



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



AVALIAÇÃO DE RADIOGRAFIAS ABDOMINAIS EM RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS COM ENTEROCOLITE
NECROSANTE: UMA FERRAMENTA BASEADA EM
PROCESSAMENTO DE IMAGENS DIGITAIS

ANA JULIA MARTINS SAMPAIO

Defesa de mestrado apresentado ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

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

BOTUCATU – SP

2017

Instituto de Biociências - Seção Técnica de Pós-Graduação

Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil

Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

AVALIAÇÃO DE RADIOGRAFIAS ABDOMINAIS EM RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS COM ENTEROCOLITE
NECROSANTE: UMA FERRAMENTA BASEADA EM
PROCESSAMENTO DE IMAGENS DIGITAIS

ANA JULIA MARTINS SAMPAIO

Defesa de mestrado apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

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

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Rozemeire Garcia Marques

BOTUCATU – SP

2017

Instituto de Biociências - Seção Técnica de Pós-Graduação

Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil

Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Sampaio, Ana Julia Martins.

Avaliação de radiografias abdominais em recém-nascidos prematuros com enterocolite necrosante : uma ferramenta baseada em processamento de imagens digitais / Ana Julia Martins Sampaio. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Diana Rodrigues de Pina
Coorientador: Rozemeire Garcia Marques
Capes: 20903006

1. Enterocolite Necrosante. 2. Processamento de sinais. 3. Raios X. 4. Wavelets (Matemática). 5. Processamento de sinais - Técnicas digitais. 6. Prematuros.

Palavras-chave: Enterocolite Necrosante; Largura a Meia Altura; Processamento de Sinais; Raios X; Transformada Wavelet.

RESUMO

A enterocolite necrosante (NEC – do inglês *necrotizing enterocolitis*) é caracterizada pela necrose isquêmica da mucosa intestinal de recém-nascidos prematuros. Uma vez que existe a suspeita de NEC, é instituída uma rotina de radiografias abdominais de acordo com a gravidade da doença. Os principais achados radiológicos de pacientes com NEC são: distensão abdominal generalizada, pneumatose intestinal, pneumoperitônio. Entretanto, a interpretação dessas radiografias é um processo difícil devido à falta de especificidade da maioria dos achados radiológicos. O objetivo desse estudo foi desenvolver uma ferramenta computacional que auxilie o corpo clínico na análise de radiografias abdominais para a diferenciação de alças normais e alças inflamadas em recém-nascidos prematuros. Para o desenvolvimento desta pesquisa foi utilizado um banco de dados composto por 45 radiografias abdominais e algoritmos computacionais desenvolvidos em ambiente MatLab. As espessuras das alças intestinais foram quantificadas através da ferramenta computacional Largura a Meia Altura (FWHM – do inglês *Full Width at Half Maximum*), e classificadas como alças edemaciadas ou alças normais. Para a análise de textura e extração de características, a fim de diferenciar regiões de pneumatose, aplicamos a técnica de Transformada *Wavelet*. Com a utilização do algoritmo, as alças intestinais normais apresentaram mediana igual a 10,30 *pixels*, enquanto as alças edemaciadas, foram estatisticamente maiores (Mann Whitney, $p < 0,05$), com mediana de 15,13 *pixels*. Para as alças com pneumatose, as quantificações foram realizadas em três direções (horizontal, vertical e diagonal) para oito níveis de decomposição. Os níveis 7 e 8 da decomposição horizontal apresentaram diferenças significantes (Mann Whitney, $p < 0,05$) quando comparadas as alças normais com as regiões de pneumatose. Para o nível 7 foram obtidos o valor 0,034 para a mediana das alças normais e 0,088 para alças com pneumatose; já para o nível 8, as medianas obtidas foram 0,19 e 0,34, respectivamente. Podemos concluir, portanto, que a combinação de técnicas distintas de processamento de imagens aplicadas em imagens médicas apresentou diferenças consideráveis pouco visíveis em avaliações subjetivas. Os resultados obtidos nesta pesquisa contribuem como uma ferramenta a mais, de modo a auxiliar neonatologistas e radiologistas a tomada de decisões com maior segurança na detecção de alças acometidas pela NEC, dando maiores subsídios ao diagnóstico e acompanhamento clínico.

Palavras-chave: Enterocolite Necrosante. Largura à Meia Altura. Processamento de Sinais. Raios X. Transformada *Wavelet*.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is characterized by ischemic necrosis of the intestinal mucosa of preterm newborns. Since there is a suspicion of NEC, a routine of abdominal radiographs is instituted according to the severity of the disease. The main radiological signs of patients with NEC are generalized abdominal distension, intestinal pneumatosis, pneumoperitoneum. However, the interpretation of these radiographs is a difficult process due to the lack of specificity of most radiological findings. The aim of this study was to develop a computational tool to assist the clinical staff in the differentiation of normal loops of inflamed loops in radiographs of premature newborns. For the development of this research we started with a database consisting of 45 abdominal radiographs and computational algorithms developed in MatLab environment. The thicknesses of the intestinal loops were quantified using the Full Width at Half Maximum (FWHM) computational tool, and classified as distended loops or normal loops. For the analysis of texture and extraction of characteristics in order to differentiate regions of pneumatosis, we apply the Wavelet Transform technique. With the use of the algorithm, the normal intestinal loops presented a median of 10,30 pixels, whereas distended loops were statistically larger (Mann Whitney, $p < 0.05$), with a median of 15.13 pixels. For the pneumatosis loops, the quantifications were performed in three directions (horizontal, vertical and diagonal) for eight levels of decomposition. Levels 7 and 8 of horizontal decomposition showed significant differences (Mann Whitney, $p < 0,05$) when compared to normal loops with pneumatosis regions. For level 7, a value of 0.034 was obtained for the median of the normal loops and 0.088 for the loops with pneumatosis; already for level 8, the medians obtained were 0.19 and 0.34, respectively. We can conclude, therefore, that the combination of different image processing techniques applied in medical images presented considerable differences that are not very visible in subjective evaluations. The results obtained in this research contribute as an additional tool, in order to help neonatologists and radiologists to make decisions with greater safety in the detection of NEC affected handles, giving greater subsidies to diagnosis and clinical follow up.

Keywords: Necrotizing Enterocolitis. Full Width at Half Maximum. Signal Processing. X ray. Wavelet Transform

Sumário

Agradecimentos.....	7
Lista de Figuras	9
Lista de Tabelas.....	12
Lista de Siglas.....	13
1 Introdução.....	14
2 Fundamentos teóricos.....	23
2.1. Processamento de Imagens Digitais.....	23
2.2. Largura à Meia Altura (FWHM – Full Width at Half Maximum)	25
2.3. Region Growing.....	26
2.4. A Transformada Discreta de Wavelet (TDW) Aplicada a Imagens	27
3 Metodologia	32
3.1. Seleção dos pacientes.....	32
3.2. Desenvolvimento do Algoritmo.....	32
4. Resultados e Discussão	40
4.1. Alças edemaciadas	40
4.2. Alças com pneumatose	43
5 Conclusão.....	49
6 Referências.....	50
Apêndice A.....	60
Curtose e Assimetria.....	61
Segunda derivada.....	66

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus por sempre guiar meu caminho.

À minha família, Hércio, Leonilda e Carlos Henrique por estarem presente em todos os momentos que foram de suma importância nessa etapa.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Diana Rodrigues de Pina, pela orientação, dedicação e pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda por ajudar sempre a encontrar uma alternativa aos problemas que foram surgindo durante o desenvolvimento da pesquisa e por ceder seu laboratório para que este trabalho acontecesse.

Aos integrantes do LAFAR (Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico), Ana Luiza, Allan, Guilherme Giacomini, Fernando Bacchin, Marcela de Oliveira, Maria Eugênia, Matheus Alvarez e Nadine Maués por serem muito mais que colegas de trabalho.

Aos integrantes do Laboratório de Biomagnetismo, por toda a descontração nas horas do café e pela companhia durante os almoços.

Ao Guilherme Giacomini e Matheus Alvarez pelo desenvolvimento do algoritmo computacional.

Às minhas amigas de república, Larissa Cunha, Fernanda Arruda e Tahila Andrighetti por todo o companheirismo nesse tempo que fiquei em Botucatu.

Aos amigos Marcela de Oliveira e Thiago Witzler, por toda a companhia aos finais de semana, aos jantes juntos e todos os momentos que tivemos juntos.

Agradeço a todos que de algum modo participou dessa etapa da minha vida.

À CAPES pelo apoio financeiro.

“Rise and rise again until lambs become lions.” (Robin Hood)

Lista de Figuras

FIGURA 1: (A) ABDÔMEN DE UM RECÉM-NASCIDO NORMAL; E (B) UM PREMATURO COM ENTEROCOLITE NECROSANTE, APRESENTANDO ALÇAS INTESTINAIS DISTENDIDAS E PAREDES DILATADAS.	19
FIGURA 2: RECÉM-NASCIDO COM ENTEROCOLITE NECROSANTE E A PRESENÇA DE UMA REGIÃO COM PNEUMATOSE INTESTINAL.....	19
FIGURA 3: RADIOGRAFIA SIMPLES DE ABDÔMEN EM DECÚBITO DORSAL COM RAIOS HORIZONTAIS PARA VERIFICAR PNEUMOPERITÔNIO. (ALVARES ET AL., 2007)	20
FIGURA 4: ESQUEMA DE FORMAÇÃO DA IMAGEM DIGITAL. (A) FONTE DE ENERGIA (ILUMINAÇÃO); (B) O ELEMENTO DA CENA; (C) SISTEMA DE IMAGEM; (D) PROJEÇÃO DA CENA NO PLANO DE IMAGEM; (E) IMAGEM DIGITALIZADA (GONZALEZ ET AL., 2004). ...	24
FIGURA 5: DEMONSTRAÇÃO DOS PONTOS ONDE SÃO CALCULADOS OS VALORES DA LARGURA A MEIA ALTURA (UFPEL & DENARDIN, [S.D.]).	26
FIGURA 6: ILUSTRAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DE ACORDO COM A TÉCNICA DE <i>REGION GROWING</i>	27
FIGURA 7: EXEMPLO DE DECOMPOSIÇÃO DA IMAGEM UTILIZADA NA TRANSFORMADA DE <i>WAVELET</i> DISCRETA (R. GONZALEZ & WOODS, 2002).....	29
FIGURA 8: EXEMPLO DE DECOMPOSIÇÃO UTILIZANDO A TRANSFORMADA DISCRETA DE <i>WAVELET</i> . EM (A) TEMOS UMA RADIOGRAFIA DE ABDÔMEN; (B) ROI ENGLOBANDO TODA A REGIÃO INTESTINAL; PRIMEIRO NÍVEL DE DECOMPOSIÇÃO <i>WAVELET</i> , REALÇANDO OS DETALHES HORIZONTAIS (C), VERTICAIS (D) E DIAGONAIS (E); DETALHES HORIZONTAIS (F), VERTICAIS (G) E DIAGONAIS (H) NO SEGUNDO NÍVEL DE DECOMPOSIÇÃO <i>WAVELET</i>	29
FIGURA 9: FLUXOGRAMA REPRESENTANDO AS METODOLOGIAS ABORDADAS DURANTE A PESQUISA.	34

FIGURA 10: (A) LEITURA DA IMAGEM EM FORMATO DICOM E (B) INSERÇÃO DOS LIMITES DA ALÇA A SER ESTUDADA.	35
FIGURA 11: CURVA GAUSSIANA AJUSTADA AOS VALORES DE PIXELS OBTIDOS PELA FERRAMENTA DESENVOLVIDA.	36
FIGURA 12: CÁLCULO DO FWHM ATRAVÉS DA CURVA GAUSSIANA.	36
FIGURA 13: IMAGEM EM DICOM (A) LIDA PELA FERRAMENTA DESENVOLVIDA E (B) INSERÇÃO DA ROI CONTENDO A REGIÃO COM PNEUMATOSE.	37
FIGURA 14: (A) EXTRAÇÃO DA ROI DO <i>BACKGROUND</i> E (B) SEGMENTAÇÃO FEITA PELA TÉCNICA DE RG.	38
FIGURA 15: (A) DELIMITAÇÃO DA PAREDE INTESTINAL CONTENDO UMA ALÇA INTESTINAL EDEMACIADA; (B) REPRESENTAÇÃO DA CURVA GAUSSIANA GERADA PELA FERRAMENTA COMPUTACIONAL; (C) DELIMITAÇÃO AO LONGO DE UMA ALÇA INTESTINAL NORMAL; (D) CURVA GAUSSIANA GERADA PELA FERRAMENTA COMPUTACIONAL E (E) AMBAS AS CURVAS NA MESMA PROPORÇÃO.	41
FIGURA 16: ANÁLISE QUANTITATIVA DAS COMPARAÇÕES ENTRE AS MEDIDAS DE FWHM, COMPARANDO AS ALÇAS EDEMACIADAS E NORMAIS (MEDIANA = 10,30 E 15,13, RESPECTIVAMENTE).	42
FIGURA 17: ANÁLISE QUANTITATIVA COMPARANDO ALÇAS NORMAIS E PNEUMATOSE EM RELAÇÃO ÀS MEDIDAS DE ENERGIA <i>WAVELET</i>	44
FIGURA 18: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ENTRE A CONCORDÂNCIA DO LAUDO E A AVALIAÇÃO DOS RADIOLOGISTAS PARA ALÇAS EDEMACIADAS.	47
FIGURA 19: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ENTRE A CONCORDÂNCIA DO LAUDO E A AVALIAÇÃO DOS RADIOLOGISTAS PARA ALÇAS COM PNEUMATOSE.	47
FIGURA 20: DEMONSTRAÇÃO DA ESCOLHA DA REGIÃO ABDOMINAL DE INTERESSE.	61

FIGURA 21: DEMONSTRAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DA ROI (QUADRADO EM AZUL), PARA ANÁLISE DA PAREDE INTESTINAL.	62
FIGURA 22: A) ESCOLHA DA SEGUNDA REGIÃO DE INTERESSE. B) VALORES DOS ÍNDICES DE CURTOSE E ASSIMETRIA PARA A SEGUNDA REGIÃO DE INTERESSE. C) ESCOLHA ESPECIFICA DA PAREDE INTESTINAL ALTERADA. D) VALORES DOS ÍNDICES DE CURTOSE E ASSIMETRIA ESPECÍFICOS DA PAREDE INTESTINAL ALTERADA.	63
FIGURA 23: <i>BOXPLOT</i> REPRESENTANDO OS VALORES DE ASSIMETRIA E CURTOSE COMPARANDO ALÇAS NORMAIS E ALÇAS EDEMACIADAS.....	64
FIGURA 24: ILUSTRAÇÃO DA ESCOLHA DE UM ROI CONTENDO PNEUMATOSE.	66
FIGURA 25: A) VALORES DAS INTENSIDADES DOS PIXELS E B) SEGUNDA DERIVADA DE A).	67

Lista de Tabelas

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DA ENTEROCOLITE NECROSANTE SEGUNDO KLIEGMAN E GORDON (GORDON, SWANSON, ATTRIDGE, & CLARK, 2007; WALSH & KLIEGMAN, 1986).....	16
TABELA 2: VALORES DE κ E SUAS INTERPRETAÇÕES ESTATÍSTICAS.....	39
TABELA 3: COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DE ENERGIA DAS IMAGENS DE DECOMPOSIÇÃO WAVELET ENTRE AS ALÇAS NORMAIS E COM PNEUMATOSE.....	43
TABELA 4: VALORES OBTIDOS A PARTIR DOS DADOS DE CURTOSE E ASSIMETRIA.	64

Lista de Siglas

NEC – Enterocolite Necrosante (do inglês – *Necrotizing Enterocolitis*)

FWHM – Largura à Meia Altura (do inglês – *Full Width at Half Maximum*)

WT – Transformada Wavelet (do inglês – *Wavelet Transform*)

TDW – Transformada Discreta de *Wavelet*

PSF – Função de Dispersão Pontual (do inglês - *Point-Spread Function*)

PID – Processamento de Imagens Digitais

RG – *Region Growing*

Pixel – *Picture Element*

MRA – Análise via Multiresolução (do inglês – *Multiresolution Analysis*)

ROI – Região de Interesse (do inglês – *Region of Interest*)

1 Introdução

O primeiro caso de Enterocolite Necrosante (NEC – do inglês *necrotizing enterocolitis*) foi registrado por Charles Billard, em 1823, com o nome de ‘enterocolite gangrenosa’ (Huda, Chaudhery, Ibrahim, & Pramanik, 2014). Entretanto, somente em 1964, os sinais clínicos e radiológicos começaram a ser descritos (Huda et al., 2014). A NEC é uma das doenças intestinais envolvendo respostas inflamatórias mais comuns e imprevisíveis em recém-nascidos prematuros (Coursey et al., 2009; Lin & Stoll, 2006; Lucas & Cole, 1990; Okuyama et al., 2016). De origem pouco conhecida, acredita-se que a etiologia da NEC seja multifatorial, afetando qualquer área do intestino (Hsueh et al., 2003; Huda et al., 2014).

A NEC é uma doença caracterizada por necrose isquêmica da mucosa intestinal, a qual está associada com inflamação, colonização e invasão bacteriana, bem como a formação de gás que diseca a parede intestinal e eventualmente atinge o sistema porta (Leonidas & Hall, 1976). Embora a distensão abdominal dolorosa seja a forma mais comum de se apresentar, intolerância alimentar, vômito, sangue nas fezes e diarreia também podem ser notados (Buonomo, 1999a; Epelman et al., 2007; Hsueh et al., 2003; Lee & Polin, 2003; Lin & Stoll, 2006). Esta doença também pode apresentar sinais sistêmicos, físicos e radiológicos. Os sinais sistêmicos são caracterizados como letargia, apneia e instabilidades na temperatura e na pressão sanguínea. Os sinais físicos, específicos da doença em estágio avançado, incluem eritema e alças intestinais distendidas (Buonomo, 1999a; Epelman et al., 2007; Lee & Polin, 2003). Em casos graves, há a perfuração intestinal, peritonite e choque (Lin & Stoll, 2006). Já os principais sinais radiológicos de pacientes com NEC são: distensão abdominal generalizada, distensão das alças abdominais localizadas, pneumatose intestinal, ar no sistema porta e pneumoperitônio (Alvares, Martins, Roma, & Pereira, 2007).

Mesmo que o diagnóstico precoce e início de tratamento desta doença tenham melhorado, a NEC continua sendo uma importante morbidade que atinge os recém-nascidos que sobrevivem nas unidades de terapia intensiva, particularmente os prematuros de muito baixo peso (abaixo de 1.500 g) (Neu, 1996; Zvizdic et al., 2016). A doença afeta até 7% das admissões nas unidades intensivas neonatais quando se trata de prematuros com peso ao nascer menor que 1.500 g (Lee & Polin, 2003). Ao longo das últimas décadas, a NEC surgiu como

uma das emergências cirúrgicas mais comuns em recém-nascidos pré-termos, com alta morbidade e mortalidade associadas (Guthrie et al., 2003; He et al., 2016; Hsueh et al., 2003). Avanços nas unidades neonatais resultaram no aumento tanto da taxa de sobrevivência entre os recém-nascidos prematuros quanto na incidência da NEC (Buch, Ahmad, Ali, & Hassan, 2001; He et al., 2016).

Mesmo com décadas de pesquisa, a etiologia e a fisiopatologia da NEC permanecem incertas e ainda não é possível compreender o momento no qual a inflamação se inicia (Bell et al., 1978; Buonomo, 1999a; Hsueh et al., 2003; Huda et al., 2014; Lee & Polin, 2003; Lin & Stoll, 2006). A idade gestacional e o peso ao nascer são os fatores associados mais consistentes, sendo estes inversamente proporcionais a taxa de incidência da doença (Buonomo, 1999a; Guthrie et al., 2003; Hsueh et al., 2003; Huda et al., 2014; Lee & Polin, 2003; Lin & Stoll, 2006; Lucas & Cole, 1990).

Na rotina clínica, os estágios da NEC são frequentemente classificados utilizando como base os critérios de Bell modificados. Fundamentada nessa classificação, a NEC é confirmada a partir do estágio 2 (Bell et al., 1978; Ntonfo, Emilia, Frize, & Bariciak, 2015; Walsh & Kliegman, 1986). Os critérios de Bell modificados são compostos de sintomas e sinais clínicos (distensão abdominal, sangue nas fezes ou hipotensão), parâmetros bioquímicos (trombocitopenia ou neuropenia) e sinais radiográficos (pneumatose ou pneumoperitônio), os quais são usados para classificar a gravidade e auxiliar no manejo da NEC (Bell et al., 1978; Ntonfo et al., 2015; Shebrya, Amin, El-Shinnawy, & Imam, 2012).

O diagnóstico da NEC é realizado através da análise das características clínicas de distensão abdominal, drenagem biliosa, vômitos, sangramento retal e acompanhamento com exame de imagem abdominal (Berman & Moss, 2011; Buonomo, 1999a; Coursey et al., 2009; Lin & Stoll, 2006). Bell et al. em 1978 propuseram um critério de classificação por estágios da doença com o objetivo de orientar decisões terapêuticas (Bell et al., 1978). Mais tarde, Walsh & Kliegman et al. modificaram este critério, o qual incluía sinais sistêmicos, radiológicos e intestinais, como apresentado na Tabela 1 (Walsh & Kliegman, 1986). Neste tipo de doença, a radiografia abdominal pode ser utilizada como o exame de imagem indicativo de pneumatose intestinal ou gás venoso portal (Bell et al., 1978).

Tabela 1: Classificação da enterocolite necrosante segundo Kliegman e Gordon (Gordon, Swanson, Attridge, & Clark, 2007; Walsh & Kliegman, 1986)

Revisão dos estágios de Bell	Achados clínicos	Achados radiológicos	Achados gastrointestinais
IA	Apneia e bradicardia, instabilidade da temperatura	Padrão de gás normal ou íleo leve	Resíduo gástrico, distensão abdominal leve
IB	Apneia e bradicardia, instabilidade da temperatura	Padrão de gás normal ou íleo leve	Resíduo gástrico, distensão abdominal leve, sangue oculto nas fezes
II A	Apneia e bradicardia, instabilidade da temperatura	Padrão de gás no íleo com uma ou mais alças dilatadas e pneumatose	Fezes com sangue, distensão abdominal proeminente, ruídos intestinais ausentes
II B	Trombocitopenia e acidose metabólica leve	Pneumatose generalizada, ascite, gás venoso portal	Edema da parede abdominal com nódulos palpáveis
III A	Acidose mista, oligúria, hipotensão, coagulopatia	Alças intestinais proeminentes, agravamento de ascite, sem ar livre	Agravamento de edema da parede, eritema e endurecimento
III B	Choque, deterioração dos valores laboratoriais e dos sinais vitais	Pneumoperitônio	Intestino perfurado

Uma vez existente a suspeita de NEC, é instituída uma rotina de radiografias abdominais e exames laboratoriais (Buonomo, 1999a; Epelman et al., 2007; Lin & Stoll, 2006). O intervalo de tempo entre as radiografias depende da gravidade da doença e pode variar de 6 a 24 horas (Epelman et al., 2007). Entretanto, a falta de especificidade da maioria dos achados radiológicos torna a interpretação dessas radiografias um processo difícil (Buonomo, 1999a; Coursey et al., 2008).

Portanto, o diagnóstico da NEC é frequentemente um desafio, uma vez que a apresentação da doença não segue um padrão, variando consideravelmente entre os pacientes (Coursey et al., 2008; Epelman et al., 2007; Ottolini, Lundgren, Mirkinson, Cason, & Ottolini, 2003). Desta forma, radiologistas e neonatologistas desempenham um papel importante no momento do diagnóstico, na avaliação do progresso da doença e na detecção de complicações (Epelman et al., 2007).

Os sinais radiológicos podem preceder os sinais clínicos. Por isso, os achados radiológicos podem auxiliar na previsão ou detecção da presença de complicações que requerem cirurgia (Coursey et al., 2008; Epelman et al., 2007). Embora o diagnóstico da NEC seja insinuado pelo aparecimento de sintomas e sinais sistêmicos locais, e confirmado pela presença de pneumatose intestinal nos raios X, o diagnóstico precoce da NEC ainda é inespecífico por não haver um fator de risco comum em todos os recém-nascidos (Buonomo, 1999b; Gilfillan & Bhandari, 2017). A detecção precoce pode levar a intervenções oportunas e diminuir a morbidade, a mortalidade e os custos sociais e econômicos (Epelman et al., 2007; Ntonfo et al., 2015).

Os recém-nascidos com NEC requerem intervenção cirúrgica quando a necrose se estende através da parede do intestino e resulta em perfuração (Wu, Caplan, & Lin, 2012). Quando sobrevivem, os recém-nascidos apresentam grande risco de sequelas a longo prazo, incluindo atrasos de desenvolvimento neurológico (25 a 30%), estenose intestinal (15%) e síndrome do intestino curto (8 a 10%). A NEC tem sido relatada desde quando as unidades de cuidados especiais começaram a tratar recém-nascidos pré-termos (Torrazza, Li, & Neu, 2014).

A preservação do comprimento intestinal é essencial para evitar a síndrome do intestino curto e a dependência de uma nutrição parenteral em longo prazo (Fasoli et al., 1999). Embora os cuidados de saúde tenham permitido a sobrevivência de pacientes com idade gestacional e peso ao nascer cada vez menores, a incidência de NEC aumentou e a morbimortalidade se manteve inalterada (Bracho-Blanchet et al., 2015). Em geral, edema progressivo, deterioração clínica apesar do tratamento intensivo, ou a presença de uma alça intestinal fixa em radiografias seriadas, podem indicar necrose intestinal e/ou perfuração iminente, tornando necessária a

intervenção cirúrgica (Bracho-Blanchet et al., 2015).

Admite-se que a NEC resulte de agressão inicial à mucosa intestinal, proveniente da ação de uma gama de fatores sobre um sistema gastrointestinal imaturo, seguida de uma série de reações inflamatórias em cascata e proliferação bacteriana da mucosa intestinal (Buch et al., 2001; de Oliveira & Miyoshi, 2005). Em casos mais graves pode evoluir para uma necrose de coagulação das áreas afetadas. Além disso, os sobreviventes desta doença apresentam um grande risco de desenvolverem estenoses do segmento acometido e síndrome do intestino curto (Buch et al., 2001).

Como mencionado anteriormente, o exame de imagem realizado para o diagnóstico e acompanhamento da NEC é a radiografia simples de abdômen. As alterações radiográficas que podem ser observadas incluem: a) distensão de alças intestinais caracterizada pela perda do padrão de gás intestinal simétrico para um padrão assimétrico, irregular e desorganizado; b) edema de parede das alças; c) ascite; d) alça intestinal fixa em radiografias seriadas; e) pneumatose; f) pneumoperitônio (Ketzer de Souza, 2008). A interpretação dessas imagens pode ser um desafio para o corpo clínico. Diante disto, a utilização de sistemas computacionais que auxiliem na avaliação das imagens de raios X de abdômen seriam de grande valia para um diagnóstico objetivo.

A alteração radiológica mais precoce da NEC nos recém-nascidos é a distensão intestinal generalizada. Na Figura 1 pode-se observar a diferença do aspecto das paredes intestinais entre um recém-nascido sem (Figura 1A) e com (Figura 1B) acometimento da NEC, respectivamente (Daneman, Woodward, & de Silva, 1978). Uma alça intestinal é considerada distendida quando a medida da sua largura ultrapassa a largura do primeiro corpo vertebral lombar (Buonomo, 1999a; Edwards, 1980). Apesar da presença de alça distendida ser um marcador para NEC, esta pode estar presente em outras doenças intestinais (Jaile et al., 1992). Desta forma, o diagnóstico clínico da NEC deve ser realizado através da radiografia juntamente com o quadro clínico característico do recém-nascido (Buonomo, 1999a).

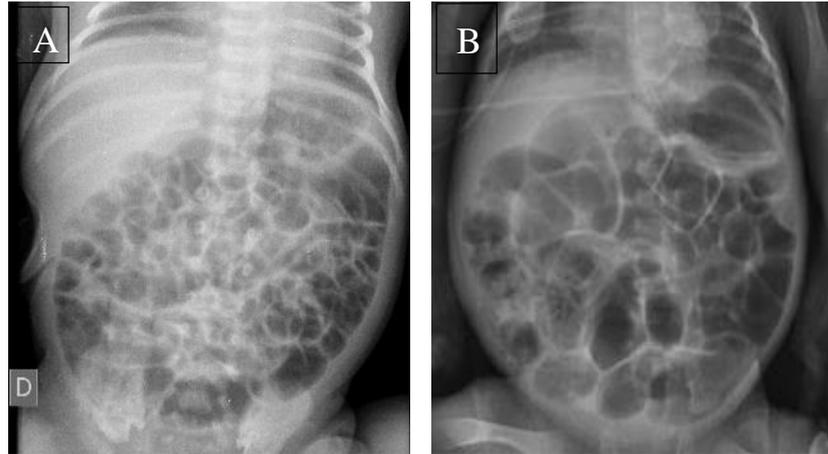


Figura 1: (A) Abdômen de um recém-nascido normal; e (B) um prematuro com enterocolite necrosante, apresentando alças intestinais distendidas e paredes dilatadas.

A pneumatose intestinal é outro achado radiológico e refere-se à presença de gás na parede intestinal, sendo considerada uma complicação da NEC. A presença de gás é uma consequência do crescimento bacteriano excessivo, que penetra na parede do intestino através da luz intestinal. Na Figura 2 pode-se observar uma alça acometida por pneumatose (Alvares et al., 2007). Este padrão radiológico aparece como imagens radiolucentes curvilíneas, lineares ou bolhas na parede da alça intestinal. Entretanto, o aspecto radiológico assemelha-se ao conteúdo fecal, dificultando o diagnóstico. Uma vez que haja a suspeita de pneumatose, a confirmação da presença de gás é realizada através de radiografias sequenciais onde o gás permanece intramural, enquanto que as fezes apresentam mobilidade, podendo então serem diferenciados (Buonomo, 1999a).

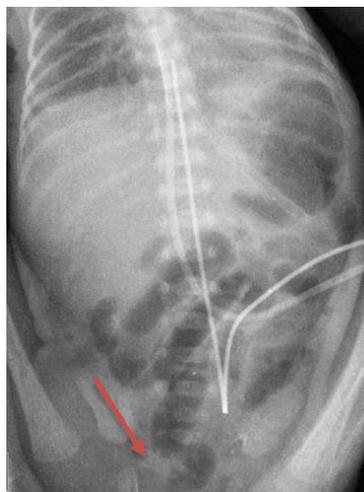


Figura 2: Recém-nascido com enterocolite necrosante e a presença de uma região com pneumatose intestinal.

A presença de gás no intestino pode também acontecer no sistema venoso porta hepático, sendo visível em exames de raios X de abdômen como imagens lineares radiolucentes em projeção hepática e estendendo-se até a sua periferia (Briski, Von Berg, & Humes, 1982; Molik et al., 2001). O pneumoperitônio é uma complicação da NEC caracterizado pela presença de gás na cavidade peritoneal, devido à perfuração de víscera oca. A Figura 3 apresenta um exemplo radiográfico onde há presença de pneumoperitônio (Buonomo, 1999a). Os aspectos radiológicos do pneumoperitônio podem ser observados no exame de raios X de abdômen realizado em decúbito lateral esquerdo, decúbito dorsal com raios horizontais e verticais e posição ortostática (Swischuk, 1997). Este último tipo de exame observa-se enegrecimento da cavidade abdominal e visualização da parede intestinal devida à presença de gás dentro e fora da alça. Quando comparadas às imagens das posições ortostáticas e decúbito lateral, observa-se o deslocamento do gás na cavidade abdominal, situando-se abaixo das cúpulas diafragmáticas, ou entre o fígado e a parede abdominal direita.

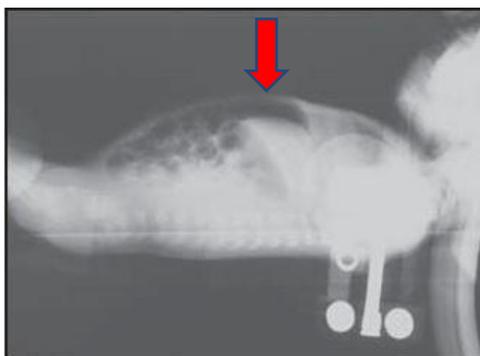


Figura 3: Radiografia simples de abdômen em decúbito dorsal com raios horizontais para verificar pneumoperitônio. (Alvares et al., 2007)

Por fim, algumas complicações tardias podem aparecer como estenose no intestino grosso, manifestando-se clinicamente através de quadro obstrutivo (Alvares et al., 2007). O aspecto radiológico é evidenciado por uma distensão intestinal com ausência de ar no reto (Kao et al., 1992; Virjee, Gill, Desa, Somers, & Stevenson, 1979), e o diagnóstico confirmado através do enema opaco, que demonstra as áreas de estenose no intestino grosso.

A detecção precoce de isquemia ou necrose das alças intestinais, antes de ocorrer a perfuração, pode melhorar consideravelmente as taxas de morbidade e mortalidade na NEC

(Epelman et al., 2007). O momento mais apropriado para a intervenção cirúrgica nos recém-nascidos prematuros que não respondem ao tratamento é um desafio constante para os cirurgiões (Buonomo, 1999a; Epelman et al., 2007). Infelizmente, nenhum sinal radiográfico é completamente sensível ou específico para identificar o risco de ocorrer perfuração nos recém-nascidos (Buonomo, 1999a). Robinson et. al. relataram que pneumoperitônio está presente em menos de 50% dos recém-nascidos prematuros com perfuração intestinal ou necrose no momento da laparotomia exploradora, demonstrando ser um marcador relativamente insensível (Robinson, J R; Rellinger, E J; Hatch, D; Weitkamp, J H; Speck, K E; Danko, M; Blakely, 2016).

Não há trabalhos suficientes sobre novas abordagens para o acompanhamento médico da NEC que possam prevenir a progressão da doença (Lin & Stoll, 2006). A morbidade ou mortalidade não podem ser evitadas em alguns recém-nascidos prematuros apesar da melhora no tratamento. A identificação de um marcador precoce para a doença permitiria diagnóstico e tratamento mais oportunos, mas nenhum marcador ideal foi identificado (Lin & Stoll, 2006).

O desenvolvimento de ferramentas computacionais pode auxiliar a detecção de diferenças sutis nas radiografias, que dificilmente seriam vistas pelo olho humano, permitindo um melhor diagnóstico e acompanhamento da NEC. Neste contexto, técnicas de processamento de imagens podem ser usadas para assessorar o corpo clínico.

O contraste de uma imagem radiográfica se deve a diferenças do coeficiente de atenuação dos tecidos a serem estudados (Bushberg, 2012). Desta forma, a imagem de raios X é composta por diferentes tonalidades de cinza (Bushberg, 2012). Tecidos normal e patológico podem apresentar textura diferenciada, sendo possível distingui-los mesmo quando não apresentam diferenças significativas ao olho humano (Dougherty, 2010). A análise de textura é amplamente utilizada na literatura e desempenha um papel importante na visão computacional com uma ampla variedade de aplicações (Dong & Ma, 2011). As Transformadas *Wavelets* (WT - do inglês *Wavelet Transform*) são ferramentas muito eficientes para a extração de características e são utilizadas com sucesso no processamento de imagens biomédicas (Annu & Justin, 2013).

Dua et. al. aplicaram Transformada *Wavelet* na extração de características a partir da análise de textura em imagens oftalmológicas de pacientes com Glaucoma (Dua, Rajendra Acharya, Chowriappa, & Vinitha Sree, 2012). Dentre outras aplicações das Transformadas *Wavelets* encontradas na literatura, como por exemplo, restauração da imagem contrastada de raios X (Guo et al., 2011), análise de sinais 1D obtidos a partir de fonocardiografia,

eletrocardiografia e eletroencefalografia (Unser & Aldroubi, 1996). Esse método de análise pode ser aplicado na imagem de origem em diferentes resoluções, permitindo a decomposição do sinal em diferentes escalas, removendo o ruído e preservando o sinal. Desta maneira, a aplicação desta transformada resulta em uma aproximação independente e coeficientes de detalhes característicos de cada estrutura (Dua et al., 2012; Zhang, Telesford, Giusti, Lim, & Bassett, 2016).

Diante disto, a proposta deste trabalho foi desenvolver uma ferramenta computacional para análise objetiva de radiografias de abdômen de recém-nascidos prematuros com NEC confirmada, de forma a contribuir com o acompanhamento da doença. Para isto, duas metodologias foram desenvolvidas. A primeira, caracterizou diferenças entre alças espessadas e normais, utilizando-se Meia Largura da Banda (FWHM – do inglês *Full Width at Half Maximum*). A segunda metodologia foi composta por uma ferramenta que caracterizou alças normais e com pneumatose através da segmentação por *region growing*, análise de textura e Transformada *Wavelet*. Os resultados obtidos nesta pesquisa contribuem como uma ferramenta a mais, de modo a auxiliar neonatologistas e radiologistas a tomada de decisões com maior segurança na detecção de alças acometidas pela NEC, dando maiores subsídios ao diagnóstico e acompanhamento clínico.

1.1. Objetivos

Esta pesquisa teve como objetivo desenvolver um algoritmo computacional utilizando a ferramenta Matlab na diferenciação de alças normais de alças inflamadas em radiografias abdominais de prematuros com NEC grave. Os objetivos específicos estão descritos a seguir:

- Quantificar alças intestinais normal;
- Quantificar alças intestinais edemaciadas;
- Quantificar alças intestinais com pneumatose;

2 Fundamentos teóricos

2.1. Processamento de Imagens Digitais

Uma imagem radiográfica consiste na projeção bidimensional da estrutura a ser avaliada, normalmente representada por uma matriz com diferentes graus de cinza (R C Gonzalez, Woods, & Eddins, 2004). Sua aquisição é realizada a partir de um detector, que consiste em um dispositivo que recebe um sinal ou estímulo (energia) e responde, geralmente, com um sinal elétrico (R C Gonzalez et al., 2004).

Em linhas gerais, o problema pode ser proposto do seguinte modo: dado um sistema T , determinar sua função de transferência h , tal que a saída resultante y , proveniente de uma entrada arbitrária x , possa ser prevista de um único modo (R C Gonzalez et al., 2004). Assim, em um sistema ideal, a informação relativa a uma fonte pontual no plano objeto deveria ser representada por um único ponto no plano da imagem (R C Gonzalez et al., 2004). No entanto, sistemas reais apresentam resposta não pontual a esse estímulo, resultando numa degradação da imagem registrada, a qual necessita de processamento para análise e interpretação (R C Gonzalez et al., 2004).

A Figura 4 representa o processo de formação da imagem em que uma fonte de raios X interage com o objeto de acordo com o coeficiente de absorção dos materiais que o compõe (R C Gonzalez et al., 2004). Os raios X que atravessam o objeto atingem o detector e são transformados em sinal elétrico. O sinal gerado é processado e convertido em imagem digital. Esta imagem pode apresentar ruído, deformações, artefatos, borrões, que são característicos de cada sistema (R C Gonzalez et al., 2004).

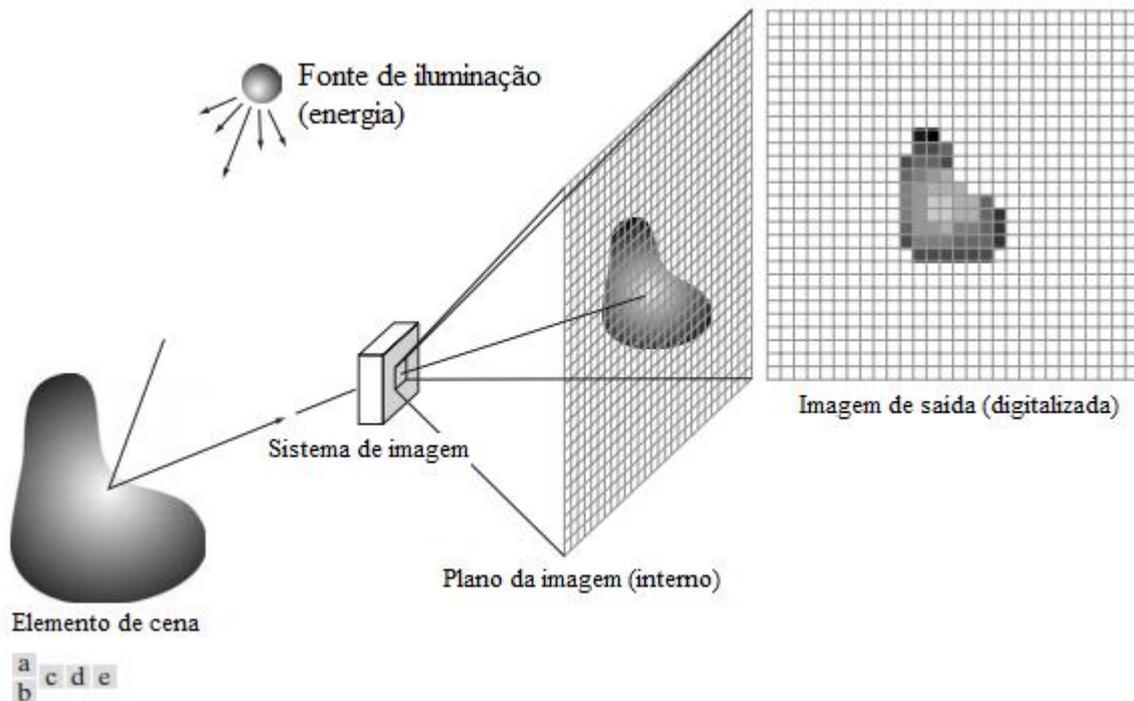


Figura 4: Esquema de formação da imagem digital. (a) Fonte de energia (iluminação); (b) O elemento da cena; (c) Sistema de imagem; (d) Projeção da cena no plano de imagem; (e) Imagem digitalizada (GONZALEZ et al., 2004).

Deste modo, após o registro de uma imagem digital é necessário processá-la a fim de melhorar sua qualidade ou facilitar análise e interpretação (R C Gonzalez et al., 2004). Este tratamento requer técnicas de processamento de imagens digitais (PID) como deconvolução, regularização e filtros que possibilitem a solução de problemas clássicos do processamento de imagens como realce, restauração, remoção de ruídos e isolamento de regiões de interesse (R C Gonzalez et al., 2004).

Outra maneira de se representar o processo de formação de imagens é apresentado na Equação 1, onde se considera que função de degradação $h(n,m)$ e o ruído aditivo $\eta(n,m)$ atuam na imagem de entrada $f(n,m)$ resultado da digitalização de $f(x,y)$ para produzir a imagem degradada $g(n,m)$ (R C Gonzalez et al., 2004). Esta relação pode ser descrita como uma convolução de $h(n,m)$ com $f(n,m)$ dada por (1):

$$g(n,m) = h(n,m) * f(n,m) + \eta(n,m) \quad (1)$$

onde (n,m) são as coordenadas do pixel, g é a imagem, f a imagem real ou imagem de entrada, h é a PSF (*point-spread function*) do sistema, η é o ruído aditivo do sistema e $*$ operador de convolução bidimensional (R C Gonzalez et al., 2004).

A restauração é um processo que tenta reconstruir ou recuperar uma imagem que foi degradada, empregando-se algum conhecimento prévio do fenômeno de degradação. Assim, técnicas de restauração são orientadas para a modelagem de degradação e aplicação do processo inverso no sentido de recuperar a imagem original, ou seja, obter uma estimativa de $f(n,m)$ através de $g(n,m)$ (R C Gonzalez et al., 2004).

Para garantir que o valor médio da imagem degradada seja mantido após a deconvolução, a PSF é normalizada de modo que o somatório dos valores de cada pixel seja igual a um, ou seja (2):

$$\sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M h(n,m) = 1 \quad (2)$$

em que (n,m) são as coordenadas espaciais de uma imagem com $N \times M$ pixels (R C Gonzalez et al., 2004).

Dentro deste contexto, técnicas de PID foram utilizadas neste trabalho com o intuito de quantificar de modo objetivo alças acometidas pela NEC em radiografias de abdômen.

2.2. Largura à Meia Altura (FWHM – *Full Width at Half Maximum*)

A imagem digital é representada por um histograma que apresenta a quantidade de *pixels* pela intensidade e são aproximados por uma curva Gaussiana e o estudo dessa pode ser feito através da aplicação do FWHM, quantificando a espessura da parede intestinal de modo mais preciso já que as extremidades de menor intensidade são regiões da luz intestinal.

A Largura à Meia Altura (FWHM) é uma medida da metade do valor máximo da extensão de uma função dada pela diferença entre os dois valores extremos. Em outras palavras, é a largura de uma curva medida entre dois pontos no eixo y que representa a metade da amplitude máxima da curva, como ilustra a Figura 5 (Mathematics, 2017).

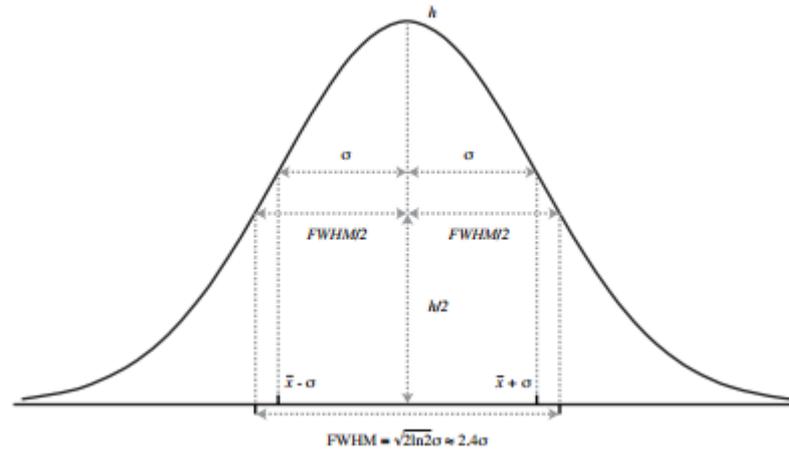


Figura 5: Demonstração dos pontos onde são calculados os valores da largura a meia altura (Ufpel & Denardin, [s.d.]).

Matematicamente, a FWHM pode ser calculada através da Equação 3:

$$FWHM \equiv x_+ - x_- = 2\sqrt{2 \ln 2} \sigma \approx 2.3548 \sigma \quad (3)$$

A FWHM é muito usada para quantificar a dispersão dos valores numa distribuição normal (Kim, Joon, Song, Eun, & Kang, 2008; Ufpel & Denardin, [s.d.]). Desta forma, a medida de FWHM foi utilizado nesse trabalho para quantificar a espessura de uma alça espessada de forma objetiva.

2.3. Region Growing

A técnica de *Region Growing* (RG) postula que pixels vizinhos dentro de uma mesma região tem valores de intensidade semelhantes (Ahmad Fauzi et al., 2015; Lu, Jiang, & Zang, 2003). A ideia geral do método é agrupar os pixels em regiões maiores com base em critérios de homogeneidade predefinidos (Rafael C Gonzalez & Woods, 2008; Lu et al., 2003), baseado nos níveis de intensidade e nas propriedades espaciais (Rafael C Gonzalez & Woods, 2008). Mais precisamente, o método de RG inicia-se com um conjunto de pixels-semente pré-especificados, e cresce a partir destas sementes à região estabelecida (Lu et al., 2003; Stewart, Fermin, & Opper, 2002).

A Figura 6 detalha o processo da ferramenta RG, onde em (a) *pixels*-sementes são selecionados, (b) cada pixel é mostrado de acordo com a intensidade de grau de cinza; (c)

resultado depois de 9 iterações; (d) depois de 13 iterações e resultado final (Mehnert & Jackway, 1997).

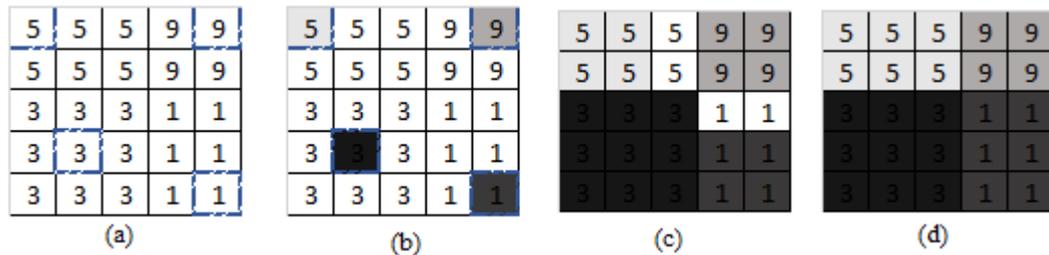


Figura 6: Ilustração da segmentação de acordo com a técnica de *region growing*.

Desta forma, o RG é uma técnica de segmentação da imagem em que cada pixel da semente é um componente ligado que compreende um ou mais pontos e é representado por um conjunto. No qual, esquemas simples de RG consideram cada *pixel* como um nó em um gráfico (Haralick, 1985). Então, os *pixels* vizinhos cujas propriedades são semelhantes são agregados em um conjunto de *pixels* pertencentes ao mesmo componente ligado (Haralick, 1985). Por outro lado, técnicas híbridas procuram atribuir um vetor propriedade a cada *pixel* em que o vetor depende da vizinhança $K \times K$ do mesmo (Haralick, 1985). Há similaridade, pois, a vizinhança em algum sentido especial é semelhante, e assim, estabelece uma função de valores de *pixels* vizinhos. Então, resulta-se em uma técnica que se comporta melhor em dados ruidosos (Haralick, 1985).

Nesta pesquisa, a técnica de RG foi utilizada para segmentar a alça com suspeita de pneumatose da região de *background* (abdômen) a qual está inserida, resultando apenas na região de interesse a ser estudada. Esta região de interesse, é então utilizada para avaliação da Transformada Discreta de *Wavelet*.

2.4. A Transformada Discreta de *Wavelet* (TDW) Aplicada a Imagens

A análise via *wavelets* é baseada em duas funções, a função *wavelet*, $\psi(x)$, que pode ser interpretada como um filtro passa-alta e a função escala, $\phi(x)$, que pode ser interpretada como um filtro passa-baixa. Na Transformada de *Wavelet* Discreta (TWD), a frequência central da

decomposição é dilatada em versões de 2^n de sua versão original, gerando bandas de decomposição conforme o tamanho do filtro utilizado, isto é, para $n=0, 1, 2, \dots, n$ (Alvarez, Pina, Miranda, & Duarte, 2012; Bovik..., 2010; R C Gonzalez et al., 2004; Mallat, 1999).

Devido à propriedade da separabilidade, as transformadas unidimensionais podem ser facilmente estendidas para sua aplicação em funções bidimensionais, como as imagens (Mallat, 1999). Como mostrado na seção anterior, imagens podem ser entendidas como matrizes cujas entradas denotam o nível de intensidade de cinza daquele ponto, gerando um elemento de imagem (do inglês, *picture element* e sua abreviação, *pixel*) (Mallat, 1999). Assim, os filtros $\psi(x)$ e $\phi(x)$ são aplicados de maneira alternada nas linhas e colunas da imagem analisada gerando quatro imagens resultantes para cada nível de decomposição.

$$\phi(x, y) = \phi(x)\phi(y) \quad (4)$$

$$\psi^H(x, y) = \psi(x)\phi(y) \quad (5)$$

$$\psi^V(x, y) = \phi(y)\psi(x) \quad (6)$$

$$\psi^D(x, y) = \psi(x)\psi(y) \quad (7)$$

Assim, podemos entender melhor as equações de 4-7 da seguinte maneira: ao aplicarmos $\psi(x)$, em alguma dimensão, são obtidos os detalhes (alta frequência) desta dimensão no nível requerido (R. Gonzalez & Woods, 2002). Analogamente, ao aplicarmos $\phi(x)$ em alguma dimensão, são obtidas as aproximações (baixa frequência) desta dimensão no nível requerido. Então, ao aplicarmos $\psi(x)$ nas linhas e $\phi(x)$ nas colunas, como na Equação 5, separamos os coeficientes da alta frequência horizontal da imagem, também chamados de detalhes horizontais da imagem e denotado por $\psi^H(x, y)$ (R. Gonzalez & Woods, 2002). Analogamente, ao aplicarmos $\psi(x)$ nas colunas e $\phi(x)$ nas linhas, como na Equação 6, separamos os coeficientes da alta frequência vertical da imagem, também chamados de detalhes verticais e denotados por $\psi^V(x, y)$. Se aplicarmos $\psi(x)$ nas colunas e nas linhas, como na Equação 7, separamos os coeficientes da alta frequência diagonal da imagem, também chamados de detalhes diagonais e denotados por $\psi^D(x, y)$ (R. Gonzalez & Woods, 2002). Desta forma, se aplicamos $\phi(x)$ nas linhas e nas colunas, obtemos uma imagem sem a respectiva alta frequência a qual pode ser utilizada como *input* da transformada para um segundo nível de decomposição (ao dilatarmos os filtros por um fator de 2^{j+1}) (R. Gonzalez & Woods, 2002).

Essas transformações são muito utilizadas para uma análise multiresolução de imagens e geralmente são exibidas no formato piramidal, como representado na Figura 7.

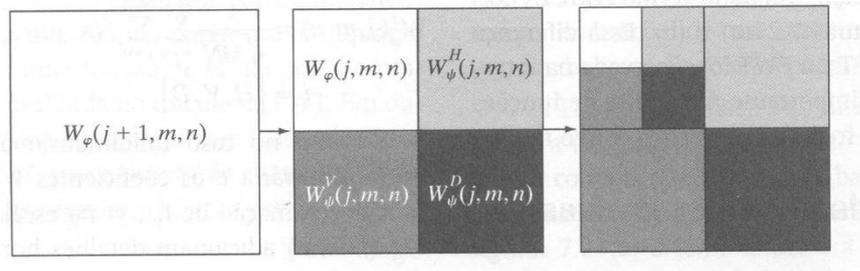


Figura 7: Exemplo de decomposição da imagem utilizada na transformada de *wavelet* discreta (R. Gonzalez & Woods, 2002).

A possibilidade da análise com resoluções variáveis da imagem possui várias aplicações práticas, como em radiografia. Um exemplo da análise multiresolução de uma radiografia está explicitada na Figura 8. Podemos notar que a borda das alças intestinais pode ser mais bem visualizada nas primeiras decomposições e a mudança da sua visualização nas decomposições de número maior (R. Gonzalez & Woods, 2002).

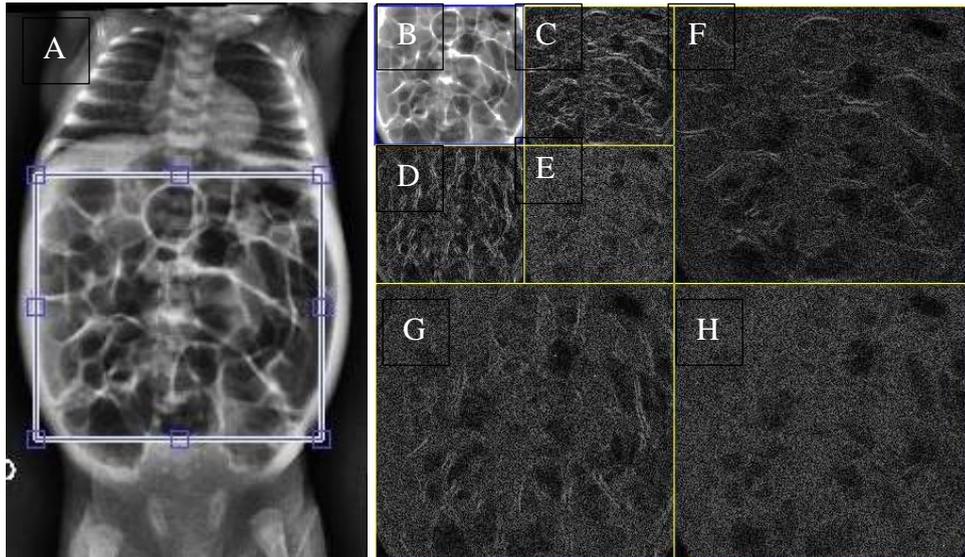


Figura 8: Exemplo de decomposição utilizando a transformada discreta de *wavelet*. Em (A) temos uma radiografia de abdômen; (B) ROI englobando toda a região intestinal; primeiro nível de decomposição *wavelet*, realçando os detalhes horizontais (C), verticais (D) e diagonais (E);

detalhes horizontais (F), verticais (G) e diagonais (H) no segundo nível de decomposição *wavelet*.

Neste estudo, foi usada análise via multiresolução (MRA) para decompor uma imagem em faixas de frequências mais altas e resíduos (componentes de baixa frequência). A análise MRA proporciona um realce das características de interesse na imagem (R. Gonzalez & Woods, 2002). Através da introdução de uma função ψ passa alta e uma função de escala φ passa baixa, um sinal $f(x)$ unidimensional (1D) pode ser decomposto por MRA como:

$$f(x) = \sum_k \sum_{j=1}^J d_j(k) \cdot \psi_{j,k}(x) + \sum_k C_J(k) \cdot \varphi_{J,k}(x) \quad (8)$$

em que o primeiro e segundo termo no lado direito da equação (8) representam os componentes de alta e baixa frequência do sinal, respectivamente (Shidahara et al., 2012). O coeficientes d_j e *wavelets* (k) são dados pelos produtos escalares do sinal original com os elementos $\psi_{j,k}$ da base na posição do pixel k (cobrindo a imagem de linha) e o nível de decomposição escolhido j . $C_J(k)$ são os coeficientes de escala, e $\varphi_{J,k}(x)$ são as respectivas funções de escala (Mallat, 1999).

No caso de uma imagem $f(x, y)$, para $j = 1$, uma filtragem 1D passa baixa/alta é primeiramente aplicado à imagem original $f(x, y)$ ao longo da direção horizontal (0°), seguido por uma dizimação em que cada elemento ímpar é removido (Shidahara et al., 2012). A filtragem 1D seguida da dizimação é então aplicada na direção vertical (90°). De acordo com a combinação (filtragem alto-alto, alto-baixo, baixo-alto e baixo-baixo), a saída consiste em quatro quadrantes (Q). O quadrante de menor resolução corresponde às sub-bandas para o coeficiente de escalonamento $C_1(k)$. Os outros três quadrantes com direções (0° , 90° , 45°) são as sub-bandas para os coeficientes *wavelet* $d_1(k, q)$. O processo é repetido para $j = 2$, utilizando $C_1(k)$ no lugar da imagem original (Shidahara et al., 2012).

Os coeficientes $d_j(k, q)$ indicam os elementos de alta frequência da imagem decomposta na posição k e quadrante q dentro da banda de frequências j , onde j é geralmente referido como o nível de decomposição/resolução (ou simplesmente como o "nível"). Quando o nível j aumenta, a informação estrutural do objeto de imagem em $d_j(k, q)$ diminui (Shidahara et al., 2012). Portanto, os coeficientes utilizados para a TDW podem ser escolhidos de acordo com o tamanho da estrutura que se deseja realçar na imagem. Alternativamente, as imagens podem ser

reconstruídas para melhorar o desempenho do algoritmo via MRA (Bovik, 2005; Daubechies, 1993; Rafael C Gonzalez & Woods, 2008).

Desse modo, nas mais altas escalas *wavelets* estão os elementos de mais alta frequência da imagem. Em $d_I(k, q)$ são encontrados na posição k os elementos de alta frequência sendo $q=1$, elementos da alta frequência na horizontal, $q=2$ elementos da alta frequência na diagonal e $q=3$ os elementos de alta frequência na vertical. A escolha da direção (horizontal, diagonal e vertical) se dá pela direção da aplicação das funções ψ e ϕ onde a direção da aplicação da função passa alta (ψ) sempre resultará em detalhes de alta frequência na imagem para a dada escala. Portanto, caso seja aplicada a função ψ tanto na diagonal quanto na vertical, obtêm-se os detalhes na diagonal da imagem. Caso, no entanto, apliquemos a função ϕ tanto na horizontal como na vertical, obtêm-se coeficientes representando uma nova imagem sem os detalhes contidos na escala de interesse. É importante lembrar sempre que para cada escala j os filtros ϕ e ψ são escalonados por um fator de 2^j , fazendo com que o tamanho dos filtros seja alterado e, conseqüentemente, sua resposta do domínio da frequência.

Assim, caso necessitemos realçar bandas de frequência de aspectos mais altos, devemos colocar pesos nas altas escalas durante a reconstrução WT. Esse tipo de manipulação abre uma porta interessante para vários aspectos da transformada, por exemplo, caso necessitemos realçar aspectos cuja entropia está mais relacionada com detalhes diagonais, aplicar pesos maiores em bandas de detalhes diagonais produz resultados melhores.

Fora essa ampla gama de adequações relacionadas ao filtro devemos levar em conta também qual a melhor *wavelet* (algumas vezes chamada de *wavelet mãe*) iremos utilizar.

Além disso, as *wavelets* são capazes de capturar rapidamente a essência de um conjunto de dados com apenas um pequeno conjunto de coeficientes. Isto é baseado no fato de que a maioria dos conjuntos de dados têm correlação tanto no tempo (ou espaço) como na frequência (Sweldens, 1998). Devido à localização tempo-frequência de *wavelets*, podem ser obtidas eficientes representações (Sweldens, 1998).

Todos esses aspectos fazem dessa poderosa ferramenta uma solução muito útil que pode ser utilizada de diversas formas na tentativa de evidenciar aspectos variados na imagem.

Neste trabalho, a TDW foi aplicada em alças com suspeita de pneumatose, após segmentação através de *Region Growing*. Desta forma, a energia resultante foi utilizada para comparar com a energia de uma alça sadia.

3 Metodologia

3.1. Seleção dos pacientes

Este estudo foi desenvolvido com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB – UNESP), sob o protocolo CAAE 55884516.0.0000.5411. A pesquisa envolveu 45 recém-nascidos prematuros tratados na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Foram incluídos nesse estudo prematuros, os quais possuíam alças intestinais normais, edemaciadas e com regiões de pneumatose em um mesmo exame de raios X de abdômen. Foram selecionados apenas os pacientes com NEC confirmada através de intervenção cirúrgica, o qual é considerado padrão ouro para NEC confirmada (Bohnhorst, 2013). Desta forma, dos 45 pacientes iniciais, 29 pacientes não atenderam as especificações desta pesquisa e foram excluídos. Assim, 16 pacientes foram incluídos no estudo. O peso médio ao nascer dos pacientes foi de $1219,93 \text{ g} \pm 704,28 \text{ g}$; comprimento médio de $35,60 \text{ cm} \pm 4,65 \text{ cm}$; e idade gestacional ao nascer com média de $29,16 \text{ semanas} \pm 3,92 \text{ semanas}$.

Em razão da rotina de radiografias abdominais, um recém-nascido pode possuir mais de um exame radiológico. No banco de dados utilizados neste trabalho, a quantidade de exames radiográficos variou desde 1 a 43 exames para um mesmo paciente pediátrico. Desta forma, para padronizar a imagem a ser avaliada pela ferramenta desenvolvida, apenas o último exame de raios X adquirido antes da cirurgia foi selecionado.

Ao final deste trabalho, foram utilizadas 16 imagens retrospectivas de raios X de abdômen de recém-nascidos prematuros, com NEC cirurgicamente confirmada. Como resultado, 48 regiões normais, 29 regiões edemaciadas e 11 regiões com pneumatose foram selecionadas por um radiologista experiente.

3.2. Desenvolvimento do Algoritmo

A ferramenta computacional foi desenvolvida no software Matlab R2013a (Mathworks, Natick, MA) para a avaliação objetiva das alças acometidas pela NEC, utilizando exames de raios X.

O algoritmo foi desenvolvido com dois processos separados com intuito de diferenciar as seguintes características, como apresentado na Figura 9:

- Alças normais de alças edemaciadas;
- Alças normais de alças com pneumatose;

Outras metodologias foram testadas envolvendo a quantificação de operadores morfológicos para a avaliação das alças intestinais, porém não se mostraram ideias e estão descritas no apêndice A.

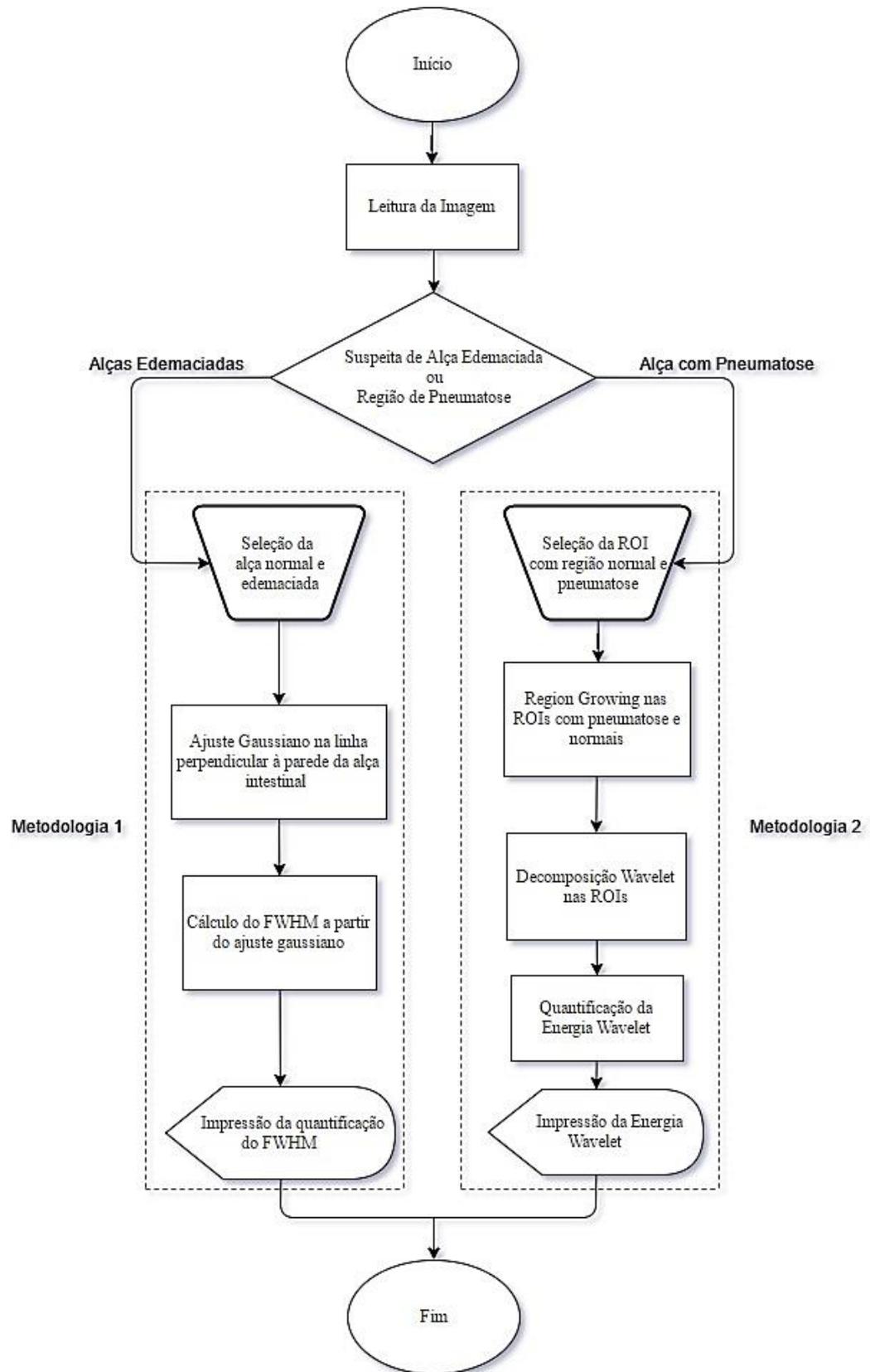


Figura 9: Fluxograma representando as metodologias abordadas durante a pesquisa.

3.2.1. Alças edemaciadas

A primeira etapa do algoritmo consistiu em distinguir alças normais das alças edemaciadas. As alças edemaciadas do intestino apresentam maior espessura e, com isso, seu interior se torna mais opaco na radiografia e suas bordas mais transparentes. Levando essa característica em consideração, o algoritmo mede a espessura de uma alça suspeita. Para isso, o algoritmo segue os seguintes passos:

- (1) A imagem em formato DICOM é lida e a informação de tamanho de pixel é armazenada;
- (2) O próximo passo é a inserção de uma ROI (do inglês – *Region of Interest*) que englobe a alça intestinal a ser estudada (Figura 10A) e o usuário insere uma linha perpendicular a essa alça (Figura 10B);

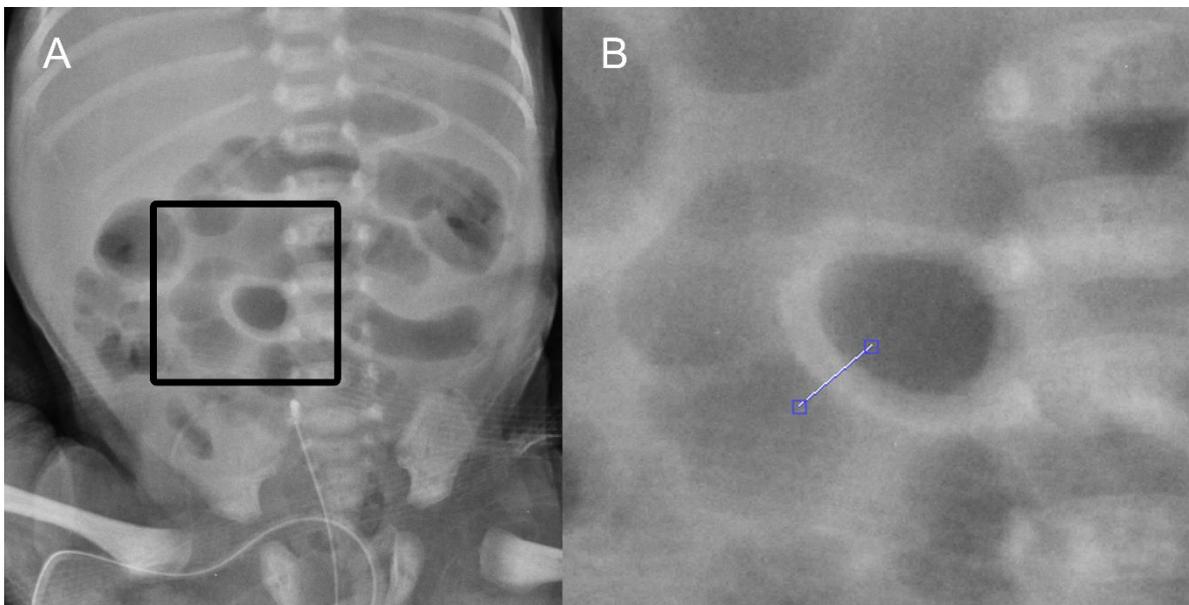


Figura 10: (A) leitura da imagem em formato DICOM e (B) inserção dos limites da alça a ser estudada.

- (3) Um gráfico foi gerado utilizando-se os valores de pixel ao longo da linha desenhada. A distribuição desses valores de pixel em função da distância é ajustada para uma curva de distribuição Gaussiana, como mostra a Figura 11;

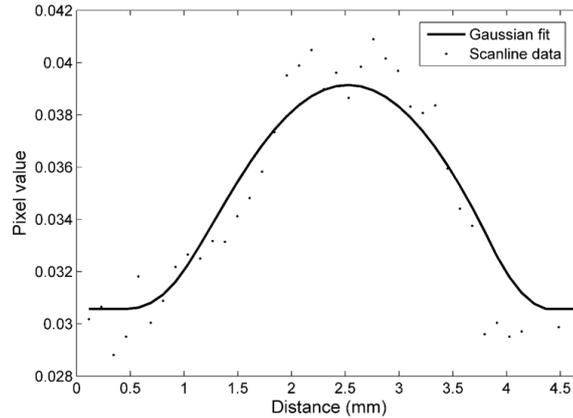


Figura 11: curva Gaussiana ajustada aos valores de pixels obtidos pela ferramenta desenvolvida.

- (4) A partir do ajuste Gaussiano, o FWHM foi calculado. A Figura 12 representa a medida de FWHM da Figura 11.

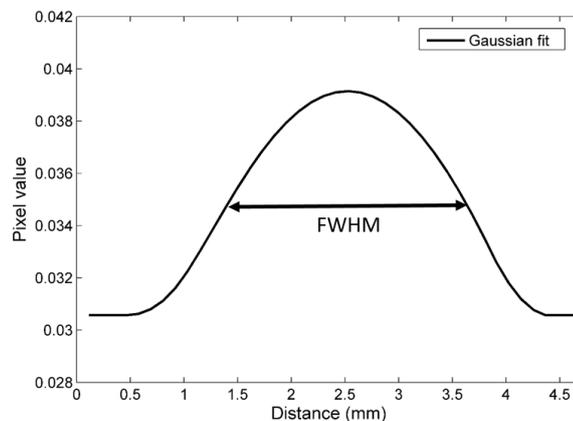


Figura 12: Cálculo do FWHM através da curva Gaussiana.

- (5) O mesmo procedimento foi realizado para uma alça normal usando o mesmo exame.

3.2.2. Alças com pneumatose

A segunda etapa do algoritmo consistiu em distinguir alças com suspeita de pneumatose e normais. Um estudo de análise de textura foi feito para que houvesse a escolha da TDW na qual distinguiria os sinais das alças de maneira mais eficaz. Dentre as Transformadas estudadas, a que mostrou-se mais eficaz foi a Biortogonal 3.5, amplamente usada na localização espacial

para a representação de funções não-lineares, focalizando as regiões de variações rápidas, método conhecido como análise de multi-resolução (Pinho, Ferreira, & Pereira, 2004).

Desta forma, o algoritmo foi desenvolvido utilizando esta Transformada seguindo os seguintes passos:

- (1) Leitura da imagem em formato DICOM (Figura 13A) e inserção de uma região de interesse (ROI) retangular contendo a alça com pneumatose (Figura 13B);

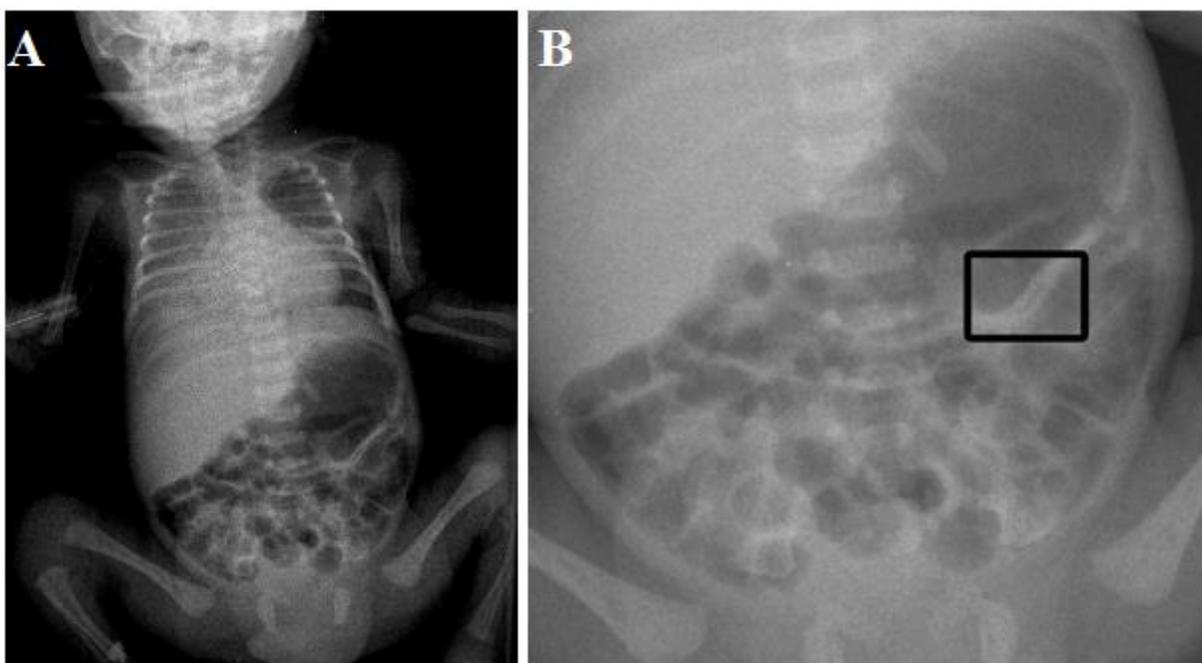


Figura 13: Imagem em DICOM (A) lida pela ferramenta desenvolvida e (B) inserção da ROI contendo a região com pneumatose.

- (2) A ROI (Figura 14A) foi, então, extraída da imagem original e segmentada utilizando a técnica de RG. Desta forma, a alça com pneumatose foi extraída do *background* (Figura 14B);

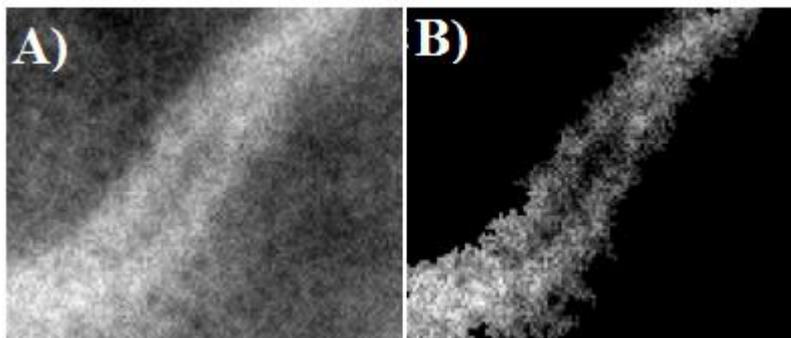


Figura 14: (A) Extração da ROI do *background* e (B) segmentação feita pela técnica de RG.

- (3) A TDW foi aplicada e decomposta em três sub bandas, separadas em detalhes horizontais, verticais e diagonais;
- (4) A energia das sub bandas foi calculada para 8 níveis de decomposição;
- (5) O mesmo procedimento foi realizado para uma alça normal usando o mesmo exame;

3.3. Escolha do Observador

As imagens foram cuidadosamente analisadas por dois radiologistas experientes, os quais delimitaram regiões normais, edemaciadas e com pneumatose.

A confirmação das alças acometidas selecionadas pelo radiologista foi confrontada com dados do exame patológico destas regiões. Sendo assim, a seleção do radiologista feita a partir daquele que possuiu a maior acertabilidade das regiões afetadas comprovadas pelos exames patológicos.

A concordância entre a avaliação de cada radiologista junto ao laudo patológico foi analisada utilizando a Estatística Kappa de Cohen, ainda foi feita a representação gráfica dessas avaliações (Ciatto et al., 2005; Tagliafico et al., 2009; Timmers, Van Doorne-Nagtegaal, Verbeek, Den Heeten, & Broeders, 2012).

3.4. Análise estatística

O algoritmo foi avaliado com relação a capacidade de distinguir alças edemaciadas e com pneumatose. Para isto, as regiões normais selecionadas durante a avaliação das imagens foram utilizadas como referência, permitindo assim uma comparação.

A análise estatística foi realizada comparando-se as regiões acometidas e as regiões normais. A análise estatística foi feita utilizando o teste pareado de Mann Whitney U com significância de $p < 0,05$. Este teste foi escolhido pois os dados avaliados foram não paramétricos.

A estatística Kappa de Cohen, utilizada para medir o grau de concordância entre os observadores, fornece uma medida de concordância usada em escalas nominais, avaliando o quanto as observações se afastam daquelas esperadas, esta medida de concordância apresenta 1 como valor máximo, em que este valor 1 representa total concordância e os valores próximos e até abaixo de 0, indicam nenhuma concordância, ou a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso ($0 < \kappa < 1$). Portanto, tal estatística indica quão legítimas as interpretações são (Ciatto et al., 2005; Tagliafico et al., 2009; Timmers et al., 2012). Os valores resultantes desta estatística foram interpretados a partir do guia desenvolvido por Landis e Koch (Landis & Koch, 1977), onde valores de κ e suas interpretações estatísticas estão explicados na Tabela 2.

Tabela 2: Valores de κ e suas interpretações estatísticas

Kappa de Cohen (κ)	Interpretação
0 - 0,20	Ligeira concordância
0,21 - 0,40	Considerável
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Substancial
0,81 - 1,0	Excelente

4. Resultados e Discussão

4.1. Alças edemaciadas

A Figura 15 apresenta o resultado da metodologia empregada para alças edemaciadas. A Figura 15A ilustra a delimitação da parede para medir o FWHM de uma alça edemaciada, já a Figura 15B, a aproximação Gaussiana da intensidade dos *pixels* em função da espessura da parede intestinal. Para o exemplo da alça representada na Figura 15A, o valor de FWHM foi de 19,83. Utilizando o mesmo exame de imagem, a avaliação de uma alça normal foi realizada para fins de comparação. A linha desenhada e a distribuição Gaussiana para a alça sadia podem ser observadas na Figura 15C e D, respectivamente. Para a alça exemplificada na Figura 15C, o valor de FWHM foi de 7,83. Enquanto a Figura 15E apresenta ambas as curvas na mesma escala. Pequenas angulações foram testadas na inserção da linha perpendicular à parede intestinal com o objetivo de garantir que essas pequenas diferenças que podem ocorrer com frequência na rotina não interfiram os resultados obtidos. Quando variamos o ângulo da linha, houve uma diferença de ± 2 *pixels*, portanto, essa variação não interfere na diferenciação de alças edemaciadas.

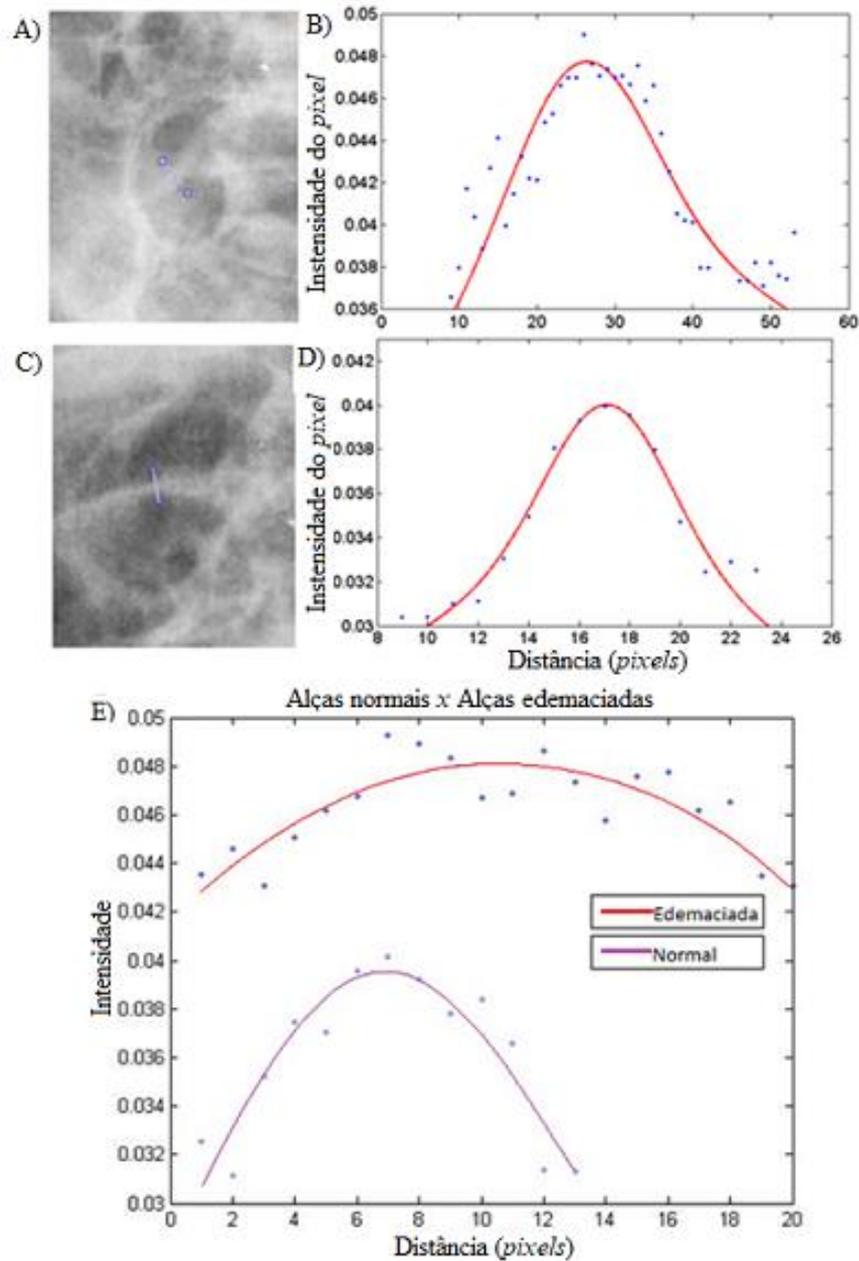


Figura 15: (A) Delimitação da parede intestinal contendo uma alça intestinal edemaciada; (B) Representação da curva Gaussiana gerada pela ferramenta computacional; (C) Delimitação ao longo de uma alça intestinal normal; (D) Curva Gaussiana gerada pela ferramenta computacional e (E) Ambas as curvas na mesma proporção.

Observando a Figura 15B e Figura 15D não é tão clara a diferença visual entre as curvas, porém, quando colocadas na mesma escala, é possível notar que uma alça edemaciada possui valores maiores tanto na intensidade quanto na distância dos *pixels* quando comparadas a curva

de uma alça normal, como ilustrada na Figura 15E. Essa diferença das curvas é explicada pela diferença patológica entre os tecidos analisados, na qual a região acometida pela inflamação apresenta maior espessura, conseqüentemente, tem maior atenuação dos raios X, sendo assim possível a análise a partir da intensidade dos *pixels* da parede intestinal.

A partir das análises realizadas nas curvas Gaussianas foi possível constatar que alças intestinais normais apresentam uma curva mais estreita quando comparadas a uma alça inflamada. Isto pode ser observado pelas diferenças no valor do FWHM.

A Figura 16 apresenta a comparação *Boxplot* da análise quantitativa do FWHM para todos os pacientes, a qual é aplicada para diferenciar alças intestinais normais das edemaciadas. Cada *boxplot* representa os seguintes valores estatísticos: os limites inferiores e superiores indicam os percentuais de 25 e 75 e a linha horizontal sólida marca a mediana. Os *whiskers* representam o desvio padrão. * representa diferenças significativamente estatísticas ($p < 0,05$, teste de *Mann Whitney U* pareado).

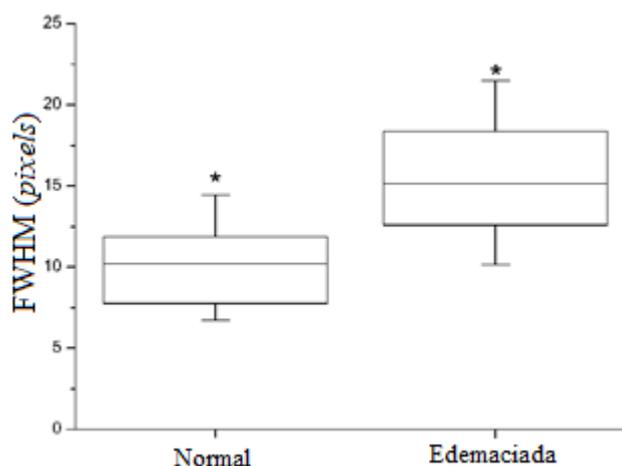


Figura 16: Análise quantitativa das comparações entre as medidas de FWHM, comparando as alças edemaciadas e normais (mediana = 10,30 e 15,13, respectivamente).

A Figura 16 mostra que os resultados através da FWHM foram significativamente diferentes entre alças normais e edemaciadas. Isso ocorre porque as alças edemaciadas são destacadas e mais grossas quando comparadas com alças normais. Desta forma, as medidas de FWHM é um método simples e fácil de ser usado, mostrando ser um bom recurso para classificação de regiões edemaciadas.

4.2. Alças com pneumatose

Após a escolha da Transformada *Wavelet* da família Biortogonal, as regiões de pneumatose foram testadas até o nível 12 de decomposição, obtendo resultados satisfatórios até o nível 8. De modo que este foi escolhido como o nível máximo das decomposições. A Tabela 3 apresenta os resultados da medida da energia *wavelet* para as três direções (horizontal, vertical e diagonal) e oito níveis de decomposição. Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil). Diferenças foram consideradas significativas para um $*p < 0.05$ entre os grupos das alças normais e com pneumatose.

Tabela 3: Comparação das medidas de energia das imagens de decomposição *wavelet* entre as alças normais e com pneumatose.

		Energia Wavelet (x10 ⁻³)		
	Nível de Decomposição	Normal	Pneumatose	<i>p</i>
Horizontal	1	0.40 (0.23 - 0.69)	0.47 (0.33 - 0.68)	0.694
	2	0.91 (0.63 - 2.05)	1.33 (0.79 - 1.72)	0.896
	3	2.49 (1.56 - 4.02)	1.91 (1.58 - 2.13)	0.393
	4	5.62 (1.79 - 6.84)	4.00 (1.47 - 6.90)	0.844
	5	7.50 (3.21 - 20.71)	5.84 (4.06 - 11.08)	0.694
	6	19.96 (7.98 - 41.19)	20.85 (16.77 - 27.35)	0.999
	7	33.88 (17.23 - 74.77)	87.79 (66.77 - 136.89)	0.015*
	8	186.04 (60.30 - 307.02)	337.78 (268.79 - 471.33)	0.049*
Vertical	1	0.58 (0.29 - 0.89)	0.55 (0.40 - 0.73)	0.694
	2	1.41 (0.69 - 2.08)	1.29 (0.95 - 1.73)	0.743
	3	1.94 (1.84 - 3.29)	2.45 (1.48 - 3.75)	0.948
	4	4.71 (2.19 - 7.72)	4.05 (2.62 - 4.76)	0.470
	5	9.53 (7.39 - 20.64)	7.32 (5.91 - 9.74)	0.131
	6	37.35 (23.00 - 108.42)	17.70 (8.51 - 24.47)	0.076
	7	108.42 (63.04 - 203.96)	64.34 (46.04 - 78.16)	0.131
	8	456.84 (255.42 - 513.39)	300.45 (184.67 - 409.89)	0.358
Diagonal	1	0.10 (0.06 - 0.18)	0.11 (0.09 - 0.18)	0.599
	2	0.49 (0.32 - 1.11)	0.61 (0.48 - 0.81)	0.896
	3	1.56 (0.95 - 2.66)	1.48 (1.42 - 1.54)	0.694
	4	0.81 (0.51 - 1.79)	1.12 (0.73 - 1.88)	0.743
	5	2.61 (1.23 - 3.82)	2.46 (1.01 - 3.02)	0.844
	6	1.67 (1.34 - 5.15)	4.27 (2.09 - 5.78)	0.325
	7	4.64 (3.29 - 9.08)	4.87 (3.91 - 9.86)	0.694
	8	26.23 (20.16 - 27.31)	51.82 (31.92 - 61.02)	0.115

Através da análise da Tabela 3, observa-se que há dois níveis (7 e 8) de decomposição horizontal os quais foram capazes de significativamente distinguir alças normais e com pneumatose. As Figura 17 A e B apresentam a comparação por *boxplot* entre as energias *wavelet* medidas na decomposição horizontal para os níveis 7 e 8, respectivamente. As medidas foram realizadas em imagens de decomposição em direção horizontal para os níveis (A) 7 (mediana = 0,034 e 0,088 para as alças normais e com pneumatose, respectivamente) e (B) 8 (mediana = 0,19 e 0,34 para as alças normais e com pneumatose, respectivamente). Cada *boxplot* representa os seguintes valores estatísticos: os limites inferior e superior indicam os percentuais 25 e 75 e a linha horizontal sólida representa a mediana. Os *whiskers* acima e abaixo representam o desvio padrão. * representa diferenças significativamente estatísticas ($p < 0,05$, teste de *Mann Whitney U* pareado).

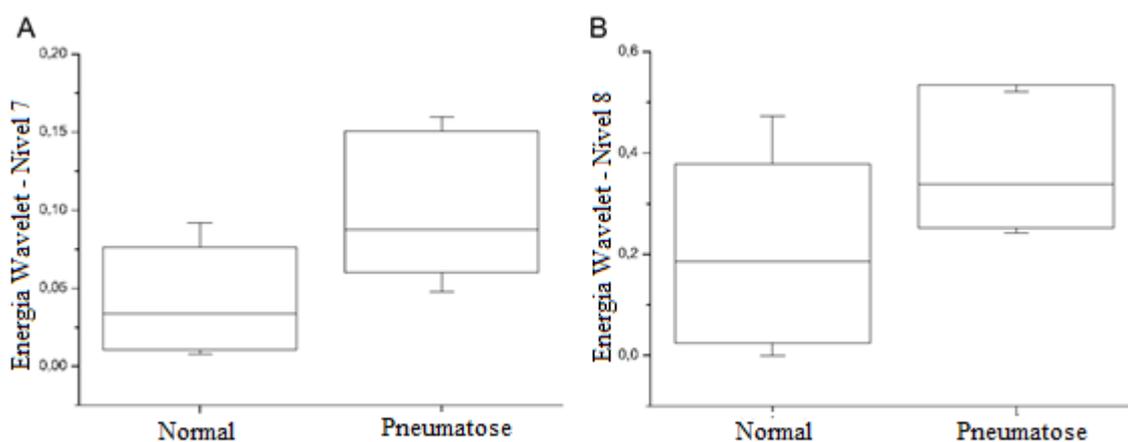


Figura 17: Análise quantitativa comparando alças normais e pneumatose em relação às medidas de energia *wavelet*.

As TDW são usadas com sucesso para extração de características no campo de processamento de imagens médicas. Pela análise de textura *wavelet* baseada em medidas de energia das sub-bandas, foi possível encontrar uma importante característica para a avaliação das alças (Dua et al., 2012). Embora foram avaliadas as medidas de energia nas decomposições horizontais, verticais e diagonais em 8 níveis, apenas os dois níveis (7 e 8) na direção horizontal foram sensíveis na distinção entre alças normais e acometidas com pneumatose. Desta forma, acredita-se que a energia obtida a partir das imagens decompostas capta adequadamente as diferenças sutis das alças acometidas com pneumatose, através da avaliação de radiografia.

Assim, a ferramenta pode fornecer auxílio ao médico na detecção das alças normais e com pneumatose de maneira objetiva (Dua et al., 2012; Pichler, 1996). Além disso, um algoritmo de classificação de textura baseado em transformada *wavelet* apresenta características importantes: (1) A transformada *wavelet* fornece informações sensíveis à orientação que são essenciais na análise de textura e (2) A complexidade computacional é significativamente reduzida considerando a decomposição *wavelet* (Avci, Leblebicioglu, Poyraz, & Dogantekin, 2014; P.S.Hiremath & S.Shivashankar, 2006).

Diferentes modalidades de imagem, tais como ultrassom, ressonância magnética e tomografia computadorizada, tem sido utilizadas como ferramentas diagnósticas na rotina clínica. Entretanto, a radiografia abdominal continua sendo a ferramenta de referência para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com NEC (Buonomo, 1999b; Coursey et al., 2008, 2009). Além disso, entre as vantagens das radiografias estão a ampla disponibilidade em centros diagnósticos, o custo reduzido quando comparado com outras modalidades de imagem e a disponibilidade de poderem ser realizadas no leito. Contudo, a interpretação das radiografias abdominais em neonatos pode ser desafiadora: o padrão gasoso intestinal pode ser inespecífico; as alças intestinais espessadas podem ser um resultado de diferentes doenças intestinais, tais como NEC, ou simplesmente outras patologias intestinais; fezes podem ser visualmente semelhantes ao gás intramural, e vice-versa (Silva et al., 2013). Desta forma, a metodologia usada neste estudo para diferenciar alças normais das alças comprometidas possui um grande potencial de aplicabilidade, uma vez que distingue alças edemaciadas e acometidas com pneumatose, em relação as alças normais. Isto pode ajudar o médico a tomar decisões sobre as condutas com o paciente com NEC.

O diagnóstico radiológico de NEC realizado em todos os estágios contribui para uma gestão terapêutica imediata, reduzindo a taxa de complicações e melhorando a sobrevida dos pacientes. O tratamento não cirúrgico é geralmente bem-sucedido em formas leves ou precoces da doença. A laparotomia exploradora é recomendada em caso de deterioração clínica, desenvolvimento de peritonite ou pneumoperitônio (Coursey et al., 2008; Leonidas & Hall, 1976). Assim, a determinação da gravidade clínica do NEC e, possivelmente, a previsão precoce do seu curso são objetivos desejáveis e talvez pré-requisitos da terapia bem-sucedida (Coursey et al., 2008; Leonidas & Hall, 1976). Considerando a vasta gama de sintomas no momento em que se suspeita da NEC, exames complementares, particularmente radiografia abdominal, podem auxiliar na identificação de recém-nascidos com necrose intestinal iminente

e que necessitem de intervenção cirúrgica imediata para minimizar complicações (Martins et al., 2007).

A presença de distensão intestinal generalizada é um sinal relevante para o diagnóstico precoce e a distribuição de alças edemaciadas é importante na avaliação da progressão da doença. Ambos os achados constituem elementos radiológicos fundamentais no diagnóstico da NEC (Martins et al., 2007). Trabalhos anteriores avaliaram o papel das radiografias abdominais no diagnóstico e no manejo de pacientes com NEC. Esses estudos, que não utilizam uma ferramenta de padronização, como uma escala de achados anormais, encontraram uma baixa concordância inter e intra-observador na interpretação radiográfica (Coursey et al., 2008). Wexler estudou cinco neonatos com NEC, e sugeriu que os neonatos com uma alça persistentemente distendida fossem considerados como candidatos para laparotomia (Wexler, 1978). Por outro lado, Leonard *et al.* avaliaram alças em 21 neonatos com NEC e correlacionaram com indicação cirúrgica. Nenhum dos autores correlacionou a medida de alça distendida com o prognóstico da doença (Leonard, Johnson, & Pettett, 1982).

Considerando a dificuldade clínica do diagnóstico e acompanhamento da NEC e a falta de ferramentas que auxiliem nas decisões médicas, a ferramenta desenvolvida neste trabalho pode melhorar o reconhecimento de pneumatose e alças intestinais edemaciadas com custo computacional reduzido (P.S.Hiremath & S.Shivashankar, 2006). Isso é importante na presença de um grande conjunto de dados, já que se pode usar recursos previamente calculados para diferenciar entre pacientes normais e com NEC. A ferramenta é um método simples, rápido e facilmente reproduzível, o qual pode melhorar a informação diagnóstica e prognóstica.

A ferramenta desenvolvida tem potencial para diferenciar alças sem acometimento de alças edemaciadas e com suspeita de pneumatose. A metodologia desenvolvida traz contribuições originais uma vez que utiliza diferentes técnicas de processamento de imagens, tornando o diagnóstico da doença menos subjetivo.

A Figura 18 apresenta a concordância entre os radiologistas e o laudo patológico das regiões com alças edemaciadas dos pacientes selecionados para esta pesquisa.

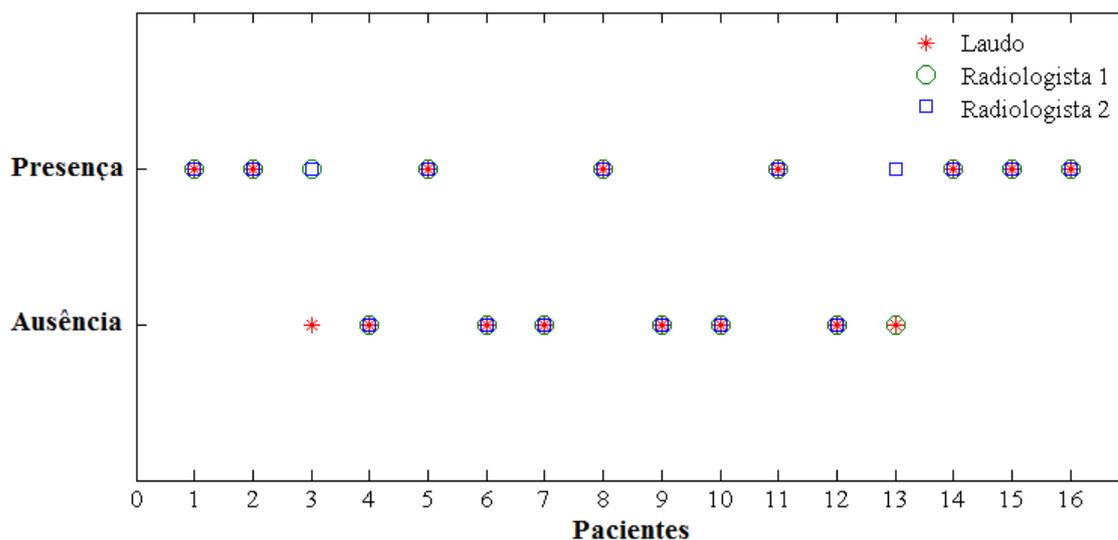


Figura 18: Representação gráfica entre a concordância do laudo e a avaliação dos radiologistas para alças edemaciadas.

Nota-se que o Radiologista 1 (alça edemaciada: $\kappa = 0,87$) obteve maior índice de acertos quando comparados ao Radiologista 2 (alça edemaciada: $\kappa = 0,75$). O grau de concordância entre eles para alças edemaciadas foi considerada excelente ($\kappa = 0,87$).

Já para a análise das ROIs com presença de pneumatose nas paredes intestinais, foi adotado a mesma metodologia das alças edemaciadas e estão apresentadas na Figura 19.

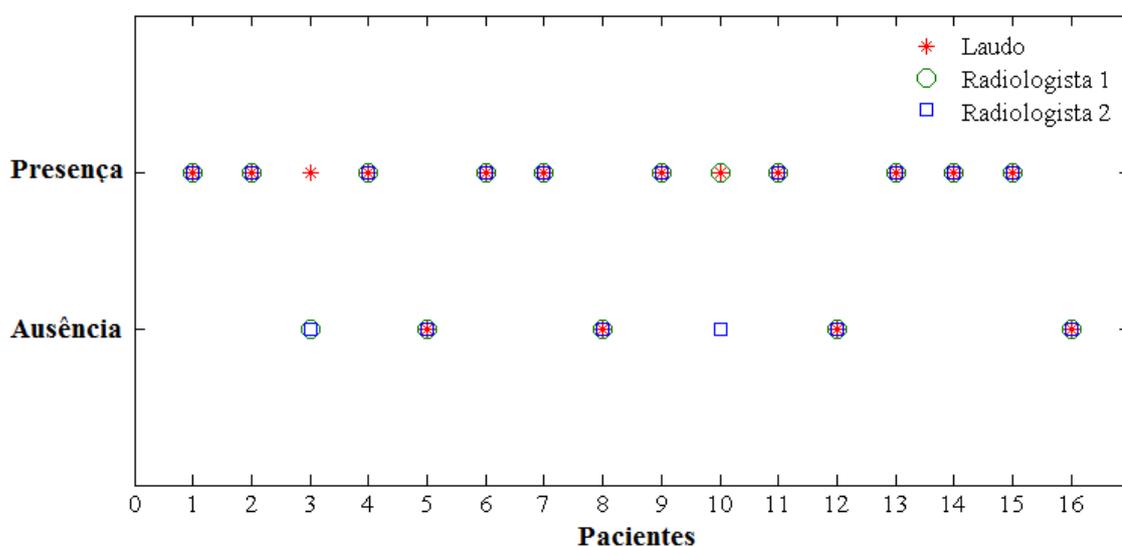


Figura 19: representação gráfica entre a concordância do laudo e a avaliação dos radiologistas para alças com pneumatose.

A partir da análise do gráfico, é possível verificar que mais uma vez o radiologista 1 alcançou um maior número de acertos patológicos (pneumatose: $\kappa=0,85$) quando comparados ao radiologista 2 (pneumatose: $\kappa=0,71$). Desta forma, o grau de concordância entre eles foi considerado excelente ($\kappa=0,86$) (Viera & Garrett, 2005).

As alças com pneumatose apresentam maior grau de discrepância quando comparadas as alças edemaciadas. Estas discrepâncias podem ter ocorrido devido à alta complexidade anatômica do abdômen, somada a uma baixa qualidade da imagem devido aos diferentes protocolos de exame (técnicas radiológicas), equipamentos, exames em leito, etc. Este exame é realizado nos neonatos dentro das incubadoras, o que pode reduzir consideravelmente a qualidade da imagem. Porém, mesmo com essa discrepância, a concordância inter-observadores foi excelente (pneumatose: $\kappa=0,86$), corroborando com os valores resultantes a partir da estatística Kappa de Cohen (Viera & Garrett, 2005).

Para o Paciente 10, obteve-se uma energia *wavelet* igual a $98,41 \times 10^{-3}$ para alças normais e $416,90 \times 10^{-3}$ para a região de pneumatose no nível 8, estando estes dentro dos padrões encontrados durante a pesquisa ($60,30 \times 10^{-3}$ - $307,02 \times 10^{-3}$ para alças normais e $268,79 \times 10^{-3}$ - $471,33 \times 10^{-3}$, regiões com pneumatose). Observando a Figura 19, é possível notar que dentre as ROIs escolhidas por ambos os observadores, somente o paciente 10 apresenta discordância entre eles, sendo a análise do observador 1 confirmada pelo laudo patológico deste paciente e os resultados obtidos pela ferramenta computacional corroboram com o mesmo. Desta forma, o algoritmo se mostrou eficiente na identificação de casos que podem passar despercebidos diante da análise subjetiva do exame de imagem. A partir desses resultados, considerando o alto grau de acertos do radiologista 1, as ROIs escolhidas para esta pesquisa foram as separadas por este.

O mesmo laudo patológico foi utilizado para a avaliação de ambas as situações, tanto para regiões edemaciadas quanto para regiões que apresentavam pneumatose, considerando que o segundo caso é um estágio mais avançado da doença, é possível observar ambos os momentos na mesma radiografia. Os laudos utilizados durante este trabalho relatam as características encontradas pelos cirurgiões durante o tratamento cirúrgico. Em todos os pacientes, a laparotomia exploradora foi o método empregado. É importante salientar que o radiologista não possuía conhecimento dessas informações e estas foram comparadas após a análise a fim de aumentar a confiabilidade das escolhas feitas pelo profissional.

5 Conclusão

A ferramenta desenvolvida para distinção de alças normais e acometidas pela NEC utilizando-se radiografias de abdômen de neonatos conta com contribuições originais quanto à utilização de técnicas de processamento de imagem (FWHM, RG e TDW) para o desenvolvimento de uma metodologia híbrida:

- **Objetiva:** Apresentou diferenças significativas comparando as regiões acometidas e normais;
- **Reprodutível:** permite a utilização inúmeras vezes por um usuário diferente garantindo confiabilidade dos resultados;
- **Confiável, robusta e precisa:** Mostrou ser uma boa ferramenta para detectar diferenças sutis nas radiografias, as quais dificilmente seriam vistas pelo olho humano;
- **De fácil manuseio:** Não necessita de grande experiência do usuário;
- **De baixo custo computacional:** A complexidade computacional é significativamente reduzida considerando a decomposição *wavelet*, podendo ser utilizada em computadores convencionais, levando apenas cerca de 0,67 minutos para análise da parede intestinal;

A aplicabilidade desse algoritmo na rotina clínica pode prover benefícios como:

- Auxiliar neonatologistas, radiologistas e cirurgiões na decisão terapêutica e no monitoramento da NEC;
- Uma compreensão mais completa do estado do intestino em pacientes com NEC e pode assim tornar as decisões de gestão mais fáceis e potencialmente mudar a conduta do tratamento;

6 Referências

- Ahmad Fauzi, M. F., Khansa, I., Catignani, K., Gordillo, G., Sen, C. K., & Gurcan, M. N. (2015). Computerized segmentation and measurement of chronic wound images. *Computers in Biology and Medicine*, *60*, 74–85. <http://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.02.015>
- Alvares, B. R., Martins, D. L., Roma, R. L., & Pereira, I. M. R. (2007). Aspectos Radiológicos Relevantes no Diagnóstico da Enterocolite Necrotizante e suas Complicações. *Radiol Bras*, *40*(2), 127–130. <http://doi.org/10.1590/S0100-39842007000200012>
- Alvarez, M., Pina, D. R., Miranda, J. R. A., & Duarte, S. B. (2012). Application of wavelets to the evaluation of phantom images for mammography quality control. *Physics in Medicine and Biology*, *57*(21), 7177. <http://doi.org/10.1088/0031-9155/57/21/7177>
- Annu, N., & Justin, J. (2013). Automated classification of glaucoma images by wavelet energy features. *International Journal of Engineering and Technology*, *5*(2), 1716–1721.
- Avcı, D., Leblebicioglu, M. K., Poyraz, M., & Dogantekin, E. (2014). A new method based on adaptive discrete wavelet entropy energy and neural network classifier (ADWEENN) for recognition of urine cells from microscopic images independent of rotation and scaling. *Journal of Medical Systems*, *38*(2). <http://doi.org/10.1007/s10916-014-0007-3>
- Bell, M. J., Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., & Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*, *187*(1), 1–7.
- Berman, L., & Moss, R. L. (2011). Necrotizing enterocolitis: An update. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *16*(3), 145–150. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2011.02.002>
- Bohnhorst, B. (2013). Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis, 445–451. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302848>

- Bovik..., A. (2010). The Essential Guide to Image Processing. *Journal of Electronic Imaging*.
Recuperado de <http://adsabs.harvard.edu/abs/2010JEL...19b9901B>
- Bovik, A. C. (2005). *Handbook of Image and Video Processing. Physiological Measurement* (Vol. 22). <http://doi.org/10.1088/0967-3334/22/1/702>
- Bracho-Blanchet, E., Torrecilla-Navarrete, M. E., Zalles-Vidal, C., Ibarra-Ríos, D., Fernández-Portilla, E., & Dávila-Pérez, R. (2015). Factores pronóstico para mortalidad en neonatos con enterocolitis necrosante. *Cirugía y Cirujanos*, (xx).
<http://doi.org/10.1016/j.circir.2015.02.002>
- Briski, L. E., Von Berg, V., & Humes, J. J. (1982). Necrotizing enterocolitis of the newborn. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 12(3), 186–193.
- Buch, N. A., Ahmad, S. M., Ali, S. W., & Hassan, H. M. (2001). An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis. *Saudi Medical Journal*, 22(3), 231–237.
- Buonomo, C. (1999a). The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiologic Clinics of North America*, 37(6), 1187–1198. [http://doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70256-6](http://doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70256-6)
- Buonomo, C. (1999b). The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiologic Clinics of North America*. [http://doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70256-6](http://doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70256-6)
- Bushberg, J. T. et al. (2012). Computed Tomography. In *The Essential Physics for Medical Imaging* (p. 367–369). <http://doi.org/ISBN:978-0-7817-8057-5>
- Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., Bassetti, E., Brancato, B., Carozzi, F., ... Scorsolini, A. (2005). Categorizing breast mammographic density: Intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast*, 14(4), 269–275.
<http://doi.org/10.1016/j.breast.2004.12.004>
- Coursey, C. A., Hollingsworth, C. L., Gaca, A. M., Maxfield, C., DeLong, D., & Bisset, G. (2008). Radiologists' agreement when using a 10-point scale to report abdominal radiographic findings of necrotizing enterocolitis in neonates and infants. *American*

- Journal of Roentgenology*, 191(1), 190–197. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.3558>
- Coursey, C. A., Hollingsworth, C. L., Wriston, C., Beam, C., Rice, H., & Bisset, G. (2009). Radiographic predictors of disease severity in neonates and infants with necrotizing enterocolitis. *American Journal of Roentgenology*, 193(5), 1408–1413. <http://doi.org/10.2214/AJR.08.2306>
- Daneman, A., Woodward, S., & de Silva, M. (1978). The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) A review of 47 cases and the literature. *Pediatric Radiology*. <http://doi.org/10.1007/BF00975674>
- Daubechies, I. (1993). Orthonormal Bases of Compactly Supported Wavelets II. Variations on a Theme. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 24(2), 499–519. <http://doi.org/10.1137/0524031>
- de Oliveira, N. D., & Miyoshi, M. H. (2005). Advances in necrotizing enterocolitis. *Jornal de pediatria*, 81(1 Suppl), S16–S22. <http://doi.org/10.2223/JPED.1296>
- Dong, Y., & Ma, J. (2011). Wavelet-based image texture classification using local energy histograms. *IEEE Signal Processing Letters*, 18(4), 247–250. <http://doi.org/10.1109/LSP.2011.2111369>
- Dougherty, G. (2010). *Digital image processing for medical applications. Medical Physics*. Recuperado de <http://www.amazon.com/dp/0521860857%5Cnhttp://link.aip.org/link/?MPHYA6/37/948/1>
- Dua, S., Rajendra Acharya, U., Chowriappa, P., & Vinitha Sree, S. (2012). Wavelet-based energy features for glaucomatous image classification. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(1), 80–87. <http://doi.org/10.1109/TITB.2011.2176540>
- Edwards, D. K. (1980). Size of gas-filled bowel loops in infants. *American Journal of Roentgenology*, 135(2), 331–334. [http://doi.org/10.1016/S0022-3468\(81\)80051-6](http://doi.org/10.1016/S0022-3468(81)80051-6)

- Epelman, M., Daneman, A., Navarro, O. M., Morag, I., Moore, A. M., Kim, J. H., ... Gerstle, J. T. (2007). Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 27(2), 285–305. <http://doi.org/10.1148/rg.272055098>
- Fasoli, L., Turi, R. A., Spitz, L., Kiely, E. M., Drake, D., & Pierro, A. (1999). Necrotizing enterocolitis: Extent of disease and surgical treatment. *Journal of Pediatric Surgery*, 34(7), 1096–1099. [http://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90574-2](http://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90574-2)
- Gilfillan, M., & Bhandari, V. (2017). Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*, 105, 25–33. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002>
- Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. (2008). *Digital Image Processing. Image Processing* (Vol. 49). <http://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00333.x>
- Gonzalez, R. C., Woods, R. E., & Eddins, S. L. (2004). Digital Image Processing Using Matlab - Gonzalez Woods & Eddins.pdf. *Education*. <http://doi.org/10.1117/1.3115362>
- Gonzalez, R., & Woods, R. (2002). *Digital image processing. Prentice Hall*. [http://doi.org/10.1016/0734-189X\(90\)90171-Q](http://doi.org/10.1016/0734-189X(90)90171-Q)
- Gordon, P. V., Swanson, J. R., Attridge, J. T., & Clark, R. (2007). Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 27, 661–71. <http://doi.org/10.1038/sj.jp.7211782>
- Guo, X., Liu, X., Ni, C., Liu, B., Huang, S., & Gu, M. (2011). Improving image quality of x-ray in-line phase contrast imaging using an image restoration method, 19(23), 23460–23468.
- Guthrie, S. O., Gordon, P. V, Thomas, V., Thorp, J. A., Peabody, J., & Clark, R. H. (2003). Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *Journal of perinatology :*

official journal of the California Perinatal Association, 23(4), 278–285.

<http://doi.org/10.1038/sj.jp.7210892>

Haralick, R. M. (1985). Image Segmentation Techniques, 100–132.

He, Y., Zhong, Y., Yu, J., Cheng, C., Wang, Z., & Li, L. (2016). Ultrasonography and radiography findings predicted the need for surgery in patients with necrotising enterocolitis without pneumoperitoneum. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 105(4), e151–e155. <http://doi.org/10.1111/apa.13315>

Hsueh, W., Caplan, M. S., Qu, X. W., Tan, X. Di, De Plaen, I. G., & Gonzalez-Crussi, F. (2003). Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatric and Developmental Pathology*. <http://doi.org/10.1007/s10024-002-0602-z>

Huda, S., Chaudhery, S., Ibrahim, H., & Pramanik, A. (2014). Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical challenges, pathophysiology and management. *Pathophysiology*, 21(1), 3–12. <http://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.009>

Jaile, J. C., Levin, T., Wung, J. T., Abramson, S. J., Ruzal-Shapiro, C., & Berdon, W. E. (1992). Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: A study of contributing factors. *American Journal of Roentgenology*, 158(1), 125–127. <http://doi.org/10.2214/ajr.158.1.1727337>

Kao, S. C. S., Smith, W. L., Franken, E. A., Sato, Y., Sullivan, J. H., & McGee, J. A. (1992). Contrast enema diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatric Radiology*, 22(2), 115–117. <http://doi.org/10.1007/BF02011309>

Ketzer de Souza, J. C. (2008). *Cirurgia Pediátrica* (p. 385–397).

Kim, N., Joon, B. S., Song, K. S., Eun, J. C., & Kang, S. H. (2008). Semi-automatic measurement of the airway dimension by computed tomography using the full-width-half-maximum method: A study on the measurement accuracy according to the CT parameters and size of the airway. *Korean Journal of Radiology*, 9(3), 226–235.

<http://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.3.226>

Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159. <http://doi.org/10.2307/2529310>

Lee, J. S., & Polin, R. A. (2003). Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology*, 8(6), 449–459. [http://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00123-4](http://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00123-4)

Leonard, T. J., Johnson, J. F., & Pettett, P. G. (1982). Critical evaluation of the persistent loop sign in necrotizing enterocolitis. *Radiology*, 142(2), 385–386. <http://doi.org/10.1148/radiology.142.2.7054826>

Leonidas, J. C., & Hall, R. T. (1976). Neonatal pneumatosis coli: A mild form of neonatal necrotizing enterocolitis. *The Journal of Pediatrics*, 89(3), 456–459. [http://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)80550-1](http://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)80550-1)

Lin, P. W., & Stoll, B. J. (2006). Necrotising enterocolitis. *Lancet*, 368(9543), 1271–1283. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69525-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69525-1)

Lu, Y., Jiang, T., & Zang, Y. (2003). Region growing method for the analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, 20(1), 455–465. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00352-5](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00352-5)

Lucas, A., & Cole, T. J. (1990). Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *The Lancet*, 336(8730–8731), 1519–1523. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](http://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8)

Mallat, S. G. (1999). *A Wavelet Tour of Signal Processing*.

Martins, D. L., Gonçalves, A., Dabus, G. D. C., Murray, J., Olímpio, H. O., Alvares, B. R., & Sbragia, L. (2007). DILATATION OF BOWEL LOOPS ON RADIOLOGICAL IMAGES : PROGNOSTIC VALUE IN NECROTIZING ENTEROCOLITIS *, 40(5), 297–301.

Mathematics, A. (2017). Review Reviewed Work (s): Introduction to the Mathematics of Medical Imaging by Charles L . Epstein Review by : Charles W . Groetsch Published by : Society for Industrial and Applied Mathematics Stable URL :

- <http://www.jstor.org/stable/20453518>, 46(2), 362–364.
- Mehnert, A., & Jackway, P. (1997). An improved seeded region growing algorithm, *18*(97), 1065–1071.
- Molik, K. a, West, K. W., Rescorla, F. J., Scherer, L. R., Engum, S. a, & Grosfeld, J. L. (2001). Portal venous air: the poor prognosis persists. *Journal of pediatric surgery*, 36(8), 1143–5. <http://doi.org/10.1053/jpsu.2001.25732>
- Neu, J. (1996). The Search for a Unifying Pathogenic Theory, *43*(2), 409–432.
- Ntonfo, G. M. K., Emilia, R., Frize, M., & Bariciak, E. (2015). Detection of Necrotizing Enterocolitis in Newborns using Abdominal Thermal Signature Analysis, 1–4.
- Okuyama, H., Ohfuji, S., Hayakawa, M., Urushihara, N., Yokoi, A., Take, H., ... Taguchi, T. (2016). Risk factors for surgical intestinal disorders in VLBW infants: Case-control study. *Pediatrics International*, 58(1), 34–39. <http://doi.org/10.1111/ped.12815>
- Ottolini, M. C., Lundgren, K., Mirkinson, L. J., Cason, S., & Ottolini, M. G. (2003). Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*, 22(5), 430–4. <http://doi.org/10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd>
- P.S.Hiremath, & S.Shivashankar. (2006). Wavelet based features for texture classification. *Most*, 6(3), 55–58.
- Pichler, O. (1996). A Comparison of Texture Feature Extraction Using Adaptive Gabor Filtering , Pyramidal and Tree Structured Wavelet Transforms. *Pattern Recognition*, 29(5), 733–742. [http://doi.org/10.1016/0031-3203\(95\)00127-1](http://doi.org/10.1016/0031-3203(95)00127-1)
- Pinho, P., Ferreira, P. J. S. G., & Pereira, J. R. (2004). Multiresolution analysis using biorthogonal and interpolating wavelets. *IEEE Antennas and Propagation Society Symposium, 2004.*, 1483–1486 Vol.2. <http://doi.org/10.1109/APS.2004.1330469>
- Robinson, J R; Rellinger, E J; Hatch, D; Weitkamp, J H; Speck, K E; Danko, M; Blakely, M.

- L. (2016). Surgical necrotizing enterocolitis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 34(10), 731. <http://doi.org/10.1038/jp.2014.166>
- Shebrya, N. H., Amin, S. K., El-Shinnawy, M. a., & Imam, S. S. (2012). Abdominal ultrasonography in preterm necrotizing enterocolitis. Is it superior to plain radiography? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 43(3), 457–463. <http://doi.org/10.1016/j.ejrn.2012.06.001>
- Shidahara, M., Tsoumpas, C., McGinnity, C., Kato, T., Tamura, H., Hammers, A., ... Turkheimer, F. E. (2012). Wavelet-based resolution recovery using anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [11C] raclopride data. In *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (p. 3097–3101). <http://doi.org/10.1109/NSSMIC.2011.6152561>
- Silva, C. T., Daneman, A., Navarro, O. M., Moineddin, R., Levine, D., & Moore, A. M. (2013). A prospective comparison of intestinal sonography and abdominal radiographs in a neonatal intensive care unit. *Pediatric Radiology*, 43(11), 1453–1463. <http://doi.org/10.1007/s00247-013-2777-z>
- Stewart, R. D., Fermin, I., & Opper, M. (2002). Region growing with pulse-coupled neural networks: An alternative to seeded region growing. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 13(6), 1557–1562. <http://doi.org/10.1109/TNN.2002.804229>
- Sweldens, W. I. M. (1998). Downloaded 01 / 06 / 14 to 14 . 139 . 155 . 98 . Redistribution subject to SIAM license or copyright ; see <http://www.siam.org/journals/ojsa.php> THE LIFTING SCHEME : A CONSTRUCTION OF SECOND, 29(2), 511–546.
- Tagliafico, A., Tagliafico, G., Tosto, S., Chiesa, F., Martinoli, C., Derchi, L. E., & Calabrese, M. (2009). Mammographic density estimation: Comparison among BI-RADS categories, a semi-automated software and a fully automated one. *Breast*, 18(1), 35–40. <http://doi.org/10.1016/j.breast.2008.09.005>

- Timmers, J. M. H., Van Doorne-Nagtegaal, H. J., Verbeek, A. L. M., Den Heeten, G. J., & Broeders, M. J. M. (2012). A dedicated BI-RADS training programme: Effect on the inter-observer variation among screening radiologists. *European Journal of Radiology*, *81*(9), 2184–2188. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.07.011>
- Torrazza, R. M., Li, N., & Neu, J. (2014). Decoding the enigma of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pathophysiology*, *21*(1), 21–27. <http://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.011>
- Ufpel, E., & Denardin, A. A. ([s.d.]). Estadística básica. *Economia*, 1–14.
- Unser, M., & Aldroubi, A. (1996). A review of Wavelets in Biomedical Applications. *Proceedings of the IEEE*, *84*(4).
- Viera, A. J., & Garrett, J. M. (2005). Understanding Interobserver Agreement: The Kappa Statistic, (May), 360–363.
- Virjee, J. P., Gill, G. J., Desa, D., Somers, S., & Stevenson, G. W. (1979). Strictures and other Late Complications of Neonatal Necrotising Enterocolitis. *Clinical Radiology*, *30*, 25–31.
- Walsh, M. C., & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America*, *33*(1), 179–201. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3081865>
- Wexler, H. A. (1978). The persistent loop sign in neonatal necrotizing enterocolitis: a new indication for surgical intervention? *Radiology*, *126*(1), 201–204. <http://doi.org/10.1148/126.1.201>
- Wu, S.-F., Caplan, M., & Lin, H.-C. (2012). Necrotizing Enterocolitis: Old Problem with New Hope. *Pediatrics & Neonatology*, *53*(3), 158–163. <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.04.001>
- Zhang, Z., Telesford, Q. K., Giusti, C., Lim, K. O., & Bassett, D. S. (2016). Choosing wavelet methods, filters, and lengths for functional brain network construction. *PLoS ONE*, *11*(6).

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0157243>

Zvizdic, Z., Heljic, S., Popovic, N., Alajbegovic-Halimic, J., Milisic, E., & Jonuzi, A. (2016).

CONTRIBUTING FACTORS FOR DEVELOPMENT OF NECROTIZING
ENTEROCOLITIS IN PRETERM INFANTS IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE

UNIT. *Materia socio-medica*, 28(1), 53–56. <http://doi.org/10.5455/msm.2016.28.53-56>

Apêndice A

Inicialmente, a proposta deste trabalho era a diferenciação entre as alças sadias e as alças comprometidas pela NEC a partir da quantificação de operadores morfológicos aplicados às imagens de radiografias abdominais dos pacientes pediátricos prematuros tratados na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas de Botucatu. Os operadores testados foram curtose e assimetria a partir do histograma obtido na análise da parede intestinal. Para a diferenciação de regiões com pneumatose, a segunda derivada foi aplicada no gráfico gerado a partir da quantificação da intensidade de pixels na parede intestinal.

Curtose e Assimetria

Os exames de 22 recém-nascidos com NEC, previamente selecionados, foram utilizados para a quantificação objetiva do comprometimento abdominal nas imagens de raios X. Inicialmente foi avaliada a influência de indicadores morfológicos, de textura e de frequência de modo a diferenciar regiões de abdômen consideradas afetadas pela NEC e regiões consideradas saudáveis. Para atingir esse processo de diferenciação de regiões, foi desenvolvido um algoritmo que seguiu os seguintes passos:

- (1) Leitura de uma imagem radiográfica em formato DICOM, permitindo a escolha da região abdominal, como ilustrado na Figura 20.



Figura 20: Demonstração da escolha da região abdominal de interesse.

- (2) Aplicação da Transformada *Wavelet* Daubechies (db5) para a análise de textura da região abdominal e a aplicação dos operadores morfológicos de assimetria e curtose.
- (3) A Figura 21 apresenta o mapa de cores gerado pela ferramenta computacional da qual a ROI foi extraída do *background*;

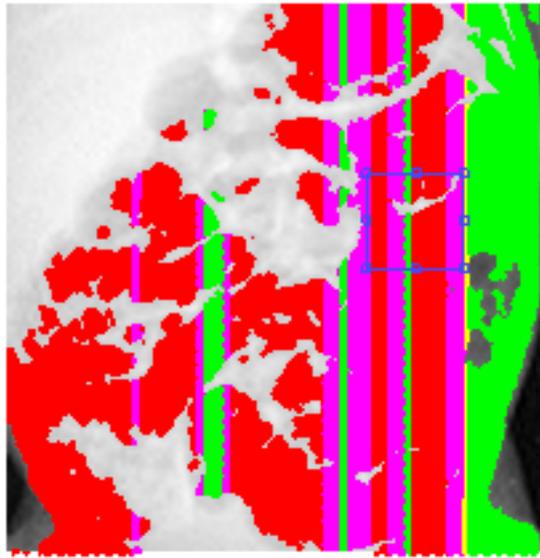


Figura 21: Demonstração da segmentação da ROI (quadrado em azul), para análise da parede intestinal.

- (4) A ROI (Figura 22.A e Figura 22.B) foi extraída da imagem original e os operadores de borda, *sobel*, *prewitt* e *canny* (Figura 22.C), foram aplicados a fim de permitir a demarcação da parede intestinal de interesse. A Figura 22.D apresenta os valores dos operadores da parede selecionada;

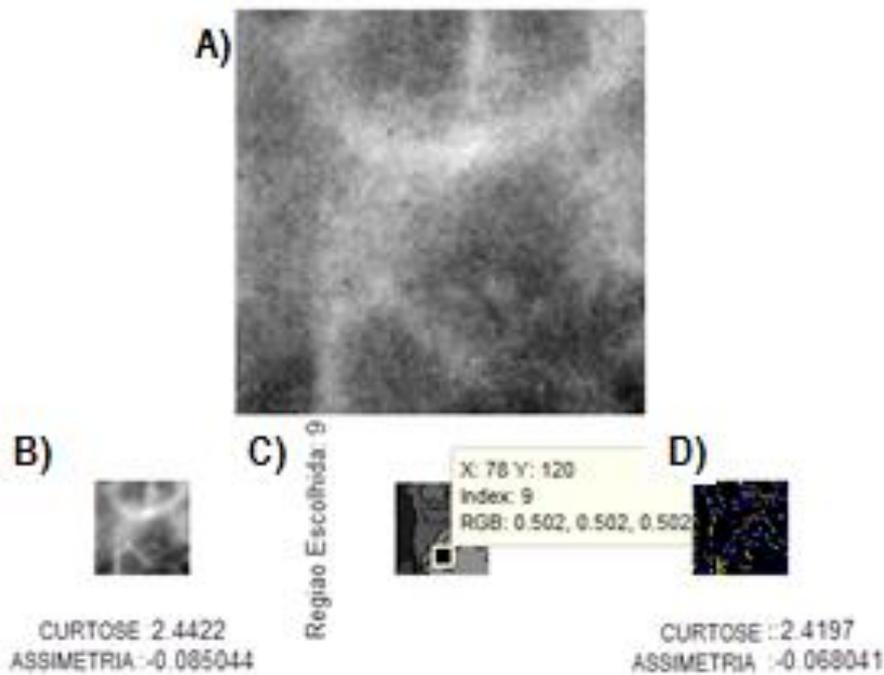


Figura 22: A) Escolha da segunda região de interesse. B) Valores dos índices de curtose e assimetria para a segunda região de interesse. C) Escolha específica da parede intestinal alterada. D) Valores dos índices de curtose e assimetria específicos da parede intestinal alterada.

Foram analisadas 22 imagens de recém-nascidos prematuros com suspeita de NEC na qual os operadores morfológicos de curtose e assimetria foram quantificados, para esses resultados foram feitos testes estatísticos, incluindo teste de normalidade para observar o comportamento dos dados se esses eram paramétricos ou não paramétricos para definir qual o teste estatístico mais adequado. Para esse procedimento, foi utilizado o software estatístico Minitab 17 (MINITAB Inc., State College, PA, USA).

A Tabela 4 apresenta os valores obtidos na análise de curtose e assimetria representados pelos *boxplots* da Figura 23.

Tabela 4: Valores obtidos a partir dos dados de curtose e assimetria.

	Alças Normais		Alças Edemaciadas	
	Curtose	Assimetria	Curtose	Assimetria
Média	2,44	0,09	2,52	-0,16
Mediana	2,36	0,13	2,40	-0,14
1 Quartil	2,10	-0,19	2,09	-0,43
2 Quartil	2,36	0,13	2,40	-0,14
3 Quartil	2,63	0,35	2,86	0,16
Máximo	5,79	1,67	4,64	0,83
Mínimo	1,63	-0,77	1,54	-1,32

Cada *boxplot* foi formado pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. A linha horizontal sólida representa a mediana, o quadrado central representa a média e os traços acima e abaixo dos quartis indicam os desvios-padrão. A Figura 23 apresenta os *boxplots* dos valores de curtose e assimetria, comparando alças normais e alças edemaciadas. Os valores de curtose apresentaram comportamento paramétrico, enquanto a assimetria se mostrou não paramétrico, considerando $p < 0,05$.

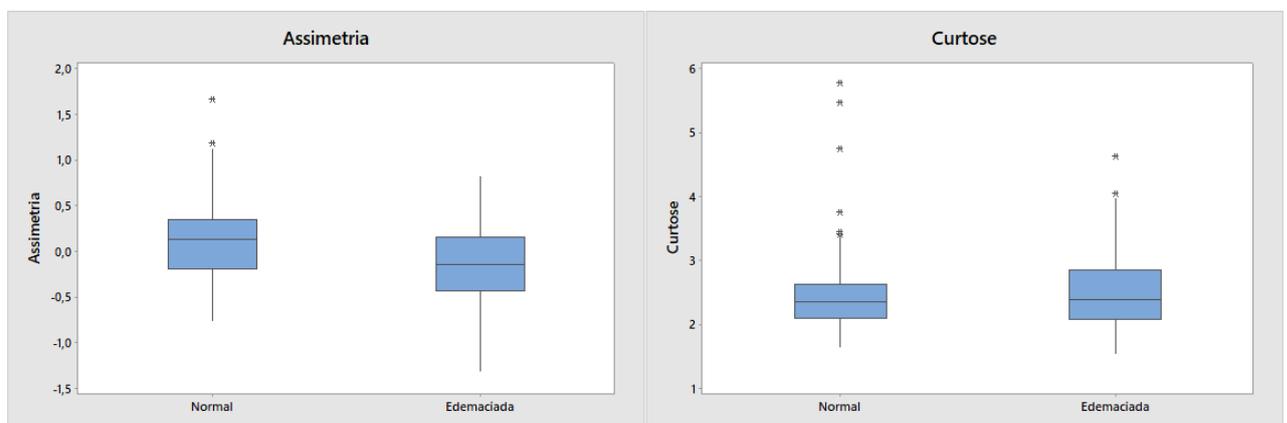


Figura 23: *Boxplot* representando os valores de assimetria e curtose comparando alças normais e alças edemaciadas.

Baseando-se no resultado do teste de normalidade, os testes estatísticos escolhidos para os operadores morfológicos foram Teste t simples para assimetria e Mann Whitney U para curtose, ambos com significância de $p < 0,05$. Os valores obtidos a partir dessa análise não foram ideais devido ao fato de somente um deles, a assimetria, ter apresentado diferença estatística, pois ambos os operadores quantificam mudanças no histograma da imagem.

Segunda derivada

Uma metodologia foi desenvolvida com a finalidade de detectar uma região de descontinuidade dentro da alça intestinal contendo pneumatose, uma vez que a mesma é caracterizada por gás dentro da parede intestinal. Para isso, o algoritmo segue os seguintes passos:

- (1) A imagem em formato DICOM foi lida e a informação das intensidades de pixel foram armazenadas;
- (2) A imagem da Figura 24 foi apresentada e uma linha perpendicular à alça a ser estudada era inserida;

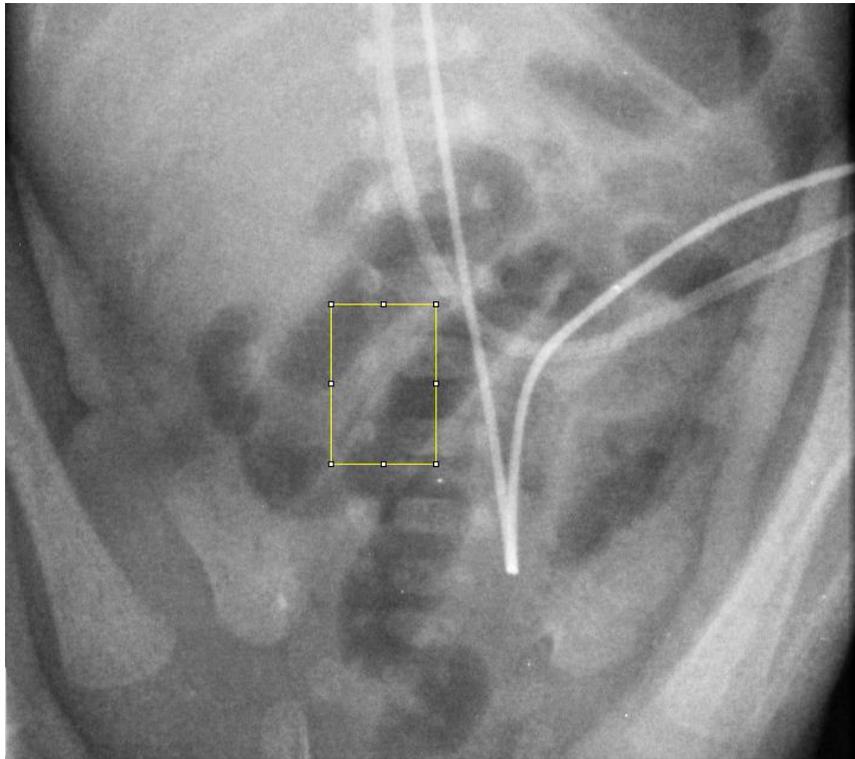


Figura 24: Ilustração da escolha de um ROI contendo pneumatose.

- (3) Um gráfico foi gerado utilizando os valores das intensidades de pixel ao longo da linha desenhada, como apresentado na Figura 25.A). A segunda derivada foi aplicada nesses valores, gerando o gráfico da Figura 25.B).

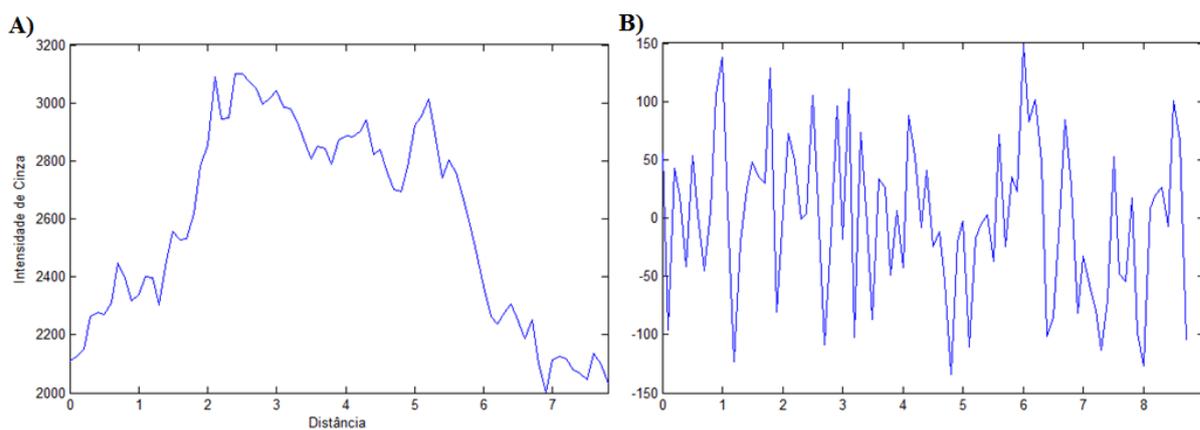


Figura 25: A) Valores das intensidades dos pixels e B) segunda derivada de A).

(4) O mesmo procedimento foi realizado para uma alça normal usando o mesmo exame.

A segunda derivada foi aplicada para observar se havia homogeneidade na distribuição dos valores de pixels e se esses apresentavam padrão entre o grupo sadio e o grupo afetado pela NEC. O teste estatístico de Kruskal-Wallis foi utilizado e demonstrou não haver diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos de pacientes sadios e afetados pela NEC.