

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 29/05/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Lucas Poppi De Martin

**Classificação do edema do membro inferior de
origem cardiogênica e por insuficiência venosa a
partir do pós-processamento da escala de mediana
de cinzas e entropia**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção
do título de Mestre em Pesquisa e
Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica).

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha

Botucatu
2026

Lucas Poppi De Martin

Classificação do edema do membro inferior de
origem cardiogênica e por insuficiência venosa a
partir do pós-processamento da escala de medi-
ana de cinzas e entropia

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Pesquisa e
Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica).

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha

Botucatu
2026

D372c	De Martin, Lucas Classificação do edema do membro inferior de origem car-diogênica e por insuficiência venosa a partir do pós-processamento da escala de mediana de cinzas e entropia / Lucas De Martin. -- Botucatu, 2026 58 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Matheus Bertanha 1. Ultrassonografia. 2. Insuficiência Cardíaca. 3. Insuficiência Venosa. 4. Epidemiologia. 5. Processamento de Imagem Assistida por Computador. I. Título.
-------	--

Impacto da Pesquisa

O edema dos membros inferiores é um problema clínico frequente, associado a diversas condições cardiovasculares, venosas e sistêmicas, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e nos custos dos sistemas de saúde. A adequada caracterização etiológica do edema é fundamental para orientar o tratamento específico e prevenir complicações, como ulcerações crônicas, infecções e hospitalizações recorrentes.

O presente estudo contribui para o avanço da caracterização quantitativa do edema por meio da ultrassonografia em modo B, explorando parâmetros derivados da análise digital de imagens, como a mediana da escala de cinzas e a entropia. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas entre os padrões ultrassonográficos do edema associado à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e à insuficiência venosa crônica, os resultados demonstraram forte correlação entre descritores de primeira ordem da imagem, evidenciando aspectos metodológicos relevantes para o desenvolvimento futuro de ferramentas de análise quantitativa aplicadas à ultrassonografia.

Como produto tecnológico desta pesquisa, foi desenvolvido um software para processamento quantitativo de imagens ultrassonográficas, capaz de realizar automaticamente a análise da escala de cinzas, a geração de histogramas e o cálculo de parâmetros estatísticos de primeira ordem, incluindo a entropia da imagem. A disponibilização dessa ferramenta em ambiente web, de forma gratuita, poderá ampliar o acesso a métodos quantitativos de análise de imagens, favorecendo a padronização das avaliações ultrassonográficas e estimulando novas investigações científicas na área.

Dessa forma, ainda que em caráter exploratório, esta pesquisa contribui para o desenvolvimento de abordagens quantitativas aplicadas à ultrassonografia vascular e de partes moles, podendo, futuramente, auxiliar na construção de métodos mais objetivos, reprodutíveis e potencialmente aplicáveis ao monitoramento longitudinal do edema dos membros inferiores.

Lucas Poppi De Martin

Classificação do edema do membro inferior de origem cardiogênica e por insuficiência venosa a partir do pós-processamento da escala de mediana de cinzas e entropia

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para a qualificação e a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha

Comissão Examinadora da Qualificação da Dissertação de Mestrado

Prof. Associado Dr. Matheus Bertanha
Faculdade de Medicina de Botucatu -
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP

Prof. Dr. Vinicius Tadeu Ramos da Silva Grillo
Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Prof. Associado Dr. Marcone Lima Sobreira
Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP

Suplentes:

Prof. Dr. Pedro Luciano Melucci Filho
Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

Dra. Lenize da Silva Rodrigues
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP

Botucatu, 29 de maio de 2026

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as pessoas envolvidas, direta e indiretamente, para que este venha a contribuir para uma melhor abordagem e diagnóstico do edema, diminuindo o impacto social e reduzindo as comorbidades associadas.

Agradecimientos

À Deus;

À minha família, em especial minha esposa Bárbara e meu filho Vicente, meus combustíveis diários;

Ao meu veterano, amigo e orientador Prof. Dr. Matheus;

Aos amigos que me incentivaram e apoiaram nessa jornada, em especial ao colega Dr. Pedro Mellucci Filho e à Dra. Lenize da Silva Rodrigues sempre prontos e dispostos a me ajudar;

Aos profissionais de saúde do laboratório vascular que me auxiliaram durante a pesquisa;

Aos pacientes, “centro do universo médico em torno do qual todos os nossos trabalhos giram e para o qual todos os nossos esforços se direcionam” (John Benjamin Murphy);

Aos colegas cirurgião vascular Dr. Marcelo Sembenelli, médico associado da Disciplina de Cirurgia Vascular e à Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan, Chefe da cardiologia da FMB-Unesp que gentilmente colaboraram com a captação de pacientes internados nas enfermarias.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Unesp, por me proporcionar o alcance inimaginável ao conhecimento prático;

Ao programa da Pós-graduação - Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) – Mestrado Profissional, por me fazer um profissional mais qualificado ao mercado e aos pacientes;

Ao CNPq pelo financiamento do equipamento de ultrassom, do qual todos os exames foram realizados e armazenados.

Epígrafe

Epígrafe

“Mais se beneficia quem melhor serve”

(He profits most who serves best)

Rotariano Arthur Frederick Sheldon - 1911

Resumo

Contexto: O edema dos membros inferiores é uma manifestação clínica frequente de diversas condições sistêmicas e vasculares, incluindo a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e a doença venosa crônica (DVC). A análise quantitativa de imagens ultrassonográficas, por meio da mediana da escala de cinzas (*Grayscale Median* – GSM) e da entropia, permite a caracterização objetiva do tecido subcutâneo edemaciado. **Objetivo:** Avaliar o desempenho da mediana da escala de cinzas (GSM) e da entropia como descritores quantitativos de primeira ordem na caracterização ultrassonográfica do edema dos membros inferiores. **Casística e métodos:** Estudo observacional analítico prospectivo, de caráter exploratório. Foram incluídos 29 pacientes com edema dos membros inferiores, distribuídos em dois grupos: pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e pacientes com doença venosa crônica associada a refluxo na junção safenofemoral e na veia safena magna. Após a padronização da aquisição de imagens ultrassonográficas em modo B, obtidas ao nível do maléolo medial e do dorso do pé, realizou-se pós-processamento digital para determinar a mediana, a média e o desvio padrão da escala de cinzas, bem como a entropia. **Resultados:** Os valores de GSM, média da escala de cinzas e entropia apresentaram magnitudes semelhantes entre os grupos avaliados, sem diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, observou-se forte correlação entre a intensidade tonal e a entropia, indicando elevada interdependência entre descritores quantitativos de primeira ordem derivados da distribuição tonal das imagens ultrassonográficas. **Conclusão:** A análise quantitativa, baseada exclusivamente em descritores de primeira ordem, não demonstrou capacidade discriminatória significativa entre os padrões ultrassonográficos do edema associado à ICFER e à doença venosa crônica. Entretanto, a forte correlação observada entre GSM e entropia indica redundância estrutural entre esses parâmetros, reforçando a ideia de que abordagens quantitativas mais complexas, incluindo descritores espaciais, análise multiescalar e métodos baseados em inteligência artificial, poderão contribuir para uma caracterização mais refinada do edema dos membros inferiores. Além disso, a padronização metodológica proposta e o desenvolvimento de ferramenta computacional própria estabelecem uma plataforma para futuras investigações e para o monitoramento longitudinal da resposta terapêutica em pacientes com edema dos membros inferiores.

Palavras-chave: Ultrassonografia, Insuficiência Cardíaca, Insuficiência Venosa, Epidemiologia, Diagnóstico, Processamento de Imagem Assistida por Computador.

De Martin, L.P.; Bertanha, M.; Classification of lower limb edema of cardiogenic origin and due to venous insufficiency from post-processing of gray scale and entropy. 2026. 81p. Dissertation (Master's) – Faculty of Medicine of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2026.

Abstract

Background: Lower limb edema is a common clinical manifestation of several systemic and vascular conditions, including heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and chronic venous disease (CVD). Quantitative analysis of ultrasound images using grayscale median (GSM) and entropy enables objective characterization of edematous subcutaneous tissue. **Objective:** To evaluate the performance of grayscale median (GSM) and entropy as first-order quantitative descriptors for ultrasonographic characterization of lower-limb edema. **Methods:** This prospective, observational, analytical, exploratory study included 29 patients with lower-limb edema, allocated to two groups: patients with heart failure with HFrEF and patients with chronic venous disease associated with reflux at the saphenofemoral junction and the great saphenous vein. After standardized acquisition of B-mode ultrasound images of the medial malleolus and the dorsum of the foot, digital post-processing was performed to determine the median grayscale, mean grayscale, standard deviation, and entropy. **Results:** Grayscale median, mean grayscale value, and entropy showed similar magnitudes between the evaluated groups, with no statistically significant differences. However, a strong correlation was observed between grayscale intensity and entropy, indicating a high degree of interdependence among first-order quantitative descriptors derived from the tonal distribution of ultrasound images. **Conclusion:** Quantitative analysis based exclusively on first-order descriptors did not demonstrate significant discriminatory power between the ultrasonographic patterns of edema associated with HFrEF and those associated with chronic venous disease. Nevertheless, the strong correlation observed between GSM and entropy suggests structural redundancy between these parameters, reinforcing the notion that more advanced quantitative approaches, including spatial descriptors, multiscale analysis, and artificial intelligence-based methods, may contribute to a more refined characterization of lower-limb edema. Furthermore, the proposed standardized methodology and the development of a dedicated computational tool establish a platform for future investigations and for the longitudinal monitoring of therapeutic response in patients with lower-limb edema.

Keywords: Ultrasonography, Heart failure, Venous insufficiency, Epidemiology, Diagnosis, Computer-assisted image processing.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática do sinal de Godet (cacifo) em paciente com edema de membro inferior. Autoria própria _____ 16

Figura 2. Exemplo ilustrativo da aplicação da mediana da escala de cinzas (GrayScale Median – GSM) em imagem carotídea obtida em aparelho GE Logic 8. (a) Histograma da distribuição tonal após ajuste de curvas. (b) Determinação da região de interesse para análise quantitativa da placa carotídea. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Pedro Luciano Mellucci Filho _____ 18

Figura 3. Representação conceitual da entropia em diferentes níveis de organização estrutural. Sistemas mais organizados apresentam menor grau de desordem, enquanto sistemas menos organizados apresentam maior entropia. A analogia ilustra o princípio aplicado à análise de imagens médicas, na qual esse parâmetro reflete a heterogeneidade da distribuição tonal da imagem. _____ 19

Figura 4. Esquema ilustrativo do posicionamento do ROI. Autoria própria ____ 27

Figura 5. Padronização da aquisição ultrassonográfica. (a) Sala de ecografia vascular; (b) Posicionamento do paciente; (c) e (d) Posicionamento do transdutor nas topografias analisadas. Autoria própria _____ 28

Figura 6. Interface da aplicação desenvolvida para o processamento de imagens ultrassonográficas, demonstrando o delineamento da região de interesse e a geração automática do histograma da escala de cinzas _____ 29

Figura 7. Correlação linear entre a mediana da escala de cinzas (GSM) e a entropia, considerando todos os membros analisados (ICF_{Er} + IVC). Autoria própria _____ 35

Figura 8. Correlação linear entre a média da escala de cinzas e a entropia. Autoria própria. _____ 36

Figura 9. Ajuste polinomial de segunda ordem entre a média da escala de cinzas e a entropia. . _____ 37

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Valores de mediana de escala de cinza (GSM, de *greyscale median*) e intervalos observados por Lal et al.²⁴, de acordo com a ecogenicidade do tecido estudado. _____ 18
- Tabela 2.** Análise descritiva das variáveis antropométricas entre os grupos. __ 31
- Tabela 3.** Variáveis ultrassonográficas de membros dos grupos ICFer e IVC no tornozelo e pés. Resultados representados por médias de valores e intervalos de confiança de 95%. _____ 32
- Tabela 4.** Comparação entre os grupos ICFer e IVC para mediana da escala de cinzas, média da escala de cinzas e entropia nas regiões do tornozelo e do pé. __ 33
-

Lista de Abreviaturas

AME	Ambulatório Médico de Especialidades
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CEAP	Clínica (C), Etiologia (E), Anatomia (A), Fisiopatologia (F)
DC	Débito Cardíaco
DP	Desvio Padrão
EP	Edema pulmonar
FEVE	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix (Matriz de coocorrência de níveis de cinza)
GSM	Mediana de escala de cinzas (Grayscale Median)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IA	Inteligência artificial
IC	Insuficiência cardíaca.
IC	Intervalo de confiança
ICF_{Er}	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IVC	Insuficiência venosa crônica.
JSF	Junção safeno-femoral
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
ROI	Region of Interest (Região de interesse)
S	Segundo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTE	Transthoracic Echocardiogram (Ecocardiograma Transtorácico)
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”
USV	Ultrassom vascular
VSM	Veia Safena Magna/Interna

Sumário

Resumo	9
Abstract	10
Lista de Figuras	11
Lista de Tabelas	12
Lista de Abreviaturas	13
1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Principal	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
5. RESULTADOS.....	31
6. DISCUSSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICES.....	46
ANEXO.....	52

1. INTRODUÇÃO

O edema é uma condição médica caracterizada pelo acúmulo anormal de líquido nos tecidos de qualquer parte do corpo, sendo mais frequentemente observado nas pernas, tornozelos, pés e mãos.^{1,2} Na população geral, sua prevalência pode variar significativamente conforme a idade, o sexo, as condições de saúde subjacentes, como doenças cardíacas, renais ou hepáticas, e fatores relacionados ao estilo de vida.²⁻⁵

Diversas doenças podem manifestar edema como sinal clínico de retenção hídrica, entre elas a doença venosa crônica (DVC), a trombose venosa profunda, a insuficiência hepática, e o linfedema. Dentre as causas de edema dos membros inferiores, destaca-se a DVC, condição caracterizada por alterações morfológicas e funcionais do sistema venoso dos membros inferiores. Em suas formas mais avançadas, particularmente associadas à presença de edema, alterações cutâneas e ulcerações, utiliza-se frequentemente o termo insuficiência venosa crônica (IVC).⁶ A classificação CEAP (Clínica, Etiológica, Anatômica e Patofisiológica) é amplamente utilizada para estratificação clínica da DVC, sendo o componente clínico ("C") graduado de C0 a C6 conforme a gravidade das manifestações clínicas.⁷⁻⁸ O estágio C3 caracteriza-se pela presença de edema associado à doença venosa, enquanto os estágios C4 a C6 incluem alterações cutâneas, dermatofibrose e ulcerações venosas.^{7,8}

Na IVC, o edema resulta da hipertensão venosa sustentada, geralmente decorrente de refluxo valvar e/ou de obstrução venosa, o que leva ao aumento da pressão hidrostática capilar e ao extravasamento de fluido para o interstício.⁷⁻⁹ Uma das causas mais comuns é o refluxo na junção safeno-femoral (JSF) com duração superior a 1 segundo (s), caracterizado no estudo espectral do ultrassom vascular (USV), podendo estender-se à veia safena magna (VSM) e a outros segmentos venosos superficiais, frequentemente associado ao desenvolvimento de varizes.^{9,10}

Outra condição que comumente leva ao edema dos membros inferiores é a insuficiência cardíaca (IC), síndrome clínica complexa na qual o coração é incapaz de bombear sangue adequadamente para atender às necessidades metabólicas dos

tecidos, ou o faz apenas sob pressões de enchimento elevadas.^{11,12} Alterações estruturais ou funcionais cardíacas resultam em redução do débito cardíaco e/ou aumento das pressões intracardíacas, determinando congestão venosa sistêmica, aumento da pressão hidrostática capilar e extravasamento de fluido para o interstício, particularmente em regiões declivosas, predominando em pernas, tornozelos e pés.^{11,12}

Implícito na definição de IC está o conceito de que ela também pode decorrer de anormalidade da função diastólica, levando a defeito no enchimento ventricular (IC diastólica), podendo ambas as formas coexistir no mesmo paciente.¹² Assim, convencionou-se classificar os pacientes com IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

A IC pode ser classificada conforme a fração de ejeção (preservada, intermediária ou reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da New York Heart Association – NYHA¹³) e o estágio evolutivo da doença.¹⁴ Considera-se insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) quando a FEVE é inferior a 40%, mensurada pelo ecocardiograma transtorácico (TTE), exame de escolha para diagnóstico e seguimento.¹⁵

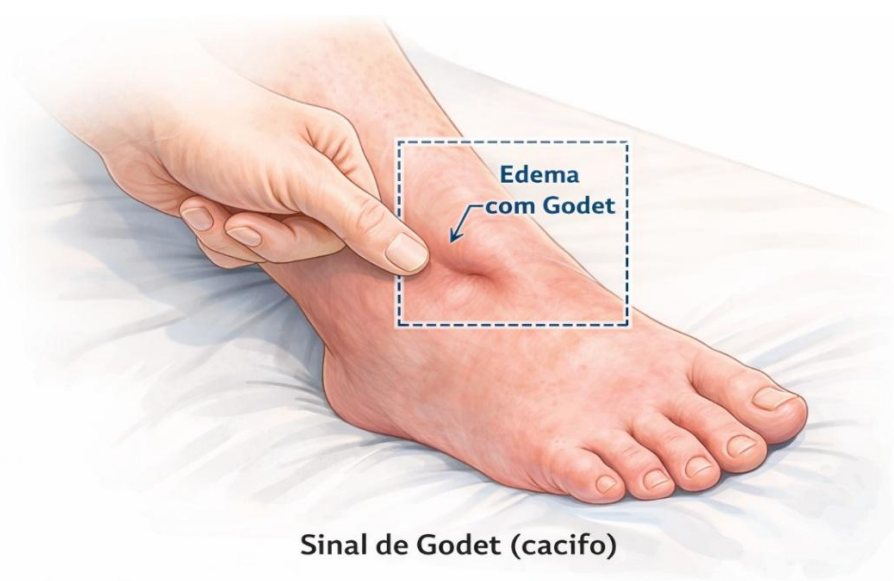


Figura 1. Representação esquemática do sinal de Godet (cacifo) em paciente com edema de membro inferior. *Autoria própria.*

REFERÊNCIAS

1. Yale SH, Mazza JJ. Approach to diagnosing lower extremity edema. *Compr Ther*. 2001 Fall;27(3):242-52.
2. Ambrož D. Differential diagnosis of chronic lower limb edema. *Vnitr Lek*. 2022 Fall;68(3):181-184.
3. Gasparis AP, Kim PS, Dean SM, Khilnani NM, Labropoulos N. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology*. 2020 Oct;35(9):650-655.
4. Stücker M, Protz K, Eder S, Läuchli S, Traber J, Dissemmond J. Diagnostik von Beinödemen [Diagnosis of leg edema]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2023 Mar;74(3):182-189.
5. Young JR. The swollen leg. Clinical significance and differential diagnosis. *Cardiol Clin*. 1991 Aug;9(3):443-56.
6. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Aug-Sep;64(2-3):284-285.
7. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar;34(2):269-283.
8. Patel SK, Surowiec SM. Venous Insufficiency. 2023 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
9. Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986 Jun;15(2):210-7.
10. Galeandro AI, Quistelli G, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito A, Caputo P, et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:59-64.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
12. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al.

- Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep;111(3):436-539.
13. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019 Dec 3;8(23): e014240.
 14. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.
 15. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med.* 2015 Jun;56 Suppl 4:31S-38S.
 16. Casella IB, Fukushima RB, Marques AB, Cury MV, Presti C. Comparison between a new computer program and the reference software for gray-scale median analysis of atherosclerotic carotid plaques. *J Clin Ultrasound.* 2015 Mar;43(3):194-8.
 17. Mellucci Filho, PL, Bertanha M, Jaldin RG, Yoshida WB, Sobreira ML. Pós-processamento da mediana de escala de cinza (GSM), posterização e remapeamento de cores para ultrassonografia de carótidas. *J Vasc Bras.* 2023;22:e20220081.
 18. De Carvalho VL, Pitta GBB, Cunha SXS. Use of ultrasound imaging software to differentiate venous and lymphatic edema in lower limbs. *J Vasc Bras.* 2020 Nov 30;19:e20190139.
 19. Östling G, Persson M, Hedblad B, Gonçalves I. Comparison of grey scale median (GSM) measurement in ultrasound images of human carotid plaques using two different softwares. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013 Nov;33(6):431-435.
 20. Lal BK. Et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg* 2002, 35(6): 1210-1217.
 21. Gao P, Li Z, Zhang H. Thermodynamics-Based Evaluation of Various Improved Shannon Entropies for Configurational Information of Gray-Level Images. *Entropy (Basel).* 2018 Jan 2;20(1):19.
 22. Sparavigna AC. Entropy in Image Analysis. *Entropy (Basel).* 2019 May 17;21(5):502.

23. Sotomayor CG, Benjamens S, Dijkstra H, Yakar D, Moers C, Bakker SJL, Pol RA. Introduction of the Grayscale Median for Ultrasound Tissue Characterization of the Transplanted Kidney. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 25;11(3):390.
24. Rodriguez JO, Prieto Bohórquez SE, Correa C, Pardo J, Soracipa Y, Beltrán R, Aguirre G, Méndez L. Entropía proporcional de dinámicas cardíacas normales y con arritmia en la unidad de cuidados intensivos [Proportional entropy of normal cardiac dynamic and with arrhythmia in the Intensive Care Unit]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2018 Mar 27;75(1):32-40. Spanish.
25. Akoglu H. User's guide to sample size estimation in diagnostic accuracy studies. *Turk J Emerg Med*. 2022 Sep 30;22(4):177-185.
26. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016 Nov 14;6(11):e012799.
27. Yang Q, Zhao Y, Chen X, Tang P, Li L, Zhao J, Han Y, Wu D, An L, Zhang B, Zhou X, Liu L, Chi YW. Association between vein diameters, reflux characteristics, and clinical severity in patients with chronic venous insufficiency in Northwest China. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Mar;9(2):401-408.e1.).
28. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, Mitra S, Shankar BU, Kikinis R, Haibe-Kains B, Lambin P, Aerts HJ. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One*. 2014 Jul 15;9(7):e102107.
29. Jashari F, Ibrahim P, Johansson E, Grönlund C, Wester P, Henein MY. Carotid IM-GSM is better than IMT for identifying patients with multiple arterial disease. *Scand Cardiovasc J* 2018, 52(2): 93-99.
30. Pavela J, Ahanchi S, Steerman SN, Higgins JA, Panneton JM. Grayscale median analysis of primary stenosis and restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2014, 59(4): 978-982.
31. Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PR, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210-7.
32. Bessen MA, Marian OC, O'Hare Doig RL, Sorby-Adams A, Gayen CD, Kaukas LM, Leonard AV, Jones CF. Intraoperative ultrasound monitoring of spinal cord swelling and parenchymal changes in a porcine model of thoracic spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2025 Oct;392:115320.