássicos de RS estão ausentes na maioria das vezes (Hansen et al., 1988, Geiss, 1999, Neto et al., 2012). Desta forma é realizada drenagem da secreção infectada dentro dos SMs (van Zanten et al., 2005, Neto et al., 2012). Esta intervenção oferece possibilidade de se confirmar o diagnóstico de RS, além de ser uma medida terapêutica (Ramadan and El Solh, 2004, Neto et al., 2012). Para estes procedimentos de punção dos SMs, os valores de volume dos SMs tem importante valor clínico, com relação à quantidade de material a ser retirado, como a identificação de algum outro conteúdo além de secreção livre (Neto et al., 2012).

Alguns estudos têm avaliado a relação entre variações anatômicas sinonasais e a incidência de RS (Stallman et al., 2004, Fadda et al., 2012). Qualquer fator que cause obstrução dos óstios sinusais (dificultando a drenagem e a oxigenação), disfunção do transporte mucociliar e deficiência imunológica do paciente, poderá ser predisponente para instalação de uma RS (Lloyd et al., 1991, Arslan et al., 1999, Neto et al., 2006, Junior, 2008, Fadda et al., 2012). Entretanto, poucos são os trabalhos que tentam demonstrar a prevalência dessas anormalidades entre pessoas saudáveis e com RS. As evidências não permitem afirmar com certeza que alterações anatômicas têm participação real na origem e evolução das RSs (Lund et al., 1995, Arslan et al., 1999, Junior, 2008). Para avaliação de um paciente com sinusopatias com variações anatômicas, deve-se levar em

consideração os achados tomográficos, o quadro clínico e a associação com obliteração das vias de drenagem (Neto et al., 2006).

Neste estudo foram avaliados pacientes com suspeita de RS. Desta forma, a ferramenta desenvolvida é capaz de detectar e quantificar as alterações nos SMS causadas pela RS, tais como a presença de fluido, espessamento da mucosa e cistos.

3.3. Processamento de Imagens digitais

Uma imagem pode ser definida como uma função bidimensional, $f(x,y)$, em que x e y são coordenadas espaciais (plano), e o valor de f em qualquer par de coordenadas (x,y) é chamado de intensidade ou nível de cinza da imagem neste ponto. Quando x e y e os valores de intensidade de f são quantidades finitas e discretas, temos uma imagem digital. Neste caso, cada elemento da imagem é chamado de pixel (Bovik, 2005, Gonzalez and Woods, 2008). Para a geração de imagens digitais a partir de dados capturados por sensores (dados reais), é necessária a conversão de dados contínuos que foram capturados para o formato digital (Gonzalez and Woods, 2008). Para converter uma imagem contínua ao formato digital, tem-se que fazer a amostragem da função em ambas as coordenadas e na amplitude. A digitalização dos valores de coordenada é chamado de amostragem, enquanto a digitalização dos valores de amplitude é chamada de quantização (Bovik, 2005, Gonzalez and Woods, 2008). Na prática, o método de amostragem é determinado pelo arranjo de sensores utilizados para gerar a imagem. Quando uma matriz de sensores é utilizada para a aquisição da imagem, como ilustra a figura 2, a qualidade da imagem digital é claramente determinada, em grande parte,

pelo número de amostras e de níveis discretos de intensidade utilizados na amostragem e quantização (Gonzalez and Woods, 2008).

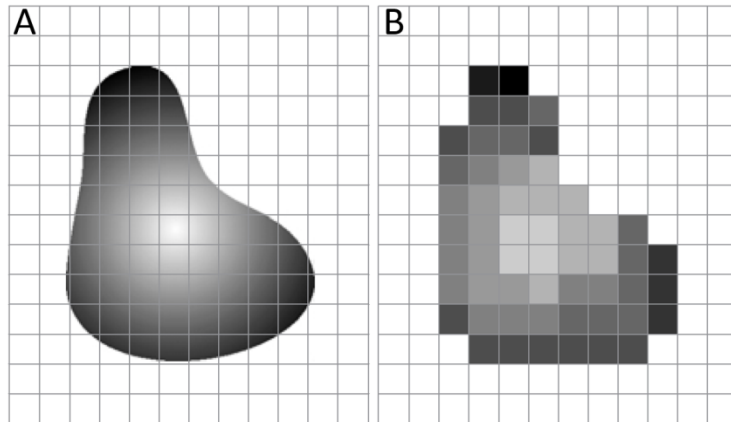


Figura 2. (A) Imagem contínua projetada em uma matriz de sensores. (B) Resultado da amostragem e quantização da imagem.

O campo de processamento de imagens digitais se refere a manipulação de uma imagem por um computador de modo que a saída do processo seja uma imagem com diferentes características, de acordo com a necessidade do usuário (Gonzalez and Woods, 2008). Portanto, o termo processamento de imagens é geralmente aplicado aos métodos que recebem uma imagem como entrada e geram uma imagem modificada (realçando características), medidas (analisando regiões de interesse) ou classificações (auxiliando a percepção visual humana) como saída (Zarinbal and Zarandi, 2014).

Desta forma, os métodos de processamento de imagem tem por objetivo melhorar a aparência visual de uma imagem ou converter a imagem em uma forma mais adequada para uma análise por humanos ou máquinas. No entanto, não há um método

padrão para as propostas de processamento de imagem, necessitando, portanto, de uma combinação de técnicas para cada objetivo desejado e cada tipo de imagem a se trabalhar (Zarinbal and Zarandi, 2014).

A segmentação de imagens desempenha um papel importante em processamento de imagens (Lin et al., 2006), a qual compreende um processo de separação entre objetos e o fundo. Desta forma, a segmentação divide a imagem em diferentes regiões, de modo que cada região seja homogênea em relação a alguma propriedade, tal como o valor do pixel ou textura (Roerdink and Meijster, 2000, Khokher et al., 2012). Um exemplo de um processo de segmentação é apresentado na figura 3.

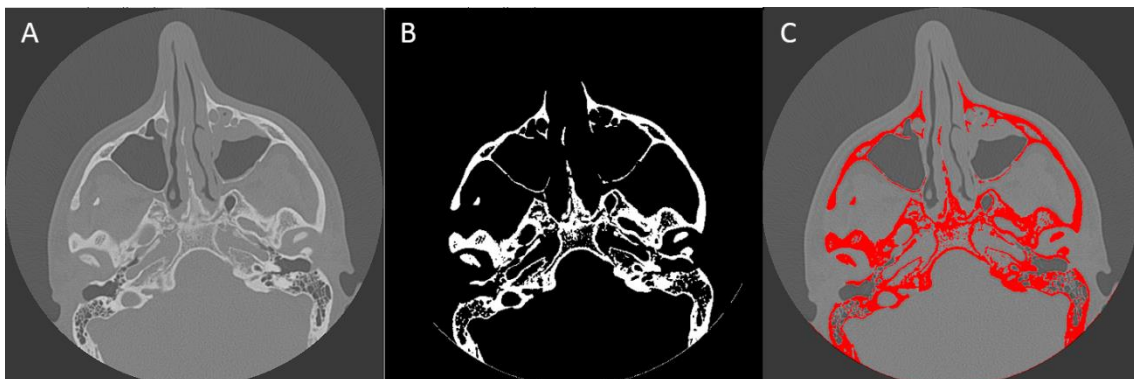


Figura 3. Exemplo de um processo de segmentação. (A) Imagem original. (B) Máscara representando as estruturas ósseas. (C) Imagem original após segmentação das estruturas ósseas, representadas em vermelho.

3.3.1. Limiarização

Em virtude de suas propriedades intuitivas, a simplicidade de implementação e a velocidade computacional, a limiarização de imagens tem uma posição central nas

aplicações de processamento de imagem, principalmente em abordagens de segmentação. Este processo consiste em separar as intensidades de cinza de uma imagem. Determina-se um valor de intensidade de cinza, chamado de limiar, que separa as partes da imagem de acordo com os valores dos pixels. Desta forma, qualquer pixel com valor maior que o limiar é chamado de ponto do objeto. Em contrapartida, qualquer pixel com valor menor que o limiar é chamado de ponto de fundo. Isto pode ser exemplificado na equação 1 (Bovik, 2005, Gonzalez and Woods, 2008):

$$g(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{se } f(x, y) > \text{limiar} \\ 0 & \text{se } f(x, y) < \text{limiar} \end{cases} \quad (1)$$

Onde $g(x, y)$ representa os pixels da imagem limiarizada e $f(x, y)$ representa os pixels da imagem original. A figura 4 apresenta um exemplo de um processo de limiarização, a fim de separar as regiões de ar e de tecidos biológicos. A figura 4A ilustra uma imagem de um corte tomográfico. A figura 4B mostra o histograma desta imagem e o valor de limiar utilizado no processo. Após o processo de limiarização, a imagem final (Figura 4C) representa as regiões de ar em preto, com valor de pixel igual a zero, e as regiões de tecido biológico em branco, com valor de pixel igual a um.

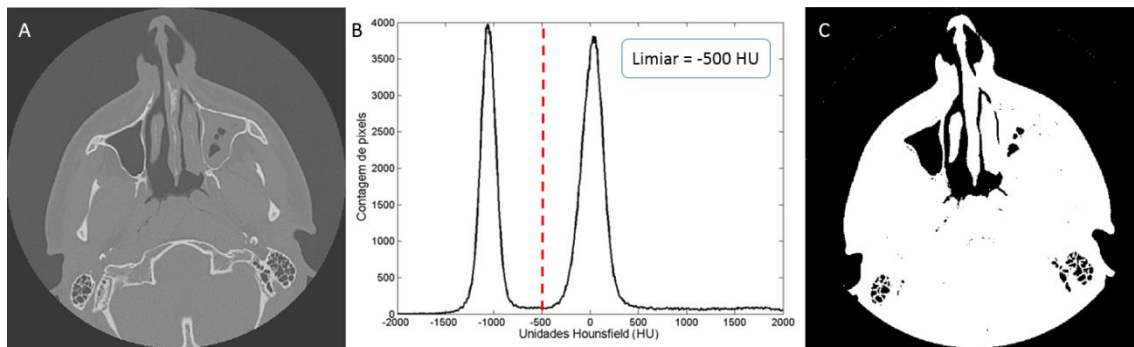


Figura 4. Exemplo do processo de limiarização. (A) Imagem original. (B) Histograma da imagem original, ilustrando o valor de limiar de -500 unidades *Hounsfield* (HU). (C) Imagem limiarizada, representando as regiões de ar em preto, com valor de pixel igual a zero, e as regiões de tecido biológico em branco, com valor de pixel igual a um.

Quando as distribuições de intensidades dos pixels do fundo e dos objetos são suficientemente diferentes, é possível utilizar um único limiar aplicável a toda a imagem, sendo denominado como limiar global. No entanto, em alguns casos específicos é necessário utilizar uma limiarização variável, onde o valor do limiar muda ao longo da imagem. O uso destes limiares depende do tipo de imagem a se trabalhar e da região a ser segmentada (Gonzalez and Woods, 2008).

Neste estudo foram utilizadas técnicas de limiarização em diferentes etapas do algoritmo, a fim de segmentar diferentes tecidos biológicos. Para isto, diferentes valores de limiar foram estabelecidos, a fim de se obter limiares globais para cada segmentação desejada.

3.3.2. Operadores Morfológicos

A morfologia matemática corresponde a um amplo conjunto de operações de processamento de imagens baseadas em formatos (Haralick et al., 1987, Vincent, 1989, Maragos, 1996, Gonzalez and Woods, 2008). Operadores morfológicos aplicam um elemento estruturante à uma imagem de entrada, criando uma imagem de saída do mesmo tamanho (Haralick et al., 1987, Gonzalez and Woods, 2008). Numa operação morfológica, o valor de cada pixel na imagem de saída é baseada numa comparação entre o pixel correspondente na imagem de entrada com os seus vizinhos. Ao escolher o tamanho e formato da vizinhança, é possível construir uma operação morfológica que é sensível às formas específicas na imagem de entrada (Haralick et al., 1987, Bai, 2013).

Os operadores morfológicos mais básicos são a dilatação e erosão. Dilatação acrescenta pixels para os limites dos objetos em uma imagem, enquanto a erosão remove pixels nos limites do objeto. A regra utilizada para processar os pixels define a operação como uma dilatação ou uma erosão (Haralick et al., 1987, Vincent, 1989, Gonzalez and Woods, 2008).

Com a combinação destes operadores, tem-se a operação conhecida como abertura, a qual geralmente suaviza o contorno de um objeto, rompe os istmos e elimina as saliências finais, como exemplificado na figura 5.

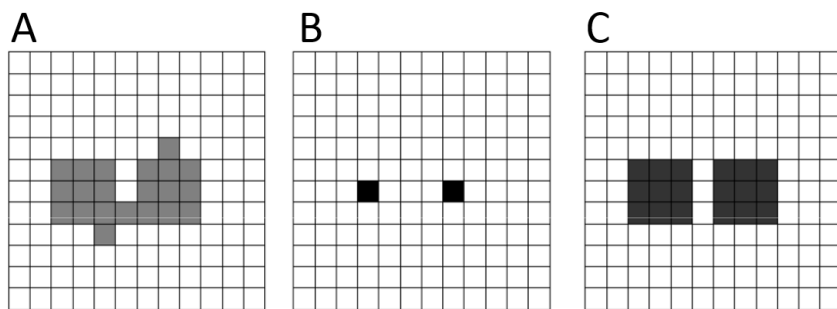


Figura 5. Exemplo da operação de abertura. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de erosão. (C) Imagem após processo de erosão seguido de dilatação, concluindo o processo de abertura.

A operação de fechamento também tende a suavizar contorno, mas, ao contrário da abertura, geralmente funde as descontinuidades estreitas, elimina pequenos buracos e preenche as lacunas em um contorno. Isto pode ser visualizado na figura 6.

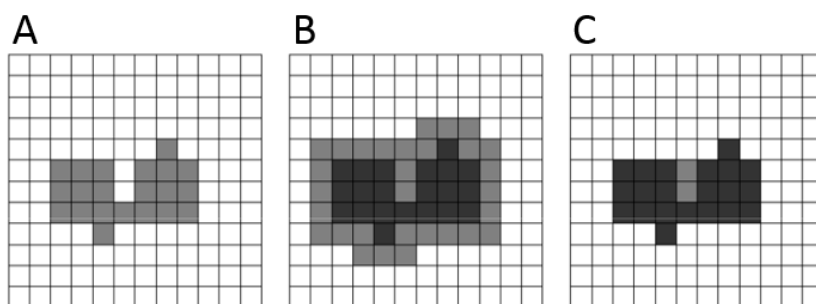


Figura 6. Exemplo da operação de fechamento. (A) Imagem original. (B) Imagem após processo de dilatação. (C) Imagem após processo de dilatação seguido de erosão, concluindo o processo de fechamento.

A abertura do conjunto A pelo elemento estruturante B, é definida na equação 2 (Vincent, 1989, Maragos, 1996, Gonzalez and Woods, 2008).

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B \quad (2)$$

Desta forma, a abertura de A por B é a erosão de A por B, seguida de uma dilatação do resultado por B. Da mesma forma, o fechamento de A por B é simplesmente a dilatação de A pelo elemento estruturante B, seguida de uma erosão do resultado por B, como definido na equação 3 (Haralick et al., 1987, Vincent, 1989, Maragos, 1996).

$$A \cdot B = (A \oplus B) \ominus B \quad (3)$$

Neste estudo, diferentes operadores morfológicos foram utilizados à fim de obter melhores resultados na detecção e segmentação dos seios maxilares. Os operadores utilizados se basearam em sequências de dilatação e erosão, de acordo com o resultado desejado. Operadores morfológicos foram utilizados na remoção de pequenas áreas erroneamente segmentadas, bem como no preenchimento de discontinuidades presentes nas estruturas avaliadas.

3.3.3. Técnica de Watershed

A técnica de *watershed* pode ser classificada como uma abordagem de segmentação baseada em regiões (Roerdink and Meijster, 2000). Esta técnica tem ultimamente se tornado popular em diferentes aplicações, tais como análise de imagens médicas, identificação de objetos em vídeos, inspeção visual de equipamentos, entre outras (Lin et al., 2006).

A técnica de *watershed* inclui dois passos principais. Primeiramente, ocorre a identificação de pixels-semente adequados, os quais servirão como ponto inicial para a próxima etapa. Estes pixels-semente são, geralmente, detectados como pixels com o mínimo valor numa imagem de gradiente, obtida à partir da imagem original. O termo gradiente define a primeira derivada parcial de uma imagem e envolve uma medição das alterações no nível de cinza (Frucci et al., 2007, Tavanaei and Salehi, 2015). A imagem gradiente é usada para destacar as bordas e, então, para identificar os locais de mínimo valor de maneira mais precisa. O segundo passo é realizado aplicando-se a técnica de crescimento de região (do inglês, *region growing*), iniciando à partir dos pixels-semente previamente determinados. Desta maneira, uma partição da imagem original é obtida, onde os pixels atribuídos à mesma região são caracterizados por uma propriedade comum, como por exemplo, intensidade de pixel semelhantes (Frucci et al., 2007). Desta forma, a técnica de *watershed* é capaz de segmentar automaticamente diferentes regiões de uma imagem, as quais representam estruturas fechadas por bordas.

A técnica de *watershed* pode ser exemplificada como uma representação topográfica da imagem baseada no valor dos pixels, desta forma baseando-se na visualização 3D da imagem. Neste contexto, pixels mais claros representam maiores altitudes ou picos, enquanto pixels mais escuros correspondem aos vales, como ilustra a figura 7 (Roerdink and Meijster, 2000, Wang et al., 2010, Tavanaei and Salehi, 2015). Desta forma, seria como se a imagem 3D fosse imergida em água e então retirada. A segmentação se baseia na determinação das regiões em que um volume de água ficaria estancado nesta representação topográfica, representado em forma de bacias com as bordas fechadas (Roerdink and Meijster, 2000, Tavanaei and Salehi, 2015).

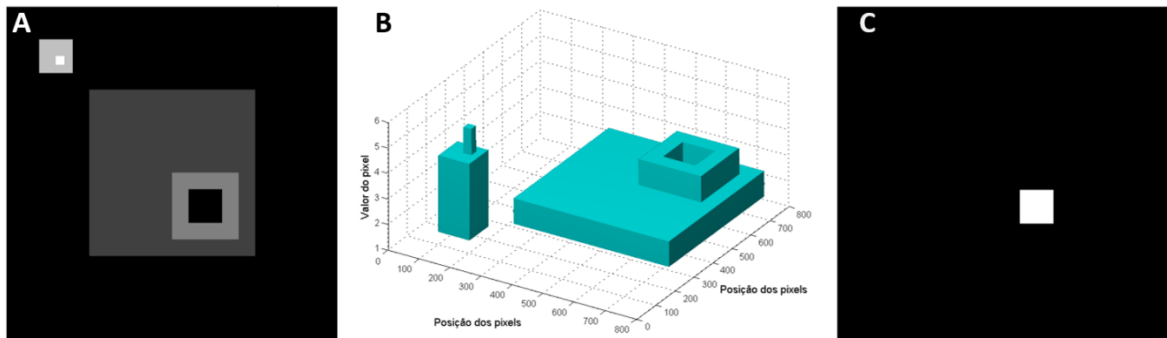


Figura 7. Exemplo de aplicação da técnica de *watershed*. (A) Imagem em escala de cinzas original; (B) Imagem tridimensional em representação topográfica, onde é atribuído um valor no eixo z de acordo com a intensidade do pixel na imagem original; (C) Imagem após aplicação da técnica de *watershed*, onde somente a região com as bordas fechadas foi segmentada.

Uma desvantagem que limita a eficácia da segmentação de imagem baseada em *watershed* é a fragmentação excessiva em componentes que não são igualmente significativos. De fato, o número de sementes detectadas geralmente excede o número de regiões consideradas significativas (Frucci et al., 2007, Khokher et al., 2012). Assim, após a segmentação é necessário aplicar outras técnicas a fim de restringir as regiões segmentadas, detectando apenas as regiões de interesse.

Neste estudo a técnica de *watershed* foi utilizada na segmentação dos SMs, uma vez que estes são totalmente delimitados por bordas ósseas, formando, na maioria dos casos, regiões fechadas. Com isto, foi possível realizar uma segmentação automática de forma eficiente, restringindo-se às regiões de interesse.

3.3.4. Sistema baseado em regras

Um sistema baseado em regras (SBR) é responsável por avaliar automaticamente informações à partir de um conjunto de regras previamente estabelecido (Elalami, 2011). Este sistema, portanto, envolve a transformação do conhecimento existente acerca de determinado problema para uma base de conhecimento em formato computacional (Kasabov, 1996).

Como vantagens no uso de SBRs, não há necessidade de usar um grande conjunto de dados de treinamento e há a possibilidade de implementar os conhecimentos prévios de especialistas (Zarinbal and Zarandi, 2014). Desta forma, a partir da avaliação de diferentes características da imagem, tais como valor de pixel, distribuição espacial e textura, o SBR consegue inferir de acordo com as regras nele inseridas, permitindo uma classificação automática (Khokher et al., 2012).

Neste estudo, um SBR foi implementado à fim de detectar quais regiões segmentadas pela técnica de *watershed* realmente representam áreas dos SMs. Desta forma, utilizando de informações previamente estabelecidas, tais como posição espacial, simetria, formato, entre outras, o SBR consegue identificar quais são as regiões de interesse do estudo.

3.4. Formação de imagem em tomografia computadorizada

Depois de sua introdução em 1971, a TC desenvolveu-se de um modalidade de raios X limitada à geração de imagens axiais do cérebro em neurorradiologia em uma modalidade de imagem 3D versátil, permitindo a geração de imagens de todo o corpo

humano. Atualmente, abrange uma ampla gama de aplicações, incluindo oncologia, radiologia vascular, cardiologia, traumatologia e radiologia intervencionista (Hendee and Ritenour, 2002, Dance et al., 2014). O conceito de TC refere-se à criação de imagens de secção transversal de um objeto a partir da transmissão de dados recolhidos em várias direções (Bushberg, 2002). Desta maneira, o processo de aquisição de imagens de TC envolve a medida do perfil de transmissão dos raios X através do paciente, a partir de um grande número de projeções. Estas projeções são obtidas ao se rotacionar o tubo de raios X e os detectores envolta do paciente, como mostra a figura 8. Os perfis de transmissão são utilizados para reconstruir a imagem de TC, composta de uma matriz de pixels (Bushberg, 2002, Hendee and Ritenour, 2002, Dance et al., 2014).



Figura 8. Exemplo do método de aquisição de imagens em tomografia computadorizada, onde o tubo de raios X e os detectores rotacionam em volta do paciente (Dance et al., 2014).

Os valores que são atribuídos aos pixels numa imagem de TC estão associados com a atenuação do tecido correspondente, ou, mais especificamente, ao coeficiente de atenuação linear (μ). O coeficiente de atenuação linear depende da composição e densidade do material, bem como a energia do fóton. A atenuação do feixe de raios X é descrita pela equação 4 (Dance et al., 2014).

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (4)$$

Onde $I(x)$ é a intensidade do feixe de raios X atenuado, I_0 é a intensidade do feixe original e x é a espessura do material. Quando um feixe de raios X é transmitido através de um paciente, diferentes tecidos são encontrados com diferentes coeficientes de atenuação linear. Se o caminho através do paciente varia de 0 à d , então a intensidade do feixe de raios X atenuado, transmitido na distância d , pode ser expresso pela equação 5 (Bushberg, 2002, Hendee and Ritenour, 2002, Dance et al., 2014) .

$$I(d) = I_0 e^{-\int_0^d \mu(x) dx} \quad (5)$$

Desde que uma imagem de TC é composta de uma matriz de pixels, o paciente examinado também pode ser representado por uma matriz de diferentes elementos de volume de coeficiente de atenuação linear (voxels). A figura 9 mostra uma matriz 4 x 4 representando a medida de transmissão através de uma linha. Para tal discretização, a

atenuação pode ser expressa na equação 6 (Bushberg, 2002, Hendee and Ritenour, 2002, Dance et al., 2014).

$$I(d) = I_0 e^{-\sum_{i=1}^{i=n} \mu_i \Delta x} \quad (6)$$

Onde n representa o tamanho da matriz no sentido da análise.

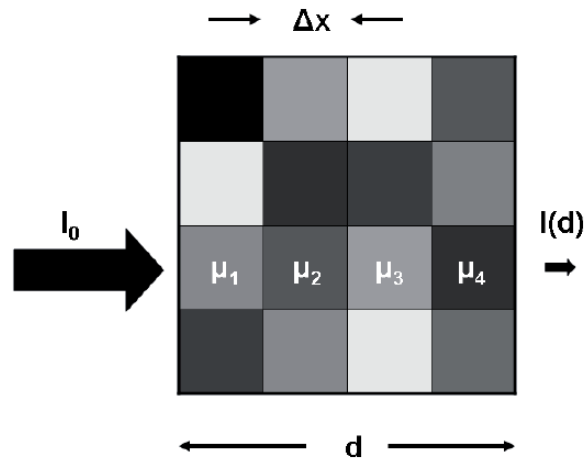


Figura 9. O princípio de atenuação de um feixe de raios X em uma matriz simplificada de 4 x 4. Cada elemento da matriz pode ter um coeficiente de atenuação linear associado (Dance et al., 2014).

Desta forma, os dados básicos necessários para geração de uma imagem de TC são as intensidades dos feixes de raios X atenuados e não atenuados, respectivamente $I(d)$ e I_0 . As técnicas de reconstrução de imagem podem então ser aplicadas para derivar a matriz de coeficientes de atenuação linear, que é a base da imagem de TC (Dance et al., 2014).

Numa imagem de TC, a matriz de coeficientes de atenuação linear ($\mu_{material}$) reconstruída é transformada em uma matriz correspondente de unidades *Hounsfield* (HU), onde a escala de HU é expressa com relação ao coeficiente de atenuação linear da água ($\mu_{água}$), como mostra a equação 7 (Bushberg, 2002, Dance et al., 2014).:

$$HU_{material} = \frac{\mu_{material} - \mu_{água}}{\mu_{água}} \times 1000 \quad (7)$$

Pode ser visto que $HU_{água} = 0$ ($\mu_{material} = \mu_{água}$), $HU_{ar} = -1000$ ($\mu_{material} = 0$) e $HU = 1$ é associado com 0,1% do coeficiente de atenuação linear da água. Da definição de HU, para todas as substâncias, exceto ar e água, variações nos valores de HU ocorrem quando são utilizados diferentes voltagens no tubo de raios X. A razão é que, como função da energia do fóton, diferentes substâncias exibem uma relação não linear de seus coeficientes de atenuação linear relativos ao da água. Este efeito é mais notável para substâncias que tem relativamente maior número atômico efetivo, tais como sangue contrastado e ossos (Dance et al., 2014).

4. Materiais e Métodos

4.1. Seleção dos Pacientes

Este estudo retrospectivo foi desenvolvido com aprovação do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), sob protocolo CAAE 42225115.4.0000.5411. A pesquisa envolveu 30 pacientes tratados no Hospital das

Clínicas de Botucatu, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015. Dentre os pacientes, houve predominância do sexo masculino (16 [53.3%]). A média de idade dos pacientes foi de $28,4 \pm 5,2$ anos.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade mínima de 20 anos, os quais realizaram exame de TC de seios paranasais. Pacientes com história prévia de cirurgia nasal, nasofaríngea, adenoidectomia ou qualquer cirurgia nos seios paranasais; trauma maxilofacial e anormalidades nasais congênitas foram excluídos do estudo. Pacientes com suspeita de RS não foram excluídos.

4.2. Aquisição dos dados

Exames de TC de seios paranasais sem contraste foram avaliados neste estudo. Os exames de TC foram adquiridos em um tomógrafo *Toshiba Activion 16 Helicoidal* (Toshiba America Medical Systems, Tustin, CA) com os seguintes parâmetros: Tamanho do pixel variou de 0,30 mm x 0,30 mm à 0,38 mm x 0,38 mm, matriz de pixels de 512 x 512, 0,3 mm de incremento entre os cortes tomográficos, 0,5 mm de espessura de corte e 120kV de tensão no tubo de raios X.

4.3. Ferramenta automática para quantificação dos seios maxilares

Um algoritmo automático foi desenvolvido no software Matlab R2013a (Mathworks, Natick, MA) para a quantificação volumétrica dos SMs, utilizando exames de TC. Os passos do algoritmo são exemplificados no fluxograma apresentado na figura 10.

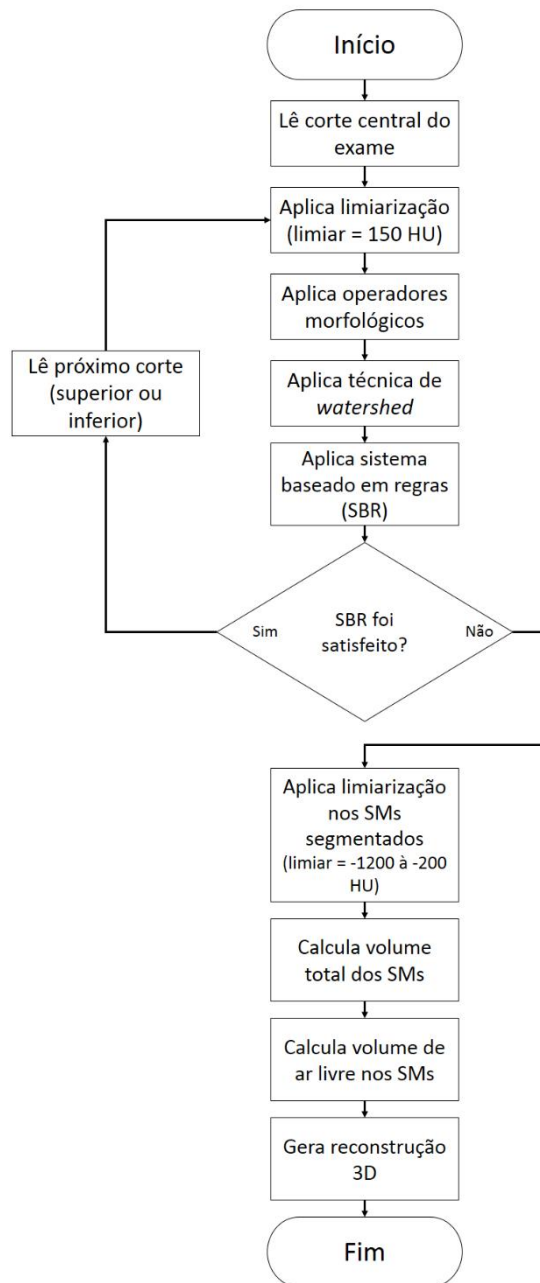


Figura 10. Fluxograma do algoritmo desenvolvido para quantificação automática do volume dos seios maxilares baseado em exames de tomografia computadorizada.

Primeiramente, é necessário detectar e segmentar as áreas pertencentes aos SMs nas imagens de TC. Para isto foi desenvolvida uma metodologia híbrida, definida como segue:

(1) Um corte do exame de TC é lido (Figura 11);

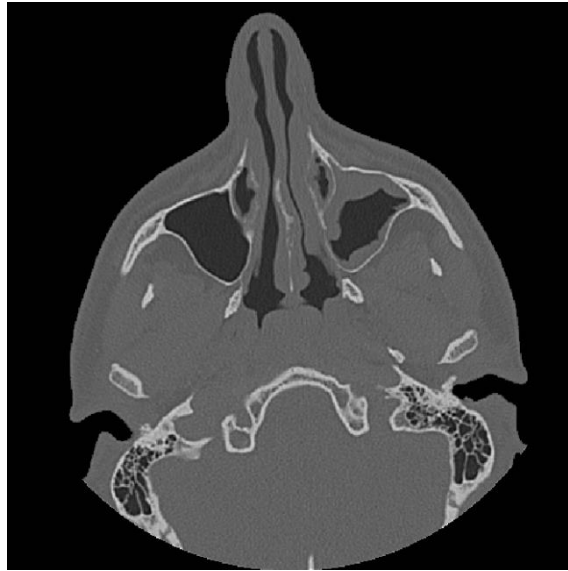


Figura 11. Corte do exame de tomografia computadorizada, sendo definida como a imagem original para o algoritmo.

(2) A imagem original é limiarizada a fim de se remover as regiões de tecidos moles e comprometimentos presentes nos SMs, tais como espessamento da mucosa, cistos e fluidos. Desta forma, a imagem destaca as regiões ósseas, melhor definindo as bordas dos SMs (Figura 12). Nesta etapa, um limiar de 150 HU é aplicado.



Figura 12. Imagem após aplicação da técnica de limiarização, com limiar de 150 unidades *Hounsfield*.

(3) A imagem limiarizada resultante é então ajustada aplicando-se operadores morfológicos (Deeb et al., 2011). Primeiramente, uma técnica de erosão é aplicada, a fim de remover pequenas áreas, as quais foram erroneamente segmentadas como estruturas ósseas (Figura 13A) (Alvarez et al., 2014). Após esta etapa, em alguns cortes é possível notar pequenas discontinuidades nos limites dos SMs, como mostra a figura 13B, indicadas pelas setas.

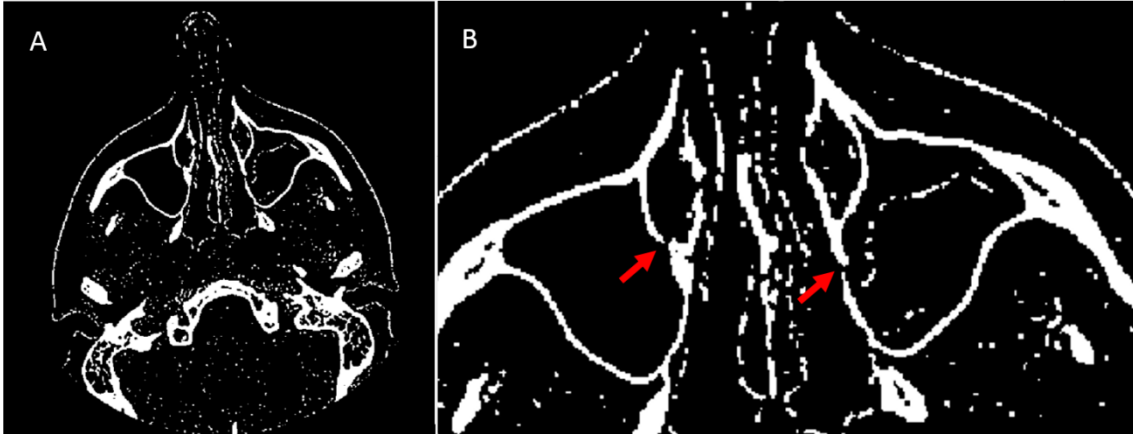


Figura 13. (A) Imagem limiarizada após a aplicação da técnica de erosão. (B) Visualização aproximada, com as setas indicando as regiões de discontinuidades das bordas dos seios maxilares.

A fim de preencher estas discontinuidades das bordas ósseas dos SMs, inclusive nos cortes que apresentam aberturas devido a presença dos óstios de drenagem, é aplicada uma sequência de técnicas de dilatação e erosão em diferentes sentidos. Um exemplo desta sequência de operadores morfológicos para o preenchimento das bordas dos SMs é apresentado na figura 14.

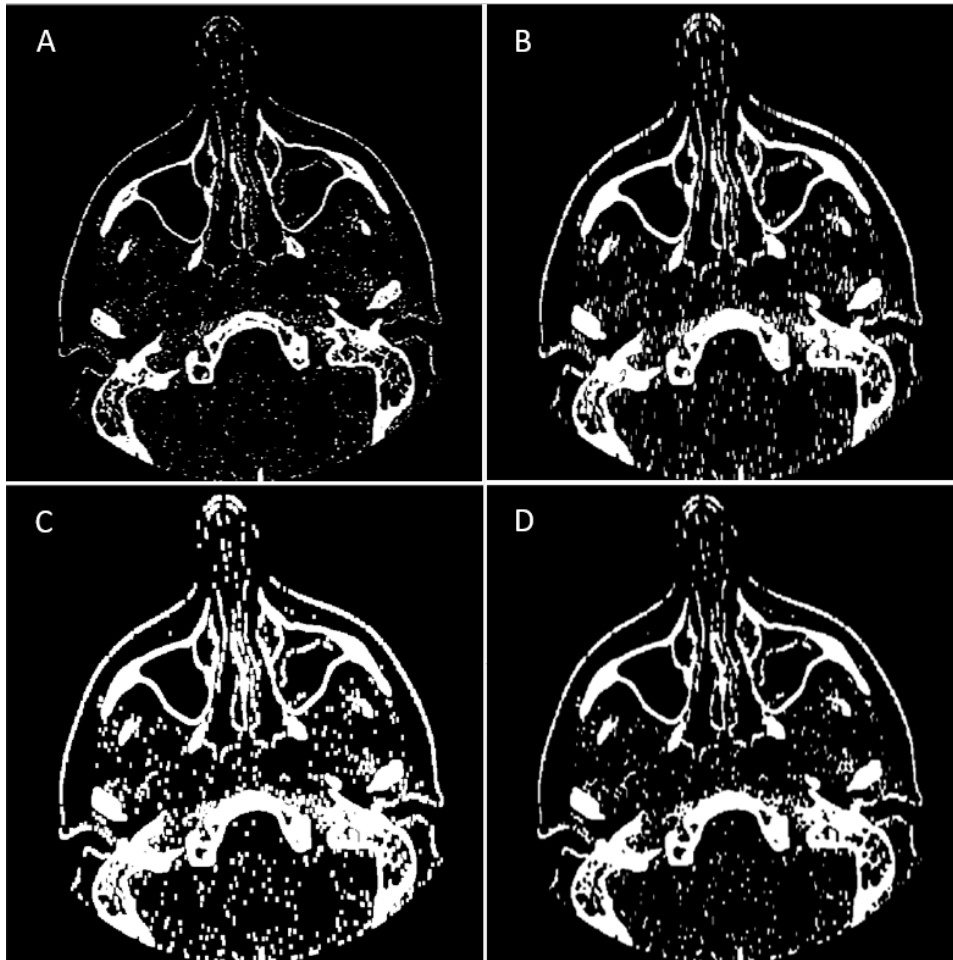


Figura 14. (A) Imagem após erosão, apresentando descontinuidades nas bordas ósseas dos seios maxilares. (B) Imagem A após aplicação da técnica de dilatação no sentido vertical. (C) Imagem B após aplicação da técnica de dilatação no sentido horizontal. (D) Imagem C após aplicação da técnica de erosão, retornando ao formato original, porém sem as descontinuidades apresentadas inicialmente.

(4) A técnica de *watershed* é aplicada. Esta técnica particiona a imagem em diferentes regiões, de acordo com a presença de estruturas com as bordas totalmente definidas (regiões fechadas) (Roerdink and Meijster, 2000). A figura 15 mostra a

segmentação pela técnica de *watershed*, onde cada nível de cinza representa uma região detectada.



Figura 15. Imagem particionada após aplicação da técnica de *watershed*. Cada nível de cinza representa uma região segmentada.

(5) Um SBR é aplicado, utilizando de informações previamente inseridas durante o desenvolvimento do algoritmo. O SBR compara as maiores áreas segmentadas avaliando características de posição, formato e simetria, selecionando somente as duas áreas pertencentes aos SMs (Figura 16).

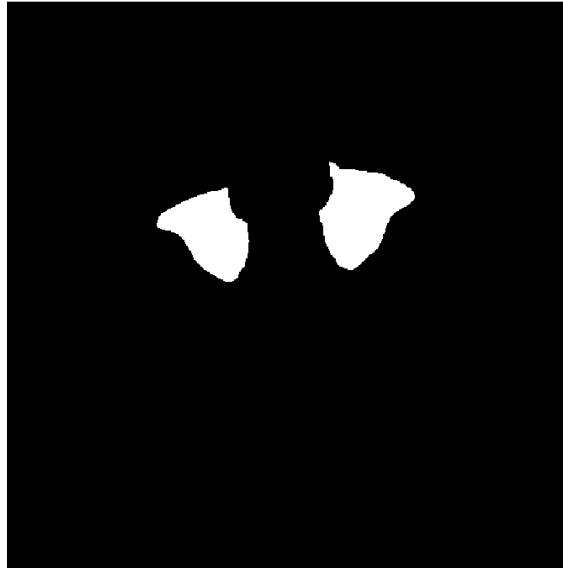


Figura 16. Regiões selecionadas após a aplicação do sistema baseado em regras.

(6) As áreas de ar livre e comprometimento (espessamento da mucosa, cistos e/ou fluidos) são então classificadas, como mostra a figura 17 (representadas pelas regiões azuis e vermelhas, respectivamente). Este processo é feito usando novamente uma técnica de limiarização. A variação de atenuação do ar nos SMs foi selecionada entre -200 e -1200 HU (Sahlstrand-Johnson et al., 2011).

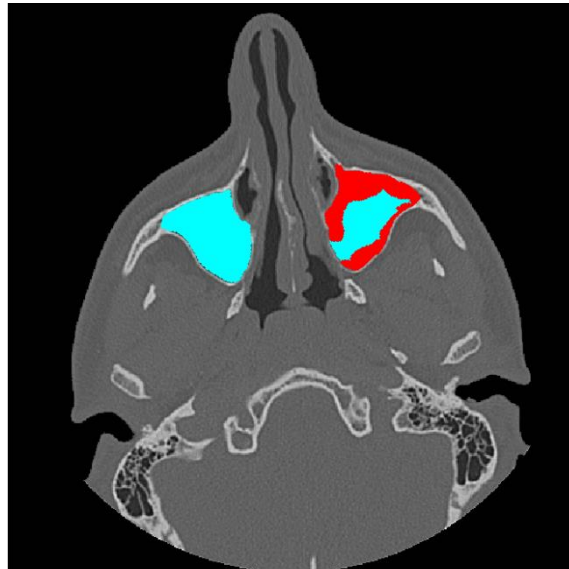


Figura 17. Segmentação final dos seios maxilares, destacando as regiões de ar livre (regiões azuis) e de comprometimento (regiões vermelhas).

A metodologia descrita é inicialmente aplicada em um corte central do exame de TC. Então, os próximos cortes, superiores e inferiores, vão sendo avaliados pela mesma metodologia. Este processo se repete até que o SBR não seja mais satisfeito, indicando que a o corte não apresenta mais regiões pertencentes aos SMs. Desta forma, todos os cortes do exame que apresentam áreas dos SMs são avaliados, resultando em uma região volumétrica de interesse.

O volume total e de ar livre presente nos SMs é calculado multiplicando o número de voxels presentes na região volumétrica pelo volume de um voxel, definido à partir das informações de aquisição do exame. O algoritmo calcula o volume dos SMs direito e esquerdo de forma separada. Além do cálculo do volume, o algoritmo é capaz de gerar uma reconstrução 3D dos SMs, a partir da região volumétrica de interesse segmentada (Cho et al., 2010). Um exemplo da reconstrução da superfície 3D dos SMs,

destacando as regiões de comprometimento é mostrado na figura 18A. A figura 18B ilustra os SMs inseridos na cabeça reconstruída à partir do exame de TC.

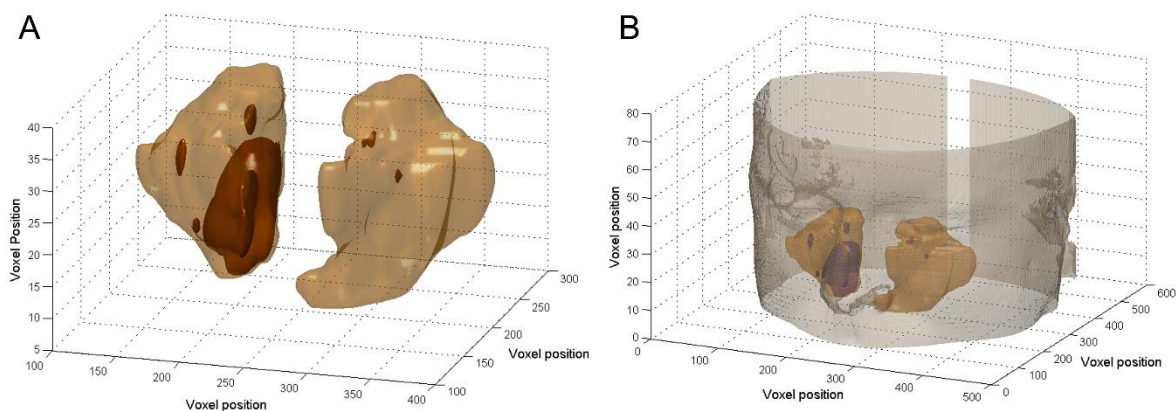


Figura 18. Reconstrução tridimensional dos seios maxilares (superfície bege), destacando as regiões de comprometimento (superfície marrom). (A) Seios maxilares e (B) Seios maxilares inseridos na cabeça reconstruída.

4.4. Validação pelo método de segmentação

Para avaliar a acurácia do método de quantificação dos SMs automático baseado em exames de TC, os resultados dos mesmos 30 pacientes foram comparados com uma segmentação manual realizada por um radiologista experiente, como procedimento padrão.

Cada SM foi segmentado no plano axial, traçando cuidadosamente os seus contornos seguindo a superfície óssea interna (Sanchez Fernandez et al., 2000). Em SMs com comprometimento, as áreas de ar livre também foram segmentadas. As áreas de SM foram segmentadas em todas os cortes do exame de TC, definindo uma região

volumétrica de interesse. As medições foram feitas pelo mesmo radiologista para evitar a variabilidade entre observadores (Erdur et al., 2015), gerando dados medidos em cm^3 . Um exemplo de processo de segmentação manual é mostrado na figura 19. Nessa etapa, o radiologista segmentou os limites do SM (linha azul) e as áreas de ar livre (linha verde).

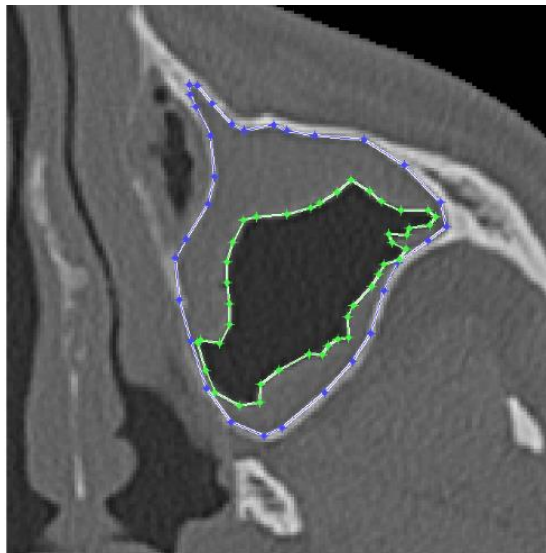


Figura 19. Segmentação dos seios maxilares pelo método manual (Linha azul - seio maxilar; Linha verde - área de ar livre).

Para comparação entre ambos os métodos de quantificação (automático e manual) para os mesmos exames de TC, regressão linear e diferença percentual média foram calculados. Além disto, estatística de Bland-Altman foi realizada (Bland and Altman, 1999), a fim de avaliar a concordância entre o algoritmo e o padrão de referência, com um intervalo de 95% de confiança.

5. Resultados e Discussões

O método de quantificação de volume apresentado e o método manual foram comparados para os mesmos 30 exames de TC, totalizando 60 SMs. A diferença percentual média entre ambos os métodos foi de $7,19\% \pm 5,83\%$ e $6,93\% \pm 4,29\%$ para volume total e de ar livre presente nos SMs, respectivamente.

Para a quantificação do volume total dos SMs, a regressão linear (Figura 20A) foi $y = 0,96x - 0,22$, com $R^2 = 0,96$. A estatística de Bland-Altman é apresentada na figura 20B para a diferença e a média entre ambos os métodos.

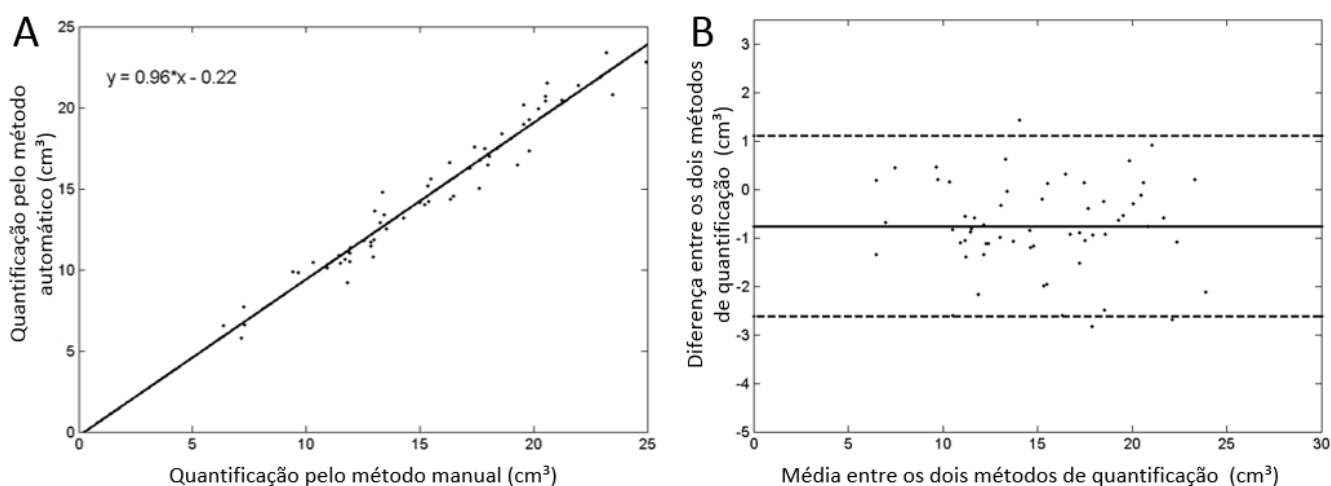


Figura 20. Comparação entre os dois métodos de quantificação de volume total dos seios maxilares para 30 exames de tomografia computadorizada. (A) Regressão linear determinada por $y = 0,96x - 0,22$, com $R^2 = 0,96$. (B) Gráfico de Bland-Altman, onde a diferença refere-se ao método desenvolvido menos o padrão de referência. A linha central corresponde ao valor médio das diferenças. As linhas tracejadas indicam o intervalo de 2 desvios padrões.

Para a quantificação do volume de ar livre presente nos SMs, a regressão linear (Figura 21A) foi de $y = 0,95x + 0,088$, com $R^2 = 0,98$. A estatística de Bland-Altman é apresentada na figura 21B.

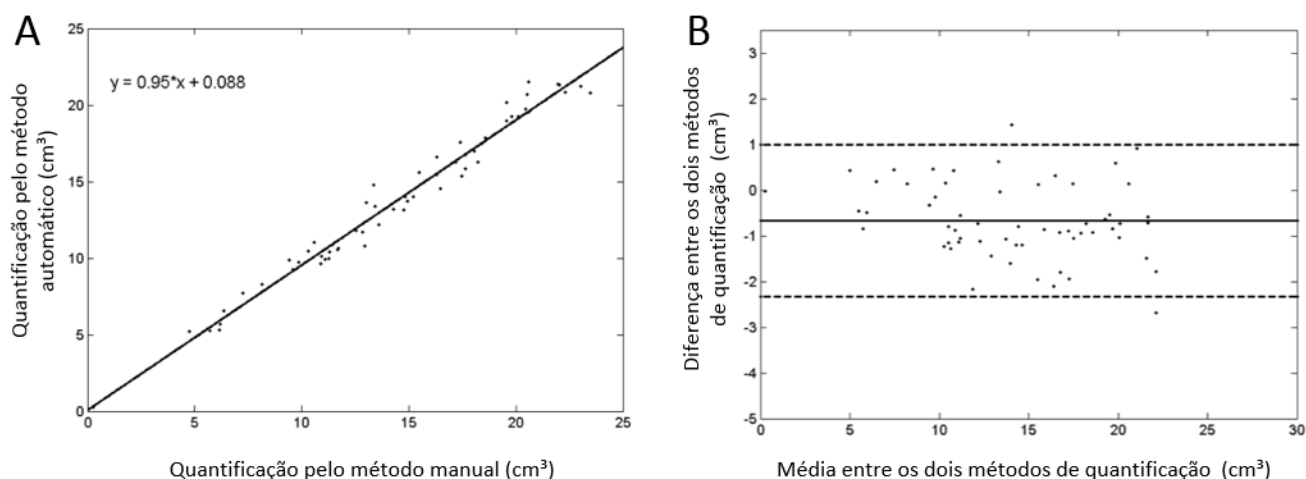


Figura 21. Comparação entre os dois métodos de quantificação do volume de ar livre presente nos seios maxilares para 30 exames de tomografia computadorizada. (A) Regressão linear determinada por $y = 0,95x - 0,088$ com $R^2 = 0,98$ (B) Gráfico de Bland-Altman, onde a diferença refere-se ao método desenvolvido menos o padrão de referência. A linha central corresponde ao valor médio das diferenças. As linhas tracejadas indicam o intervalo de 2 desvios padrões.

As figuras 20 e 21 mostram uma boa concordância entre ambos os métodos (automático e manual), para ambas as medidas realizadas (volume total e de ar livre). Ambas as regressões lineares apresentaram coeficientes angulares com valores próximos de 1, e coeficientes lineares com valores próximos de 0, mostrando que as regressões lineares se aproximaram de uma reta ideal ($y = x$). Além disto, os coeficientes

de correlação se apresentaram próximos de 1, mostrando uma forte correlação e baixa dispersão entre as variáveis avaliadas.

As estatísticas de Bland-Altman não apresentaram diferenças significativas. Para o volume total dos SMs (Figura 20B), o viés, representado pela média das diferenças, foi de $-0,77 \text{ cm}^3$ e os limites de concordância para um intervalo de 95% de confiança foram de $-2,63 \text{ cm}^3$ e $1,10 \text{ cm}^3$. Para o volume de ar livre presente nos SMs (Figura 21B), o viés foi de $-0,68 \text{ cm}^3$ e os limites de concordância para um intervalo de 95% de confiança foram de $-2,34 \text{ cm}^3$ e $0,99 \text{ cm}^3$.

Pelas análises estatísticas da comparação entre ambos os métodos de quantificação (automático e manual), observa-se uma forte associação e uma baixa dispersão entre as medidas realizadas. Este comportamento foi mantido para toda a variação de volume dos SMs avaliada, não variando o erro de quantificação com as diferenças entre os pacientes. Além disto, a diferença percentual média entre ambos os métodos foi de aproximadamente 7% para ambas as medidas realizadas. Pela análise dos resultados, as diferenças encontradas foram suficientemente pequenas para se ter o mesmo nível de confiança nos resultados para ambos os métodos de quantificação. Dentre os pacientes avaliados, obteve-se um volume total dos SMs médio de $14,7 \pm 4,4 \text{ cm}^3$. Este resultado está na faixa de valores encontrados na literatura para volume total dos SMs em pacientes adultos, a qual varia de $10,9 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ (Agacayak et al., 2015) à $24,7 \pm 9,0 \text{ cm}^3$ (Deeb et al., 2011).

As investigações do tamanho dos seios paranasais humanos foram inicialmente determinadas através de medidas anatômicas, injetando diferentes materiais em cadáveres, ou realizando radiografias planares (Ikeda et al., 1998, Sanchez Fernandez et

al., 2000, Selcuk et al., 2015). Atualmente, com a introdução dos métodos de imagem 3D, tais como TC e RM, é possível realizar avaliações destas estruturas de forma mais precisa (Sanchez Fernandez et al., 2000, Sahlstrand-Johnson et al., 2011, Tikku et al., 2013). TC de alta resolução tem se mostrado como sendo o melhor método na avaliação do volume dos seios paranasais (Apuhan et al., 2011). Embora a RM seja superior na visualização de tecidos moles, seu uso é limitado devido ao alto custo e acessibilidade restrita (Tikku et al., 2013). Neste contexto, a maior vantagem da TC é o excelente detalhamento ósseo que fornece, destacando a visualização dos limites dos seios paranasais. Desta forma, a TC é a modalidade de imagem de escolha para a avaliação de doenças inflamatórias dos seios paranasais (Deutschmann et al., 2013, Aksoy et al., 2014),

A literatura apresenta alguns estudos avaliando a dependência do gênero do paciente sobre o volume dos SMs, os quais concluem que o volume dos SMs é significativamente maior em pacientes do sexo masculino (Karakas and Kavakli, 2005, Sahlstrand-Johnson et al., 2011). No entanto, o estudo de Pirner *et al.* não encontrou diferenças no volume de SMs entre homens e mulheres (Pirner et al., 2009). Alguns estudos mostraram que o volume dos SMs significativamente diminuiu em pacientes com RS crônica, quando comparados à pacientes controle (Ikeda et al., 1998, Cho et al., 2010). No entanto, Sanchez Fernández *et al.* encontraram resultados opostos, concluindo que o volume dos SMs de pacientes com RS crônica era maior que os volumes encontrados em pacientes controles (Sanchez Fernandez et al., 2000). Em outro estudo avaliando a influência do estado de dentição sobre o volume dos SMs, Cho *et al.* concluíram que os problemas na dentição dos pacientes não apresentavam relação

com o volume dos SMs (Cho et al., 2010). Em contraste, Mohlhenrich *et al.* encontraram que o estado de dentição influencia no volume dos SMs (Mohlhenrich et al., 2015).

Esta falta de consenso dos estudos avaliando o volume dos SMs pode ser atribuída aos diferentes procedimentos de medida empregados (Sanchez Fernandez et al., 2000). Estes estudos também não levam em conta a possível influência de limitações instrumentais, físicas e humanas que possam existir, contribuindo para incertezas nas medições de volume dos SMs (Sanchez Fernandez et al., 2000, Kirmeier et al., 2011).

Além disto, existem apenas métodos manuais ou semiautomáticos disponíveis para a segmentação dos seios paranasais, os quais apresentam variabilidade inter e intra observador e são procedimentos demorados. Desta forma, cálculos de volume baseados em exames de TC podem ser realizados de forma precisa e efetiva. No entanto, métodos totalmente automáticos podem permitir uma melhor aplicabilidade na prática clínica (Apuhan et al., 2011). Neste estudo, o método desenvolvido mostrou-se uma excelente ferramenta para quantificar o volume total dos SMs, bem como o volume de ar livre presente nos mesmos. A ferramenta permite uma avaliação abrangente dos SMs com relação a qualquer tipo de comprometimento presente, o que é obtido pela relação entre o volume de ar livre e o volume total dos SMs. No estudo, foram incluídos pacientes com suspeita de RS, os quais apresentaram achados radiológicos nos SMs. Portanto, a ferramenta mostrou-se adequada para quantificar o volume de comprometimento de seios patológicos, permitindo, portanto, a avaliação do espessamento da mucosa, cistos, fluidos, tumores, entre outros materiais de diferentes densidades. Esta é uma vantagem importante, uma vez que a maioria dos métodos disponíveis para quantificação de volume dos SMs não são sensíveis na avaliação de SMs

patológicos (Pirner et al., 2009, Erdur et al., 2015, Mohlhenrich et al., 2015, Selcuk et al., 2015).

Os avanços nos equipamentos de TC *multislice* possibilitaram alta resolução na definição das estruturas devido, principalmente, à capacidade de produzir exames com pequenas espessuras de corte (Meenan et al., 2006). Neste contexto, a ferramenta automática quantifica o volume dos SMs em cerca de 3 minutos por exame. Essa é outra vantagem, uma vez que a segmentação manual é um processo demorado devido à alta interação do usuário necessária. A segmentação manual leva cerca de 2 horas, pois os SMs estão presentes em cerca de 120 cortes por exame. Além disso, a ferramenta desenvolvida não precisa de equipamentos complexos e caros. O algoritmo pode ser utilizado em computadores convencionais, permitindo melhor implementação na prática clínica.

Apesar do algoritmo ter sido desenvolvido para segmentação e quantificação dos SMs, esta metodologia, com pequenos ajustes em alguns parâmetros do algoritmo, pode ser utilizada para a quantificação de estruturas semelhantes, tais como os outros seios paranasais. Além disto, a metodologia pode ser adaptada, permitindo assim a quantificação de outras estruturas cuja informação de volume tenha relevância clínica e/ou científica, tais como pulmões, cérebro, entre outros.

6. Conclusões

A ferramenta desenvolvida para obtenção de medidas volumétricas dos SMs baseada em exames de TC conta com contribuições originais quanto à utilização de

técnicas de processamento de imagem (*watershed*, limiarização e operadores morfológicos) para o desenvolvimento de uma metodologia híbrida, totalmente automática, mostrando-se ainda:

- **Confiável, robusta e precisa:** Apresentou forte correlação entre os volumes obtidos pelo método automático e manual;
- **Rápida:** Método manual é cerca de 40 vezes mais demorado;
- **Reprodutível:** Não apresenta variabilidade inter e intra observador;
- **Sensível à seios patológicos:** Quantifica o volume de seios patológicos, tais como na presença de RS, tumores, cistos, fluidos, entre outros.
- **De fácil manuseio:** Sendo automática, não necessita de grande experiência do usuário;
- **De baixa complexidade:** Pode ser utilizada em computadores convencionais.

Desta forma, a ferramenta automática pode ser implementada na prática clínica, possibilitando:

- Auxílio no **planejamento da cirurgias endoscópicas;**
- Auxílio no **planejamento de procedimentos de levantamento do assoalho** dos SMs;
- **Verificação da resposta** à quimioterapia e radioterapia em tumores;
- Realização de novos estudos, uma vez que permite a **padronização dos procedimentos** de medida de volume, possibilitando:
 - Comparação entre diferentes grupos de pacientes;

- Determinação dos fatores de influência sobre o volume dos SMS, tais como padrão de respiração, presença de variações anatômicas, presença de RS e clima, ajudando no entendimento das condições normais e patológicas.

Referências Bibliográficas

Adoga AA, Ma'an ND. The Epidemiology and Economic Impact of Rhinosinusitis in Jos, North Central Nigeria. *J Clin Res Bioeth.* 2011;2(5).

Agacayak KS, Gulsun B, Koparal M, Atalay Y, Aksoy O, Adiguzel O. Alterations in maxillary sinus volume among oral and nasal breathers. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:18-26.

Aksoy EA, Ozden SU, Karaarslan E, Unal OF, Tanyeri H. Reliability of high-pitch ultra-low-dose paranasal sinus computed tomography for evaluating paranasal sinus anatomy and sinus disease. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1801-4.

Alvarez M, Pina DR, de Oliveira M, Ribeiro SM, Mendes RP, Duarte SB, et al. Objective CT-based quantification of lung sequelae in treated patients with Paracoccidioidomycosis. *Medicine* 2014;93(25):e167.

Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement.* 2004;193:3-5.

Apuhan T, Yildirim YS, Ozaslan H. The developmental relation between adenoid tissue and paranasal sinus volumes in 3-dimensional computed tomography assessment. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2011;144(6):964-71.

Arslan H, Aydinlioglu A, Bozkurt M, Egeli E. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. *Auris, nasus, larynx*. 1999;26(1):39-48.

Bai X. Morphological image fusion using the extracted image regions and details based on multi-scale top-hat transform and toggle contrast operator. *Digital Signal Processing*. 2013;23:542-54.

Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey*. 2014(260):1-161.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-60.

Blaney SP. Why paranasal sinuses? *The Journal of laryngology and otology*. 1990;104(9):690-3.

Bovik AC. *Handbook of image and video processing*. 2nd ed. Amsterdam ; Boston, MA: Elsevier Academic Press; 2005. xvi, 1372 p. p.

Bruschi GB, Crespi R, Cappare P, Gherlone E. Transcrestal sinus floor elevation: a retrospective study of 46 patients up to 16 years. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(5):759-67.

Bushberg JT. *The essential physics of medical imaging*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. xvi, 933 p. p.

Butaric LN, McCarthy RC, Broadfield DC. A preliminary 3D computed tomography study of the human maxillary sinus and nasal cavity. *American journal of physical anthropology*. 2010;143(3):426-36.

Chan Y, Kuhn FA. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009;17(3):204-8.

Chang CC, Incaudo G, Gershwin ME. Diseases of the sinuses : a comprehensive textbook of diagnosis and treatment. Second edition. ed2014. 1 online resource (553 pages) p.

Cho SH, Kim TH, Kim KR, Lee JM, Lee DK, Kim JH, et al. Factors for maxillary sinus volume and craniofacial anatomical features in adults with chronic rhinosinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010;136(6):610-5.

Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(8):e72-e112.

Coronado C, Arriadaga O, Galdames IV. Easy and unbiased determination of the maxillary sinus volume. *Int J Morphol*. 2011;19(4):1375-8.

Dance D, Christofides S, Maidment A, McLean I, Ng K. *Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students*: International Atomic Energy Agency; 2014. 710 p.

Deeb R, Malani PN, Gill B, Jafari-Khouzani K, Soltanian-Zadeh H, Patel S, et al. Three-dimensional volumetric measurements and analysis of the maxillary sinus. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):152-6.

Demir UL, Akca ME, Ozpar R, Albayrak C, Hakyemez B. Anatomical correlation between existence of concha bullosa and maxillary sinus volume. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2015;37(9):1093-8.

Deutschmann MW, Yeung J, Bosch M, Lysack JT, Kingstone M, Kilty SJ, et al. Radiologic reporting for paranasal sinus computed tomography: a multi-institutional review of content and consistency. *The Laryngoscope*. 2013;123(5):1100-5.

Elalami ME. Supporting image retrieval framework with rule base system. *Knowledge-Based Systems*. 2011;24:331-40.

Emirzeoglu M, Sahin B, Bilgic S, Celebi M, Uzun A. Volumetric evaluation of the paranasal sinuses in normal subjects using computer tomography images: a stereological study. *Auris, nasus, larynx*. 2007;34(2):191-5.

Erdur O, Ucar FI, Sekerci AE, Celikoglu M, Buyuk SK. Maxillary sinus volumes of patients with unilateral cleft lip and palate. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015;79(10):1741-4.

Fadda GL, Rosso S, Aversa S, Petrelli A, Ondolo C, Succo G. Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2012;32(4):244-51.

Ferguson M. Rhinosinusitis in oral medicine and dentistry. *Australian dental journal*. 2014;59(3):289-95.

Frucci M, Ramella G, Baja GSD. Using resolution pyramids for watershed image segmentation. *Image and Vision Computing*. 2007;25:1021-31.

Geiss HK. Nosocomial sinusitis. *Intensive care medicine*. 1999;25(10):1037-9.

Gonzalez RC, Woods RE. *Digital image processing*. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2008. xxii, 954 p. p.

Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(4):693-707; quiz 8-9.

Hansen M, Poulsen MR, Bendixen DK, Hartmann-Andersen F. Incidence of sinusitis in patients with nasotracheal intubation. *British journal of anaesthesia*. 1988;61(2):231-2.

Haralick RM, Sternberg SR, Zhuang X. Image analysis using mathematical morphology. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 1987;9(4):532-50.

Hendee WR, Ritenour ER. *Medical imaging physics*. 4th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. xix, 512 p. p.

Hikosaka M, Nagasao T, Ogata H, Kaneko T, Kishi K. Evaluation of maxillary sinus volume in cleft alveolus patients using 3-dimensional computed tomography. *J Craniofac Surg*. 2012;24(1):23-6.

Ikeda A, Ikeda M, Komatsuzaki A. A CT study of the course of growth of the maxillary sinus: normal subjects and subjects with chronic sinusitis. *ORL; journal for otorhino-laryngology and its related specialties*. 1998;60(3):147-52.

Jinda-Apiraksa A, Ong SH, Hiew LT, Foong KWC, Kondo T. A Segmentation Technique for Maxillary Sinus Using the 3-D Level Set Method. *Tencon Ieee Region*. 2009:231-6.

Junior JFM. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2008;74(2).

Karakas S, Kavakli A. Morphometric examination of the paranasal sinuses and mastoid air cells using computed tomography. *Annals of Saudi medicine*. 2005;25(1):41-5.

Kasabov NK. *Foundations of neural networks, fuzzy systems, and knowledge engineering*. Cambridge, Mass.: MIT Press; 1996. xvi, 550 p. p.

Kawarai Y, Fukushima K, Ogawa T, Nishizaki K, Gunduz M, Fujimoto M, et al. Volume quantification of healthy paranasal cavity by three-dimensional CT imaging. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1999;540:45-9.

Keir J. Why do we have paranasal sinuses? *The Journal of laryngology and otology*. 2009;123(1):4-8.

Khokher MR, Ghafoor A, Siddiqui AM. Image segmentation using multilevel graph cuts and graph development using fuzzy rule-based system. *IET Image Process*. 2012;7(3):201-11.

Kirmeier R, Arnetzl C, Robl T, Payer M, Lorenzoni M, Jakse N. Reproducibility of volumetric measurements on maxillary sinuses. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(2):195-9.

Koppe T, Rae TC, Swindler DR. Influence of craniofacial morphology on primate paranasal pneumatization. *Annals of anatomy: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 1999;181(1):77-80.

Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL, Jr., Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014;150(2):305-11.

Lin YC, Tsai YP, Hung YP, Shih ZC. Comparison Between Immersion-Based and Toboggan-Based Watershed Image Segmentation. *IEEE Trans on Image Processing*. 2006;15(3):632-41.

Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *The Journal of laryngology and otology*. 1991;105(3):181-5.

Lund VJ, Neijens HJ, Clement PA, Lusk R, Stammberger H. The treatment of chronic sinusitis: a controversial issue. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1995;32 Suppl:S21-35.

Maragos P. Differential morphology and image processing. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*. 1996;5(6):922-37.

Meenan C, Daly B, Toland C, Nagy P. Use of a thin-section archive and enterprise 3D software for long-term storage of thin-slice CT data sets. *Journal of digital imaging*. 2006;19 Suppl 1:84-8.

Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(6 Suppl):155-212.

Mohlhenrich SC, Heussen N, Peters F, Steiner T, Holzle F, Modabber A. Is the maxillary sinus really suitable in sex determination? A three-dimensional analysis of maxillary sinus volume and surface depending on sex and dentition. *J Craniofac Surg*. 2015;26(8):e723-6.

Neto JAM, Guerreiro VM, Hirai ER, Kosugi EM, Santos RP, Gregório LC. The role of maxillary sinus puncture on the diagnosis and treatment of patients with hospital-acquired rhinosinusitis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2012;78(4):35-41.

Neto SAA, Martins PSL, Souza AS, Baracat ECE, Nanni L. O papel das variantes anatômicas do complexo ostiomeatal na rinossinusite crônica *Radiol Bras*. 2006;39(3):227-32.

Osguthorpe JD, Hadley JA. Rhinosinusitis. Current concepts in evaluation and management. *The Medical clinics of North America*. 1999;83(1):27-41, vii-viii.

Pirner S, Tingelhoff K, Wagner I, Westphal R, Rilk M, Wahl FM, et al. CT-based manual segmentation and evaluation of paranasal sinuses. *European archives of otorhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2009;266(4):507-18.

Poorey VK, Gupta N. Endoscopic and computed tomographic evaluation of influence of nasal septal deviation on lateral wall of nose and its relation to sinus diseases. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*. 2014;66(3):330-5.

Rae TC, Hill RA, Hamada Y, Koppe T. Clinal variation of maxillary sinus volume in Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *American journal of primatology*. 2003;59(4):153-8.

Ramadan HH, El Solh AA. An update on otolaryngology in critical care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(12):1273-7.

Riello APFL, Boasquevisque EM. Anatomical variants of the ostiomeatal complex: tomographic findings in 200 patients. *Radiol Bras*. 2008;41(3):149-54.

Roerdink JBTM, Meijster A. The Watershed transform: Definitions, algorithms and parallelization strategies. *Fundamenta Informaticae*. 2000;41:187-228.

Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(3 Suppl):S1-31.

Sahlstrand-Johnson P, Jannert M, Strombeck A, Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med Imaging*. 2011;11:8.

Sanchez Fernandez JM, Anta Escuredo JA, Sanchez Del Rey A, Santaolalla Montoya F. Morphometric study of the paranasal sinuses in normal and pathological conditions. *Acta oto-laryngologica*. 2000;120(2):273-8.

Selcuk OT, Erol B, Renda L, Osma U, Eyigor H, Gunsoy B, et al. Do altitude and climate affect paranasal sinus volume? *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015;43(7):1059-64.

Shi HJ, Scarfe WC, Farman AG. Maxillary sinus 3D segmentation and reconstruction from cone beam CT data sets. *Int J Comput Ass Rad*. 2006;1(2):83-9.

Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(6 Suppl):S13-47.

Souza RP, Junior JPB, Tornin OS, Junior AJOP, Barros CV, Trevisan FA, et al. Complexo Nasossinusal: Anatomia Radiológica. *Radiol Bras*. 2006;39(5):367-72.

Stallman JS, Lobo JN, Som PM. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004;25(9):1613-8.

Tavanaei A, Salehi S. Pore, throat, and grain detection for rock sem images using digital watershed image segmentation algorithm. *Journal of Porous Media*. 2015;18(5):507-18.

Tikku T, Khanna R, Sachan K, Srivastava K, Munjal N. Dimensional changes in maxillary sinus of mouth breathers. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2013;3(1):9-14.

Uchida Y, Goto M, Katsuki T, Soejima Y. Measurement of maxillary sinus volume using computerized tomographic images. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1998;13(6):811-8.

van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Critical care*. 2005;9(5):R583-90.

Vincent L. Graphs and Mathematical Morphology. *Signal Process*. 1989;16(4):365-88.

Wang H, Chen X, Moss RH, Stanley RJ, Stoecker WV, Celebi ME, et al. Watershed segmentation of dermoscopy images using a watershed technique. *Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2010;16(3):378-84.

WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance World Health Organization, 2014.

Zarinbal M, Zarandi MHF. Type-2 fuzzy image enhancement: Fuzzy rule based approach. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*. 2014;26:2291-301.