

CLASSIFICAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA USANDO IMAGENS ECOGRÁFICAS

Andreia Andrade Santos

**Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade de Coimbra**



Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica, realizada sob orientação do **Dr. José Silvestre Silva** e do **Dr. Jaime Santos**

Setembro, 2012

**CLASSIFICAÇÃO DA
ESTEATOSE HEPÁTICA
USANDO IMAGENS
ECOGRÁFICAS**

Andreia Andrade Santos

Coimbra, 2012

Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied in the condition that anyone consulting it should recognize that the copyright rests with its author and that no citation from the thesis and no information derived from it may be published without adequate reference.

AGRADECIMENTOS

O meu principal agradecimento vai para a minha irmã, foste tu, a pessoa que mais me incentivou este ano, a maturidade que revelaste ter foram lufadas de ar fresco por cada linha escrita e apagada, por cada momento de desespero e de alegria. Mais forte do que um elo familiar e sobre a montanha da Serra da Estrela de onde se avista de tudo um pouco, foste tu que soubeste dizer sim e não na altura certa, foi em ti que fui buscar força para este trabalho. Manita, um muito obrigado!

Depois, agradeço aos meus pais, que sempre acreditaram e mim e permitiram este meu percurso académico, que me forneceram os bons livros que hoje consulto, que me educaram e me ensinaram a valorizar preceitos da vida.

À minha amiga Daniela que me acompanhou durante todo este meu percurso universitário que em muito contribui para a minha formação como pessoa.

Ao meu amigo Manel, porque há aqueles que se sente que ficam para sempre, tu és uma dessas pessoas.

Ao meu coordenador José Silvestre Silva e, ao qual, não poderei deixar de fazer uma vénia e dar um aplauso à excelente coordenação do meu trabalho. Sempre com sugestões pertinentes que me direcionaram na concretização do mesmo.

Ao meu coordenador Jaime Santos, mesmo que numa atitude mais reservada, mostrou um grande sentido de cooperação com este trabalho.

Ao Dr. Pedro Belo pela flexibilidade que mostrou e disponibilidade manifestada no esclarecimento de qualquer dúvida sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de curso devido ao sentido de entajuda permitindo alcançar este objectivo em comum.

E claro, como não poderia deixar de o ser, a todas as pessoas associadas aos Bombeiros Voluntários de Folgoso, do qual não vou enumerar nomes, porque todos, sem excepção, revelaram grande sentido de camaradagem dando vozes de ordem que fazem falta quando se rasteja pelo chão...

A todos, um muito obrigado!

SUMÁRIO

A esteatose é uma patologia a nível do fígado caracterizada por um excesso de gordura. Técnicas imagiológicas como ressonância magnética, tomografia axial computadorizada, biópsia e ultrassonografia (US) são usadas na identificação desta patologia, sendo a modalidade de US a técnica mais comum na avaliação desta condição patológica. Este método de diagnóstico é contudo extremamente dependente da percepção visual dos clínicos especialistas pois trata-se de uma análise puramente qualitativa. Devido a esta dificuldade análises quantitativas de imagens obtidas por US têm sido sugeridas. Neste trabalho foram desenvolvidos três modelos independentes que providenciam uma “segunda opinião” aos clínicos revelando a presença ou ausência de esteatose. Estes três modelos baseiam-se nas diferenças de padrão existentes a nível do parênquima hepático, na diferença de ecogenicidade entre fígado e rim e na atenuação das ondas acústicas ao longo da profundidade. O primeiro modelo estudado, a análise do padrão, foi conseguido pelo desenvolvimento de um sistema de Diagnóstico Assistido por Computador (DAC) usando um total de 357 características provenientes de fontes diferentes, cinco classificadores, um selector de características e um algoritmo de fusão de classificadores. O comportamento do sistema DAC para novas amostras foi determinado por dois parâmetros: precisão e área por debaixo da curva ROC. O segundo modelo analisa as ecogenicidades entre o parênquima hepático e córtex renal para calcular um quociente que expressa o coeficiente hepatorenal (CH). O objectivo desse modelo é encontrar um limiar acima do qual a amostra é considerada esteatótica e abaixo do qual é considerada normal. Finalmente, o terceiro modelo de análise consistiu no estudo de um coeficiente de atenuação (CA) calculado de forma semelhante ao CH usando desta vez regiões correspondentes unicamente ao fígado.

Adicionalmente foram estudadas diferenças no comportamento destes três modelos entre dois conjuntos de imagens em que um deles é caracterizado pela livre manipulação de parâmetros pertencentes à imagem de US e o outro é descrito por manter estes mesmos parâmetros numa escala fixa.

Palavras-Chave:

Esteatose, Sistema de Diagnóstico Assistido por Computador, Coeficiente de Atenuação, Coeficiente Hepatorrenal.

ABSTRACT

Fatty liver or steatosis is a liver pathology characterized by an accumulation of fat within liver cells. Imaging techniques such as Magnetic Resonance Imaging, Computed Axial Tomography, Ultrasound (US) and biopsy have been used to identify this clinical condition. US is the most common technique in the evaluation of this pathological condition. However, US is a diagnosis method highly dependent on the clinician's visual perception. Such complication has led to the development of a quantitative analysis in echographic images. In this work we developed three independent models that provide a "second opinion" to the clinicians about the presence or the absence of steatosis. These steatosis evaluation models were based on the: pattern differences of the hepatic parenchyma, acoustic wave's attenuation and echogenicity differences between liver and kidney.

The first model, the pattern analysis, was carried out by a Computer-aided Diagnosis (CAD) using 357 features from different sources, five classifiers, a feature selector and a classifier fusion methodology. The analysis of the CAD system is provided by two parameters: accuracy and area under the ROC curve. The second model has provided information about the echogenicity difference between hepatic parenchyma and renal cortex named hepatorenal coefficient (HC). The HC was estimated by dividing the average of the gray levels in the hepatic zone by the average of the gray levels in the renal cortex area. Finally, the third model was given by the attenuation coefficient (AC) similar to the HC with the particularity of studying distinctive liver areas.

Furthermore, we studied differences in the behavior of these models between two independent sets of images. The first image set was acquired by free manipulation of US image parameters and the second image set was described by maintaining the same parameters on a fixed scale over all the examinations.

Keywords: Steatosis, Computer-aided Diagnosis, attenuation coefficient, hepatorenal coefficient

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
SUMÁRIO	ii
ABSTRACT.....	iii
ÍNDICE	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
I. Introdução	1
I.1 Contextualização	2
I.2 Objectivos	2
I.3 Organização do trabalho.....	3
II. A esteatose e suas técnicas de diagnóstico.....	5
II.1 Anatomia e Fisiologia do fígado	6
II.2 A esteatose	7
II.3 Técnicas de Diagnóstico da esteatose	9
II.3.1 Biópsia.....	10
II.3.2 Tomografia axial computadorizada.....	11
II.3.3 Ressonância magnética	12
II.3.4 Ultrassons.....	12
III. Ultrassons e esteatose.....	17
III.1 Análise qualitativa.....	18
III.2 Análise quantitativa.....	20
IV. Metodologia	23
IV.1 Características das imagens.....	24
IV.2 Características da população em estudo.....	24
IV.3 Processos de análise da esteatose	24
V. Descrição dos métodos de análise	29
V.1 Análise textural	30
V.1.1 Extração de características	30
V.1.1.1 Estatística de primeira ordem.....	30
V.1.1.2 Estatística de segunda ordem	33
V.1.1.3 Estatística de ordem superior	38
V.2 Algoritmos de aprendizagem automática.....	43

“CLASSIFICAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA USANDO IMAGENS ECOGRÁFICAS”

V.2.1	Redes Neurais Artificiais.....	44
V.2.2	Máquina de Vector Suporte.....	46
V.2.3	K-vizinhos mais próximos	47
V.2.4	Classificador de Bayes	47
V.2.5	Árvore de decisão.....	48
V.3	Estratégia para melhorar o sistema de classificação	49
V.3.1	Seleção de características	49
V.3.2	Combinação de Classificadores.....	50
V.4	Análise do desempenho dos classificadores.....	52
V.5	Validação do sistema DAC	53
V.6	Diferenças de ecogenicidade entre fígado e rim	54
V.7	Atenuação da onda de US ao longo do parênquima hepático	55
VI.	Resultados	57
VI.1	Diagnóstico Assistido por Computador	58
VI.1.1	<i>Primeiro</i> conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US.....	58
VI.1.2	<i>Segundo</i> conjunto de imagens- parâmetro de US fixos.....	63
VI.2	Análise do Coeficiente Hepatorrenal	66
VI.2.1	<i>Primeiro</i> conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US.....	66
VI.2.2	<i>Segundo</i> conjunto de imagens- parâmetro de US fixos.....	69
VI.3	Análise da atenuação	73
VI.3.1	<i>Primeiro</i> conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US.....	73
VI.3.2	<i>Segundo</i> conjunto de imagens- parâmetro de US fixos.....	75
VII.	Conclusão	79
VII.1	Considerações finais.....	80
VII.2	Desenvolvimentos futuros.....	82
	Referências Bibliográficas	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação do fígado visto do plano anterior (a), posterior (b) e inferior (c)	6
Figura 2- Imagem de US do parênquima hepático e rim influenciada por uma sombra (marcas a cor de laranja) possivelmente causada por uma costela	14
Figura 3- Equipamento de US semelhante ao usado neste trabalho: GE Logic E9.....	15
Figura 4- Imagens representativas de fígado normal (a) e b) e fígado esteatótico (c) e (d).....	19
Figura 5- Fígado normal visto do um plano de corte sagital (a) e de um plano intercostal direito (b) onde estão representadas as ROIs extraídas para o cálculo do CH (N.º 1 e 2), do CA (N.º 3 e 4) e da análise textural (N.º 5,6,7 e 8).	27
Figura 6 – Metodologia de classificação.....	27
Figura 7- Imagem de teste.....	33
Figura 8- GLCM generalizada	34
Figura 9- GLCM para $d=1$ e $\theta=0^\circ$	34
Figura 10- GLCM para $d=1$ e $\theta=45^\circ$	34
Figura 11- GLCM para $d=1$ e $\theta=90^\circ$	35
Figura 12- GLCM para $d=1$ e $\theta=135^\circ$	35
Figura 13- Imagem com níveis de cinzento	38
Figura 14- GLRLM da Imagem apresentada na Figura 13 para direcção $\theta=0^\circ$	38
Figura 15- Representação dos valores de precisão influenciados pelo método de regressão <i>stepwise</i> para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens	61
Figura 16- Representação dos valores de AUC influenciados pelo método de regressão <i>stepwise</i> para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	61
Figura 17- Representação dos valores de precisão influenciados pelo método de regressão <i>stepwise</i> para o <i>segundo</i> conjunto de imagens	64
Figura 18- Representação dos valores de AUC influenciados pelo método de regressão <i>stepwise</i> para o <i>segundo</i> conjunto de imagens.....	65
Figura 19- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente hepatorenal para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	67
Figura 20- Representação da curva ROC do coeficiente hepatorenal onde é visível a localização do <i>ponto de corte</i> (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) no <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	68
Figura 21- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente hepatorenal para o <i>segundo</i> conjunto de imagens.....	70
Figura 22 - Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentado a localização do <i>ponto de corte</i> (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no <i>segundo</i> conjunto de imagens	71

Figura 23- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente de atenuação para o *primeiro* conjunto de imagens..... 73

Figura 24- Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentado a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no *primeiro* conjunto de imagens..... 74

Figura 25- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente de atenuação para *segundo* conjunto de imagens..... 75

Figura 26- Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentado a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no *segundo* conjunto de imagens 76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características extraídas usando a GLRLM.....	39
Tabela 2- Lista das máscaras de Laws de 5×5 (kernel 2-D)	41
Tabela 3- Máscaras de Laws 5×5 possíveis	42
Tabela 4- Definições dos conceitos VP, FN, FP e VN.....	52
Tabela 5- Valores de Precisão e AUC para cada um dos conjuntos de características para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	59
Tabela 6- Valores de Precisão e AUC todos os conjuntos de características para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	60
Tabela 7- Desempenho dos métodos de fusão dos classificadores para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens	62
Tabela 8- Valores de Precisão e AUC para todos os conjuntos de características para o <i>segundo</i> conjunto de imagens.....	63
Tabela 9- Desempenho do método de fusão dos classificadores para o para o <i>segundo</i> conjunto de imagens.....	65
Tabela 10- Valores de sensibilidade e especificidade para os diferentes classificadores quando na aplicação do método <i>stepwise</i> para 38 características para o <i>segundo</i> conjunto de imagens .	66
Tabela 11- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	67
Tabela 12 – Valor do CH do <i>ponto de corte</i> com as suas respectivas sensibilidades e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens	69
Tabela 13- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram mantidos para o <i>segundo</i> conjunto de imagens	70
Tabela 14- Valor do CH (<i>ponto de corte</i>) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o <i>segundo</i> conjunto de imagens.....	71
Tabela 15- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram ajustados para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens	74
Tabela 16- Valor do CA (<i>ponto de corte</i>) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o <i>primeiro</i> conjunto de imagens.....	75

Tabela 17- Valor médio e respectivo desvio padrão do CA para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram mantidos para *segundo* conjunto de imagens..... 76

Tabela 18- Valor do CA (*ponto de corte*) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para *segundo* conjunto de imagens..... 77

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALT** - Alanina Aminotransferase
- ANN**- Redes Neurais Artificiais (*Artificial Neural Networks*)
- ASD** - Alcoholic Steosis Disease
- AUC**- Área por debaixo da Curva (*Area Under Curve*)
- CA**- Coeficiente de atenuação
- CH**- Coeficiente hepatorenal
- DAC**- Diagnóstico assistido por computador (*Computer Aided Diagnosis*)
- DF**- Dimensão fractal
- EPO**- Estatística de primeira ordem
- FN**- Falsos negativos
- FP**- Falsos positivos
- GLCM**- Matriz co-ocorrência (*Grey Level Cooccurrence Matrix*)
- GLNU**- *Gray Level Non-Uniformity*
- GLRLM**- Grey Level Run Length
- HGRE**- *High Gray Level runs emphasis*
- kNN**- *k*-vizinhos mais próximos (*k-nearest neighbor*)
- LGRE**- *Low Gray Level Run Emphasis*
- LRHGE**- *Long Run High Gray-Level Emphasis*
- SVM**- Máquina de Vector Suporte (*Supported Vector Machine*)
- NAFLD**- Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólica (*Nonalcoholic fatty liver disease*)
- NASH**- Esteato-hepatite Não Alcoólica (*Non alcoholic steatohepatit*)
- QTCT**- *Quantitative Tissue Characterization Technique*
- RF**- Sinal de Radiofrequência
- RLNU**- Run Length Non- Uniformity
- RM**- Ressonância magnética
- RMS**- Ressonância Magnética por Espectroscopia
- ROC**- *Receiver Operating Characteristic*
- ROI**- Região de Interesse (*Region of Interest*)
- RP**- *Run Percentage*
- SER**- *Long Runs Emphasis*
- SER**- *Short Run Emphasis*
- SRHGE**- *Short Run High Gray-Level Emphasis*
- SRLGE**- *Short Run Low Gray-Level Emphasis*
- TAC**- Tomografia Axial Computorizada

TEP- Tomografia por emissão de positrões

TFP - Taxa de falsos positivos

TGC- Ganho em profundidade (*Time gain compensation*)

TVP- Taxa de verdadeiros positivos

UHs- Unidades de Hounsfield

US- Ultrassons

VN- Verdadeiros negativos

VP- Verdadeiros positivos

I. INTRODUÇÃO

Este trabalho insere-se no âmbito da unidade curricular de *Projecto* correspondente ao curso de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica. Esta dissertação resulta de uma parceria criada entre os departamentos de Física e de Engenharia Eletrotécnica e Computadores da Universidade de Coimbra com o Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. São descritos ao longo desta dissertação os desenvolvimentos decorridos desde o período de Setembro de 2011 a Setembro de 2012 cujo principal objetivo era fornecer uma nova ferramenta capaz de avaliar a presença de esteatose, usando para tal conceitos de processamento de imagem.

I.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

Os avanços tecnológicos nas últimas décadas proporcionaram o crescimento de dois importantes conceitos: visão por computador e processamento de imagem. A conjugação de tais conceitos tem possibilitado o desenvolvimento de novas ferramentas capazes de fornecer informação complementar à análise visual praticada pelo Homem. A área da medicina tem beneficiado particularmente do auxílio prestado por estas ferramentas que assentam numa digitalização de imagens. Importantes melhorias nomeadamente no reconhecimento de detalhes constituem ajudas valiosas aos clínicos no momento da caracterização de imagens.

Uma das patologias que tem beneficiado da digitalização e análise complexa da imagem é a esteatose que é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura a nível do fígado. A abundância de gordura no tecido hepático torna-se arriscada na medida em que poderá originar situações de difícil tratamento: esteato-hepatite, cirrose ou carcinoma hepatocelular [1]. O método de referência usado para detectar esta patologia é a biópsia do fígado, o que devido ao seu carácter invasivo é desconfortável para o doente, requer tempo de análise e envolve custos [2, 3]. Estes inconvenientes conduzem à adopção da técnica de ultrassons (US) para a identificação de situações de esteatose, tornando-se a técnica imagiológica mais comum neste tipo de situações. Contudo, as imagens adquiridas por US são alvo de uma considerável subjectividade pelo que há necessidade em desenvolver sistemas capazes de analisar de forma quantitativa os dados fornecidos por esta técnica imagiológica. São procuradas incessantemente novas formas de diagnóstico que substituam o sistema de classificação tradicional garantindo uma maior reprodutibilidade de resultados e maior eficiência [4].

I.2 OBJECTIVOS

O objectivo geral deste trabalho é desenvolver um método automático capaz de distinguir entre fígado esteatótico e normal usando para tal imagens obtidas por US. O objectivo proposto foi fragmentado nas seguintes tarefas:

- a. Entender as diferenças entre as técnicas imagiológicas usadas na detecção e caracterização de esteatose;
- b. Recolher informação proveniente de imagens ecográficas que conduzem à identificação de vestígios que levam à desconfiança da presença de esteatose;
- c. Desenvolvimento de um sistema de classificação capaz de analisar o padrão de cada condição hepática e extrair relações da natureza do mesmo;
- d. Estudar as diferenças de ecogenicidade existente entre tecido hepático e córtex renal;
- e. Estudar a atenuação do feixe acústico quando se desloca no parênquima hepático;

- f. Comparar a viabilidade de cada um dos métodos desenvolvido para a predição da esteatose;
- g. Estudar comportamento de cada um destes métodos de análise na variação de parâmetros intrínsecos ao aparelho de US

I.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho insere-se numa “classificação da esteatose hepática usando imagens ecográficas” e encontra-se organizado em 7 capítulos.

No Capítulo actual procede-se a uma contextualização da problemática envolvida e são descritos os principais objectivos desta dissertação.

No Capítulo II, descrevem-se algumas características da esteatose e as técnicas imagiológicas usadas na sua detecção.

No Capítulo III é dado foco à técnica de US e as possíveis avaliações que a mesma possibilita, como são a análise qualitativa efectuada pelo diagnóstico médico e a análise quantitativa efectuada por algoritmos de processamento de imagem.

No Capítulo IV é descrita a metodologia seguida neste trabalho indicando as condições em que foram adquiridas as imagens e pré-processamento efectuado às mesmas.

Prossegue-se, no capítulo V, para uma descrição pormenorizada dos critérios pertencentes a cada um dos métodos de avaliação e são apresentados parâmetros que exprimem a credibilidade associada a cada um destes métodos.

No Capítulo VI são apresentados e analisados os resultados obtidos neste trabalho

E finalmente, no capítulo VII, são expostas as principais conclusões do trabalho assim como possíveis desenvolvimentos futuros.

II. A ESTEATOSE E SUAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Neste capítulo serão abordados alguns conceitos biológicos essenciais à compreensão desta dissertação. É iniciado o tópico da esteatose descrevendo as suas principais causas, alguns tratamentos testados e as técnicas imagiológicas usadas na sua detecção. Sobre estas técnicas serão apresentadas vantagens e desvantagens associadas onde se debruçará pormenorizadamente sobre a técnica de ultrassons, por ser a técnica usada neste trabalho.

II.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO FÍGADO

Um fígado normal adulto pesa entre 1200 e 1500 gramas e é por isso o maior órgão interno do corpo Humano [5]. Encontra-se localizado abaixo do diafragma no quadrante superior direito do abdómen. A caixa torácica confere-lhe uma protecção anterior e posterior. O fígado está dividido em quatro lóbulos: direito, esquerdo, quadrado e caudado. No plano anterior, é possível observarem-se dois lóbulos, o direito e o esquerdo, sendo o direito cerca de seis vezes maior que o esquerdo (Figura 1 (a-b)). A estrutura responsável por esta divisão, o ligamento falciforme, não aparenta ter outra função para além de garantir a fixação do fígado ao diafragma e à parede anterior abdominal [6]. No plano inferior o lóbulo quadrado é delimitado pela vesícula biliar e ligamento redondo enquanto o lóbulo caudado é delimitado pela veia cava inferior e fissura porta principal (Figura 1- c)). Estes lóbulos apesar de serem convenientemente conhecidos não são estruturas às quais estejam associadas características funcionais [7].

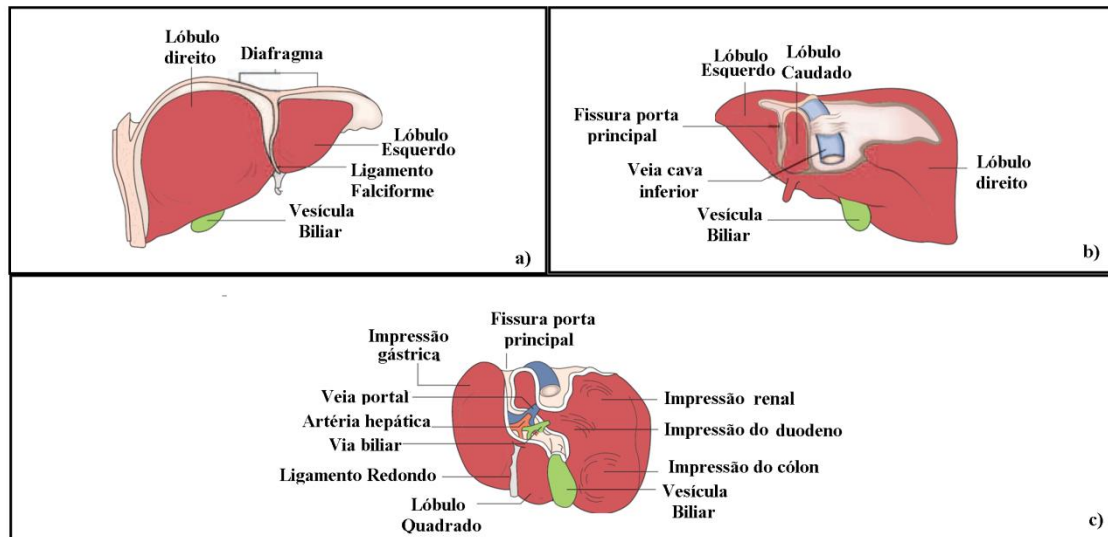


Figura 1- Representação do fígado visto do plano anterior (a), posterior (b) e inferior (c)

O oxigénio e os nutrientes necessários aos processos metabólicos que ocorrem a nível do fígado provêm de dois sistemas de irrigação distintos. Aproximadamente 75% da totalidade do sangue no fígado é providenciado pela veia portal procedente de estruturas como o tracto digestivo, baço, pâncreas e vesícula biliar. A veia portal, responsável pelo fornecimento de sangue venoso, quando entra no fígado divide-se em dois ramos: o direito e o esquerdo que posteriormente se subdividem para fornecerem sangue a várias regiões do fígado.

Os restantes 25% provêm da artéria hepática que é originada no plexo celíaco da aorta. O sangue arterial, a cargo da artéria hepática, é cedido a todas as regiões do fígado num mecanismo semelhante ao anterior, através da ramificação da artéria hepática.

A saída do sangue do fígado é proporcionada pela veia cava inferior, que por um outro sistema de ramificação recolhe o sangue que é enviado para o coração de várias regiões do fígado [6].

O tecido hepático é maioritariamente composto por células denominadas por hepatócitos que ocupam 80 a 88% do volume total do fígado Humano. Os hepatócitos juntamente com outras células do fígado desempenham funções vitais como síntese de proteínas e regulação da energia homeostática que garante o bom funcionamento do organismo. Adicionalmente, o fígado assume funções no metabolismo, na excreção de medicamentos e toxinas e providencia uma barreira a agentes antigénicos e patogénicos transportados pela veia portal [6].

Danos a nível dos hepatócitos resultam em consequências hepatocelulares que se manifestam geralmente como infiltrações de gordura (esteatose), inflamações (hepatite) ou morte de células (necrose). Os danos que ocorrem no fígado podem ser temporários ou permanentes.

II.2 A ESTEATOSE

A esteatose também conhecida por fígado gordo é uma patologia a nível do fígado histologicamente caracterizada por uma acumulação anormal de triglicéridos e outras gorduras nos hepatócitos (superior a 10% do peso total do fígado) [6, 8, 9]. Esta condição é, a nível hepático, a patologia com maior incidência em países desenvolvidos. Actualmente, a sua estimada prevalência na população ocidental adulta é de cerca de um terço e prevê-se que num futuro próximo seja maior a par do aumento da taxa de incidência da obesidade e diabetes tipo 2 [10, 11].

Esta condição se detectada numa fase inicial pode ser revertida e por isso a sua identificação e tratamento são de extrema importância para o seu controlo [12, 13]. Se esta detecção precoce falhar poder-se-ão ter que enfrentar situações patológicas mais complexas como são a esteato-hepatite (gordura e inflamação com ou sem fibrose), cirrose (nível máximo de fibrose) ou carcinoma hepatocelular [1, 8].

As causas que estão na origem desta desordem hepática agrupam-se em dois conjuntos cuja presença do consumo de álcool se apresenta como o elemento responsável por esta diferenciação [14]. Um indivíduo que consuma uma quantidade de álcool superior a 20 gramas por dia apresenta uma elevada probabilidade de possuir um fígado esteatótico. Quando se está perante estes níveis de consumo de álcool a esteatose é denominada por Doença Esteatótica Alcoólica (do inglês *Alcoholic Steosis Disease- ASD*) [15]. O outro tipo de esteatose, não associado ao consumo de álcool, é a Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólica (do inglês *Nonalcoholic fatty liver disease- NAFLD*).

A NAFLD é vista como uma das maiores doenças crônicas hepáticas no mundo ocidental [3]. Vários estudos têm sido levados a efeito sobre as causas que conduzem ao seu aparecimento. É assim comum o diagnóstico de NAFLD em indivíduos que:

- a. possuam deficiências nutricionais (má nutrição, jejuns prolongados, rápida perda de peso, obesidade com um índice de massa corporal superior a 30 Kg/m^2)
- b. possuam deficiências metabólicas (diabetes *mellitus*, aterosclerose, doença de Wilson, Tirosinemia, Lipodistrofia, abetalipoproteinemia)
- c. tenham sido sujeitos a cirurgias (intervenções a nível da vesícula biliar, pâncreas, ressecções do intestino delgado, *bypass* jejuno-ileal, gastroplastia em doentes obesos);
- d. sejam consumidores de determinados fármacos (glucocorticóides, amiodarona, Metotrexato) e toxinas (Tetracloro de carbono, arsénio, cogumelos) [8, 14, 16].

Os termos NAFLD a ASD englobam uma grande diversidade de situações clínicas e patológicas que variam desde uma simples esteatose, geralmente é uma condição reversível, a situações como: Esteato-hepatite Não Alcoólica (do inglês *Non alcoholic steato hepatitis- NASH*), fibrose, carcinoma hepatocelular ou cirrose [14]. Apesar destas fatais consequências existe uma grande lacuna a nível de métodos imagiológicos não invasivos capazes de acompanhar a progressão da esteatose. A biópsia constitui a técnica mais eficaz na determinação da progressão ou regressão desta condição patológica porém, é a técnica de ultrassons a mais vulgarizada no estudo da esteatose [6].

Ambas as condições de NAFLD e NASH são condições clinicamente silenciosas cuja detecção é muitas vezes feita de forma acidental através de alterações dos níveis de enzimas observados em análises de rotina [17]. O nível de alanina aminotransferase (ALT) é um dos exemplos da alteração enzimática que ocorre no caso concreto da NAFLD contudo apenas é verificado em cerca de 50% da população [18]. Outros sintomas como cansaço, desconforto do quadrante superior direito, mal-estar e alguma dor abdominal têm também sido atribuídos, embora de forma pouco frequente, a casos de indivíduos diagnosticados com NAFLD [19].

A infiltração da gordura no fígado pode manifestar-se de uma forma difusa e homogénea (situação mais comum) ou de forma focalizada. As focalizadas resultam de um invulgar fornecimento de sangue no fígado e pode ser de duas naturezas: gordura focal “*sparing*” ou alteração/infiltração/deposição de gordura focal. A gordura focal “*sparing*” é representada pela acumulação de gordura numa determinada região ou regiões hepáticas devido ao fluxo de sangue venoso proveniente do sistema gástrico ao invés do fluxo de sangue proveniente do sistema portal (típico fornecedor de gordura). Frequentemente este acúmulo de gordura ocorre

no segmento médio do lóbulo esquerdo do fígado, adjacente à fossa da vesícula e veia portal hepática. Estas regiões surgem como áreas hipoeecóicas cuja margem se encontra bem definida [20]. Alternativamente, em menores quantidades, a gordura pode ser representada por uma área hiperecoica e resulta do excessivo depósito de gordura. Surge em áreas como tecido hepático adjacente ao ligamento falciforme, vesícula biliar, cápsula do fígado e segmento médio do lóbulo esquerdo do fígado. Poderá para além disso ocorrer a acumulação de gordura de forma multifocal simulando a existência de metástases [21].

Ambos os tipos de infiltração focal podem criar problemas para o clínico especialista uma vez que poderão criar a ilusão da existência de neoplasmas. Uma observação atenta da aparência e localização da área de infiltração de gordura são geralmente úteis para evitar a confusão [22, 23]. A correcta identificação deste tipo de condições tem um peso preponderante na adequação do tratamento [24].

Actualmente o único tratamento testado para NAFLD é uma mudança no estilo de vida que integra alterações na alimentação e realização de exercício físico [25-29]. Contudo a resposta não é igual para todos os sujeitos, provavelmente devido às diferenças genéticas existentes entre os indivíduos. Outras tentativas têm sido efectuadas com recurso a agentes farmacológicos, no entanto, a efectividade dos resultados não é para já muito conclusiva [14]. O tratamento de ASD é relativamente mais fácil de concretizar passando por uma abstinência do consumo de álcool. Quando o consumo de álcool é coadjuvado com factores de risco, como a obesidade e o fumo do cigarro, é agravado o quadro clínico do paciente pelo que se deverão eliminar tanto quanto possível estas agravantes [7].

II.3 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DA ESTEATOSE

A tecnologia associada à imagem médica tem sido alvo de profundas evoluções nas últimas décadas. As sombras representando órgãos em filmes fotográficos criados pelo raio-X foram complementados com novas modalidade imagiológicas como são a tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de positrões (TEP) e ultrasonografia (US).

No caso particular da esteatose as técnicas imagiológicas geralmente usadas são: biópsia, TAC, RM e US [16]. Na secção seguinte são descritas cada uma destas modalidades sendo apresentadas vantagens e desvantagens das mesmas. Parâmetro de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo são comuns de descrever quando se pretende avaliar o comportamento de cada técnica em relação a uma patologia. O parâmetro de sensibilidade

descreve como a técnica se comporta na identificação de indivíduos com esteatose. Por outro lado, a especificidade traduz capacidade em identificar indivíduos normais. O *valor preditivo positivo* (negativo) indica qual a probabilidade de atribuir a classificação de fígado esteatótico (normal) se o resultado dado pela técnica de diagnóstico for positivo (negativo).

II.3.1 Biópsia

A biópsia do fígado é frequentemente requisitada no diagnóstico de muitas doenças hepáticas em que juntamente com uma análise histológica é considerada a técnica de referência na avaliação da esteatose [14, 16, 30].

A análise histológica providencia informação acerca da distribuição da gordura dentro dos lóbulos hepáticos providenciando uma análise semi-quantitativa da esteatose. Sob o ponto de vista microscópico, a esteatose pode ser organizada em duas categorias dependendo do tamanho das gotículas de gordura depositadas nos hepatócitos: deposição microvesiculares ou macrovesiculares [6, 14].

A condição que surge com uma maior frequência é a macrovesicular caracterizada por um único vacúolo lipídico localizado no citoplasma do hepatócito. As dimensões desta estrutura, superiores à do núcleo, obrigam ao deslocamento do núcleo no citoplasma. A deposição macrovesicular é o tipo de deposição mais comum sendo típica em casos de NAFLD e ASD. Por outro lado as alterações microvesiculares podem ser vistas como numerosas inclusões que preenchem o citoplasma do hepatócito de forma desorganizada. São geralmente formas mais severas de esteatose e estão associadas frequentemente a situações de alcoolismo, administração de fármacos, defeitos na oxidação beta dos ácidos gordos e síndrome de Reye's [14].

A biópsia permite que seja efectuada uma distinção entre esteato hepatite e simples esteatose pela análise da percentagem de hepatócitos que contém partículas de gordura visíveis.

Apesar de ser um método vantajoso nas informações que apresenta possui o inconveniente de ser invasivo podendo, mesmo com uma taxa de incidência baixa, originar complicações como hemorragias internas, infecções, formação de hematomas ou extravasamento biliar [14, 23]. Para além disso a biópsia não é suficiente para distinguir entre NASH e ASD pelo que é inevitável recorrer a outras formas de análise como, por exemplo, a avaliação da história de consumo de álcool do paciente.

A fiabilidade dos resultados fornecidos por esta técnica deverá também ser questionada uma vez que a amostra recolhida na biópsia corresponde a uma pequena porção do fígado o que poderá não ser representativa de uma esteatose que possua desigual distribuição da gordura, como é o caso de uma esteatose focal [14, 23].

Consequentemente são necessárias técnicas não invasivas capazes de proporcionarem uma visualização completa do fígado para que seja estimado ou mesmo quantificado o grau de esteatose presente e eventualmente determinar o padrão distribucional da gordura hepática [14].

II.3.2 Tomografia axial computadorizada

A Tomografia axial computadorizada (TAC) é considerada uma técnica muito fiável para o estudo da esteatose hepática. Na presença da esteatose há um decréscimo da atenuação do nível do parênquima hepático comparativamente aos vasos intra hepáticos, baço e rins [31].

A avaliação quantitativa desta patologia consiste na análise de três parâmetros distintos: o valor absoluto da atenuação do parênquima hepático que é representada em Unidades de Hounsfield (UHs), a diferença de atenuação entre o fígado e baço e a relação entre as atenuações do fígado e baço [32]. Relativamente, ao valor de atenuação do fígado, em condições normais varia de 50 a 57 UHs. Por cada miligrama de triglicéridos depositado numa grama de tecido hepático há um decréscimo de 1.6 UHs [31]. Assim, é atribuída a classificação de fígado esteatótico sempre que se verifique uma atenuação do fígado inferior a 50 UHs. Outro dos parâmetros avaliados numa imagem TAC é a diferença entre a atenuação do baço e do fígado. Em condições normais, o baço apresenta uma atenuação inferior à do fígado em cerca de 8 a 10 UHs [33]. Deste modo, um fígado cuja diferença de atenuação com o baço seja superior a 10 UHs é suspeito de ser esteatótico [34, 35]. O último parâmetro relaciona-se com quociente entre as atenuações do fígado e baço que caso seja superior a 1.1 é sugerido pertencer a uma esteatose hepática moderada [36].

Um estudo recente demonstra que num fígado cuja esteatose esteja representada em mais de um terço do seu volume a imagem TAC apresenta uma sensibilidade de 93% e um valor preditivo positivo de 76% [31]. A imagem fornecida pela TAC é uma solução válida sobretudo porque permite a visualização de toda a estrutura do fígado permitindo a identificação de esteatoses difusas e focais [31, 32].

Contudo, o uso desta técnica na avaliação da esteatose é relativamente limitada devido às elevadas radiações associadas e os riscos que as mesmas comportam [31]. O facto de as UHs, que auxiliam neste processo classificativo, poderem ser determinadas numa vasta área hepática é também apontado como uma fonte de variabilidade indesejável na avaliação da esteatose [31, 37]. Assim, estes inconvenientes associados à TAC fazem desta uma modalidade imagiológica desaconselhada na caracterização da esteatose [37].

II.3.3 Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) tira partido das diferentes frequências ressonantes entre a água e a gordura. A intensidade do sinal atinge o seu máximo quando os sinais da gordura e da água se encontram em fase o que provoca uma maior intensidade do sinal na presença de esteatose.

A técnica de RM apresenta um grande potencial no diagnóstico e monitorização da esteatose hepática sendo um método mais seguro que a TAC pois não envolve a presença de radiações [31]. Comparativamente aos US a RM é mais sensível na detecção de pequenos graus de esteatose e apresenta uma maior correlação com o conteúdo de gordura observado através de uma análise histológica proporcionada pela biópsia [38, 39]. Também, ao contrário do que ocorre nos US, na RM não há risco de confusão entre fibrose e esteatose [32].

Porém os elevados custos envolvidos neste equipamento tornam-no menos disponível que o aparelho de US. Outro aspecto que influencia a sua utilização é o espaço confinado a que os indivíduos são sujeitos na realização de um exame tornando esta técnica intolerável para certos doentes [31].

II.3.4 Ultrassons

A ultrassonografia é geralmente o primeiro exame de diagnóstico efectuado na suspeita de danos a nível do hepático [6].

O aparelho de US – ecógrafo - faz uso de ultrassons para visualizar estruturas internas do corpo. As interacções das ondas acústicas com o tecido assentam nas leis da óptica geométrica ocorrendo fenómenos como: reflexão, refacção, espalhamento (*scattering*), difracção, interferência e absorção. À excepção da interferência todas as outras interacções são responsáveis por reduzir a intensidade da onda do feixe acústico.

Nesta técnica as ondas são reflectidas nas fronteiras de materiais com diferentes impedâncias acústicas. Por exemplo na interface tecido-ar a onda é totalmente reflectida dificultando a visualização das estruturas internas. Por esta razão usa-se um gel no contacto do transdutor com a pele permitindo que as ondas “regressem” ao transdutor e conseqüentemente permitam a formação de imagem [21]. O envio e recolha dos sinais são proporcionados pelo transdutor que através da medida de tempo compreendido entre estes dois momentos permite estimar a profundidade das estruturas evidenciadas em imagens [21, 40]. Existem dois modos de visualização diferentes: modo A e modo B. O modo A refere-se a uma representação em amplitude. O sinal de eco é mostrado de modo contínuo ao longo do tempo. Este modo de aquisição apenas recolhe informação de uma limitada zona anatómica (1D), sendo usado em

áreas como a oftalmologia na determinação de algumas distâncias importantes, entre outras. O modo-B assenta num modo de brilho. Os ecos são mostrados numa imagem 2D de níveis de cinzento. Os pontos que compõem a imagem, denominados por pixéis, correspondem à amplitude dos ecos recolhidos pelo transdutor. Esta imagem formada é assim representativa da amplitude da reflexão em função da posição cujo brilho da imagem é directamente proporcional à amplitude de reflexão [21]. Deste modo, as tonalidades claras da imagem correspondem a estruturas que reflectem de forma eficaz os ecos contribuindo para um sinal recebido elevado. Este fenómeno é evidente em tecidos que possuam elevados teores de gordura. Por outro lado os tons mais escuros estão associados a estruturas que reflectem fracamente os ecos [41].

A sonda usada em ecografias é caracterizada por uma frequência do transdutor que em exames de diagnóstico do fígado variam de 2 a 5 MHz. As ondas de mais alta frequência são atenuadas de forma rápida, penetram fracamente no corpo e apresentam uma boa resolução espacial. São, por isso, indicadas para a análises de estruturas superficiais. Contrariamente, as ondas de mais baixa frequência apresentam uma menor resolução espacial e uma grande capacidade de penetração sendo preferidas para visualização de estruturas internas [21, 40].

A imagem adquirida tem a vantagem de ser uma representação em tempo real permitindo a visualização dos movimentos dos órgãos de forma não invasiva. A visualização de lesões através da imagem adquirida segundo esta tecnologia é explicada com base na reflectividade destas comparativamente ao meio envolvente. Quando a onda atravessa uma estrutura sem que ocorra reflexão, não há a geração de ecos e as estruturas não são definidas. Um exemplo deste fenómeno dá-se na presença de estruturas ósseas (Figura 2) ou na presença de gases. Do conjunto de órgãos afectados por estes efeitos destacam-se o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas, os rins, o baço, o coração e o útero [21, 40]. Alternativamente, quando praticamente todas as ondas sonoras são reflectidas, a imagem surge brilhante, mais ecogénica ou também um termo vulgarmente usado, hiperecogénica. Portanto, por ecogenicidade, define-se como a capacidade de se gerar um eco, ou seja, devolver o sinal de ultrassons enviado pelo transdutor. Quando alguns sinais atravessam a estrutura e outros são reflectidos a lesão será representada por zonas hipoecogénica, ou seja, a lesão é menos brilhante que o fígado.

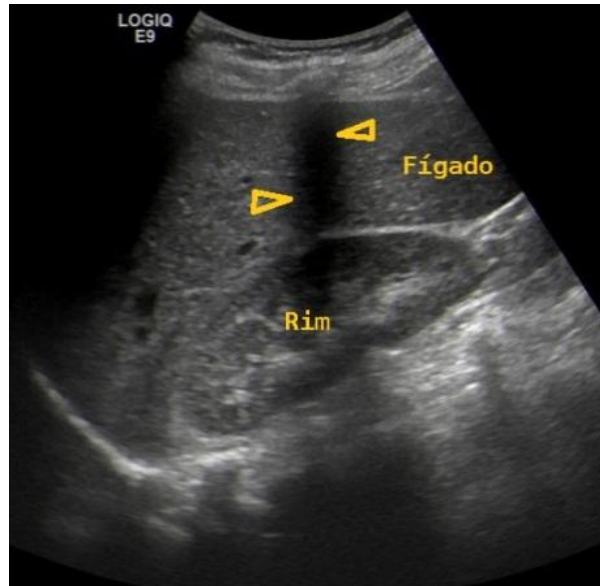


Figura 2- Imagem de US do parênquima hepático e rim influenciada por uma sombra (marcas a cor de laranja) possivelmente causada por uma costela

O facto do eco do feixe acústico ser atenuado ao longo dos tecidos biológicos condiciona a visualização destes tecidos. Por isso o operador durante uma examinação dispõe de dois comandos no aparelho de US responsável por causar uma amplificação do sinal e portanto garantir uma maior nitidez da imagem. Um desses comandos é o TGC (do inglês *Time Gain Compensation*) e o outro é o ganho global.

Ambos os comandos têm o objectivo de controlar a amplificação do sinal, sendo que o Ganho Global é um parâmetro aplicado em toda a imagem enquanto o TGC é aplicado localmente, i.e., a determinadas regiões da imagem mediante a profundidade da imagem. O TGC pode ser manipulado através de vários botões de deslizamento em que cada um corresponde a zonas distintas da imagem. Os operadores podem assim ajustar estes parâmetros procurando sempre garantir uma melhor visualização das estruturas mapeadas.

A análise de imagens obtidas por US é uma forma atractiva de diagnóstico da condição do fígado uma vez que evita o risco de desconforto e os custos associados à biópsia, RM e TAC [30]. O ecógrafo também é relativamente portátil (Figura 3) e de fácil manuseio e exige um menor investimento para a unidade hospitalar comparativamente às técnicas imagiológicas de TAC e RM sendo por isso uma técnica de análise amplamente disponível [31, 42] [43].



Figura 3- Equipamento de US semelhante ao usado neste trabalho: GE Logic E9

Apesar das vantagens desta técnica, existem alguns inconvenientes no diagnóstico de patologias segundo esta modalidade, sendo elas:

- a) dificuldade em analisar a etiologia da doença;
- b) impossibilidade de quantificar de forma exacta a acumulação de gordura, factor de importância na esteatose do fígado [8, 14, 23, 37];
- c) dificuldade em diferenciar entre esteatose e fibrose [44, 45];
- d) qualidade da imagem influenciada pela estrutura dos tecidos [46];
- e) dificuldade em efectuar o diagnóstico em doentes obesos (Índice de Massa corporal superior a 35 kg/m^2) devido à espessura da parede abdominal que diminui a precisão do diagnóstico [30];
- f) susceptíveis a falsas ecogenicidades causadas pelas sombras provocadas por estruturas ósseas, gases e veias [8, 14, 23, 37];
- g) extrema dependência do operador havendo variabilidade nas inspecções efectuadas pelo mesmo operador em momentos temporais distintos (intra-observador) e nas inspecções efectuadas por diferentes operadores no mesmo momento temporal (inter-observador). A dependência do operador na análise de esteatose foi comprovada por alguns trabalhos através da apresentação das mesmas imagens em momentos temporais distintos a clínicos independentes. Os resultados reflectiram uma elevada subjectividade nas classificações efectuadas pelos examinadores tanto a nível intra-observador como inter-observador [32, 47].

A elevada subjectividade de imagens ecográficas, em parte, também se relaciona com a manipulação de parâmetros e manuseio do equipamento de ultrassons por parte do operador [24]. É com base neste aspecto que surge um dos passos cruciais desta técnica de análise, a calibração do equipamento de ultrassons. A calibração corresponde a um ajustamento de parâmetros do aparelho com vista à melhoria da imagem. Uma das razões que leva a este ajustamento é, por exemplo, a necessidade de eliminar efeitos provocados pela pele e gordura subcutânea [48].

III. ULTRASSONS E ESTEATOSE

O diagnóstico médico de imagens ecográficas corresponde a uma análise qualitativa que se baseia na identificação de certos parâmetros. Estes parâmetros serão, neste capítulo e numa primeira abordagem, descritos de forma detalhada. Para finalizar é introduzido o estudo complexo da imagem que proporciona uma análise quantitativa onde se insere a definição de sistema de Diagnóstico Assistido por Computador (DAC).

III.1 ANÁLISE QUALITATIVA

O diagnóstico médico consiste na análise de certos parâmetros em imagens de ecografia abdominal o que permite a identificação da esteatose. Na técnica de US não existe nenhum sistema quantitativo absoluto em oposição ao que sucede com a técnica de TAC e as unidades de Hounsfield. Para colmatar esta dificuldade recorre-se a uma análise qualitativa que tem por base a comparação de ecogenicidades entre estruturas, tais como, fígado e seus órgãos adjacentes: rim, baço e pâncreas [22, 49]. No entanto, as alterações características da presença de esteatose só se manifestam na imagem de US quando a gordura dentro do hepatócito é superior a 15-20% [50].

Perante um fígado normal a sua ecogenicidade é igual ou ligeiramente superior à do córtex renal e à do baço. As veias intra-hepáticas encontram-se claramente demarcadas e é assegurada uma boa visibilidade do aspecto posterior do fígado (Figura 4 (a-b)). As principais alterações causadas pela esteatose nas imagens obtidas por US (Figura 4 (c-d)) são representadas por:

- Ecogenicidade do parênquima hepático superior à do córtex renal e do baço devido ao maior número de depósitos intra-celulares de gordura no fígado aumentando a sua reflectividade;
- Maior atenuação da onda de ultrassons com a profundidade. Quanto mais híper-reflectivo for o fígado mais dificuldade terá o feixe em penetrá-lo causando por exemplo uma má visualização do diafragma e uma fraca delineação da arquitectura intra-hepática;
- Perda de detalhe das veias portais e hepáticas que aparenta resultar de uma compressão causada pelo excesso de gordura presente [16, 30, 31, 49].

O reconhecimento da esteatose efectuada pela pesquisa destes sinais é alvo de uma forte subjectividade. As dificuldades inerentes a esta detecção devem-se essencialmente a quatro razões. A primeira é a possibilidade de ocorrerem alterações nas ecogenicidade das estruturas usadas para comparação (rim e baço) que também estão sujeitas a anomalias. A segunda é a existência da variabilidade intra-observador e inter-observador típica das imagens obtidas por US. A terceira razão prende-se com as variações dos parâmetros (inerentes ou manipulados pelo operador) do aparelho de US que poderão diminuir ou acentuar as diferenças de ecogenicidade existentes [49]. A última razão deve-se à ocasional irregular distribuição da gordura no parênquima hepático. Uma infiltração focal da gordura pode causar alguma confusão no diagnóstico. Por exemplo, pequenas áreas de parênquima normal, denominado por parênquima poupado, podem ser facilmente confundidas com neoplasmas ou abscessos uma vez que estas estruturas são menos ecogénicas que o seu envolvente [49].

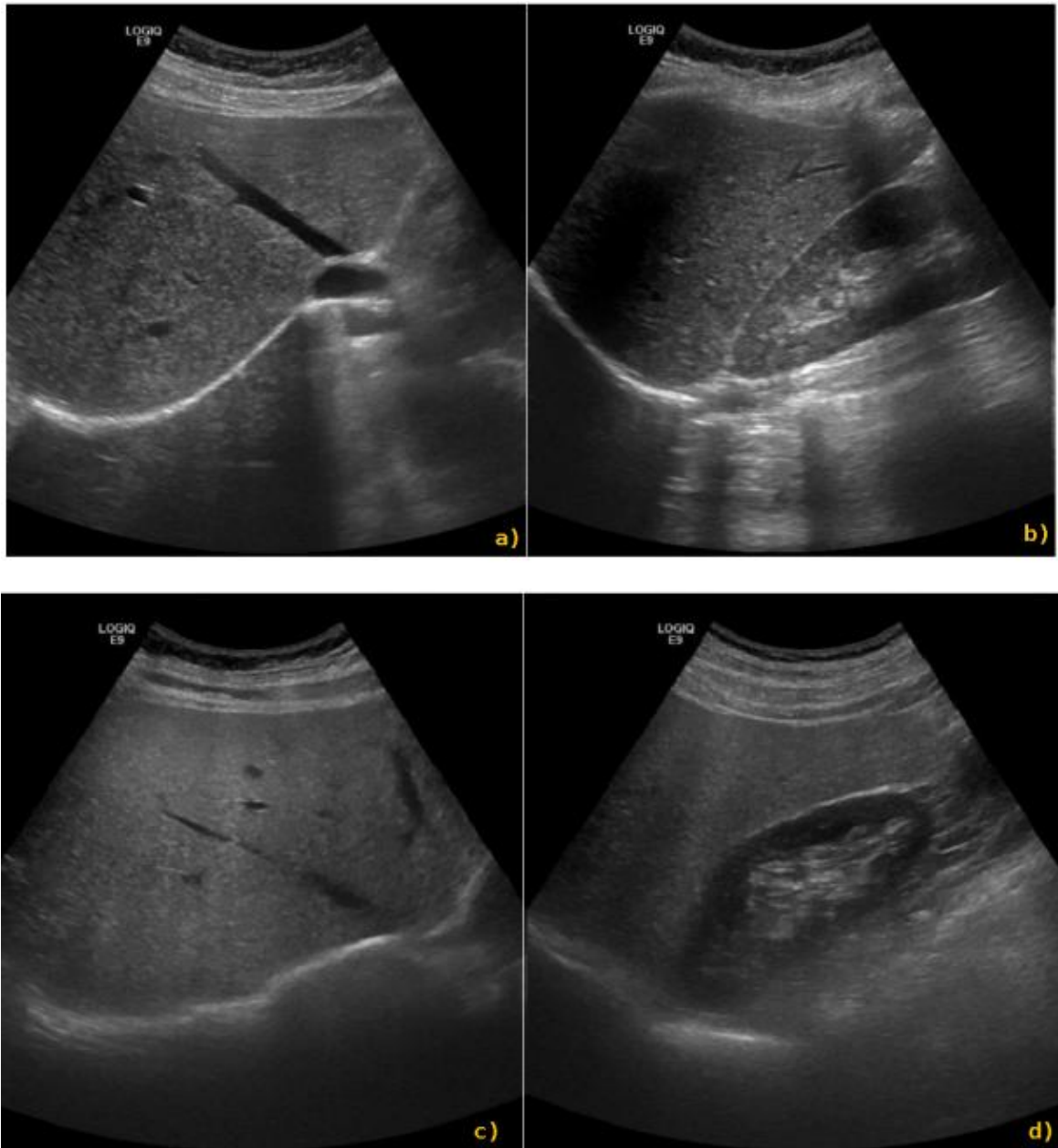


Figura 4- Imagens representativas de fígado normal (a) e b) e fígado esteatótico (c) e (d)

Também, a distinção entre fibrose e esteatose segundo imagens obtidas por US é um procedimento complexo segundo a opinião de alguns autores [44, 45]. Contudo esta conclusão é contestada por outros que relatam ser possível diferenciar entre esteatose e fibrose (a partir de um certo grau). Estes mesmos trabalhos referem que em situações de fibrose não ocorre a atenuação posterior do feixe como é típico na esteatose [51, 52].

A sensibilidade e especificidade em detectar esteatose hepática é alvo de constante controvérsia. Trabalhos anteriores relataram que os US possuem uma sensibilidade de 60-94% e uma especificidade de 66-95 % na detecção de esteatose hepática [52-56]. Alguns trabalhos relacionados com a esteatose atribuem a esta patologia um de três níveis de esteatose possíveis,

dependendo do nível de infiltração de gordura e são eles: leve, moderado e severo. A distinção entre estes três níveis é fundamentada na diferença de ecogenicidades existentes entre parênquima hepático e córtex renal juntamente com perda de definição das paredes do sistema portal presente [57].

III.2 ANÁLISE QUANTITATIVA

A indesejável subjectividade da técnica de US devido à ambiguidade de diagnósticos tem conduzido ao desenvolvimento de novas abordagens. A técnica de ultrassons é conjugada com um conceito mais recente: técnica da caracterização de análise quantitativa de tecido (do inglês: *Quantitative Tissue Characterization Technique –QTCT*). Esta integração de conhecimentos na técnica de US reforça a sua utilização num âmbito clínico potenciando a obtenção de melhores prognósticos nomeadamente uma melhor repetibilidade, precisão e eficiência no diagnóstico[24] [58].

A QTCT consiste na análise do eco proveniente dos tecidos e é através destes são extraídos parâmetros úteis à caracterização do tecido. Estes parâmetros são provenientes de duas fontes distintas: do sinal de Radiofrequência (RF) antes de qualquer tratamento de dados (ex.: parâmetros de atenuação e de retro projecção) ou originárias da textura da imagem após processamento do eco (ex.: histograma e gradiente da imagem) [24]. Os parâmetros extraídos da textura são obtidos de uma certa região de interesse (do inglês *Region of Interest - ROI*) da imagem. Estas ROI consistem em subimagens representativas de pequenas áreas hepáticas que resultam de vários “recortes” efectuados à imagem original. A presença de veias e ductos hepáticos típicos de serem observados numa imagem de US do fígado justificam o uso destas ROIs em detrimento da imagem original [59].

O tratamento de dados efectuado com recurso ao sinal RF tem a vantagem de ser desprovido de qualquer tratamento e portanto de distorções inseridas por este. No entanto, os parâmetros recolhidos através da imagem textural apresentam a vantagem de serem mais simples de implementar tornando este método preferível relativamente à análise RF [60]. A definição da ROI é de extrema importância neste género de análise. Poder-se-á definir um tamanho fixo [60] o que acarreta alguns compromissos como a não garantia de que o tamanho da ROI seja suficiente para cobrir toda a área lesionada e ainda que as ROIs não possuam um número suficiente de pixéis para obter uma boa população estatística. No caso de lesões representadas por áreas pequenas poderá haver uma confusão de classificações por parte do operador que é inevitavelmente propagada na aprendizagem efectuada pelo sistema de classificação automática[60].

A análise quantitativa é portanto auxiliada por sistemas computadorizados que analisam informação procedente de exames clínicos cujo objectivo é colaborar com os especialistas em processos como: caracterização, classificação e segmentação de imagens. Estes sistemas computadorizados quando usados na detecção e caracterização automática de imagens são normalmente denominados como Diagnóstico Assistido por Computador (DAC) ou simplesmente sistemas de diagnóstico (do inglês *Computer Aided Diagnosis*). Deste modo, um sistema DAC corresponde a um conjunto de técnicas de processamento de imagens que são usados num contexto clínico com o objectivo de melhorar a interpretação médica com vista a um diagnóstico mais eficaz. O DAC não pretende substituir por completo a opinião do médico funcionando como ferramenta de auxílio ao processo de decisão. Pretende-se que esta “segunda opinião” seja o mais consistente possível e apresente uma boa repetibilidade. Este auxílio criado pelo sistema DAC passa pela identificação de regiões que indicam a presença de anomalias, algo que é sugerido pela extracção de características das imagens médicas [61].

Um sistema DAC pode ser dividido em duas categorias de acordo com os seus objectivos:

- i) usado para detectar regiões que possuam patologia;
- ii) usado para classificar as imagens baseando-se nas características destas que são inerentes à natureza histológica dos tecidos em causa [61].

A concepção do sistema CAD envolve vários aspectos incluindo a qualidade das imagens digitalizadas, a sequência de passos de processamento e a metodologia de avaliação [61].

Um típico sistema DAC comporta os seguintes passos:

- 1- Pré-processamento da imagem
- 2- Extracção das zonas de interesse
- 3- Cálculo das características
- 4- Aplicação de classificadores
- 5- Análise de desempenho dos classificadores

Até à actualidade uma variedade de sistemas DAC têm sido aplicados para auxiliar os clínicos na detecção e caracterização de várias patologias no âmbito da sonografia (fígado, mama, coração, pulmões e tiróide). No caso específico do fígado, as características mais usadas são relacionadas com medidas texturais através da construção de matrizes que entram em linha de conta com as posições espaciais dos níveis de cinzento como é o caso da matriz co-ocorrência introduzida por Haralick [62]. *Nicolau* foi o primeiro a introduzir medidas de ecogenicidade, eco-textura e superfície do fígado usando imagens de US [63]. Também a análise de Fourier [64] e as medidas da textura de Laws [65] têm sido aplicadas neste contexto. Para além disso o

conceito de fractal desenvolvido por Mandelbrot [66] fornece informação acerca da rugosidade de superfícies naturais.

Edens e seus colaboradores também apresentaram um método capaz de quantificar o conteúdo de gordura presente numa imagem de US através da combinação de medidas extraídas a partir de um sistema DAC. Contudo a complexidade do software envolvido nesta análise torna inviável a sua aplicação em contexto clínico [118].

Outro passo importante para a detecção de esteatose foi dado por *Vehmas e seus colaboradores* através da medida da relação de ecogenicidade entre o fígado e o córtex renal [121]. Mais recentemente, um novo método foi proposto por Webb [116] e Mancini [73] e seus respectivos colaboradores que medem a infiltração da gordura através da computação de um coeficiente Hepatorenal. Contudo os coeficientes hepatorenais de ambos os estudos diferem consideravelmente sendo impossível efectuar uma comparação entre eles. Outro estudo foi concretizado usando fígado de animais com o objectivo de determinar os coeficientes hépatorenais que conduzam a uma classificação directa da esteatose [122]. No entanto, nenhum dos estudos apresentou um método de quantificação uniforme e reprodutível que seja capaz de determinar de forma precisa o conteúdo de gordura.

IV. METODOLOGIA

Este capítulo é iniciado por uma apresentação das características das imagens usadas neste trabalho. Evolui-se, de seguida, para uma descrição da população, nomeadamente, os número envolvidos com a população estudada. Este capítulo é terminado com uma explicação da metodologia seguida para avaliar a presença de esteatose. Esta conclusão é estabelecida por três modelos de análise distintos, sejam eles: a análise do padrão do parênquima hepático, a análise das diferenças de ecogenicidades entre parênquima hepático e córtex renal e a análise da atenuação do parênquima hepático ao longo da profundidade.

IV.1 CARACTERÍSTICAS DAS IMAGENS

Para o presente trabalho foram recolhidas imagens ecográficas nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) usando um aparelho de ultrassons da marca GE (modelo Logic E9) e uma sonda convexa com uma frequência de 4 MHz.

Todos os exames abdominais foram executados por técnicos certificados. As imagens armazenadas no disco rígido do computador acoplado ao ecógrafo foram posteriormente enviadas para um computador exterior, convertidas em formato JPEG e analisadas com software MATLAB® 7.12.0 (R2011a). O uso destas imagens para fins de investigação, foi concedido por escrito pelos doentes avaliados. Todas as imagens foram adquiridas com uma resolução de 8 bits (256 níveis de cinzentos) e com uma resolução de 720 x 960 pixéis.

IV.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram adquiridos dois conjuntos distintos de imagens pertencentes a indivíduos independentes. Do primeiro conjunto fazem parte 120 indivíduos cujas imagens sofreram ajustes de parâmetros, tais como ganho global, ganho em profundidade e profundidade para que fosse conseguido o melhor *backscattering* possível.

Apesar das variações intra e inter observador a caracterização destas imagens (condição normal ou esteatótica) foi efectuada por dois técnicos experientes que funcionou, neste trabalho, como informação de referência. Dos 120 indivíduos analisados 52 foram classificados como esteatóticos e os restantes 68 como normais.

No segundo conjunto de imagens foram ajustados os parâmetros TGC, ganho global (=60) e profundidade (=10). Para além disso, foram adquiridas duas imagens de cada paciente cujas posições anatómicas foram mantidas ao longo de toda a aquisição. A primeira imagem permite a análise do coeficiente hepatorenal e é obtida segundo um plano de corte sagital numa posição lateral. A segunda imagem usada na análise do coeficiente de atenuação e análise textural foi adquirida no plano intercostal direito numa posição supina. Deste novo conjunto um total de 42 indivíduos foi analisado dos quais 22 foram classificados como sendo esteatóticos e 20 como sendo normais.

IV.3 PROCESSOS DE ANÁLISE DA ESTEATOSE

Na área médica de forma a garantir um menor tempo de processamento não abdicando da fiabilidade e precisão de resultados, é comum recorrer à prática da extracção de uma ou várias

regiões da imagem original denominadas por ROIs. Diferentes ROIs foram extraídas para cada um dos modelos de avaliação com o objectivo de determinar a presença ou ausência de esteatose. Os modelos implementados permitiram uma:

- 1- análise do padrão textural do parênquima hepático;
- 2- análise das diferenças de ecogenicidade entre fígado e córtex renal;
- 3- análise da atenuação do sinal de US ao longo do parênquima hepático (em profundidade).

Para o primeiro modelo, onde foi garantida uma caracterização textural, foram extraídas da imagem original, por inspecção visual, 4 ROIs não sobrepostas do parênquima hepático (Figura 5b). Foram evitadas zonas hepáticas com veias sanguíneas e ductos biliares, artefactos causados pela presença de estruturas ósseas ou outras regiões focais hipo/híper-reflectivas. Para além disso, o tamanho das ROIs extraídas - 50×50 (2500 pixéis) foi mantido ao longo deste processo de análise para que não fosse comprometida a fiabilidade de resultados [24].

A análise textural foi realizada através do desenvolvimento de um sistema DAC composto por 3 módulos distintos: extracção/cálculo de características, selecção de características e classificação.

Características baseadas na estatística de primeira ordem (EPO) [60], segunda ordem [62] [67], fractais[68], filtros de Gabor [69] e Energia Textural de Laws [70] foram estimadas pelo sistema DAC construído. As características estimadas foram introduzidas num *vector característico* que é único para cada ROI estudada. Sobre este vector é aplicado uma normalização de forma a evitar a dominância de certas características em relação a outras e dificuldades numéricas no cálculo. Esta normalização limita a escala de variação entre -1 e +1 e é aplicada ao *vector característico* imediatamente antes da sua entrada nos classificadores [71].

A selecção de características foi conseguida pela aplicação do algoritmo de *regressão stepwise*. [72] Os classificadores aplicados foram baseados em: Redes Neurais Artificiais, Máquina de Vector Suporte, k-vizinhos-mais-próximos, Teorema de *Bayes* e árvore de decisão. Os classificadores usados operam numa abordagem de classificação binária cujas classes correspondem às condições de fígado normal e patológico.

Para validação do sistema DAC efectuou-se um particionamento às imagens formando dois conjuntos distintos: conjunto de treino e de teste. Os algoritmos de particionamento tiveram em conta o número de indivíduos analisados. No primeiro conjunto de dados, foi aplicado o algoritmo de *hold out* que efectua um simples particionamento nas ROIs consideradas cuja percentagem de partição foi de 70% para as ROIs usadas no treino e as restantes 30% usadas no teste. Este algoritmo foi aplicado no primeiro conjunto de imagens dado o considerável número de ROIs presentes, no total de 480. No caso do segundo conjunto de dados, o número de ROIs

foi reduzido para 168 pelo que o algoritmo de partição usado foi o *k-fold cross validation* cujo *k* escolhido foi igual a 10. O desempenho geral do sistema DAC foi avaliado pelo estudo de parâmetros típicos deste tipo de abordagem, como são: a área por debaixo da Curva (do inglês *Area Under Curve- AUC*), precisão, sensibilidade e especificidade.

O segundo modelo de avaliação teve por objectivo a identificação da presença/ausência de esteatose usando a diferença de ecogenicidade entre parênquima hepático e córtex renal. Para tal extraíram-se duas ROIs distintas, uma no parênquima hepático e outra no córtex renal. Ambas as ROIs foram adquiridas à mesma profundidade e no centro da imagem (Figura 5a) evitando a interferência causada pela atenuação da onda de US com a profundidade e a distorção que a mesma sofre nas margens da imagem [73, 74]. Contrariamente à análise textural, para o estudo da ecogenicidade do córtex renal foram adaptadas as dimensões das ROIs de 30×30 (900 pixéis) devido à espessura desta estrutura (Figura 1a). À semelhança do que acontecia nas ROIs representativas de parênquima hepático também aqui foram evitadas determinadas zonas como o seio e medula renal e as veias de grande calibre. O coeficiente hepatorenal (CH) foi posteriormente calculado pelo quociente das médias dos níveis de cinzento da ROI do fígado com a média dos níveis de cinzento da ROI pertencente ao rim.

O terceiro modelo de avaliação consistiu na análise da atenuação da onda de US ao longo do parênquima hepático. Para isso, foram extraídas 2 ROIs de cada um dos indivíduos da parte proximal e distal do fígado (Figura 5b). As características destas ROIs foram as mesmas que as extraídas na análise textural diferindo apenas na localização. O coeficiente de atenuação (CA) foi dado pelo quociente do valor médio da ROI proximal (junto ao transdutor do ecógrafo) com o valor médio da ROI distal (o mais afastado do transdutor do ecógrafo).

Os limites dos coeficientes de atenuação e hepatorenal que estabelecem a separação entre classes foram alcançados através da criação de uma curva ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*). De cada curva ROC extraiu-se o ponto que apresenta melhores valores de sensibilidade e especificidade denominado por *ponto de corte*.

A eficácia de predição destes dois coeficientes (atenuação e hepatorenal) foi analisada com recurso à Área por debaixo da curva ROC (AUC) e os coeficientes de correlação de Spearman. Maiores valores de correlação e de AUC exprimem uma maior capacidade preditiva do método. A diferença entre as médias de ambos os coeficientes foi analisada com recurso ao nível de significância (*valor p*) fornecido pelo teste estatístico de Mann-Whitney.

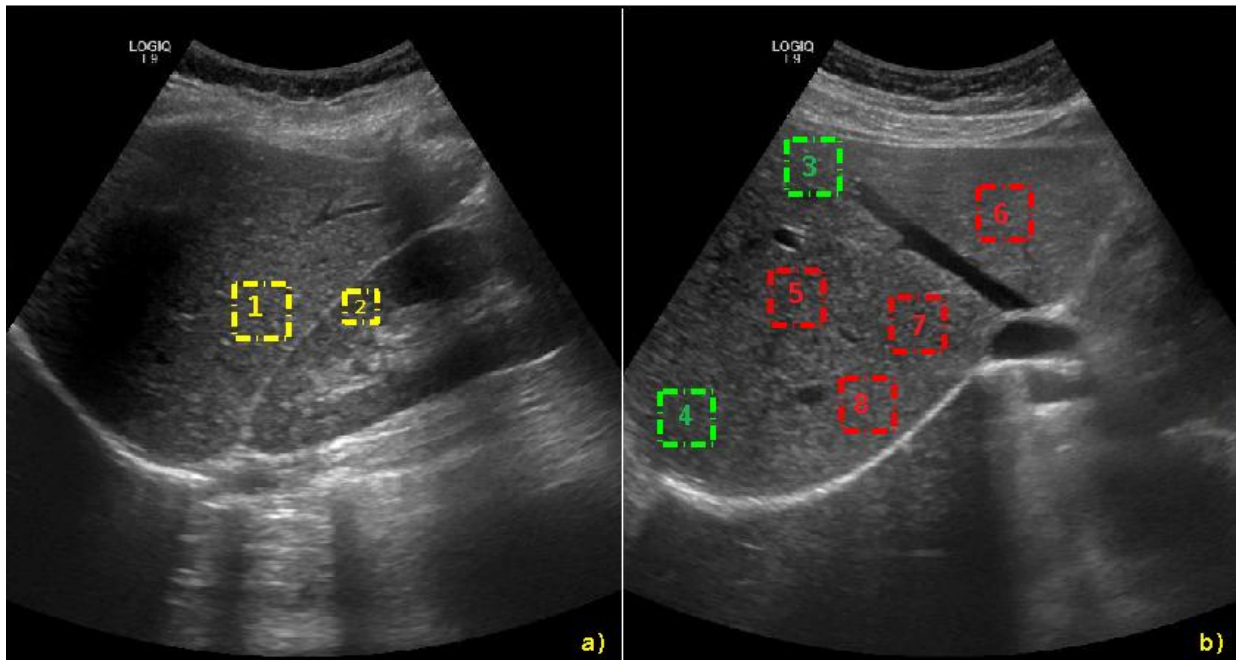


Figura 5- Fígado normal visto de um plano de corte sagital (a) e de um plano intercostal direito (b) onde estão representadas as ROIs extraídas para o cálculo do CH (N.º 1 e 2), do CA (N.º 3 e 4) e da análise textural (N.º 5,6,7 e 8).

Todas estas três vertentes de análise (avaliação da textura, diferença de ecogenicidade e atenuação) constituem avaliações independentes da presença ou ausência de esteatose. A metodologia seguida neste trabalho é representada no esquema da Figura 6.

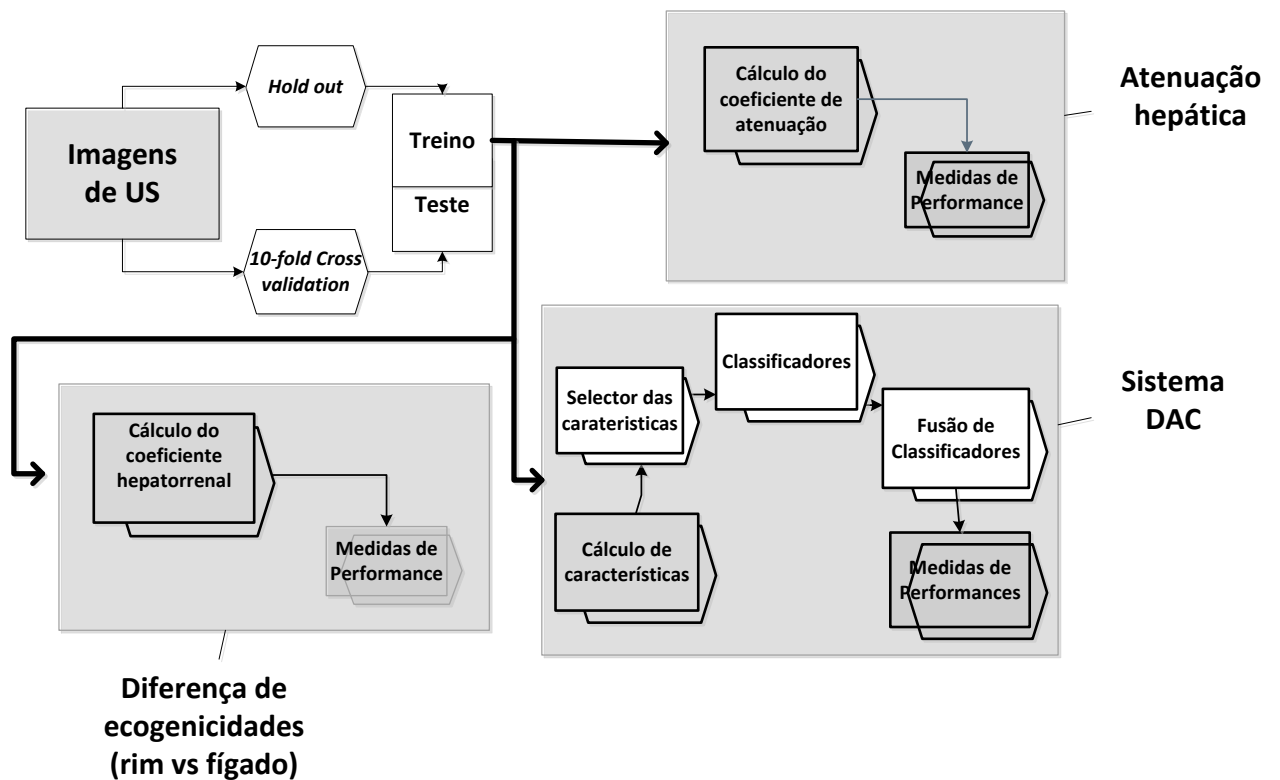


Figura 6 – Metodologia de classificação

V. DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS DE ANÁLISE

Neste capítulo serão descritos de forma detalhada os três modelos desenvolvidos para a avaliação da presença de esteatose. A descrição tem início no sistema Diagnóstico Auxiliado por Computador (DAC) onde são apresentadas as fórmulas matemáticas usadas para estimar as características. Segue-se para algumas definições dos classificadores e o modo como operam. Para além disso, são também apresentadas algumas estratégias para melhorar a detecção da esteatose efectuada pelo sistema DAC. No segundo tópico serão expostos os conceitos que sustentam o segundo modelo de avaliação da esteatose, o que analisa a diferença de ecogenicidade entre parênquima hepático e córtex renal. Este capítulo é finalizado com a descrição do terceiro modelo de avaliação da esteatose, cujo objectivo insere-se no estudo da atenuação do feixe acústico ao longo do parênquima hepático.

V.1 ANÁLISE TEXTURAL

Uma análise profunda de imagens adquiridas por US é útil aos profissionais de saúde na tomada de decisões relativamente à existência e à evolução de uma determinada patologia. Este processo decisivo está directamente relacionado com a procura de sinais típicos de uma condição saudável ou patológica. Neste âmbito surge a avaliação da textura, procedimento típico em imagens ecográficas [13, 24, 75]. A textura refere-se ao arranjo espacial dos pixéis na imagem que são vistos como alterações de intensidade de padrões ou dos níveis de cinzento no caso particular de imagens ecográficas [76][75][75][75] [74][72].

Esta caracterização poderá ser influenciada pelo ruído *speckle* pelo que por vezes se procede a um pré-processamento das imagens [77]. O estudo textural é usado, por exemplo, na caracterização e diagnóstico de algumas patologias como é o caso da esteatose assim como na identificação de tecidos e órgãos. Constitui, portanto, uma fonte de informação importante, razão pela qual é explorada neste trabalho.

O estudo textural executado neste trabalho faz uso de fórmulas computacionais aplicadas à imagem digital caracterizada por uma matriz cujos elementos, pixéis, são representados por um nível de cinzento que varia de 0 a 256. Esta análise textural é portanto mais complexa que a análise textural efectuada por clínicos especialistas. A textura é assim descrita por uma série de características, representada por escalares, que traduzem propriedades das imagens sendo estas incorporadas num vector- *vector característico*.

Posteriormente, este estudo textural integra num sistema de Diagnóstico Assistido por Computador (DAC) cujo objectivo consiste na descoberta de relações entre as texturas de cada classe úteis para uma eficaz classificação [24].

V.1.1 Extração de características

De acordo com Zhang e Tieniu [79] os métodos estatísticos podem ser classificados em três grupos: Estatística de primeira ordem, segunda ordem ou de ordem superior. Os de primeira ordem estudam propriedades relacionadas com valor individual de cada pixel ignorando as relações espaciais entre eles. Os de segunda e ordem superior já consideram as relações existentes entre dois ou mais pixéis da imagem, respectivamente.

V.1.1.1 Estatística de primeira ordem

A forma mais intuitiva de caracterizar uma imagem é através das suas propriedades estatísticas baseadas numa estatística de primeira ordem (EPO). O baixo custo computacional associado a este tipo de características torna o seu estudo extremamente relevante. É neste âmbito que são definidas propriedades estatísticas como: média, variância, desvio padrão, obliquidade, curtose,

mediana, intervalo de variação, moda, energia e entropia. Todas estas características são representadas por escalares que quando conjugados caracterizam uma determinada ROI, i.e, cada ROI será representada por um vector cujos elementos integrantes corresponderão ao escalar obtido em cada uma das características.

1. Média- Esta característica representa o nível médio dos níveis de cinzento que é relacionado com o brilho e ecogenicidade da imagem. A fórmula que calcula este nível médio, g_{media} , é representada por [60]:

$$g_{media} = \left(\frac{1}{N}\right) \sum_{(i,j) \in R} g(i,j)$$

em que:

- N corresponde ao número total de pixéis da imagem
- $g(i,j)$ corresponde ao nível de cinzento do pixel da imagem na posição (i,j) em que i correspondente ao número de linhas e j ao número de colunas
- R corresponde à ROI considerada

2. Variância- Representa a distância dos níveis de cinzento ao valor médio dado pela seguinte expressão [60]:

$$V_g = \left(\frac{1}{N}\right) \sum_{(i,j) \in R} (g(i,j) - g_{media})^2$$

3. Desvio padrão- Esta grandeza descreve o quão similar são as intensidades dentro da região considerada. A fórmula que calcula o desvio padrão dos níveis de cinzento é representada por [60]:

$$s = \left(\left(\frac{1}{N}\right) \sum_{(i,j) \in R} (g(i,j) - g_{media})^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

4. Obliquidade – Este parâmetro descreve o quão simétrica é a distribuição das intensidades à volta do valor médio. A sua fórmula de cálculo é representada por [60]:

$$s = \frac{\left(\frac{1}{N}\right) \sum_{(i,j) \in R} (g(i,j) - g_{media})^3}{\left(\sqrt{\sum_{(i,j) \in R} g(i,j)^2 - g_{media}^2}\right)^3}$$

em que:

- s corresponde à concentração dos níveis cinzentos em relação ao valor médio, sendo que valores negativos representam uma concentração à esquerda da

média e positivos á direita. Valores nulos representam assim uma simetria dos valores em relação à média.

5. Curtose- mede a declividade da distribuição dos níveis de cinzentos. Valores elevados de curtose indicam que a representação gráfica do histograma tem tendência a apresentar um pico perto da média e caudas longas. Baixos valores de curtose associam-se com topos planos próximos da média. A fórmula que calcula o grau de achatamento da distribuição dos níveis de cinzentos é representada por [60]:

$$C = \frac{\left(\frac{1}{N}\right) \sum_{(i,j) \in R} (g(i,j) - g_{media})^4}{\left(\sqrt{\sum_{(i,j) \in R} g(i,j)^2 - g_{media}^2}\right)^4}$$

6. Mediana- Corresponde ao valor que se encontra no ponto médio da escala de variação dos níveis de cinzento dos pixéis da imagem
7. Intervalo de variação- Corresponde à diferença entre o valor máximo e mínimo dos níveis de cinzento de uma imagem

Outro dos conceitos que é definido à custa da caracterização individual dos níveis de cinzento de cada imagem é o histograma. O histograma corresponde a uma representação gráfica da distribuição dos níveis de cinzentos de uma imagem. Esta distribuição ou densidade de probabilidade $p(i)$ que discrimina o número total de pixéis por cada nível de cinzento da imagem é estimada pela seguinte equação:

$$p(i) = \frac{h(i)}{N}, i = 0, 1, \dots, G - 1$$

em que:

- $h(i)$ corresponde ao número total de ocorrências do nível de cinzentos i ;
- N corresponde ao número total de pixéis da imagem
- G corresponde ao último nível cinzento

Recorrendo ao histograma podem também ser extraídas características da imagem que possuem mais uma vez a particularidade de serem computacionalmente de baixo custo, como são: a energia e a entropia.

8. Energia- Tem por objectivo medir a presença de valores de intensidade dos pixéis que são elevadas e é dada pela fórmula: [60].

$$E = \sum_{i=0}^{G-1} [p(i)^2]$$

9. Entropia- Mede a aleatoriedade da imagem e é representada pela expressão

$$H = - \sum_{i=0}^{G-1} p(i) \log_2[p(i)]$$

10. Moda- Corresponde ao nível de cinzentos que ocorre mais frequentemente na imagem

V.1.1.2 Estatística de segunda ordem

V.1.1.2.1 Matriz co-ocorrência

As características estatísticas baseadas nos métodos até agora expostos não são capazes de descrever a distribuição espacial relativa entre pixéis, e por isso, recorrem-se a métodos capazes de fornecer este tipo de informação. É neste âmbito que são definidos novas características baseadas na matriz co-ocorrência (do inglês *Grey Level Cooccurrence Matrix- GLCM*). A construção desta matriz envolve uma análise espacial entre dois pixéis da imagem, sendo por isso denominados métodos de segunda ordem.

A matriz co-ocorrência de uma imagem foi criada em 1973 por Haralick [62] e juntamente com esta formulou 14 características quantitativas usadas para caracterizar a textura das imagens. O elemento $C_d^\theta(i, j)$ de uma matriz co-ocorrência corresponde à probabilidade de serem encontrados pixéis na imagem com os níveis de cinzento j e i distanciados por d segundo a direcção θ .

Por exemplo, elemento $C_1^0(13,32)$ contém, deste modo, a probabilidade de ocorrerem dois pixéis de intensidade 13 e 32 distanciados por 1 pixel ($d = 1$), ou seja, que se encontrem lado a lado numa direcção horizontal ($\theta=0$). Consequentemente, a diagonal da matriz co-ocorrência contém a probabilidade de ocorrerem dois pixéis vizinhos (dependente do valor de d seleccionado) de igual intensidade.

A título exemplificativo é representado na Figura 7 uma imagem de dimensão 4×4 com a intensidade a variar de 0 a 3. A GLCM generalizada da imagem é mostrada na Figura 8 em que $\#(i, j)$ representa o número de vezes que a intensidade i é vizinha de j de acordo com a distância, d definida [80].

0	0	1	1
0	0	1	1
0	2	2	2
2	2	3	3

Figura 7- Imagem de teste

Nível de cinzento	0	1	2	3
0	# (0, 0)	# (0, 1)	# (0, 2)	# (0, 3)
1	# (1, 0)	# (1, 1)	# (1, 2)	# (1, 3)
2	# (2, 0)	# (2, 1)	# (2, 2)	# (2, 3)
3	# (3, 0)	# (3, 1)	# (3, 2)	# (3, 3)

Figura 8- GLCM generalizada

Os quatro ângulos comuns na construção da GLCM são o de 0° , 45° , 90° e 135° e estão definidos nas Figuras 9, 10, 11 e 12 onde foi adoptada a distância $d=1$. O autor de [62] sugeriu, no entanto, usar a média das GLCM nas 4 direcções garantindo, deste modo, uma independência rotacional das características. Para além das distâncias e ângulos de orientação poderão também ser estimadas duas formas de GLCM:

- simétrica, em que os pares de pixéis separados por d e $-d$ entram para a determinação da GLCM
- não simétrica, em que apenas os pares separados por d são contabilizados.

4	2	1	0
2	4	0	0
1	0	6	1
0	0	1	2

Figura 9- GLCM para $d=1$ e $\theta=0^\circ$

4	1	0	0
1	2	2	0
0	2	4	1
0	0	1	0

Figura 10- GLCM para $d=1$ e $\theta=45^\circ$

6	0	2	0
0	4	2	0
2	2	2	2
0	0	2	0

Figura 11- GLCM para $d=1$ e $\theta=90^\circ$

2	1	3	0
1	2	1	0
3	1	0	2
0	0	2	0

Figura 12- GLCM para $d=1$ e $\theta=135^\circ$

A dimensão da GLCM pode ser manipulada através do nível de quantificação que corresponde ao número total de níveis de cinzentos usados na determinação da GLCM. Um maior número de níveis cinzentos está associado a uma maior precisão na informação textural fornecida sendo, no entanto, penalizado no tempo de processamento computacional.

A determinação das características texturais é conseguida pela aplicação de determinadas fórmulas matemáticas a cada GLCM estimada resultando em escalares que caracterizam uma ROI. Estes parâmetros extraídos da GLCM descrevem a frequência com que determinados níveis de cinzentos se relacionam espacialmente com outro nível de cinzento. Algumas destas características estão relacionadas com conceitos estatísticos de primeira ordem, como é por exemplo o contraste que representa a taxa de repetição de um par de pixéis. De seguida serão abordadas as características que podem ser extraídas da definição da GLCM [80-82].

1.Energia - É também denominado por uniformidade ou segundo momento angular. Calcula a uniformidade textural, ou seja, a repetição de um par de pixéis. Valores altos de energia ocorrem quando existe uma distribuição uniforme ou periódica dos níveis de cinzentos sendo o seu valor igual a 1. A expressão que calcula a energia é idêntica à apresentada na secção anterior (V.1.1.1 Estatística de primeira ordem).

2.Entropia - Mede a desordem dos elementos da matriz co-ocorrência. A entropia atinge o seu máximo quando os elementos da GLCM são iguais e é mínima quando os elementos são todos diferentes. A expressão que calcula a entropia é idêntica à apresentada na secção anterior (V.1.1.1 Estatística de primeira ordem).

3.Contraste - Mede o contraste de intensidades existentes entre um pixel e a sua vizinhança numa imagem. Este parâmetro representa assim quantidade de variações locais presentes na imagem em que um valor 0 é obtido numa imagem cujos níveis de cinzentos são constantes e

um valor máximo é obtido quando a imagem possui intensidades aleatórias e há uma diferença elevada entre as intensidade de um pixel e a sua vizinhança . É calculada por:

$$Contraste = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 g_{ij}$$

→ $g(i, j)$ corresponde ao nível cinzento do pixel da imagem na posição (i, j) com i correspondente ao número de linhas e j ao número de colunas

4.Variância- Mede a heterogeneidade e está fortemente correlacionada com a característica de primeira ordem, o desvio padrão. A variância aumenta quando os níveis de cinzento diferem da média.

$$Variância = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)^2 g_{ij}$$

em que μ representa a média de g_{ij}

5.Homogeneidade- Também denominada por momento de diferença inversa. Mede a homogeneidade da imagem. Valores elevados de homogeneidade ocorrem quando há pequenas diferenças nos níveis de cinzento de pares de pixéis. O seu valor máximo ocorre quando todos os pixéis apresentam o mesmo nível de cinzento.

$$Homogeneidade = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{1}{1 + (i - j)^2} g_{ij}$$

6.Correlação- Mede as dependências lineares dos níveis de cinzento na imagem.

$$Correlação = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (ij)g_{ij} - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$$

em que

- μ_x, μ_y, σ_x e σ_y são a média e desvios padrão de g_x e g_y cujo $g_x = \sum_j g_{ij}$ e $g_y = \sum_i g_{ij}$

As restantes características são secundárias e derivam das descritas anteriormente

7.Média da soma

$$média da soma (sa) = \sum_{i=2}^{2 N_g} i g_{x+y} (i)$$

8. Entropia da soma

$$\text{entropia soma} = - \sum_{i=2}^{2 N_g} g_{x+y}(i) \log\{g_{x+y}(i)\}$$

9. Variância da soma

$$\text{variância da soma} = - \sum_{i=2}^{2 N_g} (i - sa)^2 g_{x+y}$$

10. Variância da diferença

$$\text{variância da diferença} = - \sum_{i=2}^{2 N_g} (i - sa)^2 g_{x-y}$$

11. Entropia da diferença

$$\text{Entropia da diferença} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} g_{x-y}(i) \log\{g_{x-y}(i)\}$$

12. Informação de medidas de correlação (2)

$$\text{Medida de informação correlacional 1 (MIC1)} = \frac{HXY - HXY1}{\max\{HX, HY\}}$$

$$\text{Medida de informação correlacional 2 (MIC2)} = \sqrt{(1 - \exp[-2.0(HXY2 - HXY)])}$$

em que :

$$HXY = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} g_{ij} \log_2 g_{ij} \text{ cujas } HX \text{ e } HY \text{ são as entropias de } g_x \text{ e } g_y$$

$$HXY1 = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} g_{ij} \log_2 \{g_x(i)g_y(j)\}$$

$$HXY2 = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} g_x(i)g_y(j) \log_2 \{g_x(i)g_y(j)\}$$

Com o objectivo de captar o maior número possível de informação textural podem ser construídas várias GLCM fazendo variar a distâncias ($d=1, d=2, d=3, \dots$), as orientações ($\theta=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$) e número de quantificação. No entanto, é preciso ter em conta que nem sempre uma maior quantidade de características traduz melhor qualidade.

Neste trabalho foram construídas nove GLCM com os ângulos entre pixéis de $0^\circ, 45^\circ$ e 90° para distâncias de 1,2 e 3. Para garantir um menor tempo computacional o número de níveis de cinzento foi ajustado em 32 níveis o que forçou a ROI original a uma quantização uma vez que a ROI inicial comportava 256 níveis de cinzentos. Assim de cada matriz GLCM foram extraídas 22 características perfazendo um total de 198 características (22 GLCM características \times 9 diferentes GLCM).

V.1.1.3 Estatística de ordem superior

V.1.1.3.1 Grey Level Run Length (GLRLM)

Esta matriz fornece informações acerca da regularidade e periodicidade dos pixels relacionados com a sua vizinhança. Cada elemento da matriz GLRLM, $p(i, j | \theta)$, contém o número total de “Run lengths” consecutivos com tamanho j de nível cinzento i numa direcção θ . O termo “run” refere-se ao número total de pixels consecutivos que têm o mesmo nível cinzento e se encontram na mesma direcção. Assim uma imagem com n_r pixels será definida por uma GLRLM com o tamanho $M \times N$ em que M corresponde ao número total de níveis cinzentos e N ao número máximo possível do comprimento da “corrida”.

À semelhança do que ocorre com a GLCM poderá efectuar-se uma quantização da imagem para evitar tempos de processamentos desnecessários. Segundo alguns estudos para uma imagem de 8 bits uma quantização em 16 níveis de cinzento é suficiente para garantir uma boa discriminação da textura, e por isso, esta foi a quantização adoptada neste trabalho [83].

Também é possível estimar várias GLRLM pela atribuição de diferentes direcções ($\theta=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$) que correspondem à orientação do segmento de recta formado pelos pixels.

A título exemplificativo é representado na Figura 13 uma imagem de dimensão 6×6 com a intensidade a variar de 1 a 3. A GLRLM generalizada da imagem é mostrada na Figura 14 [67] [84, 85]

1	1	2	2	1	1
3	3	1	1	2	2
1	1	2	3	1	1
3	1	2	2	1	1
1	1	3	2	2	2
2	3	1	1	2	2

Figura 13- Imagem com níveis de cinzento

j	1	2	3	4	5	6	$(i \theta)$
i							
1	1	8	0	0	0	0	9
2	2	4	1	0	0	0	7
3	5	1	0	0	0	0	5
$(j \theta)$	7	13	1	0	0	0	T=21

Figura 14- GLRLM da Imagem apresentada na Figura 13 para direcção $\theta=0^\circ$

De acordo com [85] onze novas características texturais são obtidos da definição de GLRLM (Tabela 1).

Tabela 1- Características extraídas usando a GLRLM

Descritor	Fórmula matemática
<i>Short Run Emphasis –SRE</i>	$SRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j)}{j^2}$
<i>Long Runs Emphasis- LRE</i>	$LRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N p(i,j) * j^2$
<i>Gray Level Non-Uniformity – GLNU</i>	$GLNU = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \left(\sum_{j=1}^N p(i,j) \right)^2$
<i>Run Length Non- Uniformity – RLNU</i>	$RLNU = \frac{1}{n_r} \sum_{j=1}^N \left(\sum_{i=1}^M p(i,j) \right)^2$
<i>Run Percentage- RP</i>	$RP = \frac{n_r}{M * N}$
<i>Low Gray Level Run Emphasis – LGRE</i>	$LGRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j)}{i^2}$
<i>High Gray Level runs emphasis – HGRE</i>	$HGRE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N p(i,j) * i^2$
<i>Short Run Low Gray-Level Emphasis –SRLGE</i>	$SRLGE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j)}{i^2 * j^2}$
<i>Short Run High Gray-Level Emphasis- SRHGE</i>	$SRLHE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j) * i^2}{j^2}$
<i>Long Run Low Gray-Level Emphasis- LRLGE</i>	$LRLGE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{p(i,j) * j^2}{i^2}$
<i>Long Run High Gray-Level Emphasis- LRHGE</i>	$LRLGHE = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N p(i,j) * i^2 * j^2$

V.1.1.3.2 Características baseadas no processamento de sinal

A definição do filtro Gabor foi criada por Dennis Gabor em 1946 [69] e tem sido largamente utilizado pois constitui uma boa ferramenta de análise textural de imagens capaz de actuar tanto no domínio espacial como espectral.

Um filtro de Gabor 2-D corresponde a uma função Gaussiana 2-D modulada por sinusóides complexas. Nos filtros de Gabor é permitido o ajuste de parâmetros que funcionam como detectores da orientação e escala de uma imagem. Destes parâmetros fazem parte: a frequência, orientação, excentricidade e simetria resultando estas combinações em conjuntos de filtros Gabor úteis na caracterização textural de imagens. A expressão que descreve um filtro é representada por [86]:

$$g_{\lambda,\theta,\varphi}(x,y) = e^{-\left(\frac{(x')^2 + \gamma^2 y'^2}{2\sigma^2}\right)} \cos\left(2\pi \frac{x'}{\lambda} + \varphi\right)$$

em que

- $x' = x \cos \theta + y \sin \theta$
- $y' = -x \sin \theta + y \cos \theta$
- γ representa uma constante denominada por relação de aspecto espacial (do inglês *spatial aspect ratio*)
- σ representa o desvio padrão do factor Gaussiano
- λ representa o comprimento de onda do factor co-seno, valor expresso em número de pixéis
- θ representa o ângulo de orientação cujo $\theta \in [0, \pi)$
- φ representa o deslocamento de fase cujo $\varphi \in [-\pi, \pi)$

Os valores de cada parâmetro adoptados neste trabalho serão descritos de seguida. Para o comprimento de onda, o valor deverá ser inferior a 10 para que não haja efeitos indesejáveis nas fronteiras da imagem e por isso, o valor atribuído foi $\lambda=9$ [87].

Uma descrição rigorosa da textura envolve um número elevado de frequências espaciais o que seria impraticável devido aos custos de processamento computacional que as mesmas exigiriam. Por isso foram adoptadas apenas 8 orientações distintas o que de acordo com os autores de [88] está associado a bons valores de desempenho de classificação. Os valores de orientação adoptados foram assim de um ângulo de 0° até 175° com intervalos de 25° . O deslocamento de fase, φ , determina a simetria do filtro $g_{\lambda,\theta,\varphi}(x,y)$ que foi considerado ser simétrico e portanto, neste trabalho $\varphi = 0$ [87]. A constante de γ foi fixada em 0.5 [87]. O último parâmetro ajustado foi a largura de banda (b) que está relacionado com o quociente σ/λ sendo 1 o valor adoptado para esta b [87].

A análise da textura é posteriormente efectuada a partir da imagem filtrada de Gabor que resulta de uma convolução da imagem com o filtro de Gabor, $g_{\lambda,\theta,\varphi}(x,y)$.

Usam-se posteriormente estatísticas conhecidas para uma extracção quantitativas das características [89]. Neste trabalho foram adoptadas os parâmetros: média, variância, entropia e obliquidade, já descritos numa secção anterior (V.1.1.1.Estatística de primeira ordem).

V.1.1.3.3 Características baseadas na Energia Textural de Law's

As propriedades texturais foram também exploradas segundo a vertente das Medidas de Energia Textural de Laws (do inglês *Laws' Texture Energy Measures-TEM*). Este conceito foi proposto por Laws em 1980 [70]. O objectivo das TEM consiste na classificação de cada pixel da imagem recorrendo a uma transformação deste num plano de energia textural.

Esta transformação é rápida e assenta numa convolução e numa simples janela móvel que é aplicada à imagem. Inicialmente definem-se 5 filtros unidimensionais que são denominados por kernels, cada um realçando aspectos diferentes da imagem identificados como: a média dos níveis cinzentos (L_5), as fronteiras (E_5), os pontos (S_5), as ondulações (*ripples*) (R_5), e ondas (*waves*) (W_5), representado na Tabela 2 [90].

Tabela 2- Lista das máscaras de Laws de 5×5 (kernel 2-D)

Designação	Função	kernel
L_5	Executa uma média local	[1 2 4 2 1]
E_5	Funciona como detector de fronteiras	[-1 - 2 0 2 1]
S_5	Funciona como detector de pontos	[-1 0 2 0 - 1]
R_5	Funciona como detector de ondulação	[-1 2 0 - 2 1]
W_5	Realça as ondas da imagem	[1 - 4 6 - 4 1]

A mútua convolução destes 5 vectores origina 25 máscaras de tamanho de 5×5 (Tabela 3) que são posteriormente aplicados à imagem. A convolução é feita sempre entre um dos kernels na vertical (forma transposta) com outro kernel (ou com ele próprio) na horizontal. Por exemplo, a máscara $L_5 E_5$ é determinada pela convolução do kernel L_5 na vertical com o kernel E_5 na horizontal, i.e., $L_5 E_5 = L_5^T \times E_5$.

Tabela 3- Máscaras de Laws 5×5 possíveis

$L_5 L_5$	$E_5 L_5$	$S_5 L_5$	$W_5 L_5$	$R_5 L_5$
$L_5 E_5$	$E_5 E_5$	$S_5 E_5$	$W_5 E_5$	$R_5 E_5$
$L_5 S_5$	$E_5 S_5$	$S_5 S_5$	$W_5 S_5$	$R_5 S_5$
$L_5 W_5$	$E_5 W_5$	$S_5 W_5$	$W_5 W_5$	$R_5 W_5$
$L_5 R_5$	$E_5 R_5$	$S_5 R_5$	$W_5 R_5$	$R_5 R_5$

Contudo, neste trabalho foram apenas aplicadas 14 máscaras a cada imagem invés das 25 possíveis [81]. Esta decisão deveu-se ao facto de neste trabalho não ser importante a direccionalidade da textura da imagem, assim características similares foram combinadas resultando em características rotacionalmente invariantes. Por exemplo, a convolução de L_5 com E_5 que resultou na máscara $L_5 E_5$ (sensível às fronteiras verticais) foi adicionada com a máscara de $E_5 L_5$ (sensível às fronteiras horizontais) o que tornou o resultado rotacionalmente invariante (sensível apenas às fronteiras). No final, as máscaras consideradas para este trabalho foram: $E_5 L_5$, $S_5 L_5$, $W_5 L_5$, $R_5 L_5$, $S_5 E_5$, $W_5 E_5$, $R_5 E_5$, $W_5 S_5$, $R_5 S_5$, $R_5 W_5$, $E_5 E_5$, $S_5 S_5$, $W_5 W_5$ e $R_5 R_5$ [90].

Posteriormente é executada uma convolução de cada uma destas máscaras com cada ROI através de um método de janela móvel. Ao resultante desta convolução são aplicadas fórmulas matemáticas do qual se obtêm as características texturais que integram o *vector característico*. Neste trabalho, foram extraídos os parâmetros de média, desvio padrão, curtose, obliquidade e intervalo de variação cujas expressões foram já definidas no tópico anterior (V.1.1.1.Estatística de primeira ordem). Assim, foram estimadas 70 características de cada uma das ROIs baseadas na energia textural de Laws (14 máscaras × 5 características).

V.1.1.3.4 Fractais

O termo mais intuitivo para descrever um fractal assenta na definição de auto-similaridade de um objecto. Isto significa que num fractal há uma determinada forma que se repete em escalas arbitrariamente infinitesimais gerando uma complexidade estrutural [91]. A análise fractal foi introduzida por Mandelbrot [66] em 1977 e desde então tem-se presenciado um crescimento desta técnica nomeadamente em áreas de processamento de imagem e reconhecimento de padrões.

A medida quantitativa que sustenta a complexidade e irregularidade de repetição da forma corresponde à dimensão fractal (DF). A análise da DF determina a quantidade de “espaços” existentes entre as dimensões arbitrarias de m e $m+1$ sendo uma medida quantitativa totalmente independente da escala [92]. No caso concreto da análise da DF de uma imagem a maior

dimensão fractal relaciona-se com uma maior irregularidade e complexidade da imagem assim como a existência de uma elevada quantidade de espaços preenchidos.

A escala da DF varia numa de 0 a 2, cujo 0 corresponde a um ponto, 1 a uma curva suave e 2 a um rectângulo preenchido [93].

Existem vários métodos no cálculo da DF e em todos eles há um esforço para solucionar dois problemas básicos: (1) precisão do cálculo da DF (2) quantidade de informação necessária para o cálculo da DF. O método mais simples e um dos mais usados para definir a DF é o método de contagem da caixa (*box counting dimension*) [92].

Neste método há inicialmente uma partição do objecto em quadrículas de igual tamanho. Procede-se a uma contagem das quadrículas que “ocupam” por completo todo padrão do objecto. Consequentemente um aumento do tamanho das quadrículas resulta num decréscimo da contagem das mesmas. Esta relação é estudada através do logaritmo do número de quadrículas ocupadas (representado na equação seguinte por N_r) em função do logaritmo de $(1/r)$ cujo r representa o tamanho da quadrícula. O gradiente desta relação determina assim a DF representado pela equação seguinte[66] [94, 95].

$$\text{Dimensão Fractal (DF)} = \frac{\log(N_r)}{\log(1/r)}$$

Uma das características construídas usando a DF é a Lacunaridade [94]. A lacunaridade está relacionada com a forma e distribuição dos intervalos numa imagem, um maior valor corresponde a uma imagem com um maior número de lacunas [66]. Desta análise fractal resultaram três parâmetros diferentes: o valor médio e desvio padrão da DF (expressões já definidas no tópico referente às EPO) e a lacunaridade.

V.2 ALGORITMOS DE APRENDIZAGEM AUTOMÁTICA

A aprendizagem automática é feita com recurso a um algoritmo computacional, vulgarmente denominado por classificador, que têm a capacidade de aprender as relações complexas dos dados ou de padrões e tomar decisões precisas quando novos dados são apresentados [96].

Os sistemas de aprendizagem automática podem agrupar-se em: supervisionados ou não supervisionados. Nos supervisionados é conhecida a classe associada a cada amostra e os algoritmos têm a função de replicar a decisão correcta para novas amostras. Na aprendizagem não supervisionada desconhece-se a classe da amostra sendo o objectivo do algoritmo encontrar relações que provoquem a divisão dos dados em grupos de características semelhantes [97]. Este trabalho insere-se nos sistemas de aprendizagem supervisionada uma vez que as imagens

usadas no processo de treino dos classificadores são previamente mostradas a médicos especialistas que as caracterizam como pertencente a uma de duas classes possíveis: fígado normal ou esteatótico.

A utilização de mais do que um classificador pode oferecer uma complementaridade de informação e consequentemente melhorar a classificação [98]. Esta premissa levou a que neste trabalho fossem adoptados cinco classificadores, cujas descrições serão apresentadas no tópico seguinte. Destes cinco classificadores fazem parte: Redes Neurais Artificiais (do inglês *Artificial Neural Networks*- ANN ou RN), Máquina de Vector Suporte (do inglês *Supported Vector Machine*- SVM), k-vizinhos mais próximos (do inglês *k-nearest neighbor* kNN), decisor de Bayes (do inglês *Naive Bayes*) e árvore de decisão.

Com base na informação inicial fornecida, os classificadores são agrupados em dois conjuntos distintos: paramétricos e não paramétricos. Os classificadores paramétricos assumem um conhecimento prévio da distribuição de probabilidade das classes existentes. Contrariamente, os outros conjuntos de classificadores não paramétricos, não têm em conta qualquer conhecimento prévio da distribuição de probabilidade das classes. À excepção do classificador de Bayes todos os classificadores usados neste trabalho pertencem ao grupo dos não paramétricos [24].

Para compreender o funcionamento dos classificadores (ANN e SVM) algumas definições comuns aos métodos usados devem ser clarificadas. Inicialmente há uma divisão do conjunto total de amostras sendo que algumas imagens integram o processo de treino e outras são usadas no teste. O processo de treino do classificador consiste na análise do *vector característico*, \mathbf{x} , do conjunto de imagens L constituído por M amostras. A cada amostra de treino está associada uma saída desejada que é representada pelo escalar $y \in \{1,2\}$, em que o valor 1 corresponde ao caso de fígado normal e o valor 2 ao caso do fígado esteatótico. É portanto do objectivo do classificador ajustar os seus parâmetros internos para que a resposta estimada em cada amostra - $f(\mathbf{x})$ - que se aproxime o mais possível da desejada y_i . Assim, o conjunto de treino é definido por $L = \{(\mathbf{x}_i, y_i)\}$ e $i \in [1, M]$ [99].

V.2.1 Redes Neurais Artificiais

Este tipo de classificador é inspirado no modelo biológico do sistema nervoso cujas estruturas mais simples são os neurónios que se encontram conectados segundo diferentes configurações. As diversas possibilidades de conexão entre estas estruturas básicas e alguns parâmetros intrínsecos contribuem para uma grande complexidade deste classificador. O processo de aprendizagem envolve um conjunto de ajustes na “força” das conexões e nos pesos entre os neurónios. Na rede neuronal, cada neurónio é representado por um nodo e após o treino do

classificador é-lhe atribuído um determinado valor conhecido por desvio ou *threshold* b . Também à conexão entre dois nodos é atribuído um peso representativo da força da conexão w . Outro conceito importante neste classificador de ANN é a *função de activação*. Esta função controla o comportamento assumido por um neurónio o que influencia a sua resposta na rede. Exemplos de funções de activação são as funções: sigmóides, degrau e tangente hiperbólica e linear.

A fórmula que resume este método de classificação para um único neurónio é dada por:

$$z = g(\mathbf{w}^T \mathbf{x} - b)$$

em que $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_d)^T$ corresponde ao *vector característico*;

$\mathbf{w} = (w_1, w_2, \dots, w_d)^T$ corresponde ao vector de pesos;

g corresponde à função de activação;

b corresponde ao desvio;

z corresponde ao resultado estimado pelo classificador

A rede neuronal possui uma topologia que determina a forma como os neurónios estão organizados na rede. Deste modo, a saída final da rede neuronal é influenciada por esta topologia cujas entradas dos neurónios estão dependentes das saídas dos neurónios prévios. Uma das topologias muito usada é a alimentação positiva (*feed-forward*) que corresponde a uma rede multicamada que é constituída por três ou mais camadas de neurónios: uma camada de saída, uma de entrada e uma ou mais camadas escondidas.

Na construção de uma rede são definidos parâmetros como a (s) função (funções) de activação, parâmetro de aprendizagem, γ , com $\gamma \in (0,1)$, número de camadas inteANNs e processo de aprendizagem. Foi seleccionado neste trabalho um algoritmo multicamada de retro projecção para o processo de aprendizagem (do inglês *back-propagation*) devido à sua comprovada eficiência na aprendizagem [100, 101]. Este processo é composto por 3 passos. Inicialmente, os pesos e desvios são definidos de forma aleatória num intervalo de $[-1,1]$ resultando no primeiro $z^{(t)}$ cujo $t = 1$. De seguida, é estimado um erro ε , determinado pela comparação entre o resultado final $z^{(t)}$ e o resultado desejado, y_i , através da expressão,

$$\varepsilon(t) = \sum_{i=1}^M (y_i - z_i^{(t)})^2 / 2$$

O passo final é propagar este erro até ao início da rede fazendo uma actualização dos pesos através da regra do *Levenberg-Marquardt*:

$$\Delta w_{ij}(t) = -\gamma \frac{\partial \varepsilon(t)}{\partial w_{ij}}$$

em que w_{ij} corresponde ao peso entre o nodo j numa dada camada e o nodo i da camada seguinte. Com o ajuste dos pesos parte-se para a iteração seguinte até que haja uma convergência no resultado final da rede. Esta convergência é atingida quando é alcançado o número limite de iterações ou há pequenas variações no valor γ (parâmetros que são definido no início do treino) [99]. No presente trabalho o número máximo de iterações foi fixado em 600 iterações e o valor γ final desejado foi de 1×10^{-11} . A rede neuronal construída possui 357 elementos de entrada que correspondem às 357 características estimadas, três camadas escondidas e uma camada para a saída. As funções de transferências seleccionadas foram a logarítmica sigmoideal e a linear.

V.2.2 Máquina de Vector Suporte

O classificador Máquina de Vector Suporte (do inglês *Supported Vector Machine- SVM*) pretende encontrar o hiperplano que melhor separa duas classes, colocando o maior número de pontos no mesmo lado e maximizando a distância de cada classe ao hiperplano criado. Durante o treino do classificador, os pesos e desvios são calculados minimizando uma função custo. Caso o SVM se revele insuficiente na procura deste hiperplano é aplicado uma função kernel aos dados originais.

De modo mais detalhado este método de classificação pode ser escrito como:

$$f_{SVM}(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^T \phi(\mathbf{x}) + b$$

em que \mathbf{w} e b representam, respectivamente, o peso e o desvio estimados no processo de treino através da minimização da função custo e $\phi(\cdot)$ corresponde a um mapeamento não linear do vector de entrada \mathbf{x} numa elevada (talvez infinita) dimensão espacial garantindo uma eficaz separação das classes.

Uma amostra de treino (x_i, y_i) é considerada vector suporte se $y_i f_{SVM}(\mathbf{x}_i) \leq 1$. Assim a função SVM na aplicação de um kernel transforma-se em :

$$f_{SVM}(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^K K(\mathbf{x}, \mathbf{s}_k) + b$$

$$K(\mathbf{x}, \mathbf{s}_k) = \phi^T(\mathbf{x}) \phi(\mathbf{s}_k)$$

em que $K(\cdot, \cdot)$ representa o efeito da função kernel na classificação, \mathbf{s}_k representam os vectores de suporte extraídos cujo $k \in [1, K]$ e $\{\mathbf{s}_k\} \subset \mathbf{L}$ em que \mathbf{L} caracteriza um pequeno conjunto de treino. Alguns kernels mais usados são representados de seguida (um linear e três não lineares). Caso as amostras de conjunto treino não sejam linearmente separáveis os kernels não lineares são os mais indicados. Cujas variáveis representadas por r , d e γ são parâmetros dos kernels [99]:

- (1) Kernel linear- $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j$
- (2) Kernel polinomial- $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = (\gamma \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j + r)^d, \gamma > 0$
- (3) Kernel radial - $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = e^{-\gamma \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}, \gamma > 0$
- (4) Sigmóide- $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \tanh(\gamma \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j + r)$

V.2.3 K-vizinhos mais próximos

O classificador k -vizinhos mais próximos (do inglês *k-nearest neighbor -kNN*) é computacionalmente eficiente o que se revela uma vantagem dado a elevada quantidade de características calculadas no sistema DAC desenvolvido. Este tipo de classificador contrariamente aos apresentados anteriormente não necessita de um treino, no entanto faz uso do conjunto de treino no seu processo de classificação. Um dos critérios iniciais definido corresponde ao número inteiro positivo k representativo do número total de amostras de treino usadas no processo de classificação. A uma nova amostra de teste é atribuída a classe que apresente, na sua vizinhança (determinada pelo valor k), um maior número de amostras de treino [102]. Este número k , num problema de classificação binária (limitado a duas classes) é idealmente um valor ímpar evitando a ocorrência de empates na atribuição da classe.

O outro critério definido neste classificador está relacionado com o conceito de vizinhança. A determinação da vizinhança é efectuada com base no cálculo de distâncias entre a nova amostra \mathbf{a}_1 e as amostras usadas no treino \mathbf{a}_2 . A distância, $d(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)$ poderá ser calculada recorrendo a várias fórmulas, sendo usada neste trabalho a distância *Euclidiana* dada por [100, 101]:

$$d(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2) = \sqrt{\sum_{j=1}^k (a_{1,j} - a_{2,j})^2}$$

O valor de k adoptado foi de 9 pois demonstrou ser o valor que origina melhores desempenhos para os dados em questão.

V.2.4 Classificador de Bayes

O classificador de Bayes é do tipo paramétrico uma vez que entra em consideração com a probabilidade condicional *à priori* de cada classe antes de efectuar o treino. Este classificador baseia-se no teorema de Bayes

$$p(A|x) = \frac{p(A)p(x|A)}{p(x)}$$

em que $p(A)$ representa a probabilidade de ocorrência da classe em questão, $p(x|A)$ a probabilidade de uma amostra pertencer a uma classe e $p(x)$ a probabilidade de ocorrência dessa amostra no espaço total de amostras.

Num problema de classificação binário a classe da amostra é dada por :

$$C = p(A|x) - p(B|x)$$

Caso C seja positivo a amostra x é atribuída à classe A caso contrário é atribuída à classe B [103].

A função densidade de probabilidade usada neste estudo é uma função considerada Gaussiana para cada classe usando parâmetros como a média, covariância e coeficiente de correlação extraído das amostras treino [24]. Assim, uma nova amostra (amostra de teste) é atribuída à classe que expressa uma maior probabilidade [24]. Neste trabalho foi considerado uma probabilidade à priori de 0.5 para ambas as classes por não existirem grandes diferenças na quantidade de ROIs de cada classe (208 normais e 272 esteatóticas).

V.2.5 Árvore de decisão

Este é um modelo muito prático e de relativamente fácil interpretação que faz uso de uma representação gráfica criada à custa de sucessivas análises dos dados de treino e respectivas saídas desejadas.

A árvore de decisão está organizada em *nós*, *folhas* e *ramos*. No *nó* de decisão é efectuado, a cada nova amostra, uma análise de uma determinada característica. O resultado desta análise provoca uma progressão numa das seguintes vias possíveis: (1) evolui-se no sentido de um novo *nó* onde é avaliada outra característica ou (2) é atribuída à amostra uma classe localizada na *folha* de decisão. Em cada percurso desde o *nó* inicial, vulgarmente denominado por *raiz* da árvore de decisão, até cada uma das folhas, é criada uma nova regra de classificação [104].

Deste modo uma nova amostra de teste percorre a árvore em sentido descendente até alcançar uma *folha* correspondente à classe. Para tal transpõe uma série de divisões correspondentes aos *nós* nos quais é efectuada uma decisão que devolve a direcção que se deve tomar.

A construção da árvore inicia-se com a procura da característica que possui um maior poder discriminativo, dentro do conjunto de treino usado. Esta característica integra a *raiz* da árvore e é responsável por efectuar a melhor separação das classes consideradas. De forma semelhante, são encontradas as características para cada *nó* de classificação que estarão ordenadas consoante o seu poder discriminativo. O poder discriminativo das características pode ser estimado segundo vários processos. A escolha destes atributos determina a qualidade do modelo de árvore de decisão e, conseqüentemente, a precisão na classificação de dados futuros [105, 106].

Neste trabalho foi adoptado uma árvore de regressão em que o método usado para calcular o poder discriminativo é o método dos mínimos quadrados. As divisões efectuadas são seleccionadas de acordo com o critério da minimização do erro da soma dos mínimos quadrados entre uma observação e a média de cada nó [107]. Desta forma, as características iniciais seleccionadas representam um menor erro dos mínimos quadráticos.

V.3 ESTRATÉGIA PARA MELHORAR O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO

Uma vez construído o *vector característico* aplicado nos classificadores e avaliados os seus desempenhos o objectivo seguinte é melhorar o desempenho global do sistema DAC. Tradicionalmente esta melhoria conduz ao desenvolvimento de diferentes esquemas de classificação em que são procurados os melhores classificadores e as melhores características. Estes esquemas de classificação fazem uso de esquemas de fusão que operam em 3 níveis diferentes: fusão de dados/informação (baixo nível), fusão de características (nível intermédio) e fusão de decisões (alto nível). No nível mais baixo há a combinação de dados provenientes de várias fontes produzindo um novo conjunto de dados que sejam sintéticos e informativos. No nível intermédio há a combinação de classificadores com o objectivo de obter uma melhoria e imparcialidade de resultados. Na fusão de alto nível há uma selecção e combinação de características com o objectivo de remover as que são redundantes e irrelevantes [108]. Neste trabalho, foram aplicados os métodos intermédio e alto nível cuja descrição é feita nas secções seguintes.

V.3.1 Seleção de características

O uso excessivo de características pode conduzir a uma degradação do sistema de classificação assim como aumentar o custo e o tempo da operação [109]. Por outro lado é necessário um número suficiente de características para que sejam garantidos resultados aceitáveis no sistema de classificação. Assim, esta secção tem por objectivo reduzir a complexidade e redundância de algumas características estimadas. Existe na literatura uma variedade de métodos que tentam encontrar um subconjunto de características óptimas responsáveis por aumentar a eficiência e robustez do sistema de classificação [110].

O método seleccionado neste trabalho foi a regressão *stepwise*. Este sistema de selecção corresponde a um modelo de regressão múltipla linear que permite determinar relações existentes entre as características e classes consideradas (fígado normal e esteatótico). A selecção de características é executada de forma iterativa com base num critério pré-estabelecido que é facultado pela estatística do teste parcial de F[72]. O critério determina a entrada e saídas das características no modelo criado. A remoção de características previamente

adoptadas é possível pois certas características poderão tornar-se supérfluas na presença de outras seleccionadas. O processo termina apenas quando não há novas características a serem incorporadas e/ou retiradas. Deste modo, no modelo final constam apenas características que apresentem uma relação significativa com a condição clínica exibida (normal ou esteatótico)[72].

O conjunto das características seleccionadas segundo este método limita assim a dimensão do vector característico, nomeadamente no seu número de colunas. O treinos e testes do classificadores são novamente executados com este novo vector característico esperando-se com isto obter melhores resultados no desempenho dos classificadores.

V.3.2 Combinação de Classificadores

A selecção do classificador que apresente o melhor desempenho e ignorar todos os outros poderá não ser a atitude mais correcta num problema de classificação [111]. A combinação de classificadores que de acordo com as suas definições variam no seu algoritmo de classificação e na sua complexidade poderão contribuir para um aumento da robustez do classificador e melhoria do problema de classificação [112].

Esta junção de informação proveniente de vários classificadores poderá ser realizada de duas formas distintas: (1) combinação de classificadores ou (2) selecção de classificadores. Na combinação de classificadores são usadas as respostas de cada um através de um método de combinação. Na selecção de classificadores, cada classificador é específico para um determinado domínio e por si modela a resposta final. A abordagem usada neste trabalho foi a combinação de classificadores. Existem vários algoritmos de combinação de classificadores, mas a escolha do algoritmo adequado está dependente do tipo de saídas que os classificadores fornecem. As saídas poderão ser:

- a. tipo 1 ou nível abstracto - cada classificador define o valor da sua classificação através de um “rótulo” sendo neste nível a saída dos classificadores dada por um vector contendo os “rótulos” de todos os classificadores para uma dada amostra;
- b. tipo 2 ou nível de classificação – cada classificador produz um vector com as classes ordenadas de acordo com o seu grau de plausibilidade;
- c. tipo 3 ou nível de medição- cada classificador produz um nível de suporte que revela o seu grau de certeza na classificação efectuada [108];

É de notar que o nível em que opera cada classificador usado neste trabalho é o tipo 1 cujos “rótulos” descritos correspondem às classificações de fígado normal e esteatótico.

Os algoritmos de fusão aplicados foram: o Voto de Maioria e o Voto Ponderado de maioria devido à simplicidade de implementação

Para compreender o modo como estes algoritmos de fusão operam é necessário introduzir alguns conceitos de simples interpretação. A decisão fornecida pelo classificador i é dada por $d_{i,j}$ com $i = 1,2,3, \dots, L$, sendo L o número total de classificadores e $j = 1,2, \dots, C$ sendo C o número de classes. Se o classificador seleccionar a classe ω_j então $d_{i,j} = 1$, caso não seja seleccionada a classe dada por j então $d_{i,j} = 0$.

No algoritmo de Voto de Maioria a decisão final é atribuída numa das seguintes situações:

- há uma concordância de todos os classificadores na decisão final (voto unânime);
- mais de metade do classificadores apresenta a mesma decisão final (maioria simples);
- a classe recebe a maioria dos votos, independentemente de a maioria exceder ou não os 50%.

A decisão final dada por este algoritmo pode ser descrita do seguinte modo:

$$\text{Se } \sum_{i=1}^L d_{i,k} = \max_{j=1}^C \sum_{i=1}^L d_{i,k} \text{ então é seleccionada a classe } \omega_k$$

Este algoritmo apenas opera segundo as seguintes condições:

- Existe um número ímpar de classificadores;
- A probabilidade de cada classificador em classificar correctamente cada classe é igual para qualquer amostra x
- O resultado dos classificadores é independente

O outro algoritmo de fusão usado, o de Voto Ponderada é ideal para casos em que os classificadores não possuem desempenhos idênticos, como foi o verificado neste trabalho. Deste modo, este algoritmo atribui diferentes pesos a cada um dos classificadores. A função discriminante para a classe j obtida através do Voto Ponderado é dada por:

$$g_i(x) = \sum_{i=1}^L b_i d_{i,j}$$

em que b_i é o coeficiente (ou peso) do classificador D_i . A decisão final segundo este método é descrita pelo seguinte [108]:

$$\text{Se } \sum_{i=1}^L b_i d_{i,k} = \max_{j=1}^C \sum_{i=1}^L b_i d_{i,k} \text{ então é seleccionada a classe } \omega_k$$

V.4 ANÁLISE DO DESEMPENHO DOS CLASSIFICADORES

Quando o objectivo é o diagnóstico de eventuais doenças (lesões), são frequentemente usados conceitos como: verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN) [113].

Tabela 4- Definições dos conceitos VP, FN, FP e VN

		Classificação do médico	
		Patológico	Saudável
Classificação do sistema DAC	Patológico	VP	FN
	Saudável	FP	VN

VP: A patologia está de facto presente e é correctamente identificada pelo sistema DAC.

VN: O indivíduo é saudável e o sistema DAC identifica-o, correctamente, como sendo também saudável.

FP: O indivíduo é saudável, no entanto, o sistema DAC identifica-o, erradamente, como sendo patológico

FN: A patologia está de facto presente, no entanto, o sistema DAC não é capaz de a identificar e classifica-o erradamente com saudável

Algumas medidas de desempenho derivam destes conceitos, como são: a sensibilidade, especificidade e precisão.

A sensibilidade é calculada segundo:

$$Sensibilidade = \frac{VP}{(VP + FN)} = TVP, \quad 0 \leq Sensibilidade \leq 1$$

varia numa escala de 0 (não houve a detecção de nenhuma patologia) a 1 (todas as patologias foram detectadas). A taxa de verdadeiros positivos (TVP) é a mesma que a sensibilidade que corresponde à percentagem de amostras com patologia que estão correctamente classificadas [61].

A especificidade é dada por,

$$Especificidade = \frac{VN}{(VN + FP)} = 1 - TPF \quad 0 \leq Especificidade \leq 1$$

Representa a frequência com que uma situação patológica não é identificada quando na realidade ela existe. A taxa de falsos positivos (TFP) representa o mesmo que :

$$1 - \textit{Especificidade}$$

que corresponde à percentagem de casos normais que são falsamente classificados como patológicos.

Um classificador em condições ideais apresentaria *Especificidade* e *Sensibilidade* igual a 1, o que garantiria a correcta detecção de situações patológicas e classificação das amostras saudáveis.

A precisão é outra das grandezas analisadas no estudo do desempenho do classificador e representa a quantidade acertos do sistema DAC, sendo dada por:

$$\textit{Precisão} = \frac{VP + FP}{VP + FP + TP + TF} = 0 \leq \textit{Precisão} \leq 1$$

Os valores de *Especificidade* e de *Sensibilidade* por si só não são representativos do desempenho do classificador. Isto ocorre porque valores elevados de sensibilidade podem ser obtidos se o classificador decidir que todo o conjunto de teste pertence à condição patológica. Também valores elevados de especificidade podem ser obtidos se o classificador decidir que não existem situações patológicas no conjunto teste.

O uso da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) é uma ferramenta poderosa na avaliação da sensibilidade e especificidade de métodos de diagnóstico [114]. Um dos parâmetros extraídos desta análise é a área por debaixo da curva (*Area Under Curve-AUC*) que revela a capacidade discriminatória do sistema em análise.

V.5 VALIDAÇÃO DO SISTEMA DAC

Para análise dos desempenhos dos classificadores deve ser, idealmente, usado um conjunto de amostras diferentes das usadas no processo de treino [24]. Surge assim a necessidade de definir um novo conjunto de dados que seja independente do conjunto de treino vulgarmente designado por conjunto de teste. A escassez e limitação de dados típica de alguns sistemas conduzem à adopção de métodos de reamostragem que provocam uma divisão da base de dados original criando dois conjuntos de dados distintos: de treino e de teste. Esta divisão de dados evita também uma sobre aprendizagem das características, ou seja, que os parâmetros estimados do classificador se ajustem em demasia aos dados de treino garantindo uma aceitável generalização do classificador.

Os principais modelos que lidam com esta separação de dado são o *hold out* e o de *cross validation*. O método de *hold out* consiste numa simples separação dos dados em conjunto de treino e teste. Poderão ser manipuladas as proporções entre dados usados no teste e dados usados no treino, no entanto, é típico usarem-se 70% dos dados para treino e os restantes 30% para teste [115]. O método de *cross validation* integra várias técnicas de reamostragem sendo a de *k-fold* usada neste trabalho. O método *k-fold* é indicado para situações em que haja uma limitação a nível da quantidade de imagens como ocorre no segundo conjunto de imagens adquirido (manutenção dos parâmetros de US). No *k-fold* há inicialmente uma partição aleatória dos dados em k grupos em que $k-1$ grupos são usados para o treino do classificador e o grupo remanescente usado para o teste. Há a repetição deste processo k vezes até que todos os grupos sejam usados como teste, ou seja, terão que ocorrer k iterações distintas [85]. Os valores de desempenho estimados correspondem assim a uma média dos parâmetros obtidos a cada iteração.

V.6 DIFERENÇAS DE ECOGENICIDADE ENTRE FÍGADO E RIM

Uma das características analisadas no exame qualitativo efectuado por clínicos na avaliação da esteatose é a diferença de ecogenicidades entre o fígado e o rim. O rim é o órgão escolhido como elemento de referência devido à sua proximidade com o fígado sendo de relativa fácil identificação. Na esteatose tipicamente ocorre um aumento da ecogenicidade do fígado (torna-se mais reflectivo) relativamente ao córtex renal [16].

Este factor motivou o desenvolvimento de formas de determinar a ecogenicidade, o que segundo alguns autores [73, 74, 116], é o mesmo que calcular a média dos níveis cinzentos dentro das ROI. Esta alteração da ecogenicidade do fígado é traduzida pelo coeficiente hepatorenal (CH) que corresponde à razão entre a média dos níveis de cinzento do fígado pela média dos níveis cinzentos do rim. Consequentemente, um maior coeficiente hepatorenal estará associado a uma maior diferença de ecogenicidade e portanto uma maior probabilidade de ser considerado fígado esteatótico.

Esta análise comparativa quando quantificada e traduzida no CH funciona, segundo alguns autores, como um bom indicador da presença de esteatose hepática [73]. No estudo [73] foi concluído que um coeficiente hepatorenal superior a 2.2 (sensibilidade 100 % e especificidade de 95 %) poderá ser fortemente relacionado com a presença de esteatose.

O estudo comparativo entre as estruturas do rim e fígado só é proveitoso se ambas as componentes estiverem representadas na mesma imagem uma vez que só desta forma é garantido uma uniformização de parâmetros.

O cálculo deste coeficiente é útil para colmatar a dificuldade sentida pela técnica de US em quantificar o nível de infiltração da gordura presente do fígado. Sendo possível esta quantificação poder-se-á distinguir entre os vários níveis de gravidade da esteatose que são significativamente influenciados pela percepção visual do observador.

No presente trabalho, foi determinado o CH e analisada a sua capacidade em distinguir entre fígado normal e fígado esteatótico. Para tal, começou por se traçar um diagrama de bigodes (*boxplot* ou diagrama de caixa) que é indicado para situações em que uma das variáveis é classificada como nominal (normal e esteatose) e a outra varia numa escala contínua (CH). Este diagrama corresponde a uma representação gráfica muito usada na área médica devido à sua simples concepção e à sua fácil interpretação. O diagrama de caixa de uma amostra consiste num rectângulo que se estende do primeiro ao terceiro quartil possuindo uma linha central que representa o valor da mediana. O tamanho deste rectângulo representa a variação interquartis e a localização da mediana na caixa fornece informação acerca da simetria dos dados. As linhas prolongadas desde a extremidade dos rectângulos representam os valores máximo e mínimos da população de dados considerada desde que seja inferior a 1.5 vezes da variação interquartis. Acima deste limite as amostras são classificadas como *outliers* que são individualmente identificados [117]. A análise destes diagramas é adequada para bases de dados com uma quantidade reduzida de amostras nos quais é difícil efectuar análises segundo um histograma, como é o caso deste trabalho.

Neste trabalho, foi também procurado, o melhor CH para distinguir entre fígado normal e fígado esteatótico. Este valor é determinado com recurso a uma curva ROC, denominado por *ponto de corte*. Após traçar a curva ROC é encontrado o ponto da curva que de encontra mais próximo do ponto (0,1) através de uma distância calculada de acordo com o teorema de Pitágoras. Este *ponto de corte* corresponde, por definição, ao valor sobre o qual existe uma optimização da sensibilidade e especificidade pois é o ponto que de encontra mais próximo do canto superior esquerdo do diagrama local onde há uma maximização da taxa de verdadeiros positivos (=1) e falsos positivos (=1). A capacidade discriminativa associada a este parâmetro de CH também foi mostrada pelo valor de AUC.

V.7 ATENUAÇÃO DA ONDA DE US AO LONGO DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO

A atenuação da onda acústica ao longo da profundidade na imagem de US é outro dos indicadores da presença de esteatose. Vários estudos têm incidido na estimação deste coeficiente de atenuação (CA) que é efectuado principalmente de acordo com duas abordagens distintas [57, 74].

Em alguns casos é simplesmente traçada uma linha recta ao longo do parênquima hepático que seja paralela ao feixe acústico. O coeficiente de atenuação é calculado com base na intensidade dos pixéis próximos a esta linha [57, 118, 119]. Esta linha recta quando sobreposta a veias sanguíneas ou zonas hipo/hiper reflectivas poderá influenciar negativamente o cálculo do CA. Para contornar este problema, a linha recta pode ser substituída por uma linha traçada manualmente ao longo do parênquima hepático observado na imagem ecográfica, evitando-se assim estas estruturas [120].

Uma outra abordagem de análise do CA incide na extração de duas ROIs do parênquima hepático de duas zonas distintas (margem anterior e posterior do fígado). O cálculo do CA é efectuado pelo quociente entre o valor médio dos níveis cinzentos da ROI da zona proximal e valor médio dos níveis cinzentos da ROI da zona distal [74]. Neste trabalho o estudo do CA é análogo a este último método apresentado. São assim extraídas duas ROIs, uma localizada junto ao transdutor (zona anterior do fígado ou proximal) e outra afastada do transdutor (zona posterior ou distal). O CA é calculado pelo quociente entre a média dos níveis de cinzento da ROI da zona proximal e a média dos níveis cinzentos da ROI da zona distal. De forma semelhante ao coeficiente hepatorenal, também o valor de CA que marca a separação das duas classes é dado por uma análise à curva ROC construída. Valores de sensibilidade e especificidade são apresentados, demonstrando a credibilidade deste parâmetro para o problema de classificação considerado.

VI. RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados e respectivos comentários do trabalho realizado. Da primeira secção fazem parte todos os resultados envolvidos com sistema DAC desenvolvido. Parâmetros quantitativos indicadores do comportamento dos classificadores do problema em causa são também mostrados. De seguida, é abordado o estudo do coeficiente hepatorenal (CH) onde é examinado a sua viabilidade em detectar a existência de esteatose. Situação idêntica ocorre para o coeficiente de atenuação (CA) sendo mostrados parâmetros que analisam a capacidade de predição desta mesma variável na identificação da esteatose. Para além disso é efectuado em todas as perspectivas de análise um paralelo entre os dois conjuntos de imagens obtidos (com e sem manutenção de parâmetros fixos).

O facto de terem sido adquiridos dois conjuntos de imagens distintos que pertencem a indivíduos diferentes conduziu à atribuição da nomenclatura de *primeiro* e *segundo* conjunto de imagens. Assim, no *primeiro* conjunto, foram variados os parâmetros de ganho global, o ganho em profundidade a profundidade da imagem de forma a obter a melhor visualização das estruturas. Por outro lado, o *segundo* conjunto incorpora imagens provenientes de indivíduos cujos parâmetros de US foram mantidos no decorrer dos exames. Esta nomenclatura de *primeiro* e *segundo* conjunto de características foi usado ao longo de toda esta exposição de resultados em cada um dos modelos desenvolvidos para avaliação da esteatose (sistema DAC, CA e CH).

VI.1 DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR

VI.1.1 *Primeiro* conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US

Inicialmente começou por se estudar qual do conjunto de características estimado assumia um maior poder discriminatório (Tabela 5). Para tal foram analisadas apenas dois parâmetros: AUC e Precisão. A complementaridade destes dois parâmetros foi usada nesta análise do sistema DAC por facultarem uma visão detalhada do comportamento dos classificadores [123]. O poder discriminatório é analisado individualmente para cada um dos classificadores estudados: ANN, SVM, Bayesiano, kNN e Árvore. A base de dados correspondente às imagens cumpre os requisitos da aplicação do método *hold out* [115] e por isso efectuou-se uma repartição aleatória aos dados formando um conjunto de treino e um de teste. No total foram usadas 70% das imagens no treino correspondente a 366 imagens e os restantes 30% respeitantes a 144 imagens no teste. Esta repartição foi efectuada uma única vez evitando por isso eventuais variâncias inerentes ao método *hold out* e causadas pelo uso de diferentes imagens no treino e no teste [115].

Tabela 5- Valores de Precisão e AUC para cada um dos conjuntos de características para o primeiro conjunto de imagens

Conjunto de características	N.º características	Parâmetros	ANN	SVM	kNN	Bayesiano	Árvore	Média
EPO	10	Precisão	0.72	0.72	0.67	0.71	0.61	0.71
		AUC	0.77	0.79	0.67	0.78	0.61	0.77
GLRLM	44	Precisão	0.58	0.68	0.58	0.68	0.56	0.58
		AUC	0.5	0.70	0.59	0.73	0.60	0.60
GLCM	198	Precisão	0.65	0.65	0.59	0.61	0.49	0.61
		AUC	0.63	0.7	0.66	0.72	0.5	0.66
Fractal	3	Precisão	0.71	0.67	0.66	0.68	0.58	0.67
		AUC	0.77	0.74	0.68	0.72	0.64	0.72
Laws	70	Precisão	0.57	0.52	0.51	0.56	0.50	0.52
		AUC	0.56	0.54	0.58	0.63	0.49	0.56
Gabor	32	Precisão	0.67	0.66	0.62	0.64	0.65	0.65
		AUC	0.73	0.72	0.73	0.73	0.68	0.73
		Média	0.66	0.69	0.64	0.7	0.59	

Pode verificar-se que em geral os conjuntos de características que contribuem para um melhor desempenho dos classificadores são os descritores EPO seguido da análise fractal e de Gabor. O uso de características baseadas numa análise EPO foi testado em [60] onde foram apenas calculadas 4 características (média, curtose, obliquidade e variância dos níveis de cinzento). Os valores de precisão mostrados para a identificação de fígado normal foi de 0.97 e de fígado esteatótico foi de 0.98. Estes valores de precisão foram só obtidos na condição de serem eliminados da análise todos os indivíduos que causassem dúvidas no diagnóstico. Comparativamente às precisões obtidas neste trabalho que foram cerca de 0.77 para ambas as classes os valores de precisão do estudo demonstrado em [60] são consideravelmente mais elevados. A justificação poderá estar associada ao facto de ter sido utilizado como método de referência uma análise histológica contrariamente ao usado neste trabalho cujo método de referência foi a opinião do médico. Quer isto dizer que os valores de precisão podem ser influenciados negativamente pela subjectividade de interpretação do médico.

Todas as classificações da imagem foram confirmadas por uma análise histológica o que poderá estar na base das discrepâncias verificadas as precisões deste trabalho (0.77).

Os resultados da Tabela 5 foram apresentados para que fosse confirmada a premissa de que o aumento do número de características não está estritamente associada a um aumento do desempenho do classificador (Tabela 6).

De seguida na Tabela 6 são mostrados os mesmos valores de desempenho (AUC e Precisão) quando analisados simultaneamente todos os conjuntos de características. A conjugação de características não beneficia o sistema DAC desenvolvido, pois as características EPO por si só

apresentam no geral melhores resultados a nível da Precisão e AUC. Este desfecho está de acordo com o mencionado em [109] que refere que a presença de um considerável número de características poderá provocar uma degradação no comportamento do sistema DAC.

Tabela 6- Valores de Precisão e AUC todos os conjuntos de características para o *primeiro* conjunto de imagens

N.º características	Parâmetros	ANN	SVM	kNN	Bayesiano	Árvore
357	Precisão	0.64	0.63	0.65	0.66	0.59
	AUC	0.69	0.69	0.69	0.75	0.6

Assim, demonstradas as diferentes capacidades discriminativas de cada conjunto de características e o enfraquecimento do sistema DAC na presença de um considerável número de características desenvolveu-se a necessidade de criar uma estratégia que por um lado limitasse o número de características e por outro seleccionasse as características com um maior poder discriminativo. Uma das soluções encontradas foi o uso de um selector de características que faz uso de definições e cálculos estatísticos para encontrar atributos que possuem uma maior relação com as classes estudadas. O método estatístico eleito foi a regressão *stepwise* que consiste na manipulação de um *valor p* (calculado por um teste parcial F) [72] para controlar o número de características seleccionadas. Inicialmente o *valor p* foi fixo em 0.05, no entanto, o limitado número de características associado a este valor levou a um alargamento deste espectro até ao valor de 0.9. Este incremento levou a que o número de características seleccionadas aumentasse de 9 para 326 representado pelos extremos do eixo xx dos gráficos representados na Figura 15 e Figura 16.

Pretendeu-se com esta variação determinar o conjunto de características que contribuía para uma menor “confusão” do classificador que é expresso nos valores de AUC e de precisão estudados. Para tal foram elaborados dois gráficos representados pelas Figura 15 e Figura 16 onde estão representados as variações causadas nos parâmetros de precisão e AUC quando é variado o número de características seleccionadas.

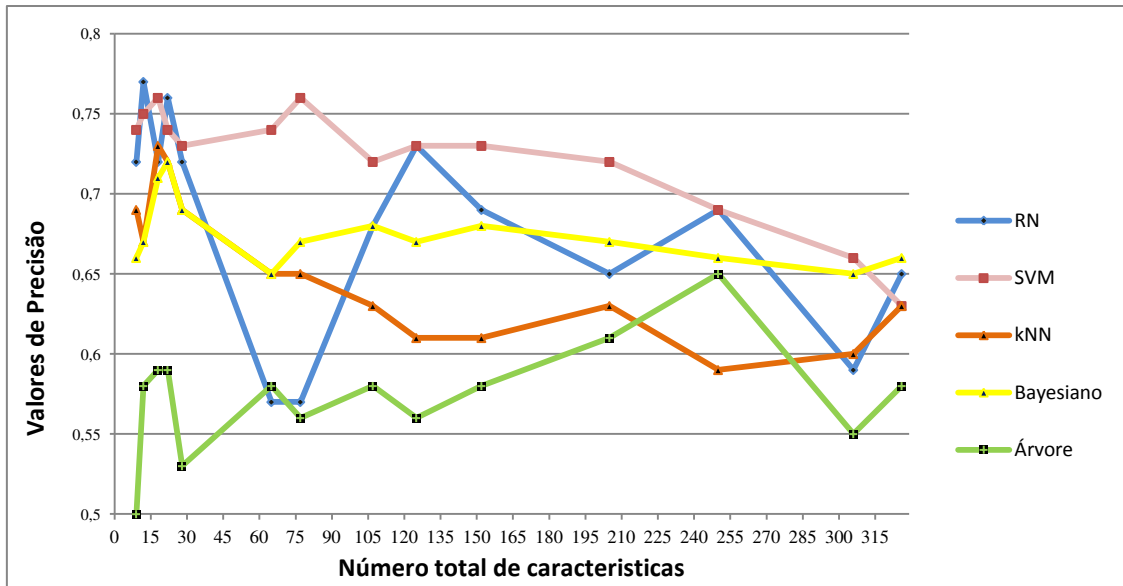


Figura 15- Representação dos valores de precisão influenciados pelo método de regressão *stepwise* para o primeiro conjunto de imagens

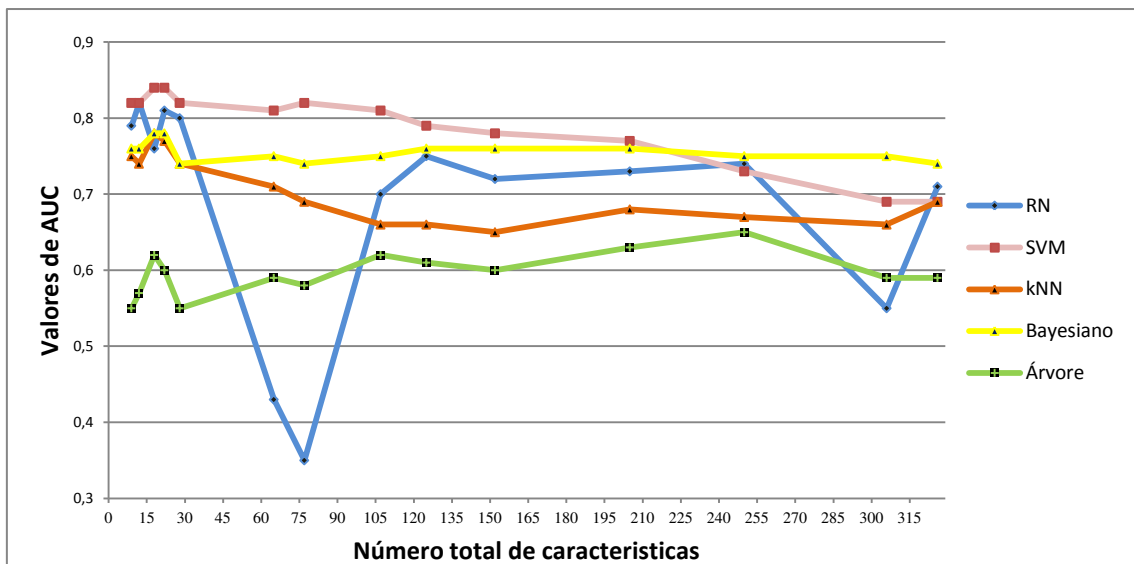


Figura 16- Representação dos valores de AUC influenciados pelo método de regressão *stepwise* para o primeiro conjunto de imagens

À exceção do classificador de árvore, todos os classificadores beneficiam de uma redução do número de características que é expresso por maiores valores de AUC e precisão para um número de características compreendido entre 9 e 22. Após 22 características ocorre um claro decréscimo nos valores de desempenho destes classificadores não sendo portanto aconselhado para classificação o uso de mais de 22 características.

Os classificadores de ANN e SVM são os mais favorecidos por esta redução de características pois são os que apresentam maiores nos valores de desempenho. No caso concreto do

classificador de ANN a melhor combinação de valores AUC e de precisão foi obtida para um número de características igual a 12, sendo o AUC=0.82 e precisão=0.77. Estes resultados quando contrastados com os da Tabela 6 reforçam o uso do selector de características. Situação idêntica ocorre no caso do classificador de ANN, cuja melhor combinação ocorre para um número de características igual a 18 características em que AUC=0.84 e precisão=0.76.

Outra estratégia usada com o intuito de melhorar o sistema de classificação DAC consistiu na fusão de classificadores. A fusão corresponde à combinação das respostas dos classificadores; neste trabalho foi efectuada com recurso a dois algoritmos distintos: Voto de Maioria e o Voto Ponderado. Nesta fusão foram integrados conjuntos de características que originaram em resultados anteriores melhores desempenhos dos classificadores. Estes conjuntos são identificados nos gráficos da Figura 15 e Figura 16 como as que causam maiores valores de precisão e AUC sendo estes representados por : 9, 12, 18 e 22 características. Na Tabela 7 são mostrados os resultados desta fusão de classificadores. Os pesos característicos do algoritmo de Voto Ponderado foram definidos tendo em conta os resultados de desempenho anteriores baseados na Figura 15 e Figura 16. Foram assim atribuídos os seguintes pesos: a) SVM=0.35, b) ANN= 0.20, c) Bayesiano=0.20, d) kNN= 0.15 e e) Árvore: 0.1.

Tabela 7- Desempenho dos métodos de fusão dos classificadores para o *primeiro* conjunto de imagens

N.º características	Parâmetros	Voto de maioria	Voto ponderado
9	Precisão	0.69	0.72
	AUC	0.68	0.78
12	Precisão	0.73	0.77
	AUC	0.73	0.80
18	Precisão	0.79	0.79
	AUC	0.78	0.84
22	Precisão	0.73	0.72
	AUC	0.73	0.80

Pode concluir-se pela análise dos resultados da Tabela 7 que os métodos de fusão não inserem melhorias no desempenho do sistema DAC que mereçam ser destacadas. Os valores de precisão e AUC ficam aquém do que seria esperado da aplicação destes algoritmos de fusão. De todos os grupos analisados, apenas um revela melhores valores de AUC e precisão. Esse grupo pertence ao algoritmo de fusão do Voto Ponderado para 18 características, cujos valores de AUC (0.84) e precisão (0.79) são maiores do que qualquer classificador para o mesmo número de características (SVM- AUC=0.84 e precisão=0.79).

VI.1.2 Segundo conjunto de imagens- parâmetro de US fixos

A relativamente fraca aptidão do sistema DAC desenvolvido para a detecção da esteatose, objectivo principal deste trabalho levou a repensar a estratégia usada. De notar que outros autores se debruçaram sobre este assunto da esteatose e na sua distinção com uso de um sistema DAC [12, 13, 24, 59, 60, 124, 125]. Uma das diferenças reconhecida entre o trabalho actual e o de outros autores foi o modo como foi feita a aquisição das imagens de US [12, 24]. Nestes mesmos trabalhos, houve a preocupação de adquirir imagens mantendo sempre determinados parâmetros do ultrassom e por vezes assegurando também uma aquisição de imagens representativas de uma mesma zona do fígado de indivíduo para indivíduo [74]. Desta forma, com o objectivo inicial de melhorar os resultados do sistema DAC desenvolvido foi adoptado neste trabalho uma conduta semelhante.

Para tal procedeu-se a uma nova aquisição de imagens de novos indivíduos, tendo sempre o cuidado de manter os parâmetros de TGC cujos botões foram mantidos numa na posição ao longo de todas as examinações, o ganho global igual 60 e a profundidade de 11. A adopção destes valores foi ditada pelos médicos especialistas devido a, no geral, constituir uma boa combinação para garantir uma boa visibilidade das estruturas internas nas imagens de US. Tal processo envolveu um esforço adicional por parte de clínicos especialistas uma vez que num típico exame abdominal estes parâmetros são constantemente ajustados. Consequentemente, o tempo envolvido na aquisição de imagens segundo estas condições reduziu drasticamente o número de indivíduos estudados (22 com fígado esteatótico e 20 com fígado normal). Desta forma houve a necessidade de adoptar outro método de validação que não o método *hold out* sendo este o *k-fold cross validation* cujo $k=10$. Este novo método promove uma divisão aleatória do conjunto de imagens (168 no total) em dez grupos diferentes possuindo cada grupo um número de imagens semelhante (16 ou 17 cada grupo). Cada um dos dez grupos foi usado para testar o desempenho dos classificadores (Tabela 8) do qual se extraíram medidas semelhantes às mostradas na Tabela 6.

Tabela 8- Valores de Precisão e AUC para todos os conjuntos de características para o *segundo* conjunto de imagens

N.º características	Parâmetros	ANN	SVM	kNN	Bayesiano	Árvore
357	Precisão	0.67	0.76	0.66	0.70	0.60
	AUC	0.71	0.79	0.78	0.79	0.63

Igualmente foi aplicado o método de regressão *stepwise*. No entanto, neste conjunto de imagens as características escolhidas são diferentes das apuradas no conjunto de imagens anteriores. Mais uma vez foram estudadas as variações causadas nos valores de precisão (Figura 17) e nos valores de AUC (Figura 18) pelo acréscimo de novas características. As conclusões que se

extraem destas representações gráficas são semelhantes às efectuadas para um estudo anterior, a redução do número total de características, até um certo nível, melhora os resultados de classificação do sistema. No entanto, devem ser notados vários aspectos importantes na leitura de ambas Figuras seguintes. Um desses aspectos refere-se ao bom desempenho obtido pelo classificador SVM, destacando-se de todos os outros classificadores tanto nos níveis de AUC como nos de precisão. Este classificador fornece assim o melhor desempenho obtido para o sistema DAC desenvolvido e o assume um comportamento próximo do ideal (precisão =1 e AUC=1). Por exemplo, para o conjunto em que foram seleccionadas 38 características, o valor de AUC foi de 0.93 e o de precisão de 0.86.

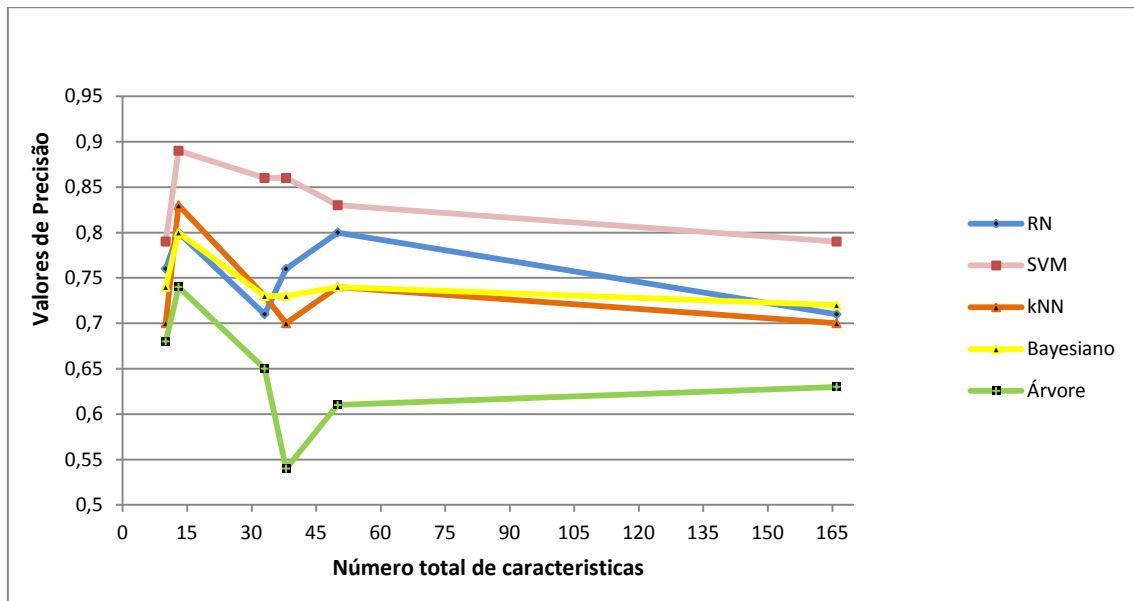


Figura 17- Representação dos valores de precisão influenciados pelo método de regressão *stepwise* para o *segundo* conjunto de imagens

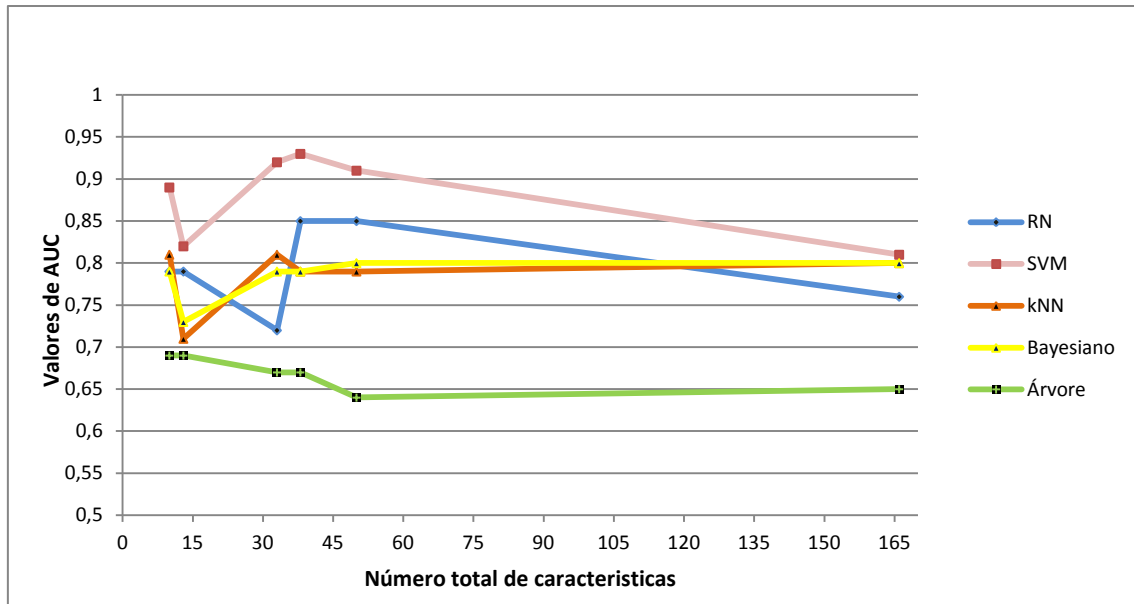


Figura 18- Representação dos valores de AUC influenciados pelo método de regressão *stepwise* para o *segundo* conjunto de imagens

Por outro lado, prevalecem os baixos níveis de desempenho associadas ao classificador de árvore. Outros dos aspectos que se extraem da leitura de ambas as Figuras é semelhante comportamento tido pelos classificadores de RN, Bayesiano e o kNN.

De forma análoga procedeu-se a uma fusão dos classificadores tendo sido obtidos os resultados mostrados na Tabela 9.

Tabela 9- Desempenho do método de fusão dos classificadores para o para o *segundo* conjunto de imagens

N.º características	Parâmetros	Voto de maioria	Voto ponderado
10	Precisão	0.78	0.78
	AUC	0.80	0.83
13	Precisão	0.78	0.78
	AUC	0.81	0.84
33	Precisão	0.77	0.76
	AUC	0.79	0.86
38	Precisão	0.79	0.79
	AUC	0.83	0.87
50	Precisão	0.77	0.77
	AUC	0.83	0.87

O melhor desempenho corresponde novamente à fusão efectuada por Voto Ponderado desta vez efectuado para um número de característica igual a 38. No entanto, apesar das ligeiras melhorias a nível de desempenho deste grupo, AUC=0.87 e precisão=0.79, não são superados os valores

obtidos pelo classificador SVM para o mesmo número de características (AUC=0.93 e precisão= 0.86).

A análise do sistema DAC termina com a apresentação dos valores de sensibilidade e especificidade para todos os classificadores, para o caso em que há, no geral, melhores valores de desempenho, que corresponde à selecção de 38 características.

Tabela 10- Valores de sensibilidade e especificidade para os diferentes classificadores quando na aplicação do método *stepwise* para 38 características para o *segundo* conjunto de imagens

N.º características	Parâmetros	ANN	SVM	kNN	Bayesiano	Árvore
38	Sensibilidade	0.75	0.85	0.84	0.80	0.64
	Especificidade	0.78	0.86	0.53	0.65	0.64

Os maiores valores de sensibilidade e especificidade estão associadas ao classificador de SVM como era previsível devido à relação destes parâmetros com o valor de AUC [126], já referido, anteriormente, como um valor extremamente positivo (0.93). Para além disso, é possível, através de uma leitura da Tabela 10, referir que os classificadores de kNN e o Bayesiano apresentam uma capacidade semelhante ao SVM em discriminar indivíduos que possuem esteatose (sensibilidade > 0.80), no entanto, apresentam mais dificuldades que o SVM na identificação de indivíduos normais (especificidade < 0.65).

VI.2 ANÁLISE DO COEFICIENTE HEPATORRENAL

VI.2.1 *Primeiro* conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US

Para além do sistema DAC e conseqüente análise da sua capacidade em distinguir entre fígado esteatótico e normal procedeu-se a uma segunda avaliação da presença de esteatose calculando para isso um coeficiente hepatorrenal (CH). Este coeficiente pretende medir um sinal tipicamente descrito em imagens de ultrassons de fígado com esteatose. Este sinal é representado por uma hiper-reflectividade do parênquima hepático relativamente ao córtex renal. Actualmente, em contexto hospitalar, a diferença de ecogenicidade entre estas duas estruturas é feita de forma qualitativa sendo extremamente dependente da percepção visual do médico especialista. Nesta secção do trabalho pretende-se substituir a subjectividade aliada à interpretação dos clínicos por uma análise quantitativa à qual se espera estar associada uma maior eficácia de resultados. Esta quantização é determinada pelo quociente entre a média dos níveis de cinzento (que representam a ecogenicidade) do parênquima hepático e a média dos níveis de cinzentos do córtex renal.

Efectuada esta relação para cada uma das classes procedeu-se a uma análise estatística com o propósito de caracterizar a habilidade desta variável em identificar a patologia em causa. Inicia-

se assim o estudo desta variável usando um diagrama de bigodes que mostra a distribuição do CH para cada uma das classes consideradas.

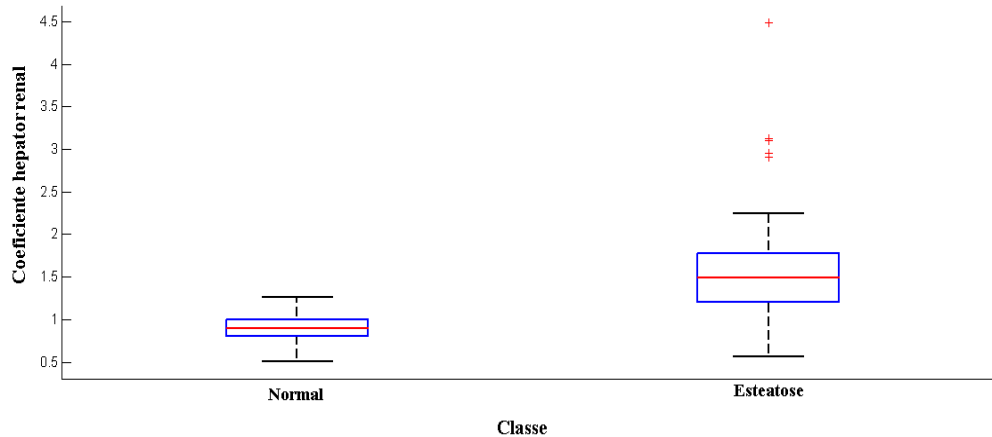


Figura 19- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente hepatorrrenal para o *primeiro* conjunto de imagens

É observada uma sobreposição das caixas representativas de cada classe, contudo, valores mais baixos do coeficiente hepatorrrenal estão geralmente associados à classe normal. Nota-se também que o espectro de variação do coeficiente hepatorrrenal é mais alargado para o caso da esteatose havendo a identificação alguns *outliers* (marcas as vermelho). Acredita-se que a presença destes *outliers* esteja relacionada com esteatoses num nível já avançado. A confirmação de tal desconfiança poderia ser verificada por biópsia, uma vez que a técnica de US não é suficiente para distinguir com clareza os níveis de esteatose [8].

Esta discrepância de coeficientes entre ambas as classes é reforçada pelo teste estatístico de Mann-Whitney (Tabela 11). Neste teste houve a rejeição da hipótese nula (*valor p* < 0.05) que refere que ambos os coeficientes de cada uma das classes possuem médias iguais.

Tabela 11- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância para o *primeiro* conjunto de imagens.

	Hepatorrenal (média±desvio padrão)
Normal	0.89± 0,17
Esteatose	1.62± 0,68
Valor p (*)	9.67×10 ⁻¹⁵

	Hepatorrenal
Coeficiente de correlação	0.76
Valor p (*)	1.43×10 ⁻²³

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

Outra avaliação efectuada foi averiguar a associação (ou dependência) existente entre o CH e as classes consideradas. Esta relação é dada por um coeficiente de correlação de Spearman que varia de -1 a 1. Uma correlação igual a 0 representa uma fraca associação do CH com a classe e uma maior proximidade aos extremos (-1 e 1) revela uma forte associação entre o CH e a classe. Maiores valores de correlação estão portanto associados a uma maior associação das variáveis em estudos. Tipicamente, o valor da regressão é acompanhado de um nível de significância, que foi neste caso muito inferior a 0.05 (nível de significância considerado) indicando que o coeficiente de correlação é significativamente diferente de 0 (situação que representaria a falta de associação entre o CH e a classe).

Conclui-se com esta análise que existe uma significativa relação da presença de esteatose com o coeficiente hepatorenal (Tabela 11). O valor da correlação (0.76) é próximo do encontrado por outros trabalhos como foi o caso do [74] que encontrou um coeficiente de correlação de Spearman de 0.89. No trabalho [74] a presença de esteatose foi confirmada pela técnica de Ressonância Magnética por Espectroscopia (RMS) que funciona segundo princípios semelhantes à RM e por isso é dotada de uma boa sensibilidade e especificidade na detecção da esteatose. O uso da técnica de RMS fornece assim um diagnóstico mais eficaz do que a interpretação fornecida pelo clínico explicando esta diferença de correlações.

A análise do coeficiente hepatorenal foi terminada com cálculo do coeficiente que provoca uma melhor separação entre as classes. Para tal foi construída uma curva ROC com os dados dos coeficientes e respectivas classificações (Figura 20) e posteriormente estimou-se o ponto que origina uma melhor divisão das classes. O valor deste ponto, denominado por *ponto de corte* da curva ROC, é apresentado na Tabela 12 onde são também expostos os seus valores de sensibilidade e especificidade.

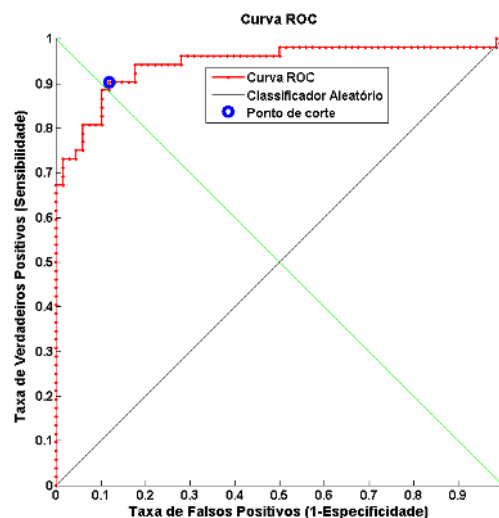


Figura 20- Representação da curva ROC do coeficiente hepatorenal onde é visível a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) no *primeiro* conjunto de imagens

A curva ROC representada na Figura 20 sugere que o coeficiente hepatorenal é um bom indicador da presença de esteatose, pois esta curva é próxima de uma discriminação perfeita (linha horizontal no topo do gráfico). Esta conclusão é sustentada no valor de AUC (Tabela 12) que é de 0.94 também muito próxima do valor ideal (=1). A linha diagonal preta da figura representa uma classificação aleatória, i.e. um sistema que classifique aleatoriamente uma amostra como pertencendo à classe esteatose ou normal. Nesta mesma figura é de igual modo representado a localização do *ponto de corte* que por definição corresponde ao valor do CH em que existe uma otimização do valor de sensibilidade e especificidade e é definido por ser o ponto que se encontra mais próximo do canto superior esquerdo do diagrama local onde há uma maximização da taxa de verdadeiros positivos (=1) e falsos positivos (=1). O *ponto de corte* encontrado foi de 1.08 apresentando bons valores de sensibilidade (0.9) e especificidade (0.88).

Tabela 12 – Valor do CH do *ponto de corte* com as suas respectivas sensibilidades e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o *primeiro* conjunto de imagens

<i>Ponto de corte</i>	Sensibilidade	Especificidade
1.08	0.90	0.88
AUC ± desvio padrão		
0.94 ± 0.02		

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

VI.2.2 Segundo conjunto de imagens- parâmetro de US fixos

De forma semelhante ao efectuado no sistema DAC, foi avaliado o comportamento do CH para os dois conjuntos de imagens, com e sem manutenção de parâmetros de US.

O diagrama de caixa de Bigodes mostrado na Figura 21 é semelhante ao da Figura 19. As medianas (linhas a vermelho dentro das caixas) do CH são idênticas, não há sobreposição das caixas de bigodes e continuam a ser identificados outliers acima da caixa da esteatose. Pequenas diferenças são notadas como é a não sobreposição da linha correspondente a valor mínimo da esteatose com a caixa da classe normal. Além disso, identificam-se alguns *outliers* no caso da condição normal, o que pode ter sido causada por uma interpretação errada por parte dos clínicos especialistas pois a sua capacidade de discriminação entre classes é condicionada pela não manipulação de parâmetros de US.

Outras das justificações relaciona-se com as alterações de ecogenicidade que podem ocorrer a nível do rim influenciando o principio base por detrás desta avaliação. Alterações dentro dos

“CLASSIFICAÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA USANDO IMAGENS ECOGRÁFICAS”

glomérulos, túbulos e interstícios têm sido reportados por causar uma elevada ecogenicidade do rim que pode ser detectada por um estudo dos níveis de creatinina [127, 128] . A probabilidade associada a estas ocorrências não foi considerada neste trabalho, tendo sido usadas todas as imagens de fígado que apresentassem características respeitantes à esteatose. Uma profunda análise da condição do rim nomeadamente uma análise sanguínea seria necessária para que fosse efectuado um despiste de patologias associadas ao rim.

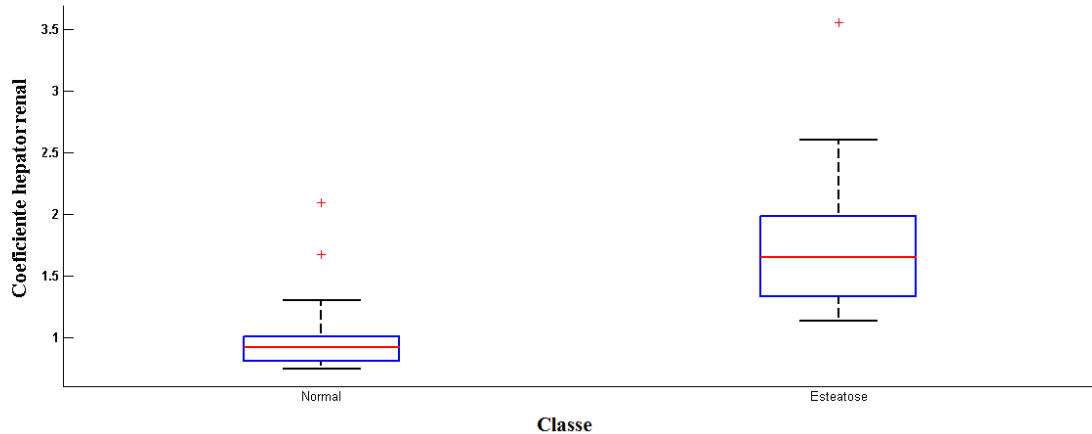


Figura 21- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente hepatorenal para o *segundo* conjunto de imagens

São observadas ligeiras alterações a nível das médias e desvios padrão dos CH, no entanto, de acordo com o teste de Mann-Whitney prevalece a diferença significativa entre ambas as classes (*valor p* < 0.05). Também ocorre um ligeiro desvio no valor de correlação de Spearman mas é novamente mantido o nível de significância da correlação (Tabela 13).

Tabela 13- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram mantidos para o *segundo* conjunto de imagens

	Hepatorrenal (média ± desvio padrão)
Normal	1.02± 0,33
Esteatose	1.78± 0,60
Valor p (*)	4.54×10 ⁻⁰⁶

	Hepatorrenal
Coeficiente de correlação	0.74
Valor p (*)	2.88×10 ⁻⁰⁸

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

Relativamente à análise da curva ROC (Figura 22) também não há diferenças de maior a registar à excepção do *ponto de corte* (Tabela 14) que foi 1.3 ao invés do 1.08 obtido anteriormente.

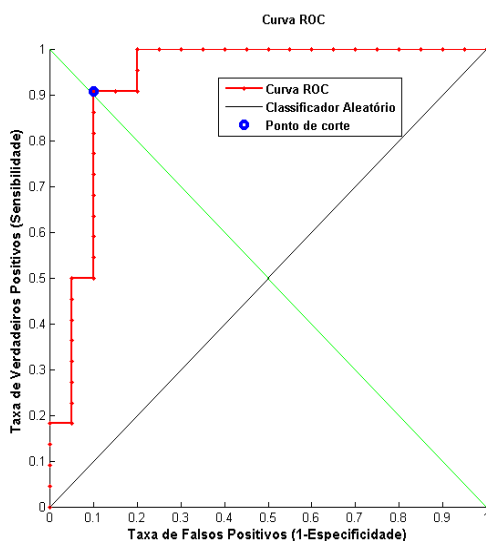


Figura 22 - Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentado a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no *segundo* conjunto de imagens

O valor da AUC é neste conjunto de dados (0.92) ligeiramente inferior ao obtido anteriormente (0.94).

Tabela 14- Valor do CH (*ponto de corte*) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o *segundo* conjunto de imagens

<i>Ponto de corte</i>	Sensibilidade	Especificidade
1.30	0.91	0.90

AUC ± desvio padrão
0.92± 0.04

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

Conclui-se com a análise desta secção que o uso de imagens cujos parâmetros de US foram mantidos não influencia significativamente os resultados do CH. Esta afirmação contrasta com o exibido pelo sistema DAC em que melhores valores de desempenho foram alcançados para o segundo conjunto de imagens (parâmetros de US ajustados). A razão que se julga fundamentar tal discrepância de conclusões deve-se com o facto de a análise do CH ser efectuada apenas por um quociente que é descritor da ecogenicidade. Quer isto dizer que o quociente é independente das alterações causadas pelo manejo dos factores intrínsecos ao US. O único parâmetro que

poderia colocar em causa a discrepância de resultados quando usados estes dois conjuntos de imagens seria a profundidade. Isto porque relativamente à variação do ganho global, quando efectuada, influencia de modo constante toda a imagem. Pela mesma razão, ambas as ROIs extraídas do fígado e rim serão influenciadas de forma semelhante por este factor, não sendo portanto afectado o quociente. Também o ganho em profundidade, o TGC, não terá causado divergências nos resultados uma vez que durante a extracção das ROIs houve sempre a preocupação de extrair ROIs do fígado e rim lado a lado o que provocou que ambas fossem afectadas pelo mesmo valor de TGC.

As ligeiras discrepâncias ocorridas entre ambos os conjuntos de imagens não resultaram em alterações de maior que justificassem a correcção de conclusões. Contudo, é de notar que toda esta análise de imagens cujos parâmetros foram mantidos é influenciada por uma limitação no número de indivíduos (aproximadamente 20 para cada classe) o que poderá fundamentar, em parte, esta ligeira dissemelhança de resultados.

Poder-se-á concluir que o cálculo deste CH se revelou como um bom preditivo da condição patológica. Esta afirmação tem por fundamento os valores de AUC (superiores a 0.92) que se encontram próximo de uma situação ideal (igual a 1).

Foi encontrada uma semelhança entre os valores de CH determinados nestes trabalho e os de outros autores cuja motivação era análoga.

Webb e os seus colaboradores [116] determinaram vários CH para níveis de esteatose distintos comprovados por uma análise histológica. De acordo com [50] a esteatose vista pela técnica de US só é detectada quando a quantidade de gordura é superior a 15 % do total do fígado. Esta análise é ainda agravada pela experiência do clínico especialista, que caso não possua uma visão treinada identifica com maior dificuldade a presença de esteatose. Para efeitos comparativos adopta-se o CH determinado por [116] para o caso hipotético de que a classificação efectuada pelo clínico especialista é acertada sempre que se verifique um nível de gordura superior a 15-20 %. O CH encontrado em [116] para estas condições foi de 1.86, muito acima do CH encontrado neste estudo. Foi também estudado um coeficiente de correlação entre os CH determinados por US e o nível de gordura determinado por análise histológica tendo sido encontrada uma importante relação (0.82). Assim, o método de análise usado para determinação do CH neste trabalho de 0.76 revela ser uma boa aproximação à técnica da biópsia e consequente análise histológica.

VI.3 ANÁLISE DA ATENUAÇÃO

VI.3.1 *Primeiro conjunto de imagens- ajuste dos parâmetros de US*

A análise da atenuação finaliza o estudo do reconhecimento da esteatose que até aqui foi observado usando duas perspectivas distintas: uso do sistema DAC e o coeficiente hepatorenal.

A atenuação do feixe acústico quando na presença de fígado gordo é também um dos vestígios procurados pelos clínicos especialistas quando na realização de uma ecografia abdominal. É esta atenuação que é transportada para o domínio quantitativo sendo calculada com recurso à média dos níveis de cinzento de duas regiões distintas. As regiões analisadas (ROIs) são extraídas de zonas próximas (fígado anterior) e afastadas do transdutor (fígado posterior) desde que garantidas as condições de visibilidade das mesmas. Assim, de cada indivíduo são extraídas duas ROIs de localizações distintas sendo o valor médio dos níveis de cinzento de cada uma das ROIs usado para calcular o coeficiente de atenuação (CA). Este CA, de forma semelhante ao que ocorria no estudo do cálculo do CH, é obtido pelo quociente desses valores médios. A dispersão dos valores de CA está representada na Figura 23 num diagrama de caixa de bigodes, onde foram usadas as imagens nas quais houve uma variação dos parâmetros de US.

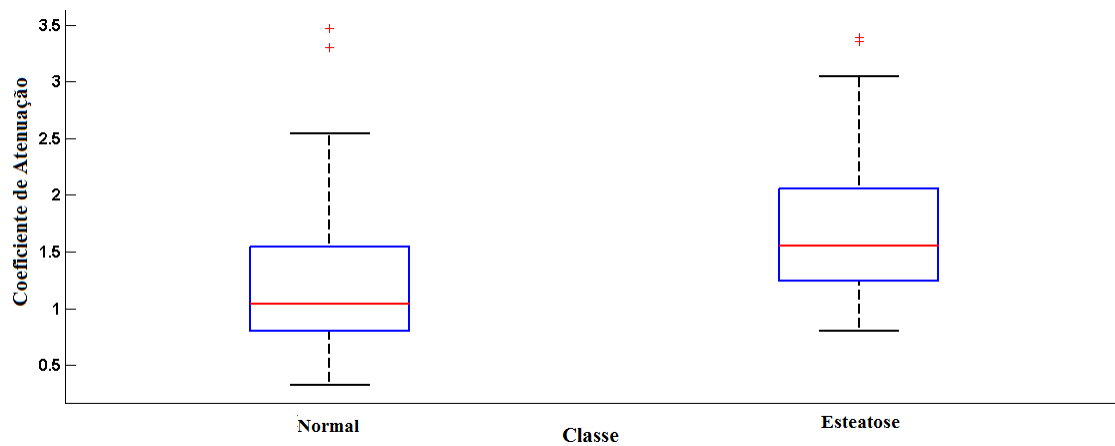


Figura 23- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente de atenuação para o *primeiro* conjunto de imagens

O valor do CA não aparenta ser um bom elemento diferenciador de classes, uma vez que uma grande parte das caixas do diagrama da Figura 23 se sobrepõe. Verifica-se também uma ligeira assimetria positiva dos valores de CA, observado pela linha a vermelho que representa o valor da mediana. Existe uma simetria quando esta linha mediana se encontra equidistante dos extremos da caixa, o que não é o observado nesta Figura 23. Esta assimetria mostra que há uma maior distribuição dos CA em valores mais elevados. Existem dois *outliers* em cada uma das

condições que poderão estar relacionados com uma má interpretação por parte dos clínicos especialistas ou mesmo devido às ROIs terem sido adquiridas em zonas que contenham uma menor quantidade de informação o que por vezes acontece quando a atenuação do feixe acústico é muito elevada conduzindo a uma confusão espacial.

O fraco poder discriminativo desta variável é confirmado na Tabela 15 pelo valor do coeficiente de correlação de Spearman (CH) distante do que é considerado uma situação ideal (1 ou -1). É verificada uma diferença significativa entre os valores médios dos CA para ambas as condições (*valor p* < 0.05), contudo, está associado a cada uma das médias um desvio padrão muito elevado impedindo assim a separação de classes.

Tabela 15- Valor médio e respectivo desvio padrão do CH para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram ajustados para o primeiro conjunto de imagens

	Coeficiente de atenuação (média ± desvio padrão)		Coeficiente de atenuação
Normal	1.25± 0,68	Coeficiente de correlação	0.40
Esteatose	1.71± 0,64		
Valor p (*)	8.53×10 ⁻⁶	Valor p (*)	3.67×10 ⁻⁶

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

O *ponto de corte* que fornece melhores valores de sensibilidade e especificidade (Tabela 16) foi determinado usando para isso a curva ROC mostrada na Figura 24.

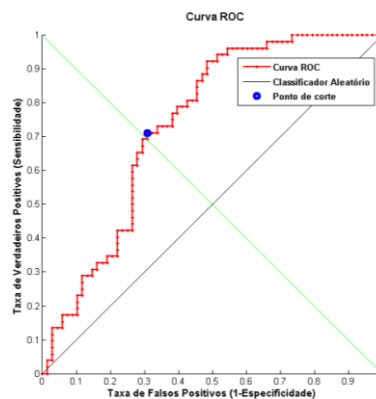


Figura 24- Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentada a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no primeiro conjunto de imagens

Um valor de CA superior a 1.34 foi a fronteira estabelecida que delimita a classe esteatose da classe normal. Assim, um valor de CA superior a 1.34 é atribuído à classe da esteatose. Previsivelmente, este limite, não é muito preditivo da classe em questão pois os valores de sensibilidade e especificidade, respectivamente de 0.71 e 0.69, ficam aquém da situação considerada ideal.

Tabela 16- Valor do CA (*ponto de corte*) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para o *primeiro* conjunto de imagens

<i>Ponto de corte</i>	Sensibilidade	Especificidade
1.34	0,71	0,69

AUC ± desvio padrão 0,74± 0,05

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

VI.3.2 Segundo conjunto de imagens- parâmetro de US fixos

Procede-se nesta secção a uma análise do CA para o conjunto de imagens cujos parâmetros são constantes. Começa-se esta análise pela representação de um diagrama de caixa de bigodes . A não simetria dos CA continua patente nesta representação, reforçando a ideia de que estes valores de CA se encontram preferencialmente distribuídos em valores mais elevados de CA. É visível uma maior variabilidade dos CA para o caso da esteatose, retratado por um maior tamanho da caixa.

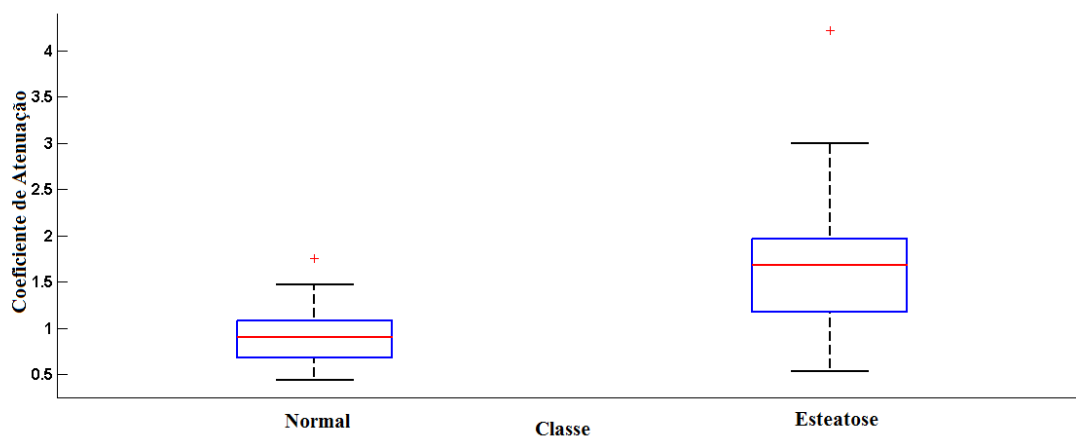


Figura 25- Diagrama de caixa de bigodes referentes ao coeficiente de atenuação para *segundo* conjunto de imagens

Comparativamente ao diagrama representado na Figura 23 pode-se notar uma menor variação nos valores de CA respeitantes à condição normal contribuindo este factor para uma melhor separabilidade de classes. Esta afirmação é reforçada pelo valor do coeficiente de correlação (0.56) que é ligeiramente superior ao anterior (0.40) e também os valores da média e desvio padrão de cada uma das condições (

Tabela 17).

Tabela 17- Valor médio e respectivo desvio padrão do CA para ambas as classes. Nível de significância do valor médio através do teste Mann-Whitney. Valores da correlação de Spearman e seu nível de significância. Todos estes valores pertencem às imagens cujos parâmetros de US foram mantidos para *segundo* conjunto de imagens

Coeficiente de atenuação (média ± desvio padrão)		Coeficiente de atenuação	
Normal	0.94±0.32	Coeficiente de correlação	0.56
Esteatose	1.74±0.82		
<i>Valor p</i> (*)		<i>Valor p</i> (*)	
3.66×10 ⁻⁴		1.21×10 ⁻⁴	

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

Este ligeiro aperfeiçoamento da detecção de esteatose a partir da variável de CA é também representado por uma melhoria a nível da curva ROC construída (Figura 26) e consequente sensibilidade (0.72) e especificidade (0.85) do *ponto de corte* (1.13) calculado (Figura 18).

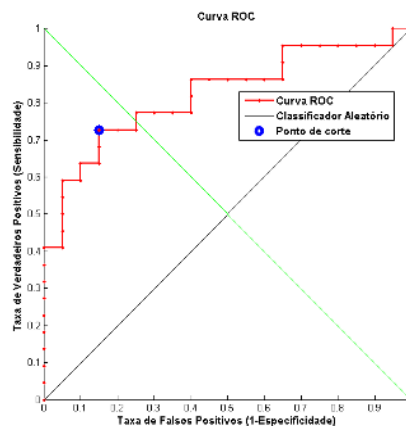


Figura 26- Análise da curva ROC para o coeficiente hepatorenal onde é apresentado a localização do *ponto de corte* (valor que fornece uma melhor separabilidade de classes) e a curva ROC para um classificador aleatório no *segundo* conjunto de imagens

O valor de AUC que foi de 0.83 é também outro aspecto que retrata a influência do ajuste dos parâmetros de US na imagem , uma vez que o AUC anterior foi de 0.74.

Tabela 18- Valor do CA (*ponto de corte*) para o qual se obtém melhores valores de sensibilidade e especificidade. Valor da AUC para o coeficiente hepatorenal para *segundo* conjunto de imagens

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
1.13	0.72	0.85

AUC ± desvio padrão
0.83 ±0.07

(*)- para um nível de significância- *p* de 0.05

O uso de imagens em que os parâmetros de US são mantidos, revela-se ser, neste cálculo dos CA, uma mais-valia. Acredita-se que as diferenças, ainda que não muito acentuadas, se deveram ao facto de no primeiro conjunto de imagens não haver uma uniformização do TGC. Tal significa que numa mesma imagem poderiam existir diferentes atenuações dependendo da posição dos botões do TGC que depois se repercutiu no valor médio de níveis de cinzento e conseqüente no CA.

No trabalho [119] foi estimado um coeficiente de atenuação que permite a distinção de uma esteatose ligeira (gordura inferior a 33 %) com uma esteatose em estado avançado (gordura superior a 33 %). Para a determinação do coeficiente de atenuação foram usados os valores de intensidade dos pixéis que se encontravam próximos de uma linha previamente traçada no parênquima hepático. A diferença de classes e método usado para determinação do CA impedem que seja efectuada uma comparação com o CA estimado neste trabalho. Contudo, é de notar na credibilidade associada ao cálculo deste CA neste estudo [119] que é expressa pelos valores de AUC, Sensibilidade e Especificidade, respectivamente de 0.95, 84.8 e 100. O método de referência usado por estes autores - a biópsia- julga-se estar na causa desta diferença de credibilidades comparativamente às obtidas neste estudo. Esta é pois uma deficiência deste trabalho, a falta de um bom método de referência, uma vez que as classificações efectuadas são baseadas apenas na interpretação de imagens obtidas por US que é de uma elevada subjectividade.

Uma situação semelhante ocorreu no estudo [57] em que a biópsia foi usada para efectuar uma classificação da esteatose em 3 níveis diferentes, de acordo com a sua gravidade. O método usado por estes autores para o cálculo da atenuação também é diferente do utilizado neste trabalho, não podendo ser efectuada uma análise comparativa destes valores de atenuação. Ficou, no entanto, bem patente, a forte relação da atenuação da onda de US perante situações de esteatose (coeficiente de Sperman igual a 0.76 com $p < 0.001$) que é próximo ao valor de CA encontrado neste trabalho (0.56) para o conjunto de imagens cujos parâmetros de US foram mantidos tal como ocorreu no estudo efectuado em [57].

VII. CONCLUSÃO

Neste capítulo são apresentadas as principais conclusões deste trabalho fundamentadas nos resultados obtidos. Adicionalmente serão também sugeridas algumas possíveis investigações futuras que acrescentariam valores importantes neste trabalho.

VII.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esteatose é uma condição hepática patológica, em geral, de difícil caracterização e detecção devido, por vezes, às suas dissimuladas características ou à mimetização desta com outras patologias. É tipicamente uma patologia sintomaticamente silenciosa e de carácter reversível podendo, no entanto, evoluir para situações de natureza mais complexa sobre o ponto de vista do tratamento como é o caso da cirrose ou carcinoma hepatocelular.

A biópsia é a metodologia de referência usada na identificação desta patologia, no entanto, o seu carácter invasivo e a sua susceptibilidade a erros de amostragem limitam o uso desta modalidade.

É a ecografia abdominal a técnica imagiológica mais disseminada na avaliação da condição hepática devido aos baixos custos de examinação e à relativa acessibilidade do aparelho de Ultrassons (US). O clínico especialista durante a examinação procura identificar determinados vestígios que o levam a inferir sobre a presença de esteatose dos quais se destacam: (1) o aumento da ecogenicidade do fígado relativamente ao córtex renal, (2) aumento da atenuação do feixe acústico com a profundidade e (3) a não visualização das paredes das veias hepáticas e diafragma. No entanto, esta a detecção da esteatose segundo a modalidade de US é alvo de uma elevada subjectividade causada pela variabilidade nas interpretações do clínico especialista. Acrescenta-se o facto de esta modalidade não permitir a distinção dos vários graus de esteatose e a diferenciação da esteatose com a fibrose.

Tais inconvenientes levaram a que a tradicional detecção de esteatose apoiada num estudo qualitativo fosse alvo de sucessivas investigações, fundamentando também o propósito desta dissertação.

O presente trabalho debruça-se na identificação da esteatose mediante três perspectivas distintas. A primeira consistiu no desenvolvimento de um sistema de Diagnóstico Assistido por Computador (DAC). Nesta abordagem procedeu-se ao cálculo de características que de acordo com a literatura funcionam como descritoras de texturas. Avançou-se para a implementação de cinco classificadores distintos cujos desempenhos foram avaliados por dois parâmetros comuns: precisão e área por debaixo da curva ROC (AUC). A validação do sistema DAC foi efectuado com recurso a dois métodos distintos: *hold out* e *10-fold-cross-validation*. O limitado número de imagens em um dos grupos de imagens estudados levou à adopção do método de *10-fold* sujeito, pela sua definição, a elevados tempos de processamento. Significa isto, que numa situação ideal, a base de dados deveria ser grande suficientemente grande para que as amostras teste não pertencessem, em momento algum, ao conjunto de treino do classificador como ocorre no método de *hold out*.

Adicionalmente, em oposição às leis da intuição constatou-se que um elevado número de características não está directamente relacionado com melhorias no desempenho dos classificadores. Esta conclusão foi aferida com o uso de um selector de características que mediante uma estatística de significância verificou qual dos atributos se encontrava mais correlacionado com a classificação considerada ideal. Os melhores resultados foram obtidos para um total de 18 características, quantidade drasticamente menor quando comparada com o valor inicial de 357 características. A nível de desempenho foi o classificador Máquina de Vector Suporte (SVM) o que mais se destacou tendo sido obtidos os valores de precisão de 0.79 e de AUC de 0.89. Aplicaram-se também dois métodos de fusão de classificadores: Voto de Maioria e Voto Ponderado. Apesar da diferença entre níveis de desempenho ser menor, o SVM foi superado pelo método de fusão de Voto ponderado que pondera o resultados fornecidos de cada classificador tendo sido obtidos 0.84 para o valor de AUC e 0.89 para a precisão. Apesar de aceitáveis estes valores de desempenho não foram satisfatórios quando na comparação com trabalhos semelhantes efectuados na mesma temática. Consequentemente procedeu-se a um levantamento de possíveis razões destas discrepâncias. A que aparentava ter melhor fundamento era o modo como eram adquiridas as imagens. Tal razão conduziu, a uma nova aquisição de imagens pertencendo a novos indivíduos mantendo parâmetros de atenuação do feixe (ganho global e ganho em profundidade) e profundidade. Os novos resultados obtidos foram bastante promissores atingindo-se para uma combinação das 38 características mais correlacionadas com a saída desejada um AUC de 0.93 e uma precisão de 0.86 para o caso do SVM. Demonstrou-se deste modo a influência dos parâmetros de US na análise textural.

A segunda abordagem usada no estudo da esteatose foi a identificação de diferenças de ecogenicidades entre o parênquima hepático e o córtex renal representado por uma variável denominada por coeficiente hepatorenal (CH). Análises estatísticas foram efectuadas com o intuito de avaliar a capacidade deste CH predizer a classe de um fígado observado. O CH revelou ser um bom indicador da presença de esteatose com uma correlação de 0.76. O CH encontrado que limita a separação das classes foi de 1.08 com uma sensibilidade de 0.9 e especificidade de 0.88. Previsivelmente, o cálculo do CH não foi influenciado pelos parâmetros de US que foram ajustados pois o que entra em linha de conta neste CH é o quociente entre a média de cinzentos da região do fígado pela média de cinzentos da região do rim. É de referir que esta abordagem é susceptível a alterações na ecogenicidade do córtex renal causado por patologias ou outras condições.

O terceiro e último método de avaliação da presença de esteatose foi a análise da atenuação do feixe acústico traduzido por uma variável denominada por coeficiente de atenuação (CA). Este

CA não é identificado como um bom elemento preditivo da presença de esteatose, pois o valor de correlação é muito baixo (0.40) assim como as sensibilidade (0.71) e especificidades (0.69) associadas ao CA que provoca uma melhor separabilidade de classes (*ponto de corte* de 1.34). A manutenção dos parâmetros de US insere uma ligeira melhoria no uso desta variável de CA como identificadora da situação de esteatose. Esta ligeira melhoria foi representada pelos acréscimos no coeficiente de correlação (0.56) e os valores de sensibilidade (0.72) e especificidade (0.85) associados o *ponto de corte* (1.13). De notar que estas diferenças podem não ser significantes uma vez que houve neste conjunto de imagens uma limitação do número de indivíduos em cada classe, aproximadamente de 20 indivíduos em cada uma das classes.

Outro dos obstáculos deste trabalho é a possibilidade de ocorrer uma desigual distribuição da gordura ao nível do parênquima hepático. As ROIs usadas para determinar o CA e o CH poderão assim não ser representativas de uma esteatose focal.

Em conclusão, dos métodos desenvolvidos para análise de esteatose o sistema DAC mediante determinadas condições (limitação do número de características, uso do classificador de SVM e manutenção de parâmetros de US) e o coeficiente hepatorrenal são capazes de detectar com uma elevada eficácia situações esteatóticas. Os resultados obtidos sustentam portanto uma potencial promessa de distinção eficaz entre fígado normal e fígado esteatótico. O uso destas formas de avaliação de carácter não invasivo serão uma mais-valia num futuro próximo devido à elevada incidência desta patologia em casos de obesidade e diabetes.

VII.2 DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

Neste tópico são mencionados alguns desenvolvimentos futuros que poderiam enriquecer o conteúdo deste trabalho caminhando sempre a par da sua aplicabilidade em contexto médico hospitalar.

Uma das dificuldades bem patentes neste trabalho é falta de um método de referência que comprove o diagnóstico efetuado pelos clínicos especialistas. A biópsia apesar de ser um método vantajoso na identificação de vários graus de esteatose é extremamente invasivo, pelo que não seria um método a adoptar. A Ressonância Magnética (RM) tem vindo a ganhar grande destaque nesta análise da esteatose [14, 38, 39] e tem sido nítida a sua capacidade discriminativa na esteatose. A disponibilidade oferecida pelo sistema de excelência de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra é uma mais-valia neste sentido. Inicialmente teria que se proceder a um levantamento das propriedades inerentes à técnica de RM para que fossem obtidas imagens cuja esteatose, quando presente, fosse evidenciada. Um estudo mais

aprofundado do paciente seria efetuado com o objectivo de efectuar o despiste de patologias que poderão ocorrer a nível do córtex renal alterando por isso os valores de CH calculados. Também a ocorrência de variantes na doença de esteatose, nomeadamente a existência de esteatose focal influencia os resultados deste trabalho. A RM serviria também para superar este facto uma vez que também é capaz de distinguir entre estes estados patológicos .

Este trabalho fornece três perspectivas com particularidades próprias que actuam de forma independente. De cada uma das perspectivas resulta uma classificação que, numa situação ideal para o mesmo indivíduo, devem ser coerentes. Deste modo, um possível avanço deste trabalho seria conjugar as classificações proveniente de cada abordagem resultando numa única classificação. A validação deste novo método teria que ser obviamente efectuada num conjunto de dados diferentes do usado até aqui o que obrigaria a uma nova aquisição de imagens. Se a imagem obtida por US for complementada por outra que permita distinção entre os graus de esteatose poderia ser estimados valores de CH responsáveis pela distinção destes graus [11, 57] assim como estudar a evolução da esteatose ao longo do tempo, a resposta a medicamentos caso os mesmos sejam administrados ou a alteração provocada pela modificação de hábitos de vida ou dietas.

Por fim, sugere-se a criação de uma interface gráfica capaz de suportar imagens obtidas por US que permitisse uma selecção manual de ROIs por parte do operador. As propriedades destas ROIs, extraídas de localizações estratégicas (córtex renal e parênquima hepático), deveriam integrar em cada uma das perspectivas de avaliação de esteatose criadas neste trabalho. O resultado fornecido por cada uma destas perspectivas seria assim conjugado através de um sistema de fusão idêntico ao desenvolvido neste trabalho. Desta forma, a classificação resultante seria a combinação de várias vertentes de análise: textural, diferença de ecogenicidade entre fígado e rim e a atenuação do feixe acústico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] M. Ekstedt, L. E. Franzen, U. L. Mathiesen, L. Thorelius, M. Holmqvist, G. Bodemar, *et al.*, "Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes," *Hepatology*, vol. 44, pp. 865-73, 2006.
- [2] V. Ratziu, F. Charlotte, A. Heurtier, S. Gombert, P. Giral, E. Bruckert, *et al.*, "Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, vol. 128, pp. 1898-906, Junho 2005.
- [3] L. A. Adams, P. Angulo, and K. D. Lindor, "Nonalcoholic fatty liver disease," *CMAJ*, vol. 172, pp. 899-905, Março 2005.
- [4] S. Icer, A. Coskun, and T. Ikizceli, "Quantitative Grading Using Grey Relational Analysis on Ultrasonographic Images of a Fatty Liver," *J Med Syst*, Abril 2011.
- [5] S. Sherlock and J. Dooley, *Diseases of the liver and biliary system*, 11 ed., 1988.
- [6] P. North-Lewis, *Drugs and the Liver- A guide to drug handling in liver dysfunction*. London, 2008.
- [7] M. Feldman, L. Friedman, and L. Brandt, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 9ed. vol. 2, 2010.
- [8] M. Lupsor and R. Badea, "Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy?," *Rom J Gastroenterol*, vol. 14, pp. 419-25, Dezembro 2005.
- [9] G. M. Baxter, P. L. P. Allan, and P. Morley, *Clinical diagnostic ultrasound*. UK, 1999.
- [10] G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti, C. Tiribelli, G. Marchesini, and S. Bellentani, "Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study," *Hepatology*, vol. 42, pp. 44-52, 2005.
- [11] L. S. Szczepaniak, P. Nurenberg, D. Leonard, J. D. Browning, J. S. Reingold, S. Grundy, *et al.*, "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 288, p. 31, 2005.
- [12] G. Li, Y. Luo, W. Deng, X. Xu, A. Liu, and E. Song, "Computer Aided Diagnosis of Fatty Liver Ultrasonic Images Based on Support Vector Machine," presented at the 30th Annual International IEEE EMBS Conference, Vancouver, Canada, 2008.
- [13] W.-C. J. Yeh, Yung-Ming ; Li, Cheng-Han ; Lee2, Po-Huang ; Li, Pai-Chi "Liver Fatty Change Classification Using 25MHz High Frequency Ultrasound," 2004.
- [14] N. F. Schwenzer, F. Springer, C. Schraml, N. Stefan, J. Machann, and F. Schick, "Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance," *J Hepatol*, vol. 51, pp. 433-45, Setembro 2009.
- [15] Y. Falck-Ytter, Z. M. Younossi, G. Marchesini, and A. J. McCullough, "Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes," *Seminars in liver disease*, vol. 21, pp. 17-26, 2001.
- [16] O. W. Hamer, D. A. Aguirre, G. Casola, J. E. Lavine, M. Woenckhaus, and C. B. Sirlin, "Fatty liver: imaging patterns and pitfalls," *Radiographics*, vol. 26, pp. 1637-53, Novembro-Dezembro 2006.
- [17] Z. M. Younossi, *Practical management of liver diseases*. United States of America, 2008.
- [18] W. K. Syn, P. Nightingale, and J. M. Bateman, "Nonalcoholic fatty liver disease in a district general hospital: clinical presentation and risk factors," *Hepatol Int*, vol. 2, pp. 190-5, 2008.
- [19] S. G. Sheth, F. D. Gordon, and S. Chopra, "Nonalcoholic steatohepatitis," *Ann Intern Med*, vol. 126, pp. 137-45, Janeiro 1997.
- [20] M. A. Hayat, *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis* vol. 5, 2009.
- [21] E. R. Schiff, M. F. Sorrell, and W. Maddrey, *Diseases of the Liver*, 10 ed. vol. 2 2006.

- [22] Hisham Tchelepi, "Sonography of diffuse liver disease," *American Institute of Ultrasound in Medicine, J Ultrasound Med*, vol. 21:1023–1032, 2002.
- [23] S. R. Mehta, E. L. Thomas, J. D. Bell, D. G. Johnston, and S. D. Taylor-Robinson, "Non-invasive means of measuring hepatic fat content," *World J Gastroenterol*, vol. 14, pp. 3476-83, Jun 14 2008.
- [24] Y. M. Kadah, A. A. Farag, J. M. Zurada, A. M. Badawi, and A. M. Youssef, "Classification algorithms for quantitative tissue characterization of diffuse liver disease from ultrasound images," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 15, pp. 466-78, 1996.
- [25] H. S. Park, M. W. Kim, and E. S. Shin, "Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver," *J Korean Med Sci*, vol. 10, pp. 414-21, Dezembro 1995.
- [26] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie, S. M. Y, *et al.*, "A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 4, 2006.
- [27] Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, *et al.*, "Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease," *World J Gastroenterol*, vol. 12, 2006.
- [28] H. Tilg and A. Kaser, "Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease," *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, pp. 148-55, Março 2005.
- [29] S. A. Harrison and C. P. Day, "Benefits of lifestyle modification in NAFLD," *Gut*, vol. 56, pp. 1760-9, Dezembro 2007.
- [30] J. Wu, J. You, L. Yerian, A. Shiba, P. R. Schauer, and D. I. Sessler, "Prevalence of Liver Steatosis and Fibrosis and the Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Bariatric Surgery Patients," *Obes Surg*, Setembro 2011.
- [31] S. Saadeh, Z. M. Younossi, E. M. Remer, T. Gramlich, J. P. Ong, M. Hurley, *et al.*, "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, vol. 123, pp. 745-50, Setembro 2002.
- [32] M. Fishbein, F. Castro, S. Cheruku, S. Jain, B. Webb, T. Gleason, *et al.*, "Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound," *J Clin Gastroenterol*, vol. 39, pp. 619-25, 2005.
- [33] J. Piekarski, H. I. Goldberg, S. A. Royal, L. Axel, and A. A. Moss, "Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease," *Radiology*, vol. 137, pp. 727-9, 1980.
- [34] O. W. Hamer, D. A. Aguirre, G. Casola, and C. B. Sirlin, "Imaging features of perivascular fatty infiltration of the liver: initial observations," *Radiology*, vol. 237, pp. 159-69, 2005.
- [35] S. H. Park, P. N. Kim, K. W. Kim, S. W. Lee, S. E. Yoon, S. W. Park, *et al.*, "Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment," *Radiology*, vol. 239, pp. 105-12, 2006.
- [36] M. Iwasaki, Y. Takada, M. Hayashi, S. Minamiguchi, H. Haga, Y. Maetani, *et al.*, "Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation," *Transplantation*, vol. 78, pp. 1501-5, 2004.
- [37] B. A. Birnbaum, N. Hindman, J. Lee, and J. S. Babb, "Multi-Detector Row CT Attenuation Measurements: Assessment of Intra- and Interscanner Variability with an Anthropomorphic Body CT Phantom1," *Radiology*, vol. 242, pp. 109-119, Janeiro, 2007 2007.
- [38] D. A. Raptis, M. A. Fischer, R. Graf, D. Nanz, A. Weber, W. Moritz, *et al.*, "MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis?," *Gut*, vol. 61, pp. 117-27, Janeiro 2012.
- [39] J. R. van Werven, H. A. Marsman, A. J. Nederveen, N. J. Smits, F. J. ten Kate, T. M. van Gulik, *et al.*, "Assessment of Hepatic Steatosis in Patients Undergoing Liver Resection: Comparison of US, CT, T1-weighted Dual-Echo MR Imaging, and Point-resolved 1H MR Spectroscopy1," *Radiology*, vol. 256, pp. 159-168, July 1, 2010 2010.

- [40] K. D. Toennies, *Advances in Computer Vision and Pattern Recognition - Guide to Medical Image Analysis* 2012.
- [41] Y. Z. Xiao, Chao, "2-D Hybrid Transform and Feature Extracting Algorithm of Fatty Liver Ultrasonic Images," in *ICSP*, 2008.
- [42] A. Fenster, D. B. Downey, and H. N. Cardinal, "Three-dimensional ultrasound imaging," *Phys Med Biol*, vol. 46, pp. R67-99, May 2001.
- [43] GE. (1/9/12). *Logic E9- Ergonomics*. Available: <http://www.gehealthcare.com/euen/ultrasound/products/general-imaging/logiq-e9/design.html>
- [44] K. J. Taylor, F. S. Gorelick, A. T. Rosenfield, and C. A. Riely, "Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation," *Radiology*, vol. 141, pp. 157-61, 1981.
- [45] D. R. Meek, P. R. Mills, H. W. Gray, J. G. Duncan, R. I. Russell, and J. H. McKillop, "A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease," *Br J Radiol*, vol. 57, pp. 23-7, 1984.
- [46] Y.-L. Huang, "Computer-aided Diagnosis Using Neural Networks and Support Vector Machines for Breast Ultrasonography," *J Med Ultrasound*, vol. 17(1):17–24, 2009.
- [47] S. Strauss, E. Gavish, P. Gottlieb, and L. Katsnelson, "Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 189, pp. W320-3, 2007.
- [48] J.-W. L. Jeong, Sooyeul ; Lee, Jeong Won ; Yoo, Done-Sik ; Kim, Seunghwan "Computer-assisted Sonographic Analysis of the Hepatorenal and Textural Features for the Diagnosis of the Fatty Liver," in *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, Shanghai, China, 2005.
- [49] W. J. Zwiebel, "Sonographic diagnosis of diffuse liver disease," *Semin Ultrasound CT MR*, vol. 16, pp. 8-15, Fevereiro 1995.
- [50] G. B and H. Petterson, *The Nicer Yearbook 1996 Ultrasonography*, 1996.
- [51] B. Palmentieri, I. de Sio, V. La Mura, M. Masarone, R. Vecchione, S. Bruno, *et al.*, "The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis," *Dig Liver Dis*, vol. 38, pp. 485-9, Jul 2006.
- [52] S. H. Saverymuttu, A. E. Joseph, and J. D. Maxwell, "Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis," *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 292, pp. 13-5, Jan 4 1986.
- [53] J. C. Debongnie, C. Pauls, M. Fievez, and E. Wibin, "Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography," *Gut*, vol. 22, pp. 130-5, Fevereiro 1981.
- [54] K. J. Foster, K. C. Dewbury, A. H. Griffith, and R. Wright, "The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver," *Br J Radiol*, vol. 53, pp. 440-2, 1980.
- [55] M. Graif, M. Yanuka, M. Baraz, A. Blank, M. Moshkovitz, A. Kessler, *et al.*, "Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease," *Invest Radiol*, vol. 35, pp. 319-24, 2000.
- [56] H. J. Steinmaurer, P. Jirak, J. Walchshofer, and P. H. Clodi, "[Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases--comparison of sonography and liver histology]," *Ultraschall Med*, vol. 5, pp. 98-103, 1984.
- [57] M. Lupşor, R. Badea, C. Vicaş, S. Nedevschi, M. Grigorescu, C. Radu, *et al.*, "Non-invasive steatosis assessment in NASH through the computerized processing of ultrasound images: attenuation versus textural parameters " *IEEE*, vol. 2, pp. 1- 6 2010.
- [58] G. L. Li, Yu; Deng, Wei; Xu, Xiangyang; Liu, Aihua; Song, Enmin, "Computer Aided Diagnosis of Fatty Liver Ultrasonic Images Based on Support Vector Machine," presented at the 30th Annual International IEEE EMBS Conference, Vancouver, Canada, 2008.
- [59] S. Mukherjee, A Chakravorty, K. Ghosh, M. Roy, A. Adhikari, and S. Mazumdar, "Corroborating the subjective classification of ultrasound images of normal and fatty human livers by the radiologist through texture analysis and SOM," in *15th International Conference on Advanced Computing and Communications*, 2007.

- [60] W. M. Zaid A. ; Fakhr, A., "Automatic Diagnosis of Liver Diseases from Ultrasound Images," *IEEE*, 2006.
- [61] L. Costaridou, *Medical Image Analysis Methods* Taylor & Francis Group, 2005.
- [62] R. M. Haralick, K. Shanmugam, and I. H. Dinstein, "Textural Features for Image Classification," *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, vol. 3, pp. 610-621, 1973.
- [63] C. Nicolau, L. Bianchi, and R. Vilana, "Gray-scale ultrasound in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis: diagnosis, screening, and intervention," *Seminars in US, CT and MRI 2002* vol. vol 23 pp. pp 3–18. , 2002.
- [64] G. O. Lendaris and G. L. Stanley, "Diffraction pattern sampling for automatic pattern recognition," *Proc. IEEE*, vol. 58, pp. 198-216, pp. 610-621, 1970.
- [65] K. I. Laws, "Texture energy measures," *Proc. Image Understanding Workshop*, vol. pp. 47-51, 1979.
- [66] B. B. Mandelbrot, "The fractal geometry of nature," *New York , W.H. Freeman*, 1982.
- [67] M. M. Galloway, "Texture analysis using gray level run lengths," *Comp Graph Image Process* vol. 4:172–9., 1975.
- [68] D. Stoyan and B. B. Mandelbrot, "Fractals: Form, Chance, and Dimension," *ZAMM - Journal of Applied Mathematics and Mechanics / Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, vol. 59, pp. 402-403, 1979.
- [69] D. Gabor, "Theory of communication. Part 1: The analysis of information," *Journal of the Institution of Electrical engineers*, vol. 93, pp. 429 - 441 1946.
- [70] K. I. Laws, "Rapid texture identification," in *Proceedings of the SPIE Conference for Missile Guidance*, San Diego, 1980.
- [71] C. W. Hsu, C. C. Chang, and C. J. Lin, *A practical guide to support vector classification*, 2003.
- [72] N. R. Draper and H. Smith, *Applied Regression Analysis*, 3ª edição ed., 1998.
- [73] M. Mancini, A. Prinster, G. Annuzzi, R. Liuzzi, R. Giacco, C. Medagli, *et al.*, "Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy," *Metabolism*, vol. 58, pp. 1724-30, Dec 2009.
- [74] M. F. Xia, H. M. Yan, W. Y. He, X. M. Li, C. L. Li, X. Z. Yao, *et al.*, "Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method," *Obesity*, vol. 20, pp. 444-52, 2012.
- [75] M. Singh, S. Singh, and S. Gupta, "A new measure of echogenicity of ultrasound images for liver classification " in *Electrical and Computer Engineering*, Niagara, Canadá, 2011.
- [76] M. Amadasun and R. JKing, "Textural features corresponding to textural properties," *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, vol. 19, 1989.
- [77] G. D. Tourassi, R. Ike, a. Singh, and B. Harrawood, "Evaluating the Effect of Image Preprocessing on an Information-Theoretic CAD System in Mammography," *Academic Radiology*, vol. 15, pp. 626-634, 2008.
- [78] M. Unser, "Texture classification and segmentation using wavelet frames," *IEEE Signal Processing Society*, vol. 4, 1995.
- [79] J. Zhang and T. Tieniu, "Brief review of invariant texture analysis methods," *Pattern Recognition Society.*, vol. 35(3):735–747, 2002.
- [80] D. Gadkari, "Image Quality Analysis using GLCM," Master of Science in Modeling and Simulation, College of Arts and Sciences, University of Central Florida Orlando, Florida, 2004.
- [81] G. Lemaitre and M. Rodojević, "Title," unpublished].
- [82] S. Dehghani and M. A. Dezfooli, "Breast Cancer Diagnosis System Based on Sara Dehghani and Mashallah Abbasi Dezfooli Contourlet Analysis and Support Vector Machine " *Word Applied Sciences* vol. 13, pp. 1067-1076, 2011.
- [83] X. Dong-Hui; and K. A. S; , "Run-length encoding for volumetric texture," in *Visualization, Imaging, and Image Processing*, 2004.

- [84] X. Tang, "Texture information in run-length matrices," *IEEE Trans Image Process*, vol. 7(11):1602–9, 1998.
- [85] X. Sun , S.-H. Chuang, J. Li, and M. Frederic, "Automatic Diagnosis for Prostate Cancer using Run-length Matrix Method," *SPIE Medical Imaging*, 2009.
- [86] S. E. Grigorescu, N. Petkov, and P. Kruizinga, "Comparison of texture features based on Gabor filters," *IEEE Trans. on Image Processing*, vol. 11, pp. 1160-1167, 2002.
- [87] Available:
http://matlabserver.cs.rug.nl/edgedetectionweb/web/edgedetection_params.html
- [88] A. Ahmadian, "A method for texture classification of ultrasonic liver images based on Gabor Wavelet " in *7th International Conference on Signal Processing* Beijing, 2004, pp. 971 - 974.
- [89] D. S. Balasubramanian, P. ; Gurupatham, R. , "Automatic Classification of Focal Lesions in Ultrasound Liver Images using Principal Component Analysis and Neural Networks," in *Conference of the IEEE EMBS*, Cité Internationale, Lyon, France, 2007.
- [90] P. M. Kelly. (15 de Agosto de 2012). *Laws' Texture Measures*. Available: <http://www.ccs3.lanl.gov/~kelly/ZTRANSITION/notebook/laws.shtml>
- [91] J. A. B. M.C. Breslin, "Fractal dimensions for rainfall time series," *Mathematics and Computers in Simulation* 48, vol. 437-446, 1999.
- [92] Y. Y. Tang, Y. Tao, and E. C. M. Lam, "New method for feature extraction based on fractal behavior," *Pattern Recognition*, vol. 35, pp. 1071-1081, 2002.
- [93] G. N. G. S. Srinivasan, "Statistical Texture Analysis," in *ISSN 2070-3740*, 2008.
- [94] O. S. Al-Kadi, "Tumour Grading and Discrimination based on Class Assignment and Quantitative Texture Analysis Techniques," Doctor of Philosophy in Engineering, Department of Informatics, School of Science and Technology, , University of Sussex, 2009.
- [95] W.-L. Lee, Y.-C. Chen, Y.-C. Chen, and K.-S. Hsieh, "Unsupervised segmentation of ultrasonic liver images by multiresolution fractal feature vector," *Information Sciences*, vol. 175, pp. 177-199, 10/14/ 2005.
- [96] R. Duda, P. Hart, and D. Stork, *Pattern Classification* 2ed., 2000.
- [97] S. P. Rebouças, L. Sousa, and A. Pires, "Metodologias de classificação supervisionada para análise de dados de microarrays," Doutoramento, Faculdade de Ciências da, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2011.
- [98] W.-L. H. Lee , Kai-Sheng "Computer Assisted Characterization for Ultrasonic Liver Tissue by Fusion of Classifiers," *IEEE*, 2007
- [99] R. Jinchang, "ANN vs. SVM: Which one performs better in classification of MCCs in mammogram imaging," *Knowledge-Based Systems*, vol. 26, pp. 144-153, 2012.
- [100] H. G. Rumelhart DE, Williams RJ., "Learning representation by back-propagation errors," *Nature*, vol. 323:533–6, 1986.
- [101] Y. Hirose, K. Yamashita, and S. Hijiva, "Back-propagation algorithm which varies the number of hidden units," *Neural Networks*, vol. 4:61–6., 1991.
- [102] M. Misaki, Y. Kim, P. A. Bandettini, and N. Kriegeskorte, "Comparison of multivariate classifiers and response normalizations for pattern-information fMRI," *Neuroimage*, vol. 53, pp. 103-18, Outubro 2010.
- [103] B. Franco and R. Bastos, "Classificação Hierárquica de Caracteres Matemáticos," Instituto de Matemática e Estatística 2009.
- [104] C. Kingsford and S. L. Salzberg, "What are decision trees?," *Nat Biotech*, vol. 26, pp. 1011-1013, 2008.
- [105] Z. Yu, F. Haghghat, B. C. M. Fung, and H. Yoshino, "A decision tree method for building energy demand modeling," *Energy and Buildings*, vol. 42, pp. 1637-1646, 2010.
- [106] L. Rokach and O. Maimon, *Data Mining with Decision Trees: Theory and Applications* vol. Vol. 61, 2007.
- [107] *Classification and Regression Trees (C&RT)*. Available: <http://www.obgyn.cam.ac.uk/cam-only/statsbook/stcart.html>

- [108] U. G. Mangai, S. Samanta, S. Das, and P. R. Chowdhury, "A Survey of Decision Fusion and Feature Fusion Strategies for Pattern Classification," *IETE Technical Review*, vol. 27-4 -293, 2010.
- [109] M. Kudo and J. Sklansky, "Comparison of algorithms that select features for pattern classifiers," *Pattern Recognition*, vol. 33, pp. 25-41, 2000.
- [110] H. Vafaie; and K. D. Jong, "Robust feature selection algorithms," in *Proceedings of the Fifth Conference on Tools for Artificial Intelligence*, 1993, pp. 356-363.
- [111] D. Wolpert, "Stacked generalization," *Neural Networks*, vol. 5:241–259.
- [112] A. Sharkey and N. Sharkey, "How to improve the reliability of artificial neural networks," Department of Computer Science, University of Sheffield 1995.
- [113] C. E. Metz, "Basic principles of ROC analysis," *Semin Nucl Med*, vol. 8, pp. 283-98, Oct 1978.
- [114] J. A. Swets and R. M. Pickett, *Evaluation of Diagnostic Systems: Methods from Signal Detection Theory*, 1992.
- [115] R. Kohavi, "A study of Cross-validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection," 1995.
- [116] M. Webb, H. Yeshua, Zelber-Sagi, E. Santo, H. Zamir, and O. Ran, "Diagnostic value of a computerized Hepatorenal Index for Sonographic quantification of Liver Steatosis," *American Journal of Radiology AJR*., vol. 192, pp. pp 909 - 914, 2009.
- [117] M. W. Trosset, *An Introduction to Statistical Inference and Its Applications*, 1 ed., 2006.
- [118] M. A. Edens, P. M. van Ooijen, W. J. Post, M. J. Haagmans, W. Kristanto, P. E. Sijens, *et al.*, "Ultrasonography to quantify hepatic fat content: validation by ¹H magnetic resonance spectroscopy," *Obesity*, vol. 17, pp. 2239-44, 2009.
- [119] M. Grigorescu, C. Radu, M. Lupsor, C. Vicas, S. Nedevschi, R. Badea, *et al.*, "Comparison between attenuation coefficient computed on the ultrasound image and a biological marker, adiponectin, in the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease," *2008 IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics (Aqtr 2008), Theta 16th Edition, Vol Iii, Proceedings*, pp. 118-122, 2008.
- [120] D. Gaitini, Y. Baruch, E. Ghersin, E. Veitsman, H. Kerner, B. Shalem, *et al.*, "Feasibility study of ultrasonic fatty liver biopsy: texture vs. attenuation and backscatter," *Ultrasound Med Biol*, vol. 30, pp. 1321-7, 2004.
- [121] A. K. T. Vehmas, K. Luoma, M. Lohman, M. Nurminen, "Liver echogenicity: measurement or visual grading," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 28, pp 289–293, 2004.
- [122] J. M. Thijssen, A. Starke, G. Weijers, A. Haudum, K. Herzog, P. Wohlsein, *et al.*, "Computer-aided B-mode ultrasound diagnosis of hepatic steatosis: a feasibility study," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 55, pp. 1343-54, 2008.
- [123] W. Yan, K. Goebel, and J. C. Li, "Classifier Performance Measures in Multi-Fault Diagnosis for Aircraft Engines " in *SPIE*, 2002, pp. 88-97.
- [124] M. Lupsor, R. Badea, and S. Nedevschi, "Ultrasonography Contribution to Hepatic Steatosis Quantification. Possibilities of Improving this Method through Computerized Analysis of Ultrasonic Image," in *Automation, Quality and Testing, Robotics*, Cluj-Napoca, 2006, pp. 478 - 483
- [125] Ricardo Ribeiro, Rui Marinho, José Velosa, Fernando Ramalho, and J. M. Sanches, "Chronic liver disease staging classification based on ultrasound, clinical and laboratorial data," *IEEE* vol. 978, 2011.
- [126] T. Fawcett, "ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers," in *Tech Report HPL*, ed, 2004.
- [127] J. F. Platt, J. M. Rubin, R. A. Bowerman, and C. S. Marn, "The inability to detect kidney disease on the basis of echogenicity," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 151, pp. 317-9, 1988.

- [128] H. Hricak, C. Cruz, R. Romanski, M. H. Uniewski, N. W. Levin, B. L. Madrazo, *et al.*, "Renal parenchymal disease: sonographic-histologic correlation," *Radiology*, vol. 144, pp. 141-7, 1982.