CENTRO UNIVERSITÁRIO FEI

FERNANDHO DE OLIVEIRA FREITAS

MODELAMENTO MATEMÁTICO UTILIZANDO AS EQUAÇÕES DA ELETROSTÁTICA E AS WAVELETS DE HAAR, COMO TENTATIVA DE UM NOVO BIOMARCADOR PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

São Bernardo do Campo
2017

FERNANDHO DE OLIVEIRA FREITAS

MODELAMENTO MATEMÁTICO UTILIZANDO AS EQUAÇÕES DA ELETROSTÁTICA E AS WAVELETS DE HAAR, COMO TENTATIVA DE UM NOVO BIOMARCADOR PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Centro Universitário da FEI para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica, sob orientação do Prof. Dr. Aldo Artur Belardi.

São Bernardo do Campo

2017

Freitas, Fernandho de Oliveira.
Modelamento matemático utilizando as equações da eletrostática e as wavelets de Haar, como tentativa de um novo biomarcador para identificação precoce da doença de Alzheimer / Fernandho de Oliveira Freitas. São Bernardo do Campo, 2017.
84 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário FEI.
Orientador: Prof. Dr. Aldo Artur Belardi.

1. Biomarcadores. 2. Doença de Alzheimer. 3. Transtorno Cognitivo Leve. 4. Hipocampo. I. Belardi, Aldo Artur, orient. II. Título.

Elaborada pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da FEI com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

centro universitário FEI

APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO
ATA DA BANCA EXAMINADORA

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Elétrica

Mestrado

PGE-10

Aluno: Fernandho de Oliveira Freitas **Matrícula:** 115103-4

Título do Trabalho: Modelamento matemático utilizando as equações da eletrostática e as wavelets de haar, como tentativa de um novo biomarcador para identificação precoce da doença de alzheimer.

Área de Concentração: Processamento de Sinais

Orientador: Prof. Dr. Aldo Artur Belardi

Data da realização da defesa: 05/04/2017

ORIGINAL ASSINADA

Avaliação da Banca Examinadora:

São Bernardo do Campo, 05 / 04 / 2017.

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA	
Prof. Dr. Aldo Artur Belardi	Ass.: _____
Prof. Dr. José Roberto Cardoso	Ass.: _____
Prof. Dr. Renato Aparecido Aguiar	Ass.: _____

A Banca Julgadora acima-assinada atribuiu ao aluno o seguinte resultado:

APROVADO ☒ REPROVADO ☐

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

APROVO A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO EM QUE FORAM INCLUÍDAS AS RECOMENDAÇÕES DA BANCA EXAMINADORA

_____

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação

_____

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

À minha avó e parentes que passaram por momentos difíceis devido a essa doença

AGRADECIMENTOS

Agradeço meus pais e irmão ao apoio inconteste à realização deste mestrado, sempre me incentivando, principalmente nos momentos mais difíceis.

Ao Centro Universitário da FEI pela bolsa concedida.

À Secretaria de Pós-Graduação Stricto Senso e à Coordenação, em especial ao Ricardo, Márcia e Adriana pelo gentil, atencioso suporte e orientações ao longo deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Devair Aparecido Arrabaça pelo incentivo para o ingresso no mestrado.

Aos meus superiores hierárquicos Carlos Toneto, Flávio Fernandez e Luiz Dias por entender a necessidade do meu estudo, liberando-me mais cedo do trabalho para a realização das atividades do mestrado. Aos meus colegas e amigos de trabalho pelos apoios e contribuições técnicas.

Aos membros da banca de qualificação e defesa Prof. Dr. Marco Antônio Assis de Melo, Prof. Dr. Renato Aparecido Aguiar, Prof. Dr. José Roberto Cardoso, pelo tempo disponibilizado e contribuições para o enriquecimento deste trabalho.

Agradecimento especial ao professor Dr. Aldo Artur Belardi, meu orientador, mas principalmente amigo, encorajando-me sempre com sábias, esclarecedoras e incentivadoras palavras, mostrando-me a importância deste estudo na contribuição, mesmo que pequena, para o avanço das pesquisas deste problema que atinge milhares de pessoas.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais frequente entre a população idosa, sem cura, caracterizada pela degeneração progressiva e irreversível das células nervosas. Um dos desafios atuais é, dado os recursos para as diferentes populações mundiais, melhorar a acurácia dos sistemas de predição da DA, pelo desenvolvimento de novos biomarcadores. O hipocampo tem sido alvo de pesquisas, por ser uma das primeiras regiões cerebrais que passam por transformações morfológicas anormais, já no Transtorno Cognitivo Leve, estágio intermediário entre ter cognição normal e ser paciente de DA. Nesse contexto, esse trabalho propõe o desenvolvimento de uma ferramenta para determinar a distribuição das densidades superficiais de cargas elétricas (DDSC) nas regiões do hipocampo, com o objetivo de que as DDSC possam contribuir como novo biomarcador relativo aos seus aspectos morfológicos. O modelo proposto para esta ferramenta utiliza conjuntamente as equações da eletrostática, método dos momentos e wavelets de Haar, tendo como elementos de entrada as imagens de ressonância magnética estrutural (RM), com segmentação do hipocampo. A ferramenta foi validada na geração de 309 DDSC com formas variadas de hipocampos, nas quais as morfologias mantiveram-se fieis, tais como nas imagens de RM que as originaram. Realizou-se também um breve estudo do potencial das DDSC como biomarcador, sendo observado que devido a influência de cada carga elétrica sobre as demais, a DDSC é dependente da forma do hipocampo, apresentando variações nas regiões de expansão e retração, bem como nas regiões sem variações morfológicas. Os resultados obtidos são promissores, mostrando que a ferramenta proposta é eficiente na geração das DDSC, tendo potencial para gerar um novo biomarcador para uso conjunto com os demais existentes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Transtorno Cognitivo Leve. Hipocampo. Biomarcadores.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent type of dementia among the elderly population, without cure, characterized by progressive and irreversible degeneration of nerve cells. One of the challenges nowadays is, given the available resources to different populations worldwide, improve the accuracy of prediction systems for AD, through new biomarkers development. Hippocampus has been subject of research, as it is one of the first cerebral regions abnormaly transformed, already in Mild Cognitive Impairment, intermediate stage between being normal congnition and being AD patient. In this context, this work purposes the development of a tool to determine the surface electrical charge density distribution (SCDD) in hippocampal regions, with the objetive that SCDD can contribute as a new biomarker relative to its morphological aspects. The proposed model for this tool uses the electrostatic equations, the method of moments and Haar wavelet, having the structural magnetic resonance imaging (MR) with hippocampal segmentation as input elements. The tool was validated in the generation of 309 SCDD with varied forms of hippocampus, in which the morphologies remained faithful, as in the MR images that originated them. A brief study of SCDD potential as a biomarker was carried out, and it was observed that due to the influence of each charge over the others, the SCDD is dependent on the shape of the hippocampus, showing variations in the regions of expansion and retraction, as well as in the regions without morphological variations. The results obtained are promising, showing that the proposed tool is efficient in the generation of SCDD, having the potential to generate a new biomarker for use in conjunction with the other existing ones.

Keywords: Alzheimer disease. Mild Cognitive Impairment. Hippocampus. Biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADNI	*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*.
CN	Cognição Normal.
CSF	líquido cérebro espinal.
DA	Doença de Alzheimer.
DDSC	distribuição das densidades superficiais de cargas elétricas.
DSM-5	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*.
DSM-3	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3*.
EEG	Eletroencefalograma.
PET	Pósitron Emission Tomography.
RM	Ressonância Magnética.
ROI	Região de Interesse.
SC	Substância Cinzenta.
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography.
TCL	Transtorno Cognitivo Leve.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
1.1 OBJETIVO 10
1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO 11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 13
2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER 13
2.2 DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM BREVE HISTÓRICO 14
3 METODOLOGIA 17
3.1 BASE DE DADOS DA ADNI 17
3.2 PRÉ-PROCESSAMENTO 18
3.3 REGIÃO DE INTERESSE 19
3.4 DETERMINAÇÃO DA DDSC 20
3.4.1 Fundamentos da DDSC em corpos finitos 20
3.4.1.1 Método dos momentos 20
3.4.1.2 Wavelets 21
3.4.1.3 Determinação da DDSC em corpos finitos 25
3.4.2 Cálculo da DDSC no hipocampo 27
3.4.3 Cálculo da matriz [Zmn] 29
3.4.4 Geração das wavelets de Haar 30
3.4.5 Potencial elétrico 31
3.4.6 Determinação dos coeficientes das wavelets 32
3.4.7 Matriz contendo a DDSC 32
3.5 CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA FERRAMENTA 34
3.5.1 Tempo de execução 35
3.5.2 Teste de sensibilidade 35
3.6 BREVE ESTUDO DA DDSC COMO BIOMARCADOR 38
3.6.1 Correlação entre cargas elétricas e áreas 38
3.6.2 Comparação entre hipocampos 39
4 RESULTADOS 40
4.1 VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA 40
4.1.1 Teste de sensibilidade 40
4.1.2 Tempo de execução 40
4.2 BREVE ESTUDO DAS DDSC COMO BIOMARCADORES 41
4.2.1 Relação entre cargas e áreas em sub-regiões do hipocampo 41
4.2.2 Comparação entre hipocampos 43
5 CONCLUSÃO 47
REFERÊNCIAS 48

APÊNDICE A – Cálculo da permissividade elétrica no hipocampo 51
APÊNDICE B – Teste de sensibilidade 53

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a variação de demência mais usual entre a população idosa, sem cura, com tendência epidemiológica e projeções pessimistas de crescimento nos próximos 35 anos no mundo inteiro (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). Trata-se de uma doença degenerativa que afeta as células nervosas, causando a redução de volume da massa cinzenta na região cerebral. O hipocampo é uma das primeira estruturas que passam por transformações funcionais e estruturais anormais já no estágio predecessor da DA, denominado Transtorno Cognitivo Leve (TCL) (CHINCARINI et al., 2011; TONDELLI et al., 2012).

O estudo comportamental dessas transformações no hipocampo são fundamentais, tanto para aprofundar os conhecimentos sobre a doença, quanto para tentar identificar padrões de transformações em uma população que evidenciem a evolução da doença do TCL para a DA. Tais alterações estruturais do hipocampo são perceptíveis nas imagens de Ressonância Magnética (RM) ainda no TCL e o volume do hipocampo é usado frequentemente como biomarcador para diferenciar indivíduos entre a população de pacientes da DA, TCL ou Cognição Normal (CN), devido as evidentes diferenças entre esses grupos (CHOI et al., 2016). O volume do hipocampo por si só não é um biomarcador suficiente para o diagnóstico precoce da DA. Ao invés disso, são feitas análises conjuntas com vários marcadores da doença, sendo que a literatura pesquisada não estabelece um critério único de seleção. O uso de determinados conjuntos de marcadores dependem de inúmeros fatores, como por exemplo das características da população estudada (idade, etnia etc), recursos disponíveis (disponibilidade de equipamentos e exames médicos etc), premissas dos projetos de pesquisa e critérios de predição.

Apesar da existência de diversos marcadores, o hipocampo, dada a sua importância na detecção precoce da DA, ainda é carente do desenvolvimento de novos tipos. O trabalho Hua et al. (2008) por exemplo estuda os locais das atrofias do hipocampo e lobo temporal, relacionando-os com outros marcadores.

1.1 OBJETIVO

Nesse contexto de gerar novos biomarcadores e dada a importância de analisar o hipocampo no nível microestrutural, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma ferramenta que determina a distribuição das densidades superficiais de cargas elétricas (DDSC) nas secções do hipocampo, propondo assim uma nova perspectiva de análise das suas variações através das cargas elétricas.

O algoritmo da ferramenta, que é o foco principal do trabalho (enfatizado pela cor azul no diagrama de blocos da figura 1), foi totalmente desenvolvido no ambiente Matlab, sendo que as aplicações envolvendo wavelets não utilizam toolbox. Usa como elementos de entrada as imagens de RM com segmentação do hipocampo, denominada máscara do hipocampo. Já a determinação da DDSC se fundamenta no uso conjunto da equação da eletrostática para o

potencial elétrico em uma superfície, expandida através do método dos momentos (HARRIGTON, 1968), tendo como função de expansão as wavelets de Haar (BELARDI et al., 2004). A metodologia propõe ainda a consideração de 4 condições de contorno e uma nova forma para calcular os elementos da matriz Z_{mn}, que relaciona as influências mútuas entre as cargas.

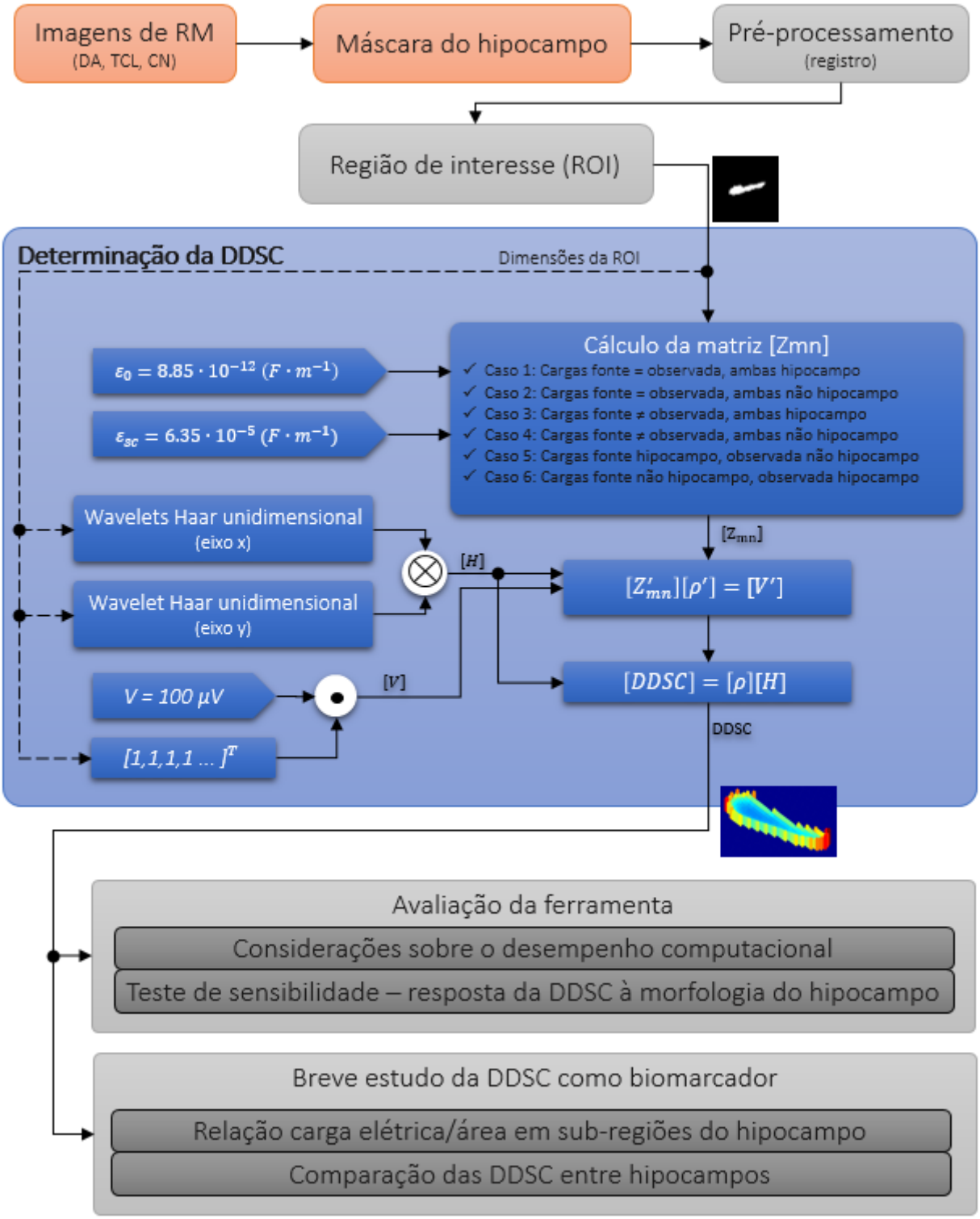
Este trabalho também tem como objetivo executar simulações nas imagens de RM para validar o funcionamento da ferramenta, observando questões de tempo de execução e sensibilidade das DDSC aos detalhes morfológicos do hipocampo. Para estudar brevemente o potencial das DDSC como biomarcadores, serão comparadas imagens distintas de hipocampos e observadas as relações entre cargas elétricas e áreas em sub-regões. Nas simulações serão utilizados todos os blocos do diagrama da figura 1.

Apenas para salientar, as simulações não terão como objetivo identificar padrões nas DDSC relacionados a evolução da doença e classificação entre as classes de indivíduos.

1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO

Esse trabalho é composto por 5 capítulos. O capítulo 2-Revisão Bibliográfica apresenta os aspectos gerais sobre a DA, envolvendo questões clínicas, sociais, políticas, e um breve histórico dos estudos relacionados à detecção precoce da DA. O capítulo 3-Metodologia detalha o funcionamento da ferramenta, os métodos usados para avaliá-la e para estudar brevemente o potencial das DDSC como biomarcadores. O capítulo 4 apresenta os resultados das simulações para validação da ferramenta e para o estudo do potencial das DDSC como biomarcadores. O capítulo 5-Conclusão traz as discussões sobre os resultados bem como as considerações finais. O apêndice A detalha os cálculos para determinar a permissividade elétrica para o hipocampo. O apêndice B contêm os resultados da validação da ferramenta nas imagens DDSC geradas e testadas neste trabalho.

Figura 1 – Arquitetura da ferramenta proposta.



Fonte: Autor.

Legenda: O bloco em azul refere-se à ferramenta para gerar a DDSC. Os demais blocos são usados para as validações e análises, sendo os blocos laranjas referentes às imagens obtidas da base de dados da *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo faz uma breve contextualização sobre a Doença de Alzheimer e a sua detecção precoce.

2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a variação de demência mais comum e com os maiores índices de óbitos entre pessoas com idades superiores a 65 anos, compreendendo de 60% a 80% dos casos de demência, segundo estimativas norte americanas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A DA degenera progressivamente e de forma anormal as células nervosas, reduzindo assim o do volume de Substância Cinzenta (SC). Acredita-se que uma das principais causas dessa anomalia seja a acumulação da proteína beta-amyloid nas células nervosas, que bloqueiam as trocas de sinais entre elas, denominadas sinapses. Outro fator seria a formação de emaranhados neurofibrilares devido à acumulação anormal da proteína Tau nesses tipos de células, comprometendo o transporte de nutrientes vitais (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; LASKE et al., 2015; BINDER et al., 2005).

No TCL, etapa intermediária entre CN e DA, como o próprio nome sugere, os sintomas de perda de cognição são levemente perceptíveis e estudos indicam que pacientes de TCL destinados a converter para DA apresentam atrofias no lobo temporal medial, cingulado posterior, temporal lateral e córtex parietal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; TONDELLI et al., 2012).

Na DA os sintomas incluem redução da capacidade cognitiva, motora, comunicação, julgamento, cunfusões com tempo e lugar, mudanças no comportamento entre outros que levam o paciente a um quadro de dependência total. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

Dentre os principais fatores de risco que possivelmente contribuem para o desenvolvimento da DA destacam-se idade elevada, histórico familiar, problemas cardiovasculares associados a alimentação inadequada e sedentarismo, alterações hormonais nas mulheres durante a menopausa, baixo grau de estudo e ser paciente de TCL (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

As causas e medidas de prevenção da DA ainda não são bem definidas. Acredita-se que ao esforçar bastante a mente ao longo da vida, por exemplo através de estudos e exercícios mentais, as chances de desenvolver esse problema sejam minimizadas. Atividades físicas e alimentação balanceada também podem ser fatores decisivos para prevenção da doença(ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

Estima-se que só a população norte americana de pacientes da DA com idades superiores a 65 anos aumentará de 5,1 milhões em 2015 para 13,5 milhões em 2050 (ALZHEIMER'S ASSOCIATION et al., 2015).

Os elevados custos a longo prazo dos pacientes da DA com medicamentos, tratamentos e cuidados médicos, bem como com outros problemas de saúde desencadeados pela DA, é responsável por gastos estimados $226 bilhões em 2015 aos cofres públicos norte americanos. Estima-se para 2050 valores de $1,1 trilhões (ALZHEIMER'S ASSOCIATION et al., 2015).

O diagnóstico precoce do DA se faz necessário a fim de desenvolver tratamentos e seleção de pacientes para estudos clínicos mais adequados (IFTIKHAR; IDRIS, 2016; TONG et al., 2017).

Devido a tendência epidemiológica, há a carência de desenvolver métodos que otimizam custos financeiros e de tempo, além de reduzir a necessidade de especialistas e assim atender uma maior parcela da população mundial (LASKE et al., 2015). Tanto os custos quanto a quantidade de especialistas e a disponibilidade de equipamentos usados no diagnóstico precoce de DA são fatores limitantes que devem ser levados em conta. Para exemplificar, segundo Laske et al. (2015), um estudo nos Estados Unidos da América apontou que em 2011 a quantidade de geriatras era estimada em 7162, refletindo em um total de 5585 pacientes com idades superiores a 65 por geriatra. Situação semelhante ocorre na psiquiatria e neurologia.

2.2 DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UM BREVE HISTÓRICO

A primeira publicação conhecida sobre a doença de Alzheimer foi identificada há mais de 100 anos, mas as maiores contribuições científicas ocorreram nos últimos 30 anos, quando a DA passou a ser tratada como um tipo de demência, mais comum e letal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

Em 1984 foi elaborado pelo National Institute of Neurological Disorders and Stroke e pela Alzheimer's Association um critério clínico para o diagnóstico de provável Alzheimer aos pacientes já diagnosticados com demência, conforme o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3* (DSM-3) (MCKHANN et al., 1984; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). Esse critério, que denominaremos assim de antigo critério, se baseava principalmente na neuropsicologia, com aplicações de testes para avaliar se os distúrbios físicos e mentais percebidos, associados aos fatores de risco, são característicos da DA. Como ferramentas complementares, o antigo critério valia-se de Eletroencefalograma (EEG) e Tomografia Computadorizada para detectar respectivamente desacelerações anormais nas atividades cerebrais e suas alterações estruturais (MCKHANN et al., 1984; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A avaliação pelo antigo critério não permitia a conclusão definitiva de DA com o paciente ainda em vida. Ao invés disso, o diagnóstico definitivo só seria possível na autópsia, pela confirmação da presença de placas amiloides e novelos neurofibrilares (MCKHANN et al., 1984).

Nos anos 90, a ciência procurou meios mais efetivos para diagnosticar a DA. No ramo da bioquímica, os estudos focaram na obtenção de biomarcadores dos amiloides e pela extração de

líquido cérebro espinal (CSF) (BLENNOW et al., 2015; MORADI et al., 2015; MOLINUEVO et al., 2014).

Na área de neuroimagem, estudos buscaram alterações morfológicas do cérebro correlatas com a DA em imagens de RM, mais especificamente da SC. Análises indicaram que a DA afeta várias regiões do cérebro e de formas diferentes de acordo com o grupo analisado, sendo o lobo temporal medial e o hipocampo regiões de grandes reduções de células nervosas (CHINCARINI et al., 2011; TONDELLI et al., 2012). Os exames de RM contribuíram na verificação dos novelos neurofibrilares e da redução de SC devido à morte de células cerebrais.

No final da década de 90, conceituou-se o TCL como sendo o estágio intermediário entre um indivíduo normal e paciente da DA (PETERSEN et al., 1999). O indivíduo com TCL pode desenvolver DA bem como outros tipos de demência, se estabilizar no TCL ou reverter para o estado CN. Normalmente é no TCL que os pacientes incomodados com problemas de memória procuram especialistas, pois é nessa fase que a memória começa a ser perceptivelmente comprometida (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015; PETERSEN et al., 1999).

Entendeu-se que o estudo do TCL seria de grande importância e uma das principais propostas seria prever se, um paciente de TCL, desenvolveria ou não DA, com anos de antecedência (TONDELLI et al., 2012). Possibilitaria também desenvolver drogas para evitar que o paciente de TCL desenvolvesse DA (PETERSEN et al., 1999).

Nos anos 2000, avanços nas áreas de Inteligência Artificial, uso de Máquinas de Vetores de Suporte, ou *Support Vector Machines*, e computadores com capacidades de processamento cada vez mais altas, estimularam o aparecimento de pesquisas voltadas à detecção da DA, utilizando estatística avançada nas análises conjuntas de vários biomarcadores nos indivíduos das populações estudadas (CUINGNET et al., 2011).

Nessa época foi criada a ADNI, com o propósito inicial de estudar como as imagens de RM, Pósitron Emission Tomography (PET), dados demográficos e outros marcadores biológicos poderiam ser associados para estudar a progressão do TCL e DA. Atualmente a ADNI é uma das principais bases de dados no estudo da doença (CHINCARINI et al., 2011).

Do ponto de vista clínico, o diagnóstico atual da DA se baseia na versão publicada em 2011 do critério de 1984 para diagnóstico da DA. Nesse novo critério, assim como no antigo, é necessário que o indivíduo seja diagnosticado com demência seguindo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5* (DSM-5), realize consultas com os especialistas na área, os quais poderá solicitar exames, testes, histórico da evolução da doença entre outros (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

Do ponto de vista científico, nos últimos 10 anos as pesquisas focaram na detecção precoce e automatizada da DA, com o paciente ainda no estado de TCL (CUINGNET et al., 2011). Os sistemas de predição atuais da doença correlacionam as informações de vários biomarcadores conjuntamente para atingir acurácias cada vez mais elevadas em estágios iniciais (IFTIKHAR; IDRIS, 2016; MORADI et al., 2015).

O trabalho de Shim e Morris (2011) relaciona alguns biomarcadores com a patologia da DA, tais como o beta amiloide no CSF , beta amiloide no plasma, tau/tau fosforilada no CSF, isoprostanos no CSF e antiquimotripsina no plasma, todos obtidos através de fluidos. São citados também biomarcadores obtidos através de exames por imagem, como o PET com o composto B de Pittsburgh, fluorodeoxiglicose PET e RM, sendo este ultimo associado às perdas neuronais.

As imagens por RM estruturais são bastante utilizadas por oferecer boa acurácia no diagnóstico, com um custo moderado e com ampla difusão (TONG et al., 2017). Segundo Iftikhar e Idris (2016) as principais técnicas envolvidas na detecção da DA levam em consideração informações sobre o hipocampo, espessura cortical, probabilidades a nível de voxel, textura e a combinação entre elas. Dentre as informações obtidas através do hipocampo, Lee et al. (2017) destaca que o volume é amplamente utilizado como marcador da DA, mas pode ser suplantado por mudanças no volume em determinadas regiões, compensadas por dilatações ou atrofias em outras regiões. Defende ainda a análise das mudanças no hipocampo do ponto de vista morfológico e microestrutural. Outro exemplo de trabalho nesse sentido foi apesentado em Frisoni et al. (2008).

Assim como as informações estruturais do cérebro são obtidas pelas imagens de RM, há pesquisas que usam tecnologias de medicina nuclear para analisar o comportamento metabólico da proteína beta amiloide, um dos principais biomarcadores da DA (BOCCHETTA et al., 2015; BLENNOW et al., 2015; CIBLIS et al., 2015). A limitação do uso de medicina nuclear, como os exames de PET e Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) é a disponibilidade desses equipamentos e o elevado custo, que inviabilizam a aplicação em países pobres (LASKE et al., 2015). Outra desvantagem é o risco de saúde pela ingestão de fármaco radioativo, logo, não seria aconselhável usar essa tecnologia como primeira opção quando um paciente procura o hospital. A vantagem dos estudos levarem em conta a tecnologia de medicina nuclear é que as mudanças metabólicas no cérebro podem preceder as estruturais e assim antecipar ainda mais diagnóstico precoce do DA.

3 METODOLOGIA

Este capítulo abordará os principais aspectos relativos ao desenvolvimento, arquitetura e validação da ferramenta que determina a DDSC no hipocampo. Abordará também os métodos usados no breve estudo das DDSC como potencial biomarcador.

A arquitetura da ferramenta proposta é representada pela cor azul no diagrama de blocos (figura 1) e os detalhes do seu desenvolvimento, modelo matemático, algoritmo e requisitos são apresentados na seção 3.4.

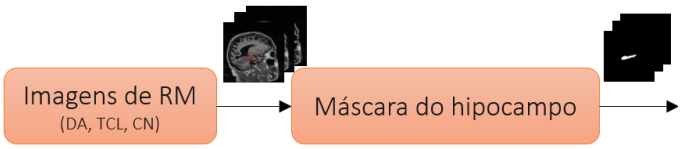
A validação da ferramenta e análises da DDSC como biomarcador envolvem as etapas representadas pelas demais cores cinza e laranja, sendo a cor laranja relativa às imagens obtidas da base de dados da ADNI.

3.1 BASE DE DADOS DA ADNI

As imagens usadas nesse trabalho foram obtidas da base de dados da ADNI [1]. A ADNI iniciou em 2003 como uma empresa pública parceira, liderada pelo doutor Michael W. Weiner. O objetivo inicial da ADNI era testar como as imagens de RM seriais, PET, outros marcadores biológicos, avaliações clínicas e neuropsicológicas poderiam ser combinados para medir a progressão do TCL para os estágios iniciais da DA (ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2016). Nessa base de dados as imagens de RM não são identificadas pelos nomes dos indivíduos, e garante-se o sigilo da identidade. O uso dessas imagens neste trabalho não requereu o preenchimento de formulários éticos junto aos órgãos públicos de saúde e conselhos.

A metodologia propõe a determinação da DDSC na região do hipocampo utilizando como elemento de entrada as imagens denominadas máscara do hipocampo, geradas a partir das imagens de RM e obtidas através da base de dados da ADNI (blocos laranjas no diagrama de blocos da figura 1 e 2). As máscaras têm por função segmentar cada região cerebral entre os grupos "hipocampo"e "não hipocampo". Portanto são imagens binárias, nas quais os valores lógicos 0 representam os elementos que não são hipocampo e os valores 1 aqueles que são hipocampo. As figuras 3a e 3b ilustram respectivamente a imagem de RM e a máscara do hipocampo.

Figura 2 – Diagrama de blocos - Imagens utilizadas.

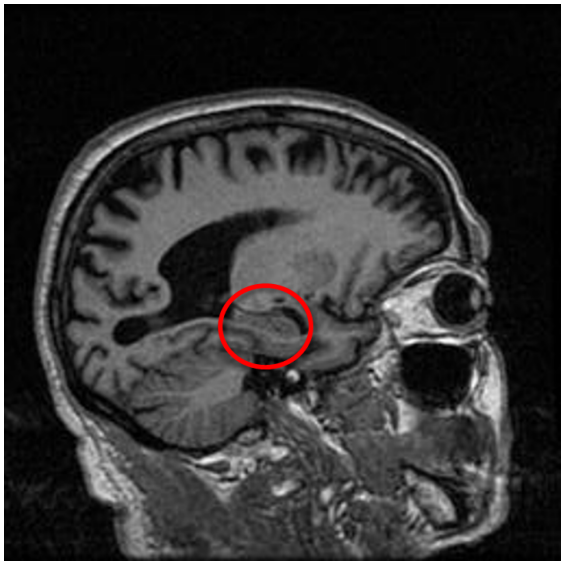


Fonte: Autor.

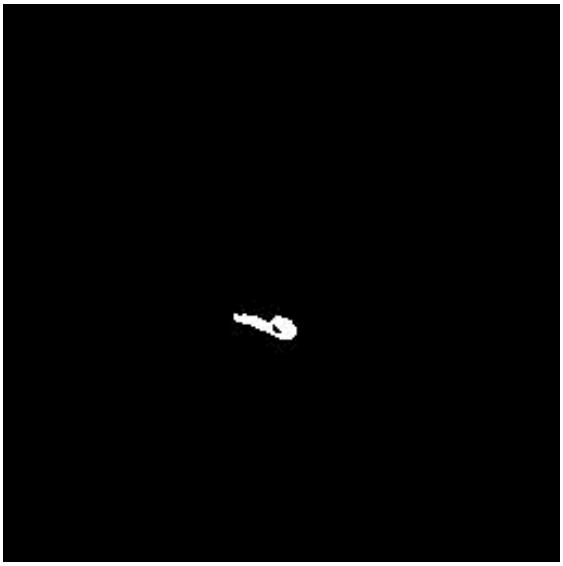
[1] http://adni.loni.usc.edu

Figura 3 – Exemplo de imagens de ressonância magnética (RM) e máscara do hipocampo.

(a) Imagem de RM com destaque do hipocampo.



(b) Máscara do hipocampo.



Fonte: Autor.
Legenda: na máscara, o hipocampo é representado pela cor branca e as demais regiões cerebrais pela cor preta.

Para a avaliação da ferramenta (desempenho e teste de sensibilidade) e estudo das relações entre carga elétrica e área, utilizou-se as máscaras dos hipocampos de 9 indivíduos (3 indivíduos DA, 3 - TCL, 3 - CN), totalizando 309 secções do hipocampo processadas.

Para os estudos da DDSC como biomarcadores, através das comparações entre hipocampos de um mesmo indivíduo, utilizou-se 1 secção da máscara do hipocampo por indivíduo (1-DA, 1-TCL, 1-CN), em 2 épocas distintas de realização dos exames de RM, totalizando 6 secções do hipocampo processadas.

3.2 PRÉ-PROCESSAMENTO

Para corrigir eventuais desalinhamentos e diferenças de escala nas 6 imagens usadas para as comparações de hipocampos em um mesmo indivíduo (comparação das DDSC entre hipocampos) executou-se os procedimentos de registro listados abaixo, utilizando a ferramenta SPM12 [2]. Nas 309 imagens cujas análises não envolvem a comparação de hipocampos, o procedimento de normalização não foi necessário (teste de sensibilidade, determinação do tempo de execução da ferramenta, relação entre cargas e áreas por sub-regiões).

a) seleciona-se as duas máscaras do hipocampo de um mesmo paciente, geradas nos exames de RM em datas distintas;

b) das duas, toma-se como referência de alinhamento espacial a imagem cuja data do exame de RM é a mais antiga;

[2] www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

c) executa-se a rotina de registro denominada "*Realign: Estimate & Reslice*"na ferramenta SPM12, disponível para o Matlab, ajustando os seguintes parâmetros:

- *Data/Session 1*: Imagem de referência mencionada no item b;
- *Data/Session 2*: A outra imagem, mais recente;
- *Estimation Options/Quality*: 1
- *Estimation Options/Separation*: 1
- *Estimation Options/Num Passes*: *Register to first*
- *Estimation Options/Interpolation*: *5th Degree B-Spline)*
- *Reslice Options/Resliced Images*: *All Images (1..n)*
- *Reslice Options/Interpolation*: *Trilinear*

d) devido aos fatores de interpolação no processo de realinhamento, as imagens resultantes não são binárias e apresentam tons de cinza. Para convertê-las em imagens exclusivamente preto e branco, aplica-se o método de Otsu (1979) e determina-se o limiar de intensidade nos quais é atribuída cor preta aos tons de cinza abaixo dele e branca aos acima. O comando no Matlab para esse propósito é o `graythresh`.

3.3 REGIÃO DE INTERESSE

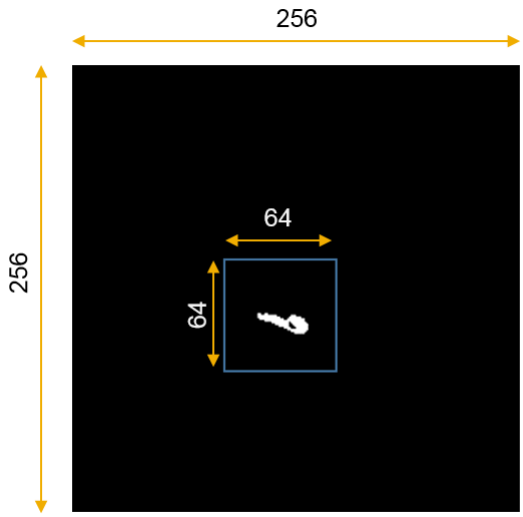
As dimensões das images de RM são de aproximadamente 256 por 256 voxels no plano sagital, suficientes para abranger toda a estrutura cerebral. As máscaras do hipocampo, por serem geradas a partir das imagens de RM, herdam as suas dimensões. No entanto o hipocampo é uma pequena estrutura cerebral, que ocupa uma região menor nas máscaras.

Ao usar Região de Interesse (ROI) menores, mas suficientes para os englobarem totalmente, ganha-se do ponto de vista computacional. Um dos motivos é que durante a determinação das DDSC são geradas matrizes cujas dimensões podem atingir as dimensões da ROI elevadas à segunda potência. No entanto as dimensões não podem admitir qualquer valor, devendo ser potências de 2 devido ao uso das wavelets.

Tomando a região do hipocampo no plano sagital ilustrado pela figura 4 como exemplo, uma ROI com dimensões iguais a 64 por 64 divisões é suficiente para abrangê-lo totalmente. Como as dimensões devem ser potências de 2, as dimensões imediatamente superiores seriam 128 por 128. Esse aumento incluiria mais regiões que não são hipocampo (representadas pela cor preta) nos cálculos da DDSC, aumentando o esforço computacional desnecessariamente. Nesse caso, seriam geradas matrizes com dimensões de até 128^2 por 128^2, resultando em 268435456 elementos ao invés de 64^2 por 64^2, que resultaria em 16777216 elementos.

Nas simulações realizadas nesse trabalho utilizou-se ROI quadradas com lados iguais a 64 divisões, sendo essas dimensões suficientes para englobar totalmente os hipocampos analisados.

Figura 4 – Exemplo de uma região de interesse (ROI).



Fonte: Autor.
Legenda: ROI quadrada com lados iguais a 64 divisões, suficiente para englobar a região do hipocampo.

3.4 DETERMINAÇÃO DA DDSC

A metodologia proposta nesse trabalho para a determinação da DDSC nas ROI é representada no diagrama de blocos da figura 1 pela cor azul. Antes de detalhar a função de cada sub-bloco, é necessário mencionar alguns conceitos prévios, envolvendo a determinação da DDSC em corpos finitos pelo uso da equação da eletrostática em conjunto com o método dos momentos e wavelets de Haar.

3.4.1 Fundamentos da DDSC em corpos finitos

Ao longo desta seção serão abordados brevemente os conceitos e ferramentas matemáticas envolvidas na determinação da DDSC em corpos finitos.

3.4.1.1 Método dos momentos

O modelo proposto neste trabalho para a determinação da DDSC na região cerebral faz o uso predominante do método dos momentos e das wavelets como ferramentas matemáticas, que serão brevemente revisadas ao longo dessa seção e da próxima.

O método dos momentos é uma ferramenta matemática bastante difundida (BELARDI et al., 2004), que em resumo, aproxima uma função linear por uma expansão em série de outras funções na forma apresentadas pela equação 1, para a solução na notação matricial através da álgebra linear (HARRIGTON, 1968).

$$f(x) = \sum_n (\alpha_n L g_n) \tag{1}$$

Onde f_x é a função a ser aproximada, α_n são coeficientes a serem determinados, L o operador matemático e g_n a função de expansão.

Ao fazer o produto interno de ambos os lados da equação 1 por uma função peso W_m obtém-se a:

$$\sum_n (\alpha_n < Lg_n, W_m >) =< f, W_m > \text{para}\, m = 1,2...N \tag{2}$$

A qual pode ser representada na forma matricial $[A][\alpha] = [B]$ onde $[\alpha]$ é o vetor coluna dos coeficientes desconhecidos para a solução aproximada, $[A]$ e $[B]$ são matrizes da forma:

$$[\text{A}] = \begin{bmatrix} < Lg_1, W_1 > & < Lg_2, W_1 > & \dots & < Lg_n, W_1 > \\ < Lg_1, W_2 > & < Lg_2, W_2 > & \dots & < Lg_n, W_2 > \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ < Lg_1, W_n > & < Lg_2, W_n > & \dots & < Lg_n, W_n > \end{bmatrix}$$

$$[\text{B}] = \begin{bmatrix} < f, W_1 > \\ < f, W_2 > \\ \vdots \\ < f, W_n > \end{bmatrix} \tag{3}$$

Pelo fato do método dos momentos permitir, com precisões elevadas, solucionar numericamente equações diferenciais e integrais, possui amplas aplicações, destacando-se a solução de problemas envolvendo campos eletromagnéticos por aproximações das equações de Maxwell, tais como no desenvolvimento de antenas, linhas de transmissão, compatibilidade eletromagnética e radares.

3.4.1.2 Wavelets

Em meados do século XIX, o cientista francês Jean Baptist Joseph Fourier, durante os seus estudos sobre transmissão de calor, descobriu que uma função contínua arbitraria pode ser expressa através da expansão de uma série composta por funções ortogonais do tipo seno e cosseno (OLIVEIRA, 2007). A essa série foi denominado o título de série de Fourier, apresentada na forma generalizada pela equação 4:

$$f(x) = \frac{1}{2}a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cdot \cos(nx) + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cdot \sin(nx) \tag{4}$$

Onde,

$$
\begin{aligned}
a_0 &= \frac{1}{\pi}\int_{-\pi}^{\pi} f(x)dx,\, n = 0 \\
a_n &= \frac{1}{\pi}\int_{-\pi}^{\pi} f(x)\cos(nx)dx,\, n > 0 \\
b_n &= \frac{1}{\pi}\int_{-\pi}^{\pi} f(x)\sin(nx)dx,\, n > 0
\end{aligned}
\tag{5}
$$

A decomposição em série de Fourier evoluiu para a representação via Transformada de Fourier, apresentada na equação 6, na qual é possível analisar o sinal no domínio da frequência, tornando assim uma ferramenta para estudo de sinais e com aplicações em várias áreas. Dado um sinal no domínio da frequência, a mudança para o seu domínio original é feita através da transformada inversa, apresentada na equação 7. O Teorema de Parseval, apresentado na equação 8 prova que a energia de um sinal real com energia finita se conserva em ambos os domínios (OLIVEIRA, 2007).

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-j\omega t}dt \tag{6}$$

$$f(t) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} F(\omega)e^{j\omega t}d\omega \tag{7}$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} f^2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} |F(\omega)|^2 d\omega \tag{8}$$

Pela definição da Transformada de Fourier, o sinal é analisado em todo o seu período, ou seja, desde o seu princípio $(-\infty)$ ao fim $(+\infty)$. Dessa forma, a transformada de Fourier clássica é muito eficiente na análise de sinais estacionários, quando não há necessidade de obter informações espectrais com um caráter local. No entanto, a Transformada de Fourier clássica não é adequada em aplicações nas quais são necessários extrair informações locais, ao invés de considerar todo o período do sinal, como por exemplo na análise de sinais não estacionários (OLIVEIRA, 2007).

Para contornar essa limitação da Transformada de Fourier, Denis Gabor na década de 40 propôs uma alternativa denominada Transformada de Gabor, ou Transformada de Fourier de Tempo Curto, que divide igualmente o período total do sinal em períodos menores, em que o sinal é aproximadamente estacionário. Em cada uma dessas janelas temporais de curto período é feita a análise no domínio da frequência, na tentativa de extrair as informações espectrais com caráter mais local (OLIVEIRA, 2007).

A formalização da Transformada de Fourier de Tempo curto, em inglês “Short Time Fourier Transform” (STFT) é apresentada na equação 9, que mostra que o sinal $f(t)$ é dividido em partes pela aplicação de uma janela e posteriormente realizada a Transformada de Fourier.

$$STFT(\omega,\tau) := \int_{-\infty}^{\infty} f(t)w(t-\tau)e^{-j\omega t}dt \tag{9}$$

Em determinadas aplicações a Transformada de Fourier em Tempo Curto não é suficiente. Em 1984, Alex Grossman e Jean Morlet introduziram o conceito de Wavelet enquanto estudavam sobre ondas acústicas produzidas por atividades sísmicas, quando perceberam que o tipo de sinal que analisavam, com repentinas variações, era melhor representado se usassem funções do tipo wavelet ao invés de funções seno e cosseno, proposta pela análise de Fourier e por janelamento, proposto pela Transformada de Fourier em Tempo Curto (OLIVEIRA, 2007).

O termo Wavelet deriva do francês "Ondelettes", que segundo a tradução de Morettin (1999) significa "ondaletas", ou "ondinhas". Conforme o termo "onda" sugere, wavelets são funções com características oscilatórias. Da mesma forma, o aspecto que atribui caráter diminutivo "ondinha", sugere que as wavelets são funções de curta duração.

A primeira menção sobre análise escalonada e wavelets foram apresentadas na tese de doutorado de Alfred Haar em 1909. A Wavelet de Haar é o tipo mais simples de wavelet, com suporte compacto, anulando-se completamente fora do intervalo analisado. Por outro lado, ela não é continuamente diferenciável, conforme a equação demonstra (MORETTIN, 1999; OLIVEIRA, 2007).

$$\psi\left(t\right) := \begin{cases} -\frac{1}{\sqrt{2}} & \text{para } -1 < t \leq 0 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & \text{para } 0 < t \leq 1 \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \tag{10}$$

Na análise via Transformada de Wavelet o sinal é multiplicado por funções do tipo wavelet e a transformada é calculada para cada segmento de tempo. Duas importantes propriedades sobre a Transformada de Wavelet são escalonamento e deslocamento. Respectivamente essas propriedades são responsáveis por determinar a escala mais adequada para a análise do sinal e extrair informações locais, ponto a ponto (MORETTIN, 1999; OLIVEIRA, 2007).

Segundo Oliveira (2007), podemos fazer uma analogia dessas propriedades com o uso de mapas cartográficos. Pala propriedade de escalonamento, ao analisar um mapa de um país em uma escala maior, é possível observar os aspectos globais sobre esse país mas com poucos detalhes sobre as cidades. Ao diminuir a escala, os detalhes sobre as cidades são enriquecidos, mas as informações globais sobre o país são perdidas. A propriedade de deslocamento nessa analogia está associada às mudanças das coordenadas geográficas.

A Transformada Contínua de Wavelet (CWT, do inglês *Continuos Wavelet Transform*) é representada matematicamente pela equação 11. A função $\psi(t)$ é denominada wavelet mãe, pois as demais wavelets calculadas são versões escalonadas e deslocadas de uma mesma wavelet mãe (MORETTIN, 1999; OLIVEIRA, 2007; BELARDI et al., 2010).

$$CWT(a,b) := \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \tag{11}$$

Usualmente são adotados valores especiais para a e b tais como: $a = 2^{-j}$ e $b = k2^{-j}$, com j e k pertencentes ao conjunto dos números inteiros, relativos aos escalonamentos e deslocamentos das wavelets .

Uma breve comparação entre a teoria das wavelets e a análise de Fourier é que na análise de Fourier são usadas funções estacionárias do tipo seno e cosseno, dessa forma, sinais estacionários são eficientemente representados com poucos coeficientes. Por outro lado, as wavelets são funções de curta duração e conseguem representar eficientemente sinais com bastante variações.

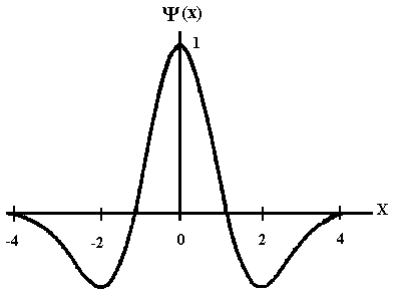
Os estudos sobre wavelets tiveram outros grandes avanços. Entre 1985 e 1993 Stéphane Mallat utilizou a teoria das wavelets no seu trabalho na área de processamento digital de sinais que envolvia estudos sobre filtros espelhados, em quadratura e algoritmos piramidais. O principal ganho com esse estudo foi o desenvolvimento da análise em Multiresolução. Inspirado pelos resultados de Mallat, Meyer desenvolveu a primeira wavelet não trivial para modelar fenômenos complexos e Daubechies na construção de um conjunto de wavelets baseadas em funções ortonormais com grandes aplicações atualmente (MORETTIN, 1999).

Segundo Morettin (1999) e Belardi et al. (2010) há vários outros tipos de wavelets, no entanto as definições das regras para indicar qual o tipo de wavelet é mais apropriada para uma determinada aplicação está sendo estudada caso a caso.

A Figura 5 traz a representação da *wavelet* Chapéu Mexicano, que é formulada por:

$$\psi(x) = (1 - x^2)e^{-x^2/2} \tag{12}$$

Figura 5 – *wavelet* "Chapéu Mexicano".

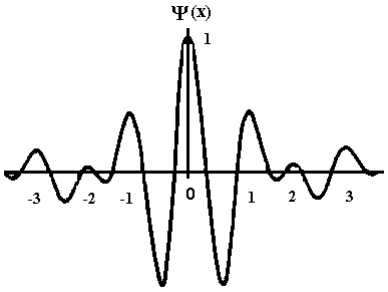


Fonte: (BELARDI et al., 2010).

A Figura 6, traz a representação da “Wavelet” de Shannon, definida por:

$$\psi(x) = \frac{sin(\frac{\pi x}{2})}{\frac{\pi x}{2}} cos(\frac{3\pi x}{2}) \quad \phi\,(x) = \begin{cases} \dfrac{sin\,(\pi x)}{\pi x} & \text{para } x \neq 0 \\ 1 & \text{para } x = 0 \end{cases} \tag{13}$$

Figura 6 – *Wavelet* de *Shannon*.



Fonte: (BELARDI et al., 2010).

3.4.1.3 Determinação da DDSC em corpos finitos

O potencial elétrico em uma superfície plana e uniforme é determinado pela equação 14 da eletrostática.

$$V(x,y) = \frac{1}{4\pi\varepsilon} \int_{-a}^{a} dx' \int_{-b}^{b} \frac{\rho(x',y')}{\sqrt{(x-x')^2 + (y-y')^2}} dy' \tag{14}$$

Segundo Harrigton (1968), uma função linear pode ser expandida por uma série finita de uma outra função conhecida através do método dos momentos. A expansão da função da densidade superficial de cargas pelo método dos mementos, sendo α_n os coeficientes a serem determinados, L o operador matemático e g_n a função de expansão resulta:

$$\rho(x,y) \approx \sum_{n=1}^{N} \alpha_n g_n \tag{15}$$

Utilizando a função peso $W_n = 1$ e aplicando a equação 15 na equação do potencial elétrico, resulta:

$$\begin{aligned} V(x,y) &= \langle W_m, f, \boldsymbol{L}g \rangle \\ V(x,y) &= \frac{1}{4\pi\varepsilon} \int_{-a}^{a} dx' \int_{-b}^{b} \frac{\sum_{n=1}^{N} \alpha_n g_n(x',y')}{\sqrt{(x-x')^2 + (y-y')^2}} dy' \end{aligned} \tag{16}$$

Que pode ser representada na notação matricial por:

$$[V_m] = [Z_{mn}][\alpha_n] \tag{17}$$

Utilizando como função de expansão as wavelets de Haar (na qual o índice H em $\psi_{j,k}^{(H)}$ denota Haar) para o caso bidimensional (BELARDI et al., 2004), o potencial na chapa plana é definido por:

$$V\left(x,y\right)4\pi\varepsilon = a_j b_j \int_{-a}^{a}\int_{-b}^{b} \frac{\phi\left(x,y\right)}{\sqrt{\left(x-x'\right)^2+\left(y-y'\right)^2}}dxdy + \left[\sum_{j=-\infty}^{\infty}\sum_{k=-\infty}^{\infty} a_{j,k}b_{j,k}\int_{-a}^{a}\int_{-b}^{b}\frac{\psi_{j,k}^{(H)}\left(x,y\right)}{\sqrt{\left(x-x'\right)^2+\left(y-y'\right)^2}}dxdy\right] \quad (18)$$

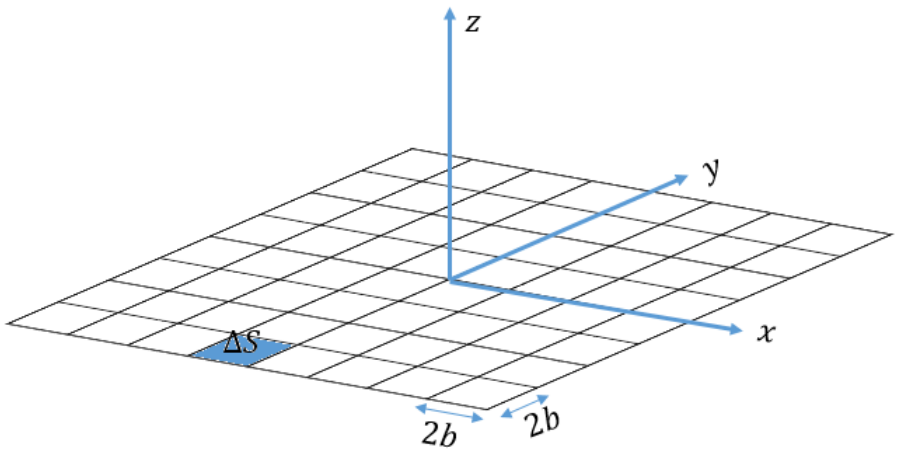
Na qual os termos a e b são os coeficientes das wavelets no caso bidimensional, os índices j e k são relativos aos escalonamentos e deslocamentos das wavelets, $\phi\left(x,y\right)$ a wavelet pai ou função de escala, $\psi_{1,0}^{(H)}\left(x,y\right)$ a wavelet mãe de Haar e as demais wavelets filhas $\psi_{j,k}^{(H)}\left(x,y\right)$.

Dividindo essa superfície em áreas menores ΔS (figura 7), admitindo que as cargas elétricas estejam concentradas no centro de cada ΔS e desenvolvendo a equação 18 usando as wavelets de Haar (BELARDI et al., 2004), calcula-se a matriz $[Z_{mn}]$ da equação 17 por:

$$m = n \Rightarrow Z_{mn} = \frac{2b}{\pi\varepsilon}ln(1+\sqrt{2}) \quad \text{,2b=lado da sub divisão} \quad (19)$$

$$m \neq n \Rightarrow Z_{mn} = \frac{\Delta S_n}{4\pi\varepsilon\sqrt{\left(x_m-x_n\right)^2+\left(y_m-y_n\right)^2}} \quad (20)$$

Figura 7 – Placa com espessura desprezível, dividida em pequenas áreas.



Fonte: Autor.
Legenda: placa dividida em pequenas áreas quadradas ΔS, com lados iguais a $2b$.

A matriz $[Z_{mn}]$ relaciona todas as possíveis combinações de influências de uma determinada carga fonte m sobre uma carga observada n. Dessa forma, a equação 19 se aplica aos casos em que a carga fonte e observada são as mesmas, ou seja, analisa a influência de uma carga sobre si. Por outro lado, a equação 20 se aplica aos casos em que as cargas fonte e observada são distintas, ou seja, analisa a influência de uma carga sobre a outra.

Conhecendo o potencial elétrico $[V_m]$ e $[Z_{mn}]$ (equação 17), os coeficientes são obtidos por $[Z_{mn}] \times [\rho_n] = [V_m]$, ou valendo-se da vantagem das wavelets de Haar serem esparsas (BELARDI et al., 2004; BELARDI; PICCININI NETO, 2015), obtêm-se

$$[Z'_{mn}] \times [\rho'] = [V'_m] \tag{21}$$

Onde,

$$\begin{aligned} [Z'_{mn}] &= [H][Z_{mn}][H^T] \\ [\rho'] = [H^T]^{-1}[\rho][V'_m] &= [H][V] \end{aligned} \tag{22}$$

Resultando em

$$[H][Z_{mn}][H^T][H^T]^{-1}[\rho] = [H][V] \tag{23}$$

3.4.2 Cálculo da DDSC no hipocampo

Os fundamentos apresentados anteriormente são ferramentas para a determinação da DDSC no hipocampo.

Um dos primeiros pontos que diferem a determinação da DDSC no hipocampo em relação ao de uma superfície uniforme com espessura desprezível é justamente a questão da espessura. As ROI são regiões menores das imagens de RM, mais especificamente das máscaras do hipocampo. As imagens de RM são tridimensionais, portanto cada fatia dessas imagens tem uma espessura da ordem de 1,2 mm. No entanto a metodologia propõe admitir espessura desprezível, conforme a definição da primeira condição de contorno desse trabalho, em um total de 4, apresentada no quadro 1.

Outro ponto de diferença é a análise através de ROI que pode englobar tanto as regiões que são hipocampo, quanto as regiões que não são hipocampo, caracterizando assim a existência de materiais distintos. Como resultado, as permissividades elétricas são distintas, inferindo em uma nova forma para calcular os elementos da matriz $[Z_{mn}]$ (detalhes desse cálculo encontram-se na seção 3.4.3), e consideração das demais condições de contorno apresentadas nos quadros 2, 3 e 4 (os cálculos envolvidos na determinação da permissividade elétrica para a substância cinzenta encontram-se no Apêndice A).

Quadro 1 – Primeira condição de contorno que admite a espessura desprezível às secções do hipocampo.

Fatia com espessura desprezível

O menor elemento da imagem de RM é um volume que representa uma região cerebral em termos de voxel. Admitindo que a distribuição de cargas elétricas em cada um desses pequenos volumes é uniforme e concentrada no seu baricentro, a espessura de cada fatia, correspondente a 1 voxel, poderá ser desprezada.
Durante a aquisição das imagens, a espessura da fatia pode ser reduzida pelo uso de equipamentos de RM com campo magnético mais intenso, aproximando da condição ideal de espessura infinitesimal.
Para a implementação desta metodologia, consideramos a espessura da região de interesse desprezível, contribuindo com isto em uma redução no desenvolvimento matemático para o cálculo da DDSC e também, com o uso das wavelets de Haar, conseguimos uma redução significativa no tempo de execução da ferramenta.

Fonte: Autor.

Quadro 2 – Segunda condição de contorno, relativa ao potencial elétrico na região cerebral.

Potencial elétrico

Nas bibliografias pesquisadas não encontramos os valores do potencial elétrico para a região cerebral. Desta forma, foi adotado o valor de $100\mu V$, sendo este valor o mesmo da ordem dos sinais encontrados nos exames de eletroencefalografia (MOHAMED et al., 2017).

Fonte: Autor.

Quadro 3 – Terceira condição de contorno, relativa a determinação da permissividade elétrica na região do hipocampo.

Permissividade elétrica

A permissividade elétrica admitida para a região do hipocampo é a da substância cinzenta (SC), principal componente das células nervosas.
Admitindo também que a frequência dos sinais elétricos na região cerebral é de 70 Hz, da mesma ordem das atividades eletroencefalográficas na banda Gama (20-70 Hz) (MILTNER et al., 1999), a literatura mostra que a permissividade elétrica relativa da SC à 70Hz equivale a $\varepsilon_r = 7.17 \cdot 10^6$ (GABRIEL et al., 1996).

Fonte: Autor.

Quadro 4 – Quarta condição de contorno, relativa a aplicação das equações originais em um meio que não seja vácuo.

Considerações sobre as equações

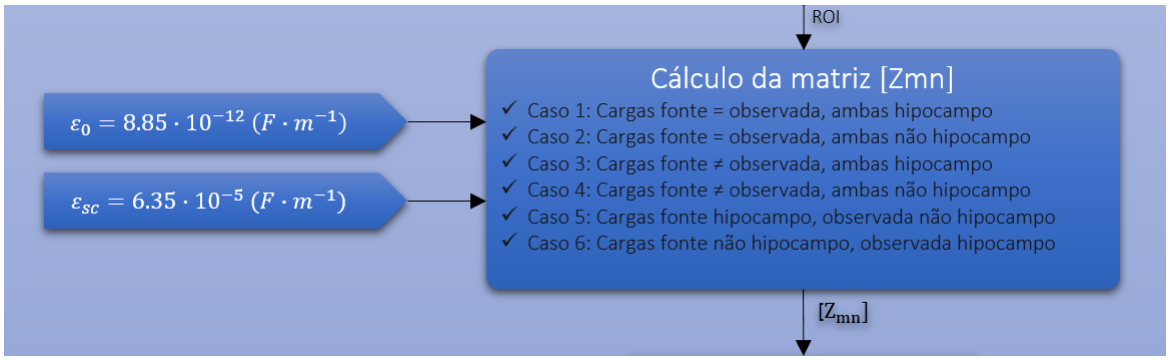
As equações utilizadas para o cálculo da DDSC foram utilizadas para o modelamento no meio cerebral, pois trata-se de um ambiente que possui permissividade elétrica, corrente e potencial elétrico.

Fonte: Autor.

3.4.3 Cálculo da matriz [Zmn]

Ao analisar o hipocampo através de uma ROI, observa-se a existência de dois materiais, sendo as regiões compreendidas pelo hipocampo compostas por substância cinzenta. A existência desses dois materiais infere no desenvolvimento de 6 novas condições no cálculo da matriz $[Z_{mn}]$.

Figura 8 – Diagrama de blocos - Cálculo dos elementos da matriz $[Z_{mn}]$



Fonte: Autor.

O primeiro caso se refere à análise da influência de uma carga contida na região do hipocampo sobre ela mesma (cargas fonte m e observada n são as mesmas):

Caso 1: $m = n$ e ambas são hipocampo;

$$Z_{mn} = \frac{2b}{\pi \varepsilon_{SC}} ln(1 + \sqrt{2}) \quad \text{,2b=lado da sub divisão} \tag{24}$$

O segundo caso relaciona a influência de uma carga que não está contida na região do hipocampo, sobre ela mesma.

Caso 2: $m = n$ e ambas não são hipocampo;

$$Z_{mn} = \frac{2b}{\pi \varepsilon_{0}} ln(1 + \sqrt{2}) \quad \text{,2b=lado da sub divisão} \tag{25}$$

Nesses dois primeiros casos, o termo $2b$ se refere a dimensão em unidades de mm, correspondente ao espaçamento entre cada elemento da ROI (figura 7). Para as imagens médicas utilizadas nas simulações desse trabalho, $2b$ está em torno de 0.9 a $1mm$.

O terceiro caso analisa a influência de uma carga fonte m contida no hipocampo sobre outra carga observada n, também contida no hipocampo.

Caso 3: $m \neq n$ e ambas são hipocampo;

$$Z_{mn} = \frac{\Delta S_n}{4\pi \varepsilon_{SC} \sqrt{(x_m - x_n)^2 + (y_m - y_n)^2}} \tag{26}$$

O quarto caso relaciona a influência de uma carga não contida no hipocampo sobre outra carga também não.

Caso 4: $m \neq n$ e ambas não são hipocampo;

$$Z_{mn} = \frac{\Delta S_n}{4\pi\varepsilon_0\sqrt{(x_m - x_n)^2 + (y_m - y_n)^2}} \tag{27}$$

O quinto caso analisa a influência de uma carga contida no hipocampo em outra carga não contida no hipocampo.

Caso 5: $m \neq n$, sendo a carga fonte hipocampo e observada não;

$$Z_{mn} = \frac{\Delta S_n}{4\pi\sqrt{(\varepsilon_{SC}^2 {x_m}^2 - 2\varepsilon_{SC}\varepsilon_0 x_m x_n + \varepsilon_0^2 {x_n}^2) + (\varepsilon_{SC}^2 {y_m}^2 - 2\varepsilon_{SC}\varepsilon_0 y_m y_n + \varepsilon_0^2 {y_n}^2)}} \tag{28}$$

O sexto e último caso analisa a influência de uma carga não contida no hipocampo em outra carga contida no hipocampo.

Caso 6: $m \neq n$, não sendo a carga fonte hipocampo e observada sim;

$$Z_{mn} = \frac{\Delta S_n}{4\pi\sqrt{(\varepsilon_0^2 {x_m}^2 - 2\varepsilon_0\varepsilon_{SC} x_m x_n + \varepsilon_{SC}^2 {x_n}^2) + (\varepsilon_0^2 {y_m}^2 - 2\varepsilon_0\varepsilon_{SC} y_m y_n + \varepsilon_{SC}^2 {y_n}^2)}} \tag{29}$$

Nos casos 3 ao 6, o termo ΔS_n corresponde à área de cada elemento da ROI, sendo a unidade mm^2 (figura 7). Os termos x_m, x_n, y_m, y_n são relativos à distância entre as cargas fontes e observadas nos dois eixos, sendo a unidade mm. Como os lados dos elementos da ROI nas imagens simuladas variam entre 0.9 a $1mm$, ΔS_n, que é a área desses elementos, varia de 0.81 a $1mm^2$.

3.4.4 Geração das wavelets de Haar

Cada matriz de wavelets unidimensionais contêm todas as wavelets de Haar até o nível de resolução máximo, calculados a partir da equação da wavelet de Haar (equação 10), sem o uso de toolbox no Matlab. Os níveis máximos de resolução são dependentes das dimensões L_{ROI} da ROI em ambos os eixos, sendo determinado por $log_2 L_{ROI}$. Obtém-se a matriz de haar bidimensional pelo produto tensorial entre as matrizes unidimensionais.

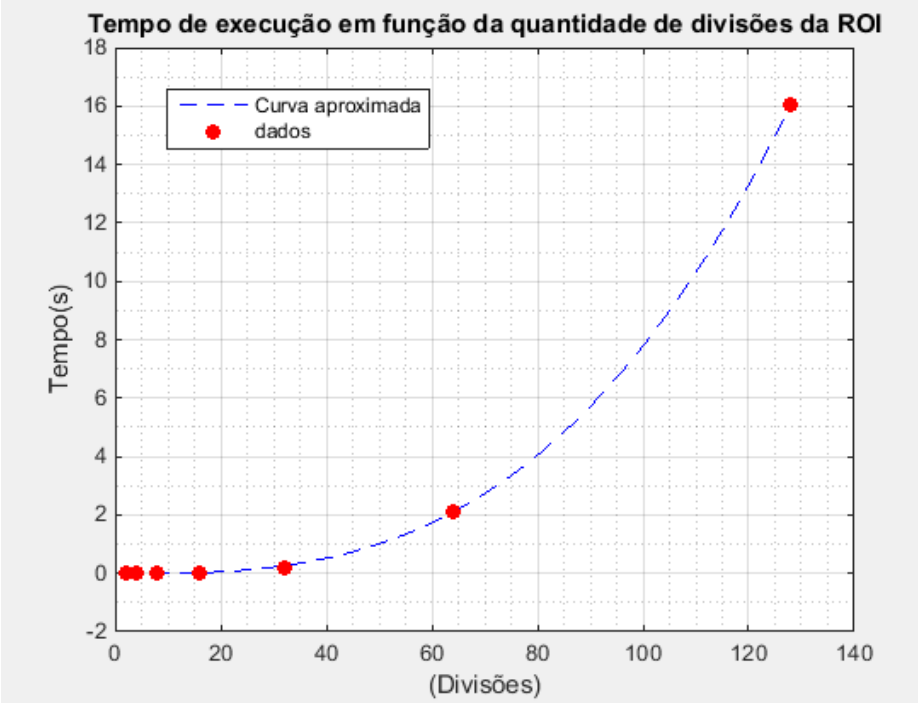
Nas simulações realizadas nesse trabalho foram usadas ROI quadradas com lados compostos por 64 subdivisões, resultando em matrizes de Haar unidimensionais com 6 níveis de resolução (considerando até o nível máximo), e matriz bidimensional $[H]$ com $4096 \times 4096 = 16777$ elementos.

Figura 9 – Diagrama de blocos - geração das wavelets de Haar unidimensionais e bidimensional

Fonte: Autor.

Dada a preocupação com performance computacional, foram medidos os tempos totais para calcular as wavelets unidimensionais, bidimensional, matriz do potencial elétrico $[V]$ e potencial elétrico esparso $[V']$ sequencialmente (os detalhes sobre $[V]$ e $[V']$ encontram-se na seção 3.4.5). O resultado dessa análise mostrou que ROI com dimensões superiores a 64 subdivisões elevam consideravelmente o tempo de execução.

Figura 10 – Tempo para calcular as matrizes de Haar e do potencial elétrico.

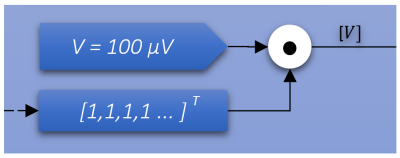


Fonte: Autor.
Legenda: tempo para calcular as matrizes de Haar $[H]$ e do potencial elétrico esparso $[V']$ em função das dimensões da região de interesse (ROI) com geometria quadrada.

3.4.5 Potencial elétrico

Conforme definido nas condições de contorno, o potencial elétrico admitido para o hipocampo é de $100\mu V$. O cálculo da matriz esparsa do potencial elétrico envolve duas etapas. A primeira consiste no produto escalar do potencial elétrico por uma matriz coluna composta de elementos 1, resultando em $[V]$. A segunda etapa envolve a multiplicação da matriz das wavelets de Haar bidimensional $[H]$ por $[V]$, resultando na matriz esparsa do potencial elétrico $[V']$.

Figura 11 – Diagrama de blocos - determinação da matriz do potencial elétrico

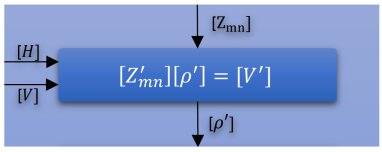


Fonte: Autor.

3.4.6 Determinação dos coeficientes das wavelets

Baseando-se nos fundamentos para determinação da DDSC em corpos finitos, calcula-se a matriz $[\rho']$ dos coeficientes das wavelets por $[\rho'] = [Z'_{mn}]^{-1}[V'_m]$ (equação 21). $[Z'_{mn}]$ e $[V'_m]$ são conhecidas, determinadas por $[Z'_{mn}] = [H][Z_{mn}][H^T]$ e $[H][V]$ respectivamente (equação 22).

Figura 12 – Diagrama de blocos - Cálculo dos coeficientes das wavelets



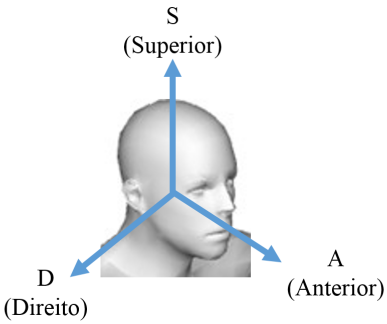
Fonte: Autor.

3.4.7 Matriz contendo a DDSC

A última etapa do algoritmo para a determinação das DDSC no hipocampo é o cálculo da densidade superficial de cargas para cada elemento da ROI, obtido pelo produto das wavelets de Haar bidimensionais $[H^T]$, pelos coeficientes das wavelets $[\rho']$. A DDSC é expressa em termos de C/mm^2.

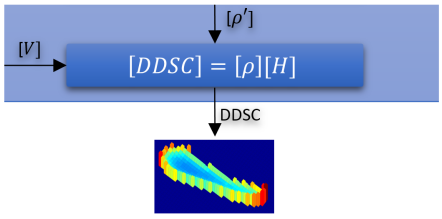
Nas figuras das DDSC os eixos X e Y seguem a convenção de eixos em imagens neurológicas (figura 13) Direito-Anterior-Superior (DAS)

Figura 13 – Sistema de eixos Direito-Anterior-Superior (DAS).



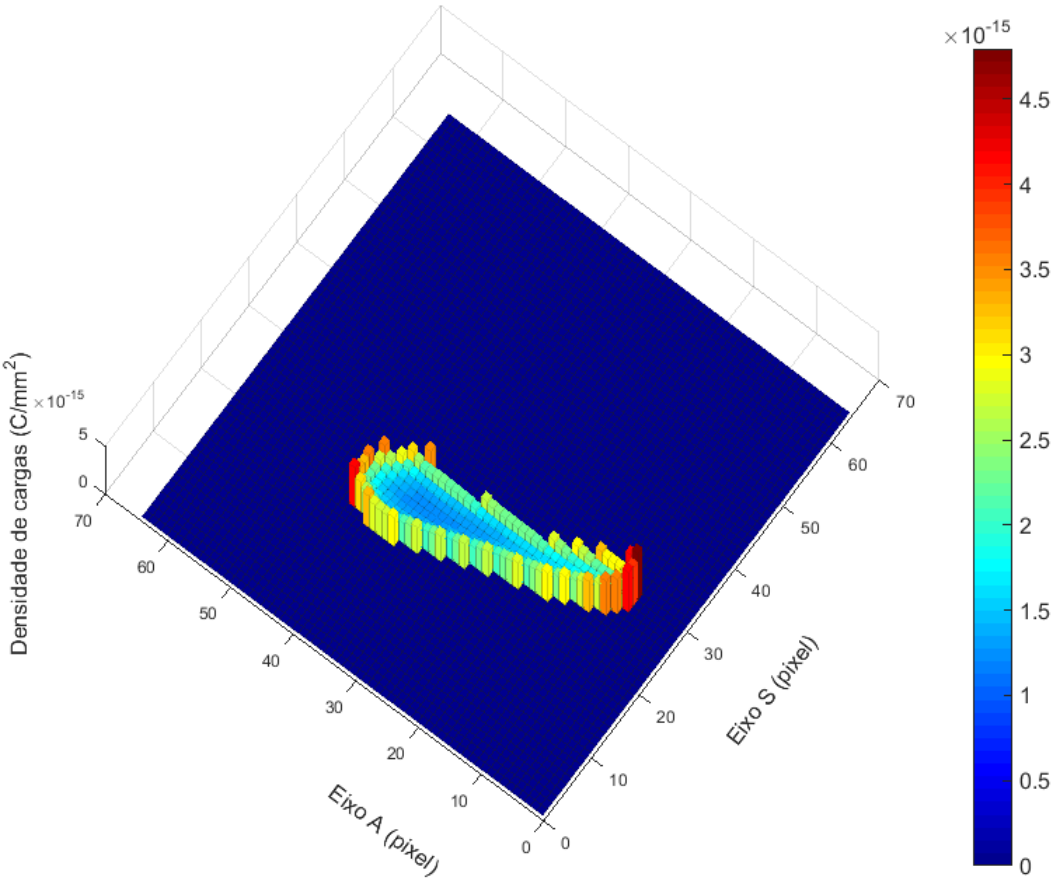
Fonte: Autor.

Figura 14 – Diagrama de blocos - Cálculo da matriz da DDSC.



Fonte: Autor.

Figura 15 – Exemplo de uma imagem de DDSC gerada pelo uso da ferramenta proposta neste trabalho.

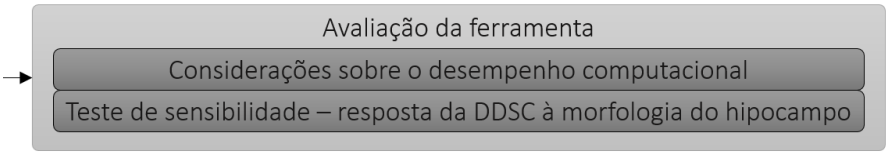


Fonte: Autor.
Legenda: os eixos anterior (A) e superior (S) se referem as subdivisões da região de interesse, tendo como unidade pixels. O eixo z determina a densidade das cargas em C/mm^2, auxiliado pela escala de cores.

3.5 CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA FERRAMENTA

O funcionamento da ferramenta será avaliado dos pontos de vista do desempenho computacional, usando o tempo de execução para gerar as DDSC de um hipocampo como métrica, e da sensibilidade da ferramenta às diferentes formas e detalhes morfológicos dos hipocampos.

Figura 16 – Diagrama de blocos - Avaliação da ferramenta



Fonte: Autor.

3.5.1 Tempo de execução

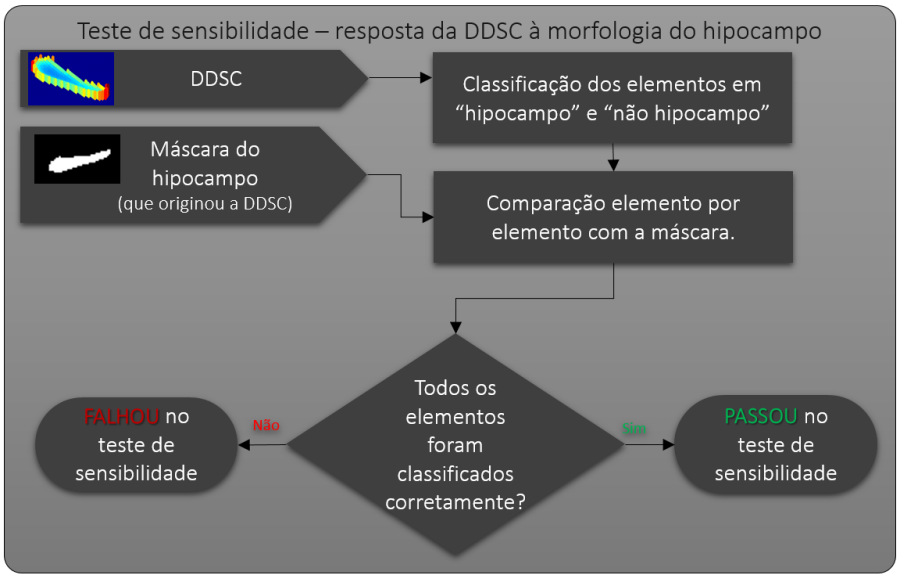
Para a análise do desempenho, serão medidos os tempos de execução para a ferramenta gerar, plotar e armazenar todas as DDSC por hipocampo. O tempo médio por indivíduo é igual ao dobro do tempo médio por por hipocampo. O tempo médio por secção é igual ao tempo médio por hipocampo, dividido pela quantidade média de secções por hipocampo.

3.5.2 Teste de sensibilidade

O teste de sensibilidade avalia se a ferramenta é sensível para identificar todos os detalhes morfológicos do hipocampo na ROI, para calcular adequadamente as densidades superficiais de cargas nas regiões que são hipocampo ou não.

Para que o teste de sensibilidade passe, todos os elementos com valores lógicos 1 na ROI têm que ser maiores que o limite N_{clas} na DDSC e todos os elementos com valores lógicos iguais a 0 têm que ser menores que N_{clas} na DDSC (a figura 20 exemplifica como os testes são reportados).

Figura 17 – Diagrama de blocos - teste de sensibilidade



Fonte: Autor.

Quadro 5 – *Script* desenvolvido no matlab para execução dos testes de sensibilidade

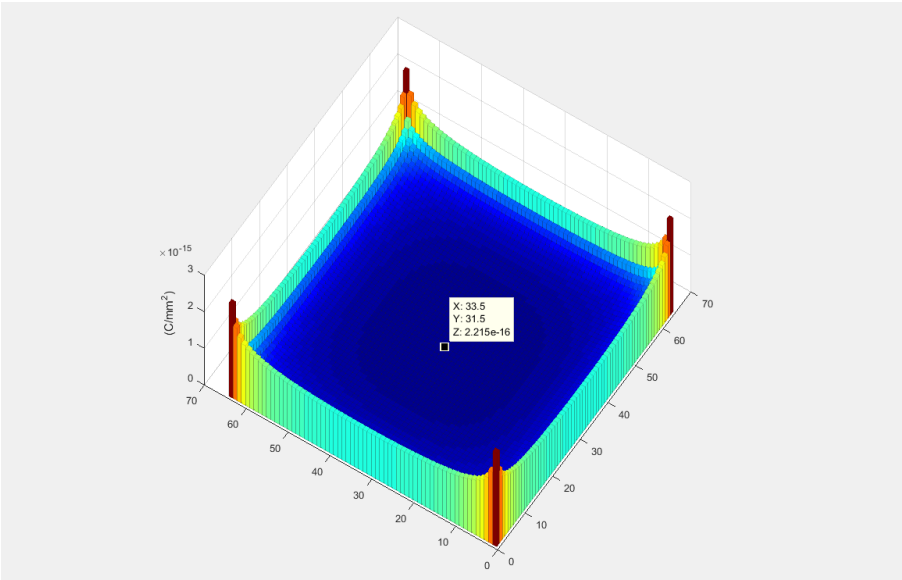
```
%-------------------------------------------------------------------------
%      Teste de sensibilidade
%Script desenvolvido no Matlab para verificar se os aspectos morfológicos
%do hipocampo mantiveram-se na imagem DDSC, tal como na região de interesse
%(ROI) da máscara do hipocampo que a originou.
%-------------------------------------------------------------------------

%1-Classificação de cada elemento da DDSC (hipocampo=1, não_hipocampo=0):
%   Atribui-se valor 1 (hipocampo) a todos os elementos maioires que Ncls
%   Atribui-se 0 aos demais valores

Ncls=3.336e-19; %Limiar de classificação

Class_DDSC = DDSC(:)>Ncls;

%2- Comparação dos elementos classificados com a ROI
comparacao = xor(ROI(:),Class_DDSC);

%3- Se todos os elementos forem iguais,
%   o resultado é "PASSOU".
%   Caso contrário, "FALHOU"
if all(comparacao(:)==0);
    resultado = 'PASSOU';
else
    resultado = 'FALHOU';
end
```

Fonte: Autor.

O limite $N_{clas} = 3{,}336^{-19}(C/mm^2)$ para classificar os elementos da DDSC em hipocampo ou não é resultante da média geométrica entre o menor valor de densidade de cargas obtido para uma região do hipocampo $N_{min} = 2{,}215^{-16}(C/mm^2)$ e o maior valor para uma região que não é hipocampo $N_{max} = 2{,}215^{-16}(C/mm^2)$.

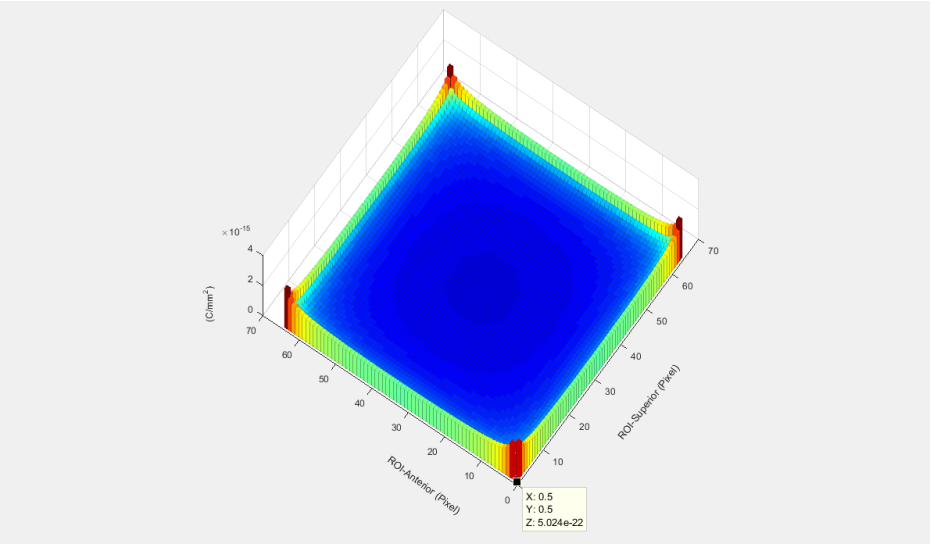
N_{max} e N_{min} foram obtidos experimentalmente, sendo N_{min} o menor valor obtido nas simulações para uma região do hipocampo. Da mesma forma, N_{max} foi o maior valor encontrado nas simulações para uma região que não é hipocampo.

Figura 18 – Menor valor N_{min} para uma região do hipocampo.



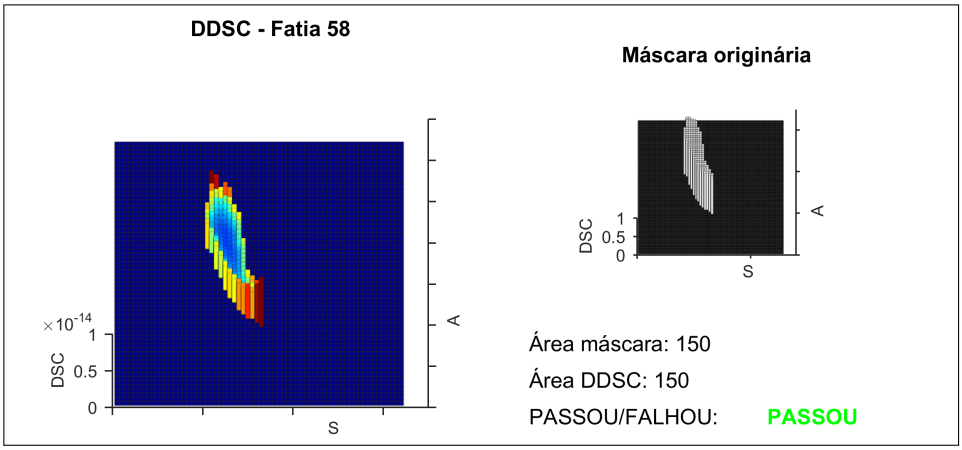
Fonte: Autor.
Legenda: o menor valor $N_{min} = 2{,}215 \times 10^{-16} C/mm^2$ de densidade de cargas para uma região do hipocampo foi obtido no centro de uma região de interesse hipoteticamente composta apenas por elementos de hipocampo (pior caso).

Figura 19 – Maior valor N_{max} para una região não hipocampo.



Fonte: Autor.
Legenda: o maior valor $N_{max} = 5{,}024 \times 10^{-22} C/mm^2$ de densidade de cargas para uma região não hipocampo foi obtido no canto de uma região de interesse hipoteticamente composta por um elemento não hipocampo e demais hipocampo (pior caso).

Figura 20 – Exemplo de relatório do teste de sensibilidade para uma secção do hipocampo.

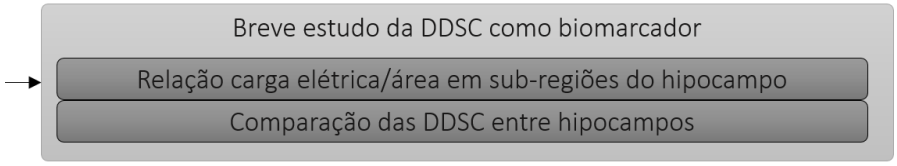


Fonte: Autor.
Legenda: a DDSC gerada encontra-se à esquerda. A ROI original encontra-se à direita, juntamente com a informação da área do hipocampo, obtida pela DDSC, pela ROI e o veredito do teste.

3.6 BREVE ESTUDO DA DDSC COMO BIOMARCADOR

Será realizado também uma breve análise sobre o potencial das DDSC como biomarcadores. Esse estudo envolve a observação das relações entre as cargas elétricas com as áreas em sub-regiões do hipocampo e das varições entre DDSC de hipocampos distintos.

Figura 21 – Diagrama de blocos - Breve estudo das DDSC como biomarcadores



Fonte: Autor.

3.6.1 Correlação entre cargas elétricas e áreas

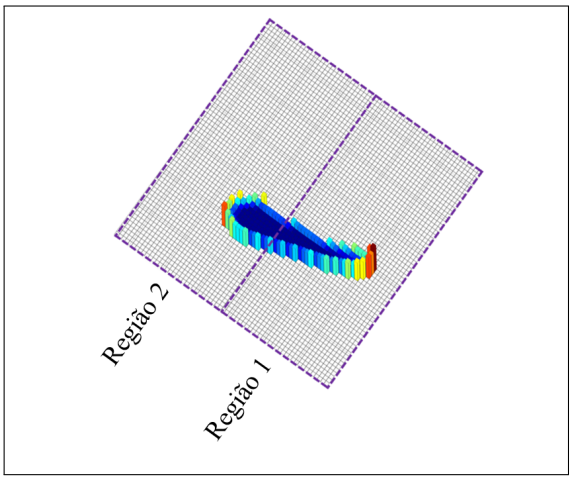
O objetivo de analisar a relação entre as cargas elétricas e as áreas nas sub-regiões do hipocampo é observar como as DDSC variam em função das áreas e formas do hipocampo. O procedimento consiste em dividir a DDSC em regiões menores, conforme ilustrado nas figuras 22, calcular a área e carga elétrica do hipocampo em cada uma dessas sub-regiões. Os elementos que não são hipocampo serão desprezados no cálculo da área e carga.

Obtêm-se a área total do hipocampo em cada sub-região pela somatória das áreas elementares ΔS (figura 7) que são hipocampo nessas sub-regiões.

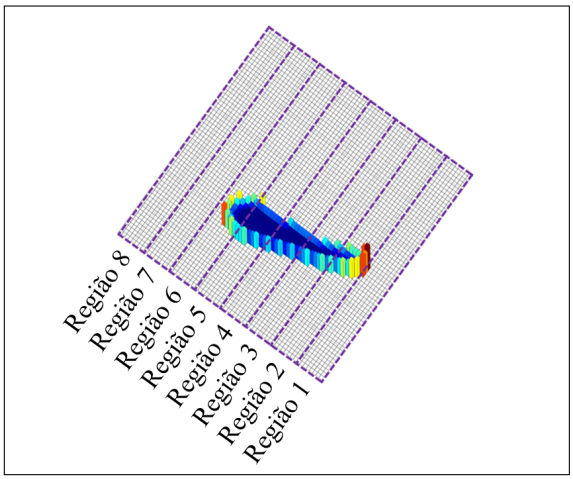
Obtêm-se a carga elétrica total do hipocampo em cada sub-região pela somatória dos produtos das densidades de cargas elementares pelas respectivas áreas elementares ΔS.

Figura 22 – Exemplos de uma DDSC dividida em sub-regiões

(a) 2 sub-regiões



(b) 8 sub-regiões



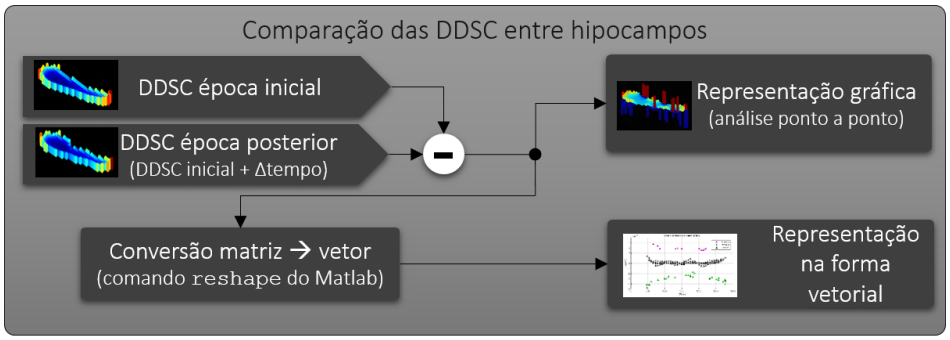
Fonte: Autor.

3.6.2 Comparação entre hipocampos

Essa breve análise compara as variações das DDSC em imagens de RM geradas em épocas distintas, de um mesmo paciente, para observar como as DDSC variam em função das alterações morfológicas no hipocampo. Dado que as cargas exercem influências mútuas, essa análise focará na observação dos efeitos causados em uma região, devido as variações do hipocampo em outras.

O procedimento envolve a subtração da DDSC relativa a imagem de RM mais recente, pela mais antiga. Os elementos que não são hipocampo serão desprezados nessa análise, com a finalidade de obter uma visualização melhor dos resultados, que serão apresentados tanto graficamente quanto na forma de vetor.

Figura 23 – Diagrama de blocos - Comparação entre hipocampos



Fonte: Autor.

4 RESULTADOS

Este capítulo apresenta os resultados obtidos nas análises para validar o funcionamento da ferramenta proposta e do potencial das DDSC como biomarcadores da DA.

4.1 VALIDAÇÃO DA FERRAMENTA

Para validar o funcionamento da ferramenta foram geradas 309 DDSC, pelas quais avaliou-se a sensibilidade do algoritmo aos detalhes morfológicos do hipocampo e o tempo de execução.

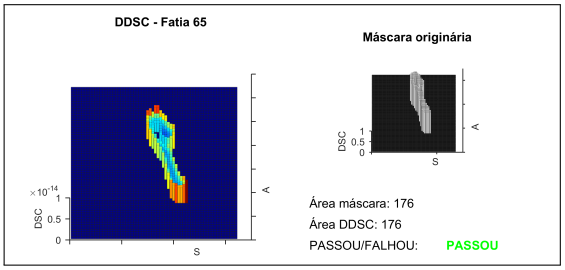
4.1.1 Teste de sensibilidade

Foram testadas 309 secções de hipocampos (107-CN, 101-DA, 101-TCL) com vários formatos, de 3 indivíduos por classe. Todas as imagens passaram no teste de sensibilidade, indicando que as DDSC foram geradas sem perder os detalhes morfológicos do hipocampo nas ROI que as originaram. Todos os elementos classificados na ROI como "hipocampo"e "não hipocampo"correspondem, respectivamente, com a mesma classificação nas DDSC.

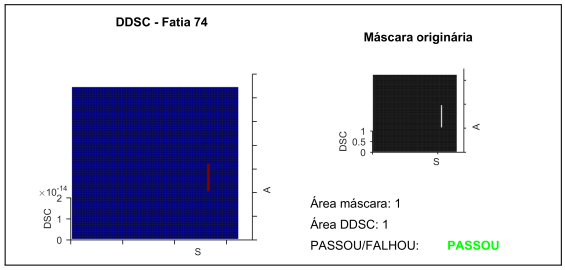
A figura 24 mostra o resultado do teste de sensibilidade para 2 formas diferentes de secções de hipocampo. Observe a fidelidade da DDSC em manter a morfologia do hipocampo, tanto em uma forma mais complexa (figura 24a), quanto para uma forma com um detalhe pequeno, com um único elemento (figura 24b). As simulações para as demais secções encontram-se no apêndice B.

Figura 24 – Exemplos de DDSC geradas a partir de diferentes formas do hipocampo

(a)



(b)



Fonte: Autor.

4.1.2 Tempo de execução

O tempo médio para a ferramenta gerar todas as DDSC por hipocampo, plotá-las e armazená-las em um arquivo foi de 7.2 minutos. Esse resultado médio por hipocampo reflete em um tempo médio total de 14.4 minutos por indivíduo, considerando os hipocampos direito e

esquerdo, ou ainda em 24.9 segundos por secção do hipocampo. Esses valores se basearam nas simulações com as 309 DDSC dos 9 indivíduos.

4.2 BREVE ESTUDO DAS DDSC COMO BIOMARCADORES

Para observar a influência das áreas e formas do hipocampo na DDSC, realizou-se o estudo das relações entre cargas e áreas em sub-regiões do hipocampo. Para observar como as DDSC variam devido às variações no hipocampo, comparou-se 2 DDSC de um mesmo indivíduo (1 indivíduo DA, 1-TCL, 1-CN) obtidas em épocas distintas.

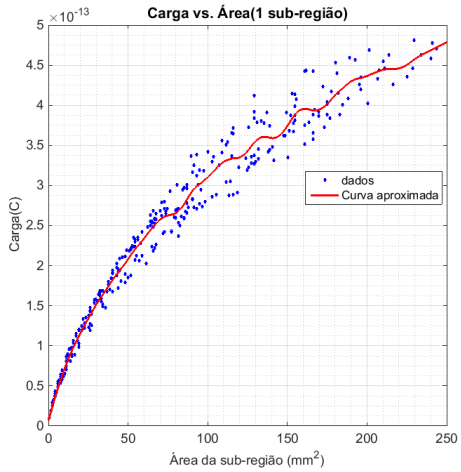
4.2.1 Relação entre cargas e áreas em sub-regiões do hipocampo

Cada uma das mesmas 309 DDSC usadas nos testes de sensibilidade e medição do tempo de execução foram divididas em 1, 2, 8, 32, 64 e 4096 sub-regiões (6 casos), das quais extraiu-se as cargas elétricas e áreas do hipocampo por sub-região em cada um desses 6 casos. Esses dados foram consolidados nos gráficos da figura 25. No primeiro caso, cada DDSC é dividida em uma única sub-região, abrangendo assim todo o hipocampo. No último caso, cada DDSC é dividida em 4096 sub-regiões, que é a quantidade máxima, onde são analisadas as cargas e áreas em cada um desses pequenos elementos do hipocampo.

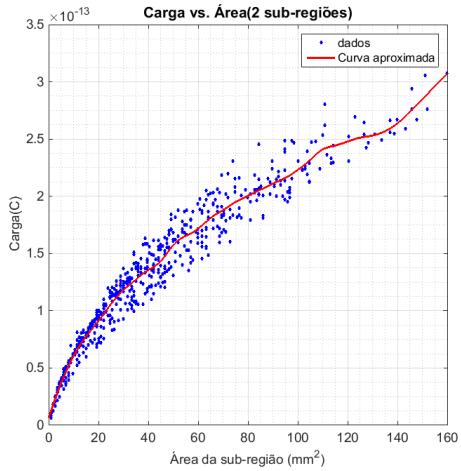
Os gráficos mostram que as cargas elétricas têm em média uma relação com as áreas das sub-regiões determinada pela curva aproximada vermelha. Por outro lado, é possível verificar, através da dispersão dos dados azuis em relação à linha vermelha aproximada, que as cargas elétricas podem assumir diferentes valores para sub-regiões com áreas iguais, devido às suas diferenças quanto as formas dos hipocampos. Os efeitos causados pelos formatos dos hipocampos nas dispersões dos dados podem ser explicados matematicamente através da equação da eletrostática para o potencial elétrico (equação 14), na qual é possível identificar a influência entre as cargas devido às distâncias entre elas (termos x e y).

Figura 25 – Relações entre cargas e áreas por sub-regiões das 309 DDSC geradas

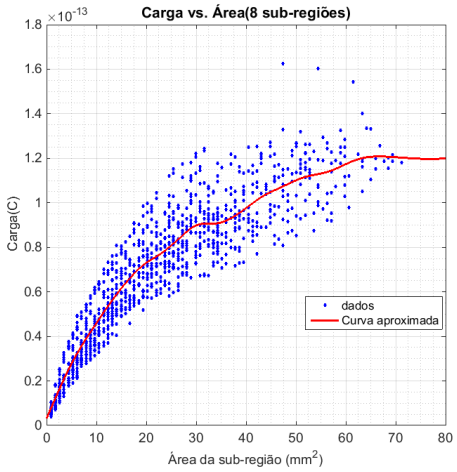
(a) DDSC dividia em 1 sub-região.



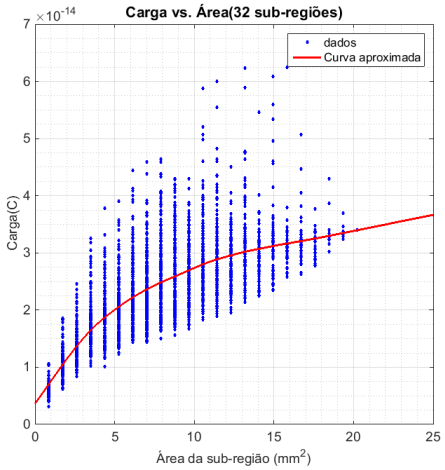
(b) DDSC dividia em 2 sub-regiões.



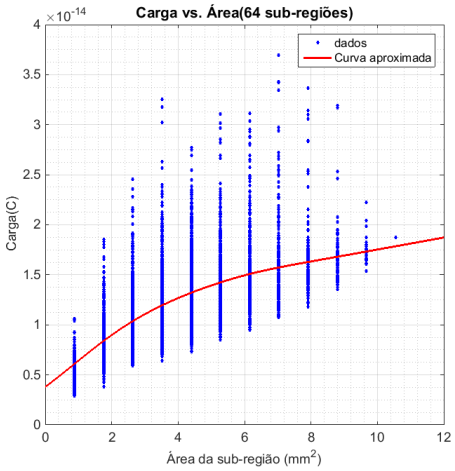
(c) DDSC dividia em 8 sub-regiões.



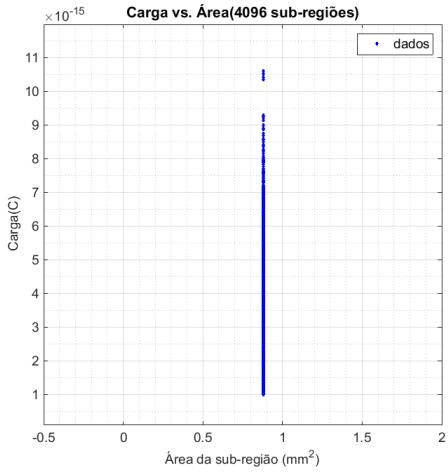
(d) DDSC dividia em 32 sub-regiões.



(e) DDSC dividia em 64 sub-regiões.



(f) DDSC dividia em 4096 sub-regiões.



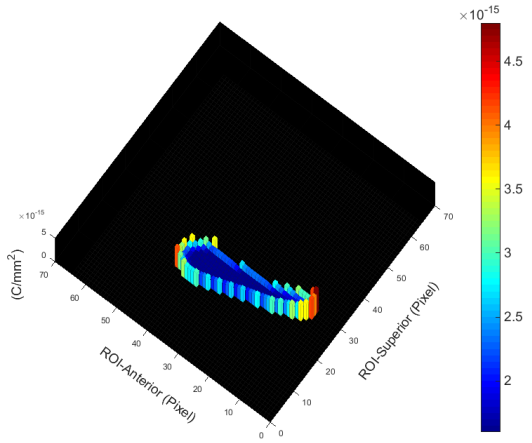
Fonte: Autor.

4.2.2 Comparação entre hipocampos

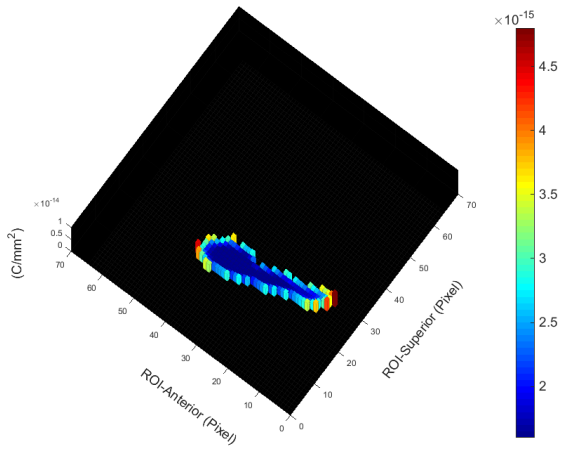
As 3 comparações gráficas entre as DDSC (figuras 26, 27, 28), de um mesmo indivíduo em épocas distintas, mostram que as regiões onde o hipocampo atrofia ou expande correspondem em intensas reduções (tons de azul escuro na escala de cores) ou aumento nas densidade de carga (tons de vermelho escuro na escala de cores), que alteram as densidades de cargas das demais regiões, inclusive daquelas em que o hipocampo não variou. A representação na forma de vetor também tem o propósito de identificar as regiões expandidas, estáveis e reduzidas.

Figura 26 – Comparação entre DDSC geradas em épocas distintas de um indivíduo DA

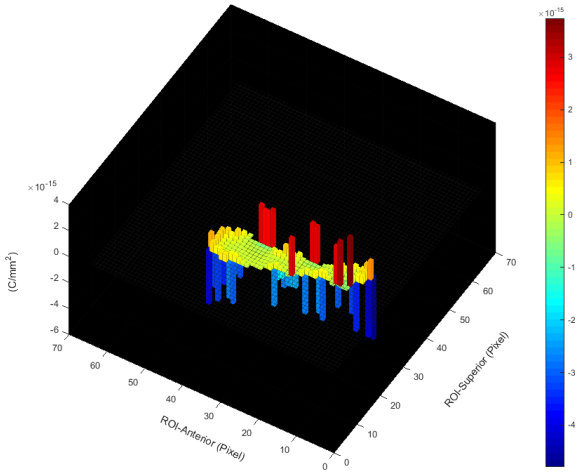
(a) DDSC no primeiro exame



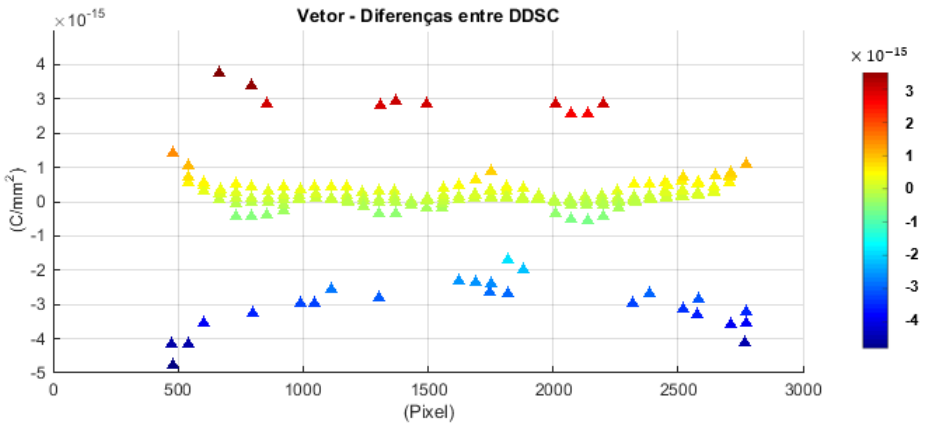
(b) DDSC após 12,9 meses



(c) Diferenças entre as DDSC mais recente e a primeira



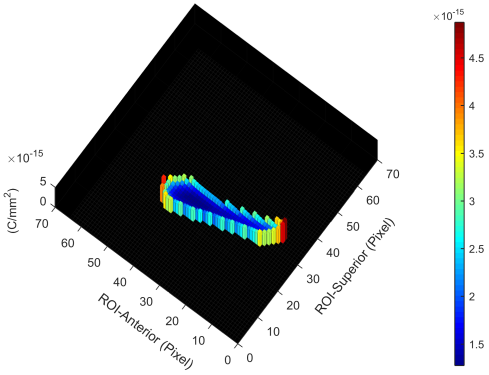
(d) Representação das diferenças na forma de vetor



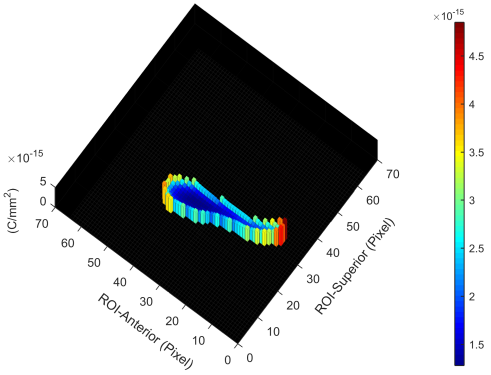
Fonte: Autor.

Figura 27 – Comparação entre DDSC geradas em épocas distintas de um indivíduo TCL

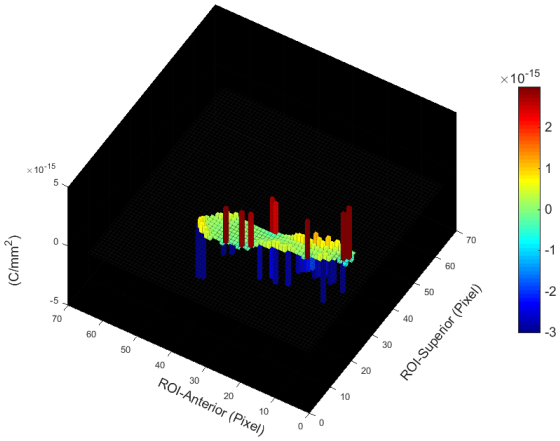
(a) DDSC no primeiro exame



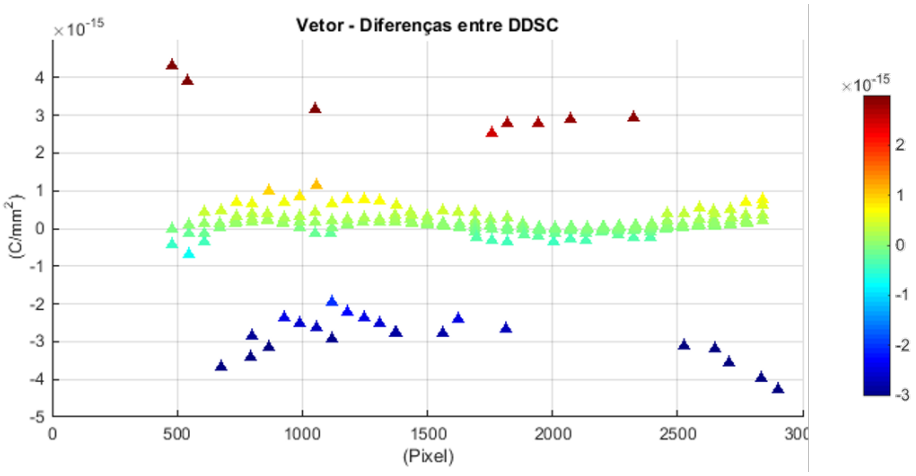
(b) DDSC após 13,8 meses



(c) Diferenças entre as DDSC mais recente e a primeira



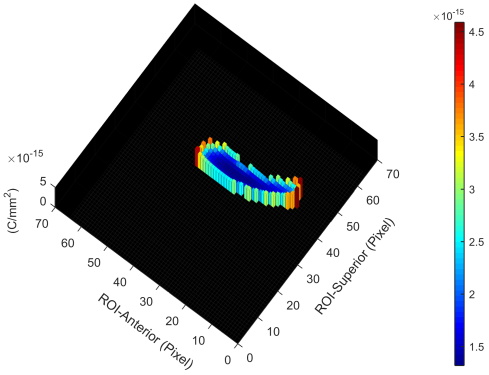
(d) Representação das diferenças na forma de vetor



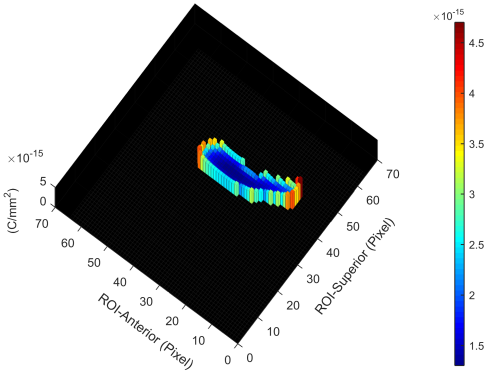
Fonte: Autor.

Figura 28 – Comparação entre DDSC geradas em épocas distintas de um indivíduo CN

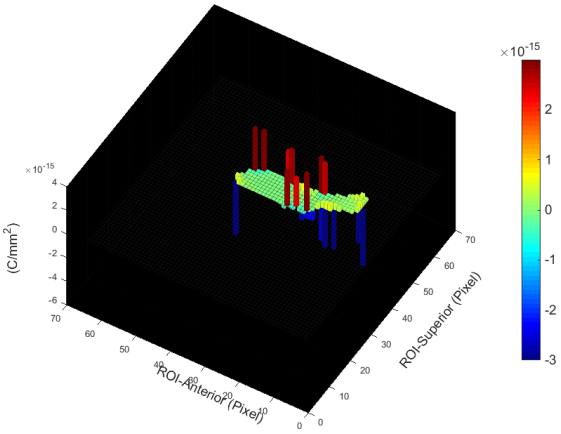
(a) DDSC no primeiro exame



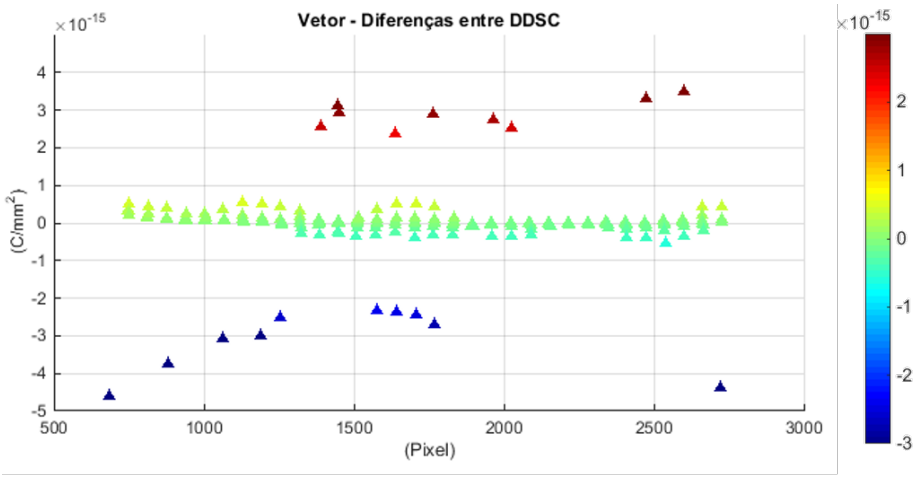
(b) DDSC após 12,7 meses



(c) Diferenças entre as DDSC mais recente e a primeira



(d) Representação das diferenças na forma de vetor



Fonte: Autor.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho desenvolveu-se uma ferramenta que determina a DDSC nas secções do hipocampo, tendo como elementos de entrada as ROI das máscaras, geradas a partir das imagens de RM, ambas disponibilizadas pela ADNI. O tempo médio para gerar a DDSC de cada secção é de aproximadamente 25 segundos.

Nos testes de sensibilidade a ferramenta se mostrou sensível ao identificar todos os detalhes estruturais do hipocampo em 100% das ROI analisadas, calculando adequadamente a densidade superficial de cargas para cada região do hipocampo ou não hipocampo.

No breve estudo das DDSC como biomarcadores observou-se através das comparações dos hipocampos em épocas distintas de um mesmo indivíduo que as variações na DDSC podem indicar as regiões estáveis, de expansão ou retração do hipocampo. Pelas análises das cargas elétricas e áreas nas sub-regiões das 309 secções, observou-se que em média a relação entre essas duas variáveis é determinada pela curva aproximada vermelha e que o formato do hipocampo exerce influência na dispersão dos dados para sub-regiões com áreas iguais, mas com formas diferentes. A dispersão dos dados podem ser exploradas na tentativa de desenvolver novos biomarcadores da DA associados a morfologia do hipocampo.

Por esses resultados, conclui-se que este trabalho atingiu o objetivo de desenvolver uma ferramenta para estimar a DDSC na região do hipocampo, utilizando imagens obtidas por exames de RM, que são recursos relativamente bem difundidos e não intrusivos, que podem contribuir como fonte de novos biomarcadores associados aos aspectos morfológicos do hipocampo, para a detecção precoce da DA.

Sugere-se para estudos futuros o uso de análises estatísticas avançadas com as DDSC em populações maiores, envolvendo os diferentes grupos de indivíduos, dados demográficos e outros biomarcadores para tentar identificar padrões discriminantes e preditivos da DA através das DDSC.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia**, v. 11, n. 3, p. 332, 2015.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION et al. Changing the trajectory of Alzheimer's disease: how a treatment by 2025 saves lives and dollars. Chicago, 2015.

ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE. **ADNI Data Use Agreement**. [S.l.], dez. 2016. Disponível em: <http://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/>. Acesso em: 20 abr. 2017.

BELARDI, Aldo Artur; PICCININI NETO, Antonio H. Mathematical Modeling for Determination the Surface Charge Density and Eddy Current Problem Using the Haar Wavelet. **J. of Electrical Engineering**, David Publishing Company, v. 3, n. 2, jun. 2015.

BELARDI, Aldo Artur et al. Application of Haar's wavelets in the method of moments to solve electrostatic problems. **COMPEL:** the international journal for computation and mathematics in electrical and electronic engineering, Emerald, v. 23, n. 3, p. 606–612, set. 2004.

_____. The Haar wavelets used how expansion function in the method of the moments in the solution of some electrostatic problems. **WSEAS Transactions on Mathematics**, World Scientific, Engineering Academy e Society (WSEAS), v. 9, n. 8, p. 603–617, 2010.

BINDER, Lester I. et al. Tau, tangles, and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA):** Molecular Basis of Disease, Elsevier BV, v. 1739, n. 2-3, p. 216–223, jan. 2005.

BLENNOW, Kaj et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Elsevier, v. 11, n. 1, p. 58–69, 2015.

BOCCHETTA, Martina et al. The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: an EADC survey. **Alzheimer's & Dementia**, Elsevier, v. 11, n. 2, p. 195–206, 2015.

CHINCARINI, Andrea et al. Local MRI analysis approach in the diagnosis of early and prodromal Alzheimer's disease. **Neuroimage**, Elsevier, v. 58, n. 2, p. 469–480, 2011.

CHOI, Mi-Hyun et al. Differences in cognitive ability and hippocampal volume between Alzheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment, and healthy control groups, and their correlation. **Neuroscience Letters**, Elsevier BV, v. 620, p. 115–120, maio 2016.

CIBLIS, Aurelia S et al. Neuroimaging referral for dementia diagnosis: the specialist's perspective in Ireland. **Alzheimer's & Dementia:** Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, Elsevier, v. 1, n. 1, p. 41–47, 2015.

CUINGNET, Rémi et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. **neuroimage**, Elsevier, v. 56, n. 2, p. 766–781, 2011.

FRISONI, G. B. et al. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. **Brain**, Oxford University Press (OUP), v. 131, n. 12, p. 3266–3276, nov. 2008.

GABRIEL, Camelia et al. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. **Physics in Medicine and Biology**, IOP Publishing, v. 41, n. 11, p. 2251–2269, nov. 1996.

HARRIGTON, Roger F. **Field computation by moment method**. New York: Macmillan Company, 1968.

HUA, Xue et al. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. **NeuroImage**, Elsevier BV, v. 43, n. 3, p. 458–469, nov. 2008.

IFTIKHAR, Muhammad Aksam; IDRIS, Adnan. An ensemble classification approach for automated diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In: OPEN SOURCE SYSTEMS AND TECHNOLOGIES (ICOSST), 2016, Lahore. **International Conference on...** Lahore: Institute of Electrical e Electronics Engineers (IEEE), 2016. p. 78–83.

LASKE, Christoph et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Elsevier, v. 11, n. 5, p. 561–578, 2015.

LEE, Peter et al. Morphological and microstructural changes of the hippocampus in early MCI: a study utilizing the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Database. **Journal of Clinical Neurology**, v. 13, 2017.

MCKHANN, Guy et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 34, n. 7, p. 939–939, 1984.

MILTNER, Wolfgang H. R. et al. Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. **Nature**, Springer Nature, v. 397, n. 6718, p. 434–436, fev. 1999.

MOHAMED, Shady et al. Towards automated quality assessment measure for EEG signals. **Neurocomputing**, Elsevier, v. 237, p. 281–290, jan. 2017.

MOLINUEVO, José Luis et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. **Alzheimer's & Dementia**, Elsevier, v. 10, n. 6, p. 808–817, 2014.

MORADI, Elaheh et al. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects. **NeuroImage**, Elsevier, v. 104, p. 398–412, 2015.

MORETTIN, P A. **Ondas e ondaletas:** da análise de Fourier à análise de ondaletas. São Paulo: Edusp, 1999.

OLIVEIRA, Helio Magalhães de. **Análise de sinais para engenheiros uma abordagem via Wavelets**. Rio de Janeiro: Brasport Livros e Multimídia, 2007.

OTSU, Nobuyuki. A threshold selection method from gray-level histograms. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. 9, n. 1, p. 62–66, 1979.

PETERSEN, Ronald C et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Archives of neurology**, American Medical Association, v. 56, n. 3, p. 303–308, 1999.

SHIM, Yong S.; MORRIS, John C. Biomarkers Predicting Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Aging. **Journal of Clinical Neurology**, Korean Neurological Association (KAMJE), v. 7, n. 2, p. 60, 2011.

TONDELLI, Manuela et al. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, Elsevier, v. 33, n. 4, p. 825–e25, 2012.

TONG, Tong et al. A Novel Grading Biomarker for the Prediction of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, Institute of Electrical e Electronics Engineers (IEEE), v. 64, n. 1, p. 155–165, jan. 2017.

APÊNDICE A – CÁLCULO DA PERMISSIVIDADE ELÉTRICA NO HIPOCAMPO

Segundo Gabriel et al. (1996), a permissividade relativa ε_r da substância cinzenta (SC) à $70Hz$ é da ordem de $7.17 \cdot 10^6 \varepsilon_0$.

Portanto, a permissividade elétrica absoluta da SC, usando os dados abaixo, é calculada pela equação 30:

Dados:

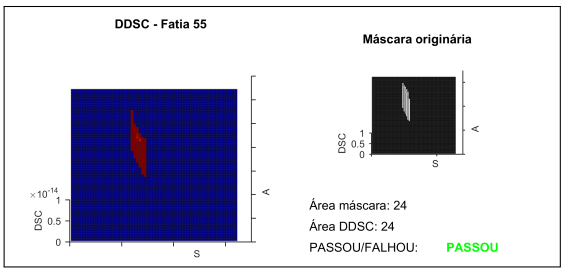
- Permissividade no vácuo: $\varepsilon_0 = 8.8542 \cdot 10^{-12}\ F \cdot m^{-1}$
- Permissividade relativa da SC : $\varepsilon_r = 7.17 \cdot 10^6$

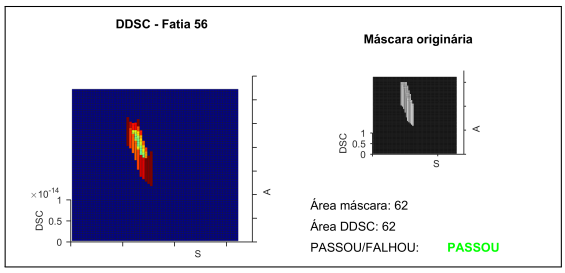
$$\begin{aligned} \varepsilon_{GM} &= \varepsilon_r \times \varepsilon_0 \\ &= 7.17 \cdot 10^6 \times 8.8542 \cdot 10^{-12} \\ &= 6.3484 \cdot 10^{-5} \quad F \cdot m^{-1} \end{aligned} \tag{30}$$

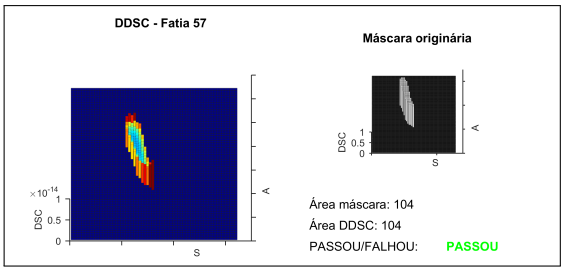
APÊNDICE B – TESTE DE SENSIBILIDADE

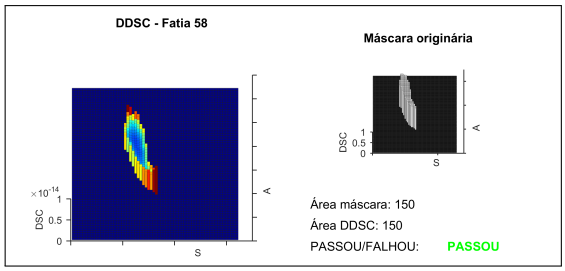
A seguir são apresentados os resultados do teste de sensibilidade para as secções dos hipocampos de 9 indivíduos (3-DA, 3-TCL, 3-CN).

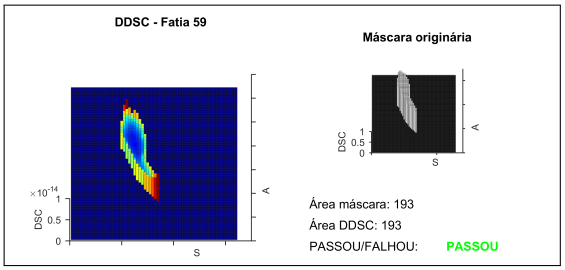
Imagens de um indivíduo TCL (Fonte: Autor)

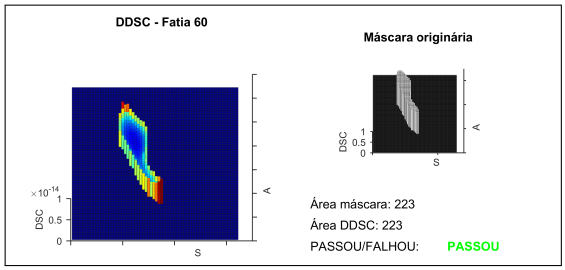


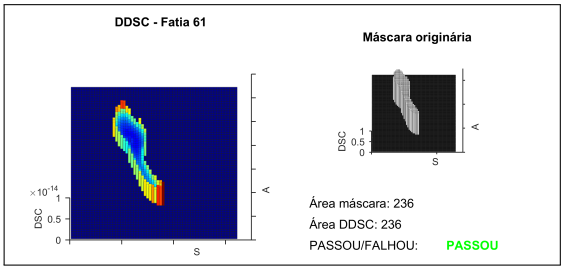


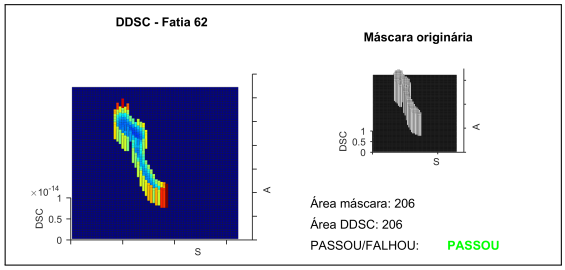


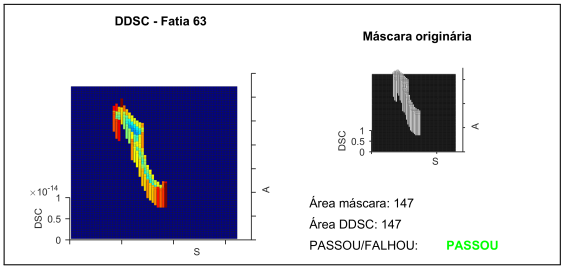


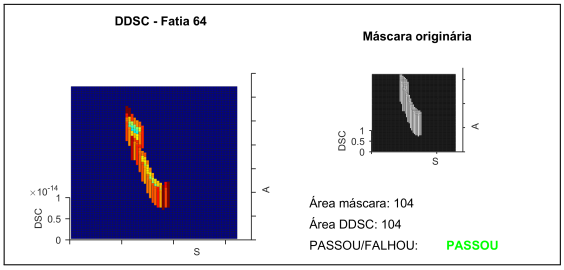




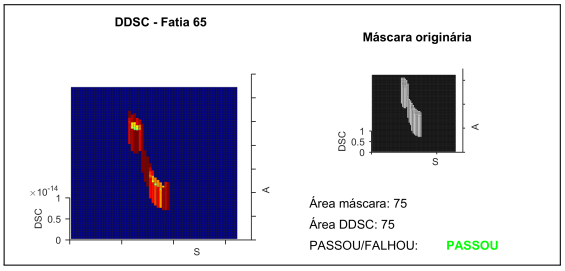


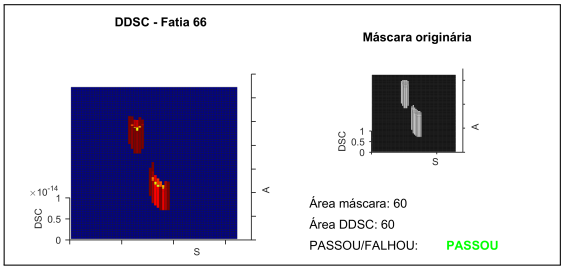


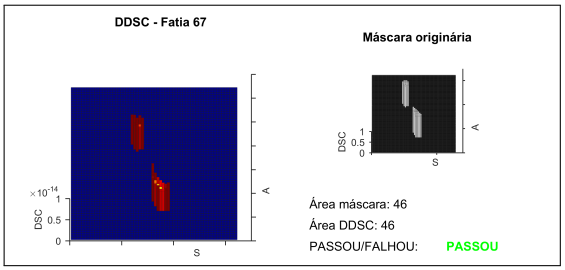

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 147
Área DDSC: 147
PASSOU/FALHOU: PASSOU

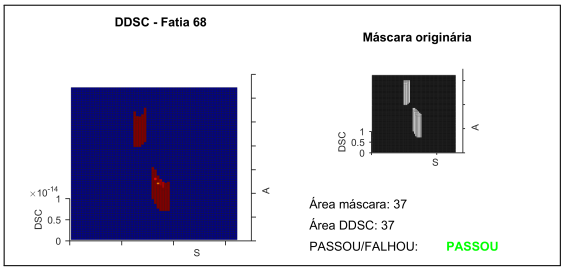

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 104
Área DDSC: 104
PASSOU/FALHOU: PASSOU

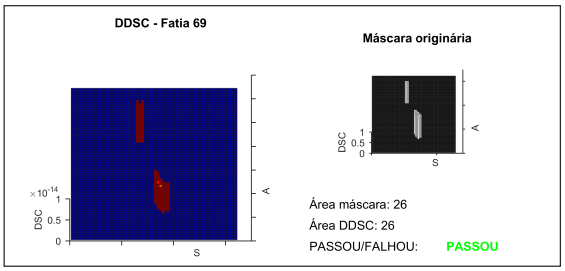
Fonte: Autor

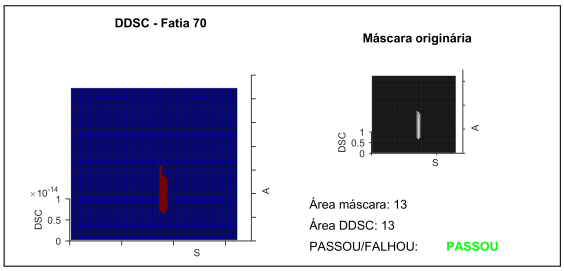

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 75
Área DDSC: 75
PASSOU/FALHOU: PASSOU

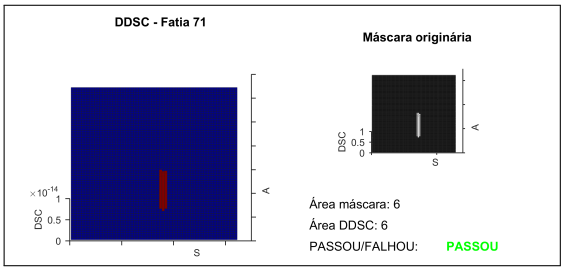

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 60
Área DDSC: 60
PASSOU/FALHOU: PASSOU

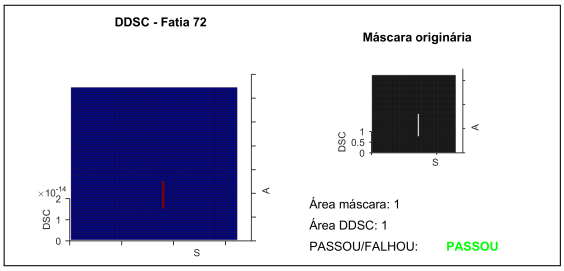

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 46
Área DDSC: 46
PASSOU/FALHOU: PASSOU

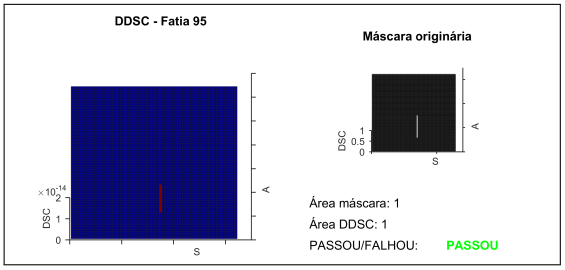

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 37
Área DDSC: 37
PASSOU/FALHOU: PASSOU

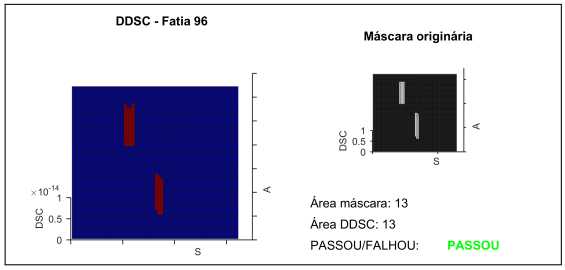

DDSC - Fatia 69
Máscara originária
Área máscara: 26
Área DDSC: 26
PASSOU/FALHOU: PASSOU

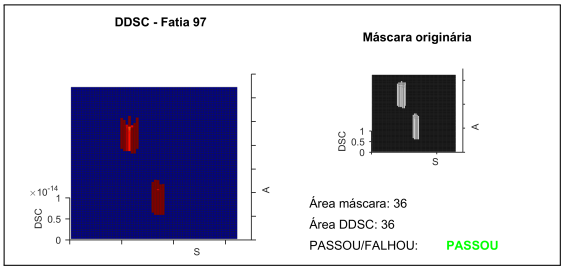

DDSC - Fatia 70
Máscara originária
Área máscara: 13
Área DDSC: 13
PASSOU/FALHOU: PASSOU

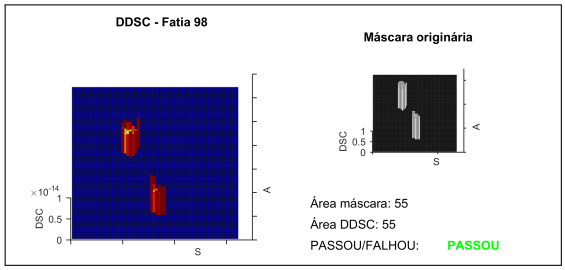

DDSC - Fatia 71
Máscara originária
Área máscara: 6
Área DDSC: 6
PASSOU/FALHOU: PASSOU

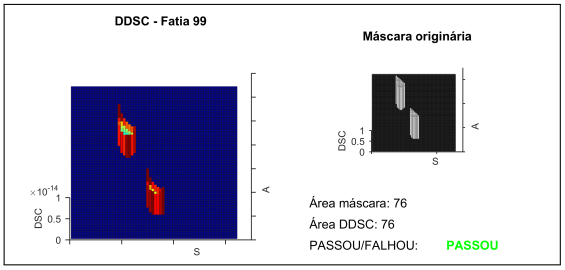

DDSC - Fatia 72
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

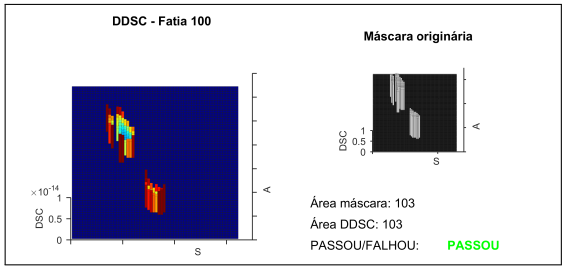

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

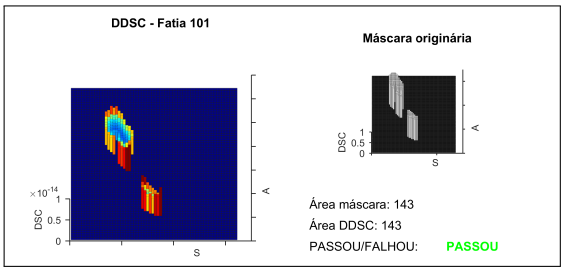

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 13
Área DDSC: 13
PASSOU/FALHOU: PASSOU

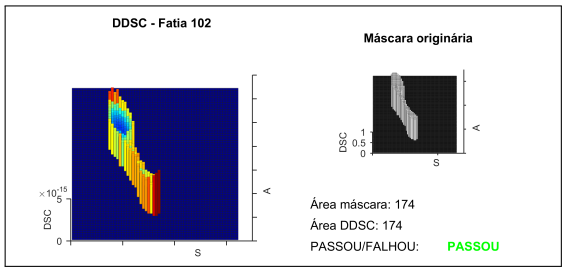

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 36
Área DDSC: 36
PASSOU/FALHOU: PASSOU

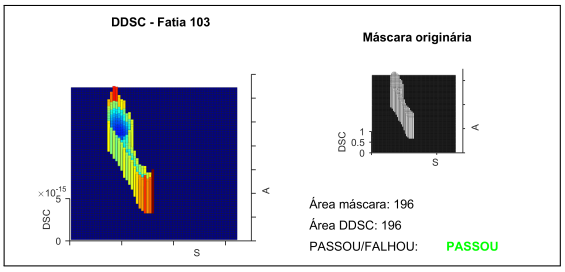

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 55
Área DDSC: 55
PASSOU/FALHOU: PASSOU

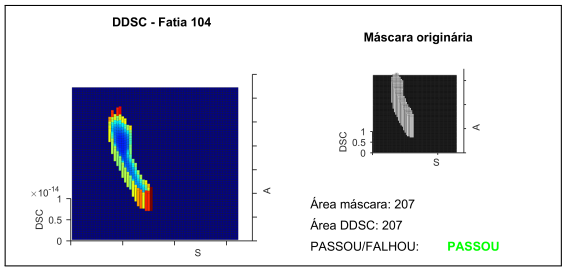

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 76
Área DDSC: 76
PASSOU/FALHOU: PASSOU

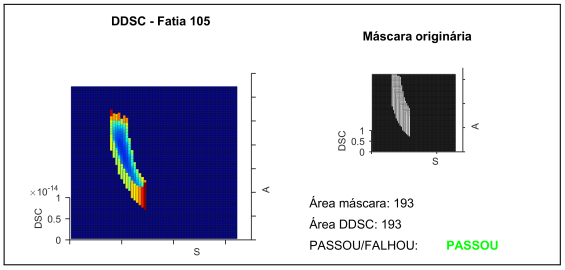

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 103
Área DDSC: 103
PASSOU/FALHOU: PASSOU

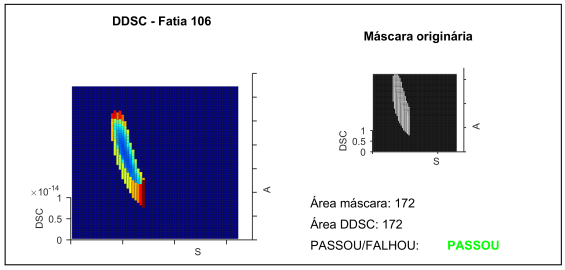

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 143
Área DDSC: 143
PASSOU/FALHOU: PASSOU

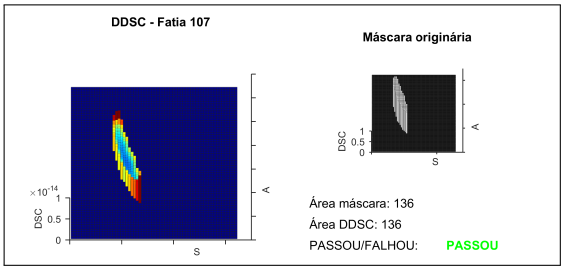

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 174
Área DDSC: 174
PASSOU/FALHOU: PASSOU

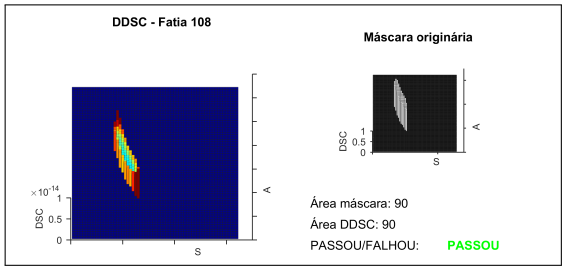

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 196
Área DDSC: 196
PASSOU/FALHOU: PASSOU

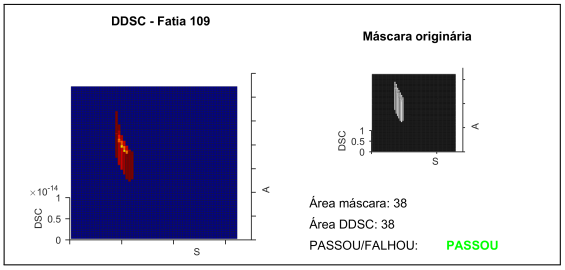

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 207
Área DDSC: 207
PASSOU/FALHOU: PASSOU

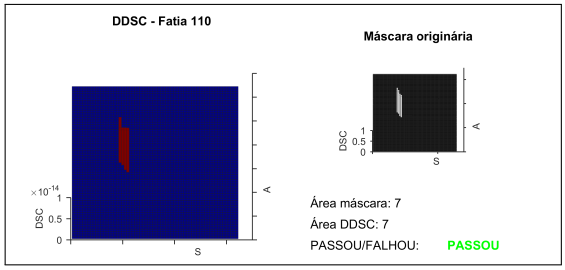

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 193
Área DDSC: 193
PASSOU/FALHOU: PASSOU

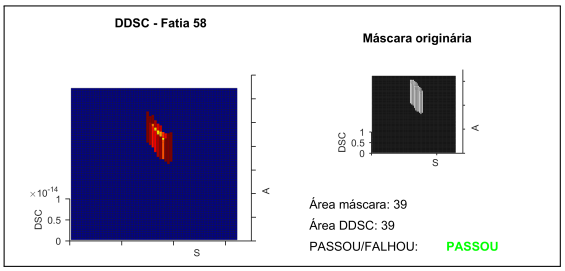

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 172
Área DDSC: 172
PASSOU/FALHOU: PASSOU

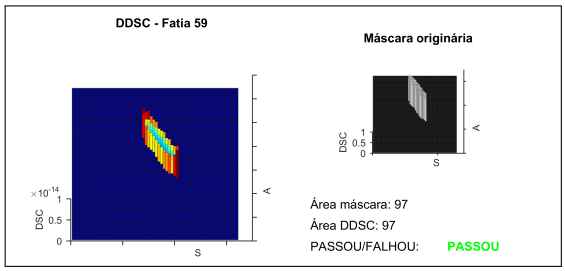

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 136
Área DDSC: 136
PASSOU/FALHOU: PASSOU

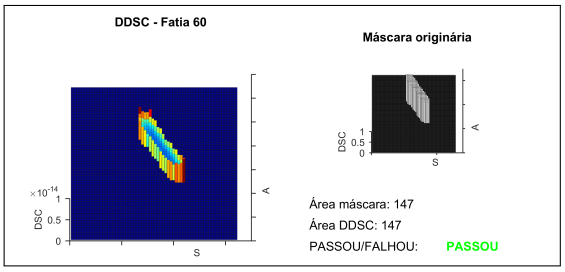

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 90
Área DDSC: 90
PASSOU/FALHOU: PASSOU

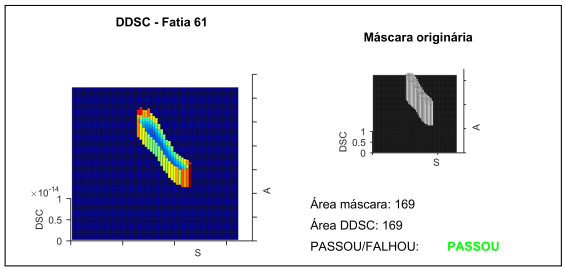

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 38
Área DDSC: 38
PASSOU/FALHOU: PASSOU

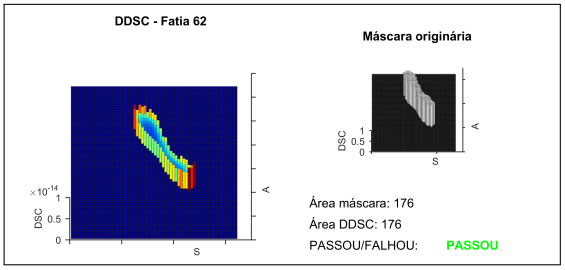

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 7
Área DDSC: 7
PASSOU/FALHOU: PASSOU

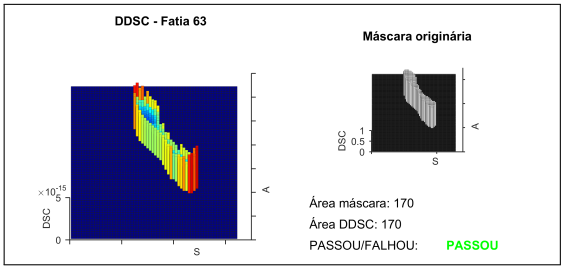

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 39
Área DDSC: 39
PASSOU/FALHOU: PASSOU

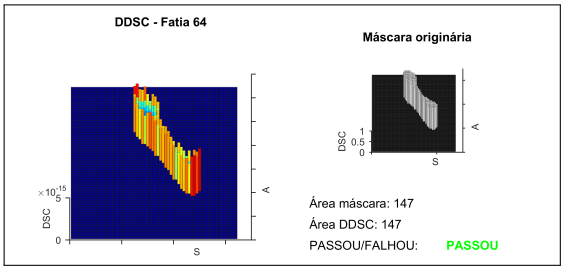

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 97
Área DDSC: 97
PASSOU/FALHOU: PASSOU

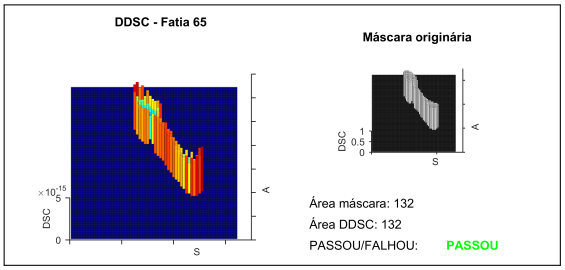

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 147
Área DDSC: 147
PASSOU/FALHOU: PASSOU

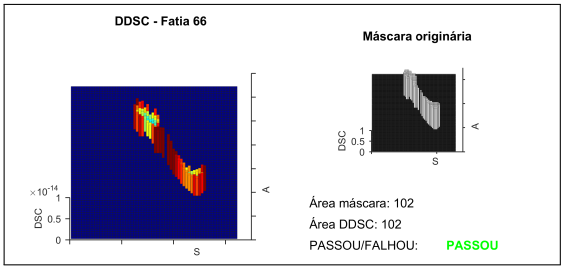

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 169
Área DDSC: 169
PASSOU/FALHOU: PASSOU

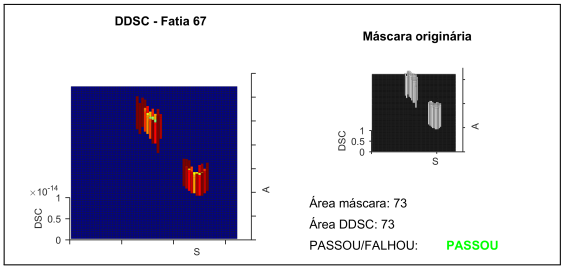

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 176
Área DDSC: 176
PASSOU/FALHOU: PASSOU

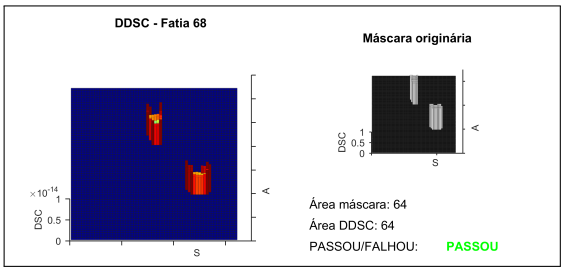

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 170
Área DDSC: 170
PASSOU/FALHOU: PASSOU

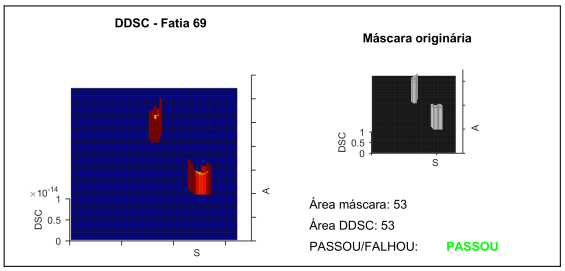

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 147
Área DDSC: 147
PASSOU/FALHOU: PASSOU

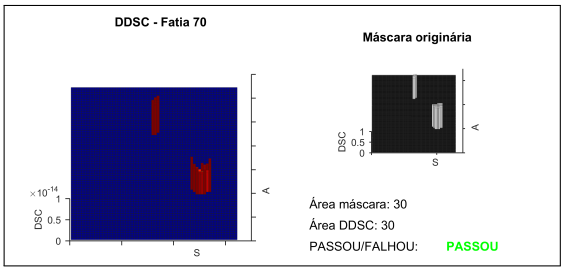

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 132
Área DDSC: 132
PASSOU/FALHOU: PASSOU

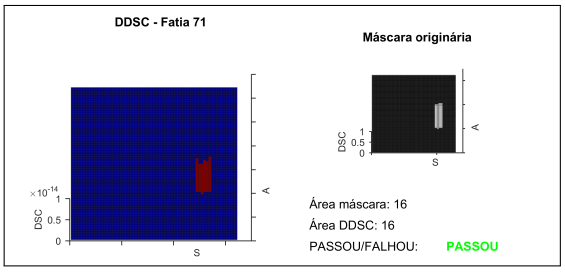

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 102
Área DDSC: 102
PASSOU/FALHOU: PASSOU

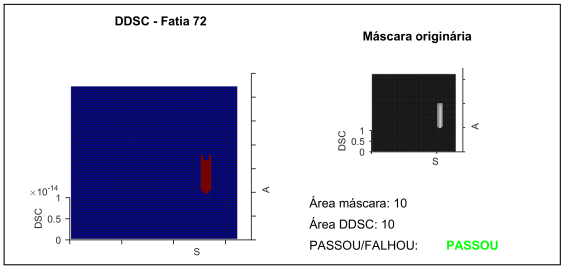

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 73
Área DDSC: 73
PASSOU/FALHOU: PASSOU

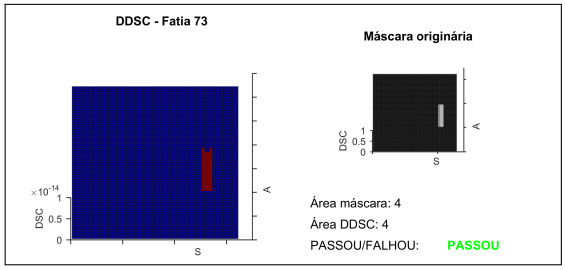

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 64
Área DDSC: 64
PASSOU/FALHOU: PASSOU

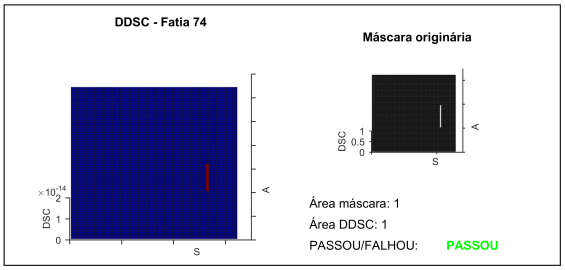

DDSC - Fatia 69
Máscara originária
Área máscara: 53
Área DDSC: 53
PASSOU/FALHOU: PASSOU

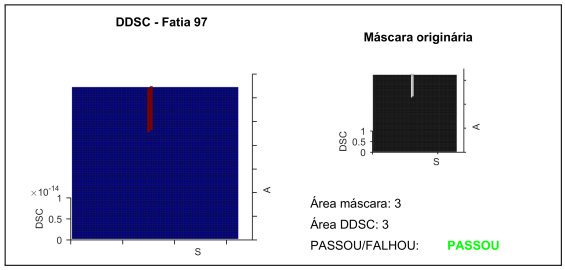

DDSC - Fatia 70
Máscara originária
Área máscara: 30
Área DDSC: 30
PASSOU/FALHOU: PASSOU

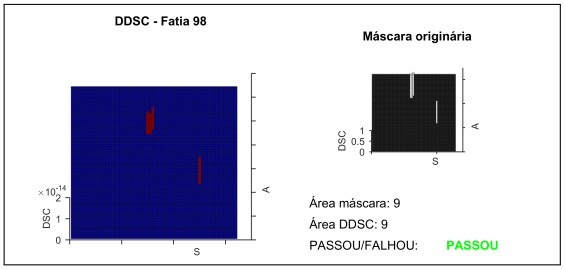

DDSC - Fatia 71
Máscara originária
Área máscara: 16
Área DDSC: 16
PASSOU/FALHOU: PASSOU

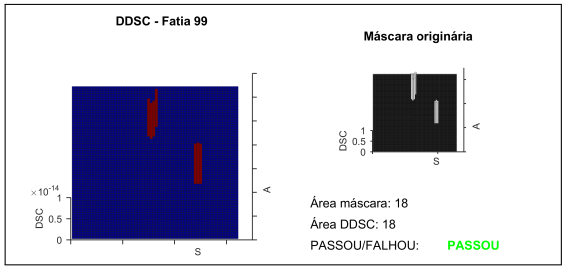

DDSC - Fatia 72
Máscara originária
Área máscara: 10
Área DDSC: 10
PASSOU/FALHOU: PASSOU

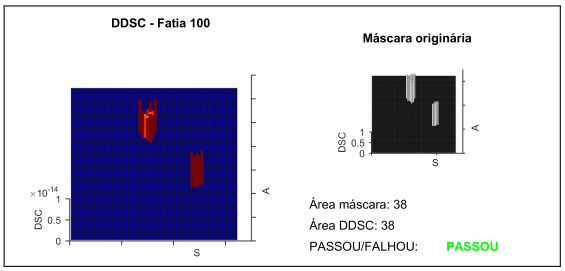

DDSC - Fatia 73
Máscara originária
Área máscara: 4
Área DDSC: 4
PASSOU/FALHOU: PASSOU

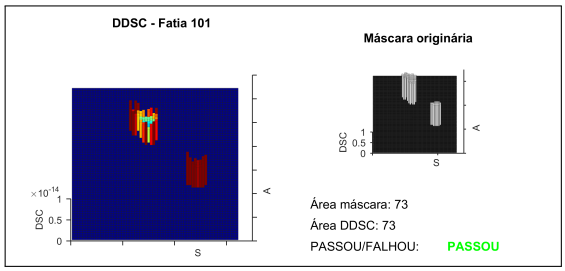

DDSC - Fatia 74
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

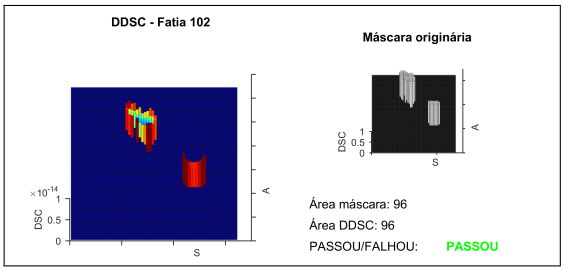

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 3
Área DDSC: 3
PASSOU/FALHOU: PASSOU

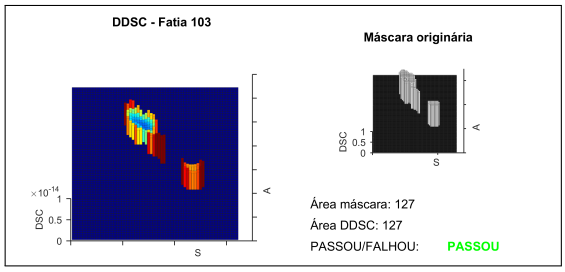

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 9
Área DDSC: 9
PASSOU/FALHOU: PASSOU

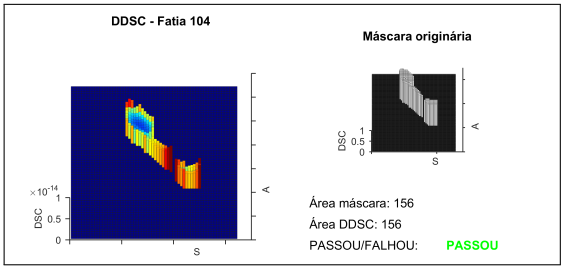

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 18
Área DDSC: 18
PASSOU/FALHOU: PASSOU

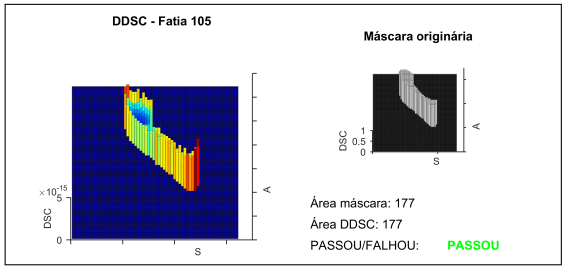

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 38
Área DDSC: 38
PASSOU/FALHOU: PASSOU

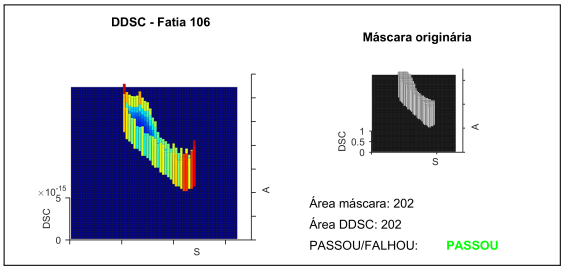

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 73
Área DDSC: 73
PASSOU/FALHOU: PASSOU

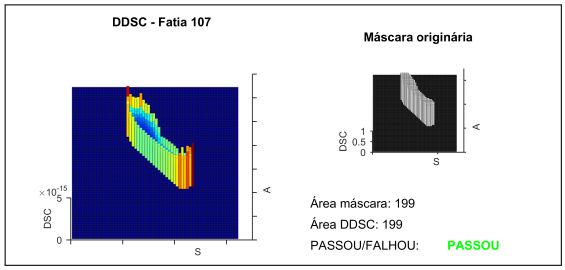

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 96
Área DDSC: 96
PASSOU/FALHOU: PASSOU

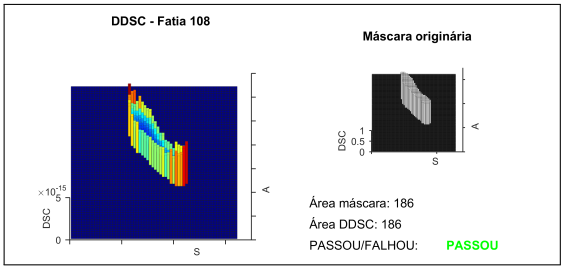

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 127
Área DDSC: 127
PASSOU/FALHOU: PASSOU

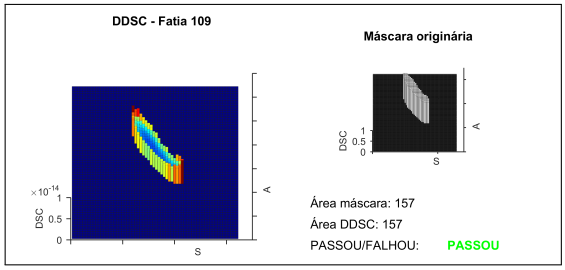

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 156
Área DDSC: 156
PASSOU/FALHOU: PASSOU

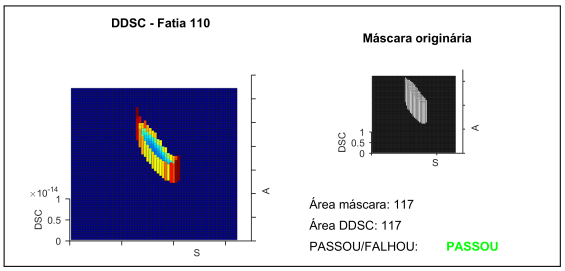

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 177
Área DDSC: 177
PASSOU/FALHOU: PASSOU

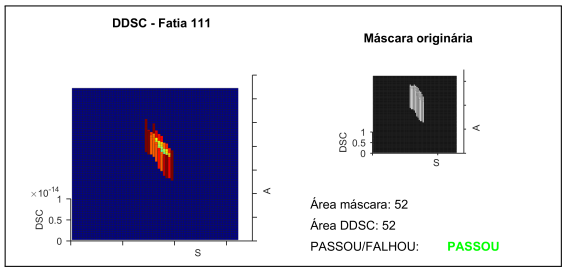

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 202
Área DDSC: 202
PASSOU/FALHOU: PASSOU

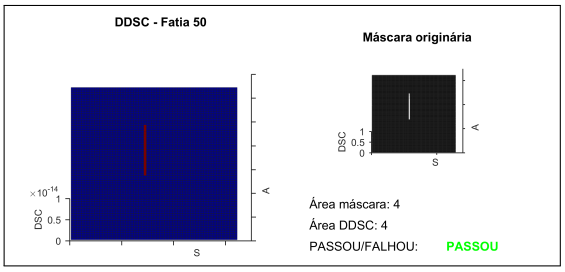

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 199
Área DDSC: 199
PASSOU/FALHOU: PASSOU

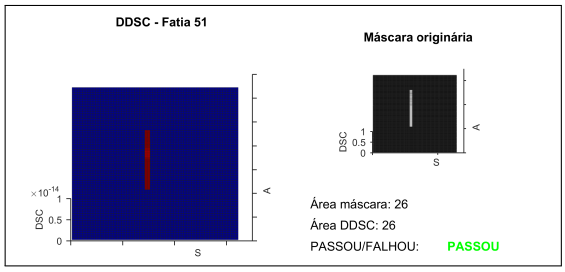

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 186
Área DDSC: 186
PASSOU/FALHOU: PASSOU

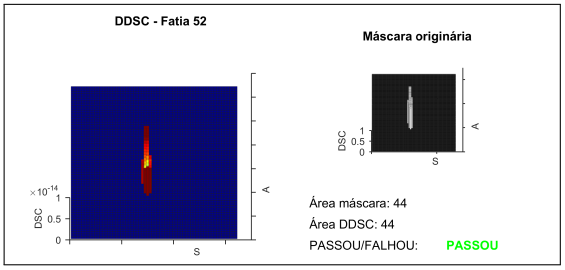

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 157
Área DDSC: 157
PASSOU/FALHOU: PASSOU

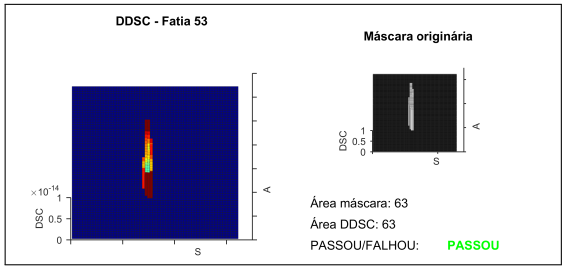

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 117
Área DDSC: 117
PASSOU/FALHOU: PASSOU

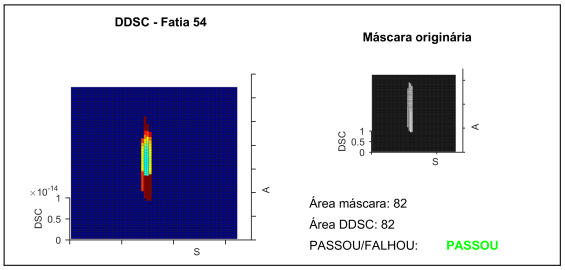

DDSC - Fatia 111
Máscara originária
Área máscara: 52
Área DDSC: 52
PASSOU/FALHOU: PASSOU

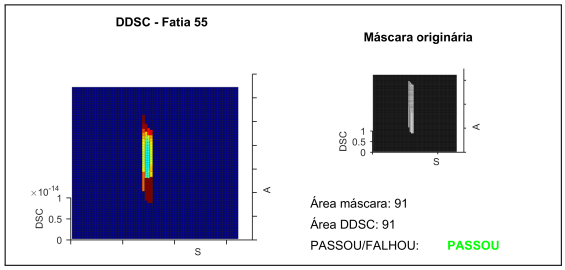

DDSC - Fatia 50
Máscara originária
Área máscara: 4
Área DDSC: 4
PASSOU/FALHOU: PASSOU

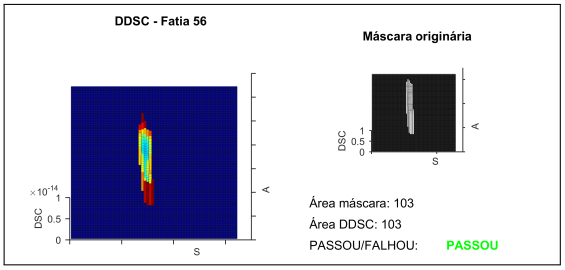

DDSC - Fatia 51
Máscara originária
Área máscara: 26
Área DDSC: 26
PASSOU/FALHOU: PASSOU

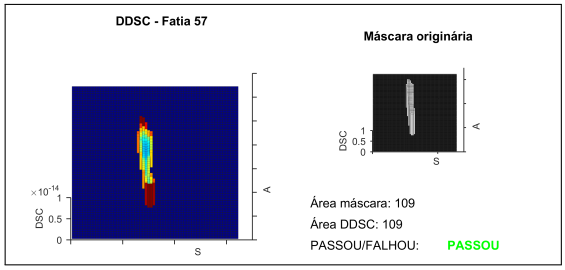

DDSC - Fatia 52
Máscara originária
Área máscara: 44
Área DDSC: 44
PASSOU/FALHOU: PASSOU

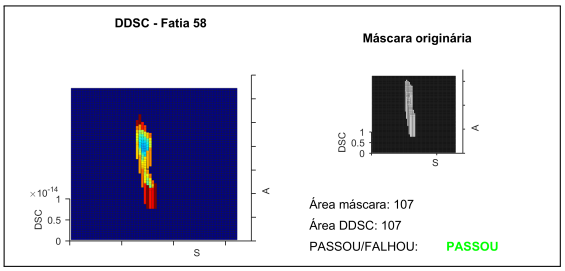

DDSC - Fatia 53
Máscara originária
Área máscara: 63
Área DDSC: 63
PASSOU/FALHOU: PASSOU

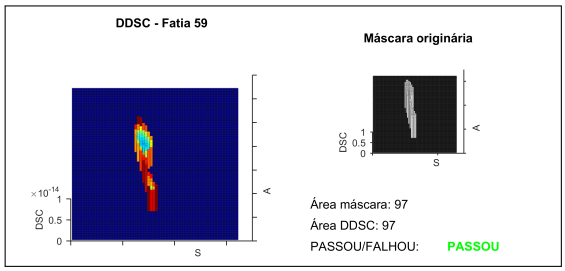

DDSC - Fatia 54
Máscara originária
Área máscara: 82
Área DDSC: 82
PASSOU/FALHOU: PASSOU

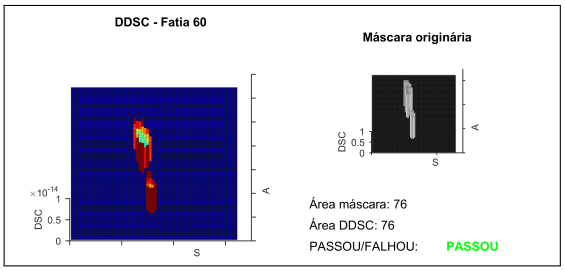

DDSC - Fatia 55
Máscara originária
Área máscara: 91
Área DDSC: 91
PASSOU/FALHOU: PASSOU

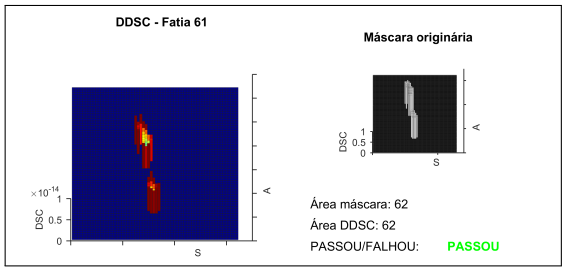

DDSC - Fatia 56
Máscara originária
Área máscara: 103
Área DDSC: 103
PASSOU/FALHOU: PASSOU

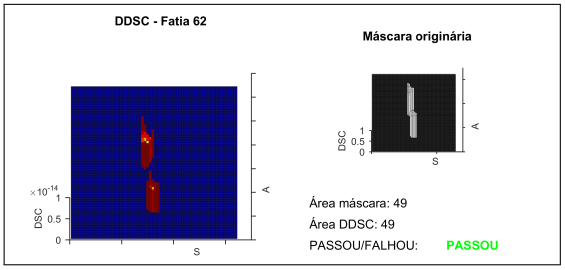

DDSC - Fatia 57
Máscara originária
Área máscara: 109
Área DDSC: 109
PASSOU/FALHOU: PASSOU

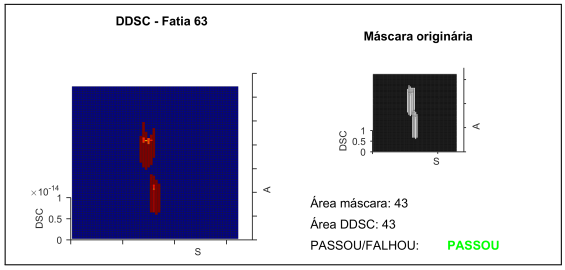

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 107
Área DDSC: 107
PASSOU/FALHOU: PASSOU

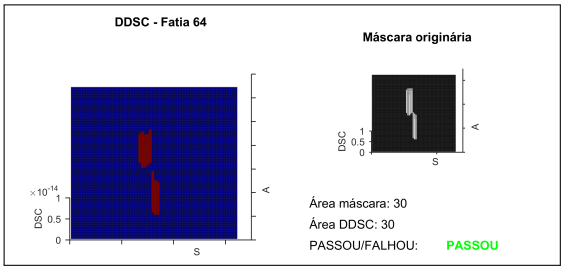

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 97
Área DDSC: 97
PASSOU/FALHOU: PASSOU

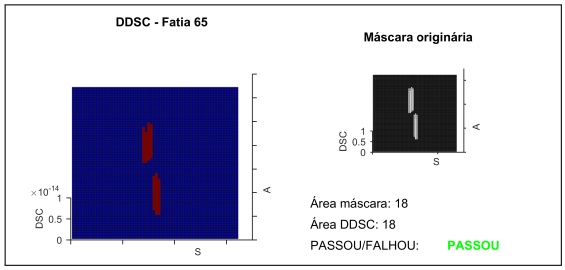

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 76
Área DDSC: 76
PASSOU/FALHOU: PASSOU

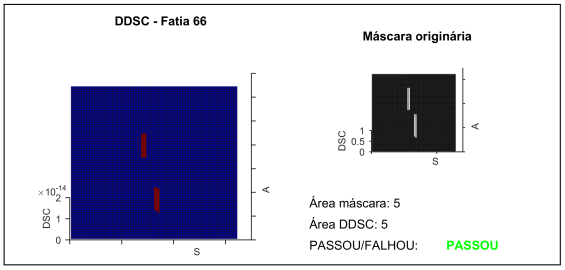

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 62
Área DDSC: 62
PASSOU/FALHOU: PASSOU

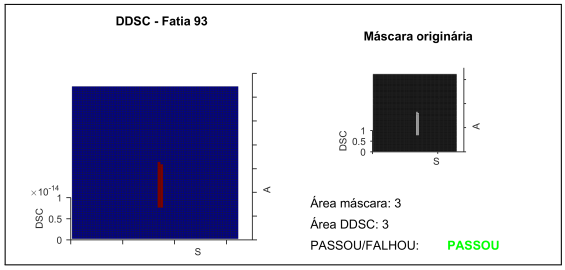

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 49
Área DDSC: 49
PASSOU/FALHOU: PASSOU

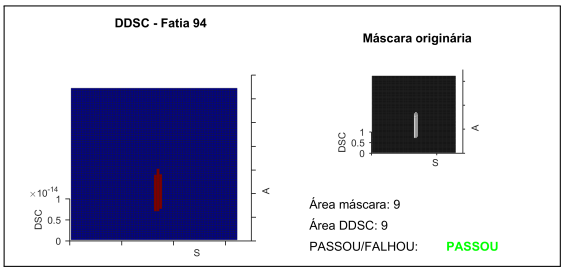

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 43
Área DDSC: 43
PASSOU/FALHOU: PASSOU

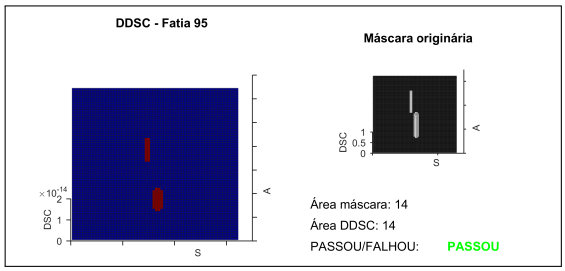

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 30
Área DDSC: 30
PASSOU/FALHOU: PASSOU

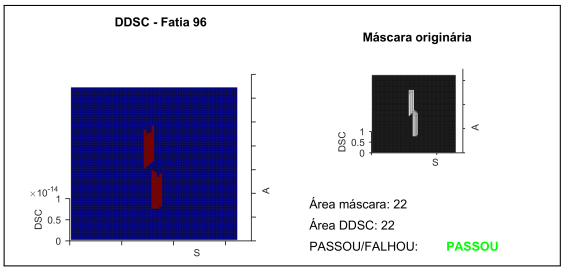

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 18
Área DDSC: 18
PASSOU/FALHOU: PASSOU

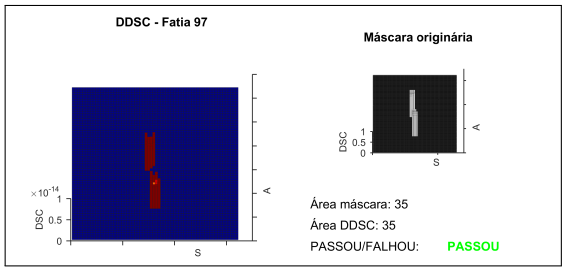

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

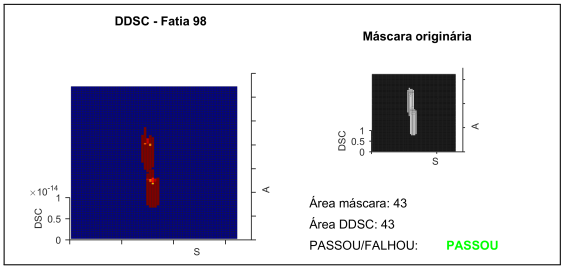

DDSC - Fatia 93
Máscara originária
Área máscara: 3
Área DDSC: 3
PASSOU/FALHOU: PASSOU

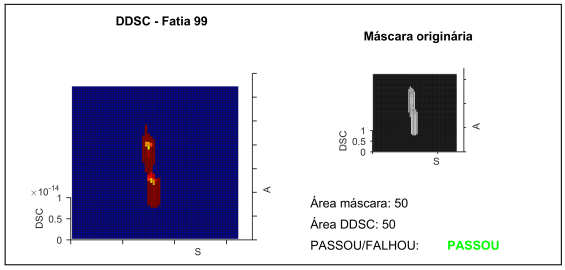

DDSC - Fatia 94
Máscara originária
Área máscara: 9
Área DDSC: 9
PASSOU/FALHOU: PASSOU

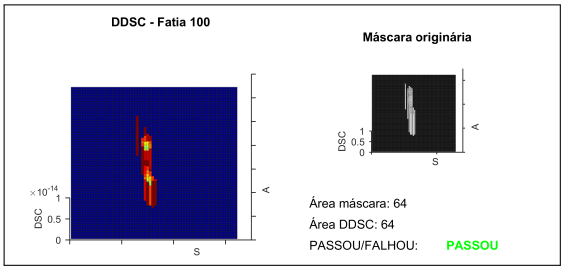

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 14
Área DDSC: 14
PASSOU/FALHOU: PASSOU

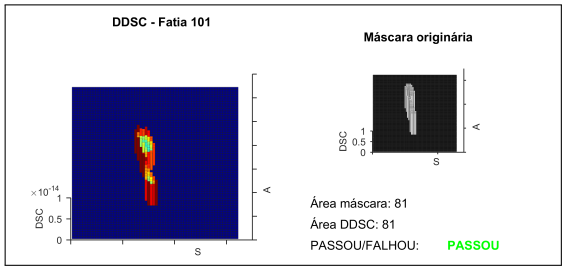

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 22
Área DDSC: 22
PASSOU/FALHOU: PASSOU

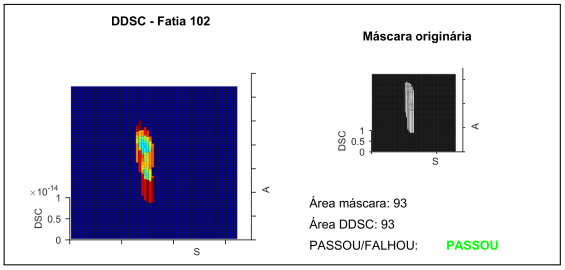

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 35
Área DDSC: 35
PASSOU/FALHOU: PASSOU

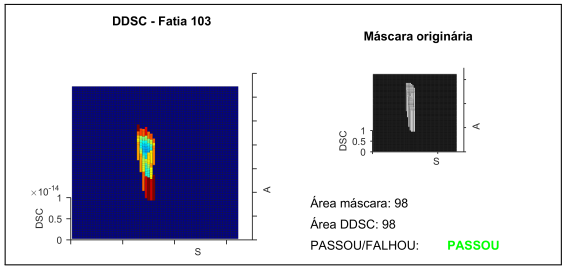

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 43
Área DDSC: 43
PASSOU/FALHOU: PASSOU

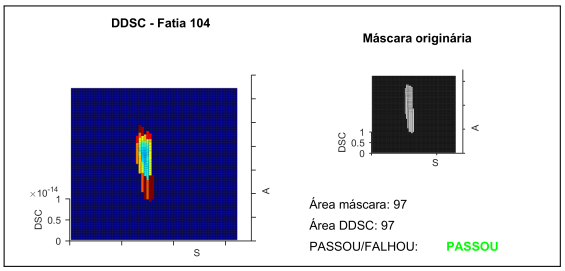

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 50
Área DDSC: 50
PASSOU/FALHOU: PASSOU

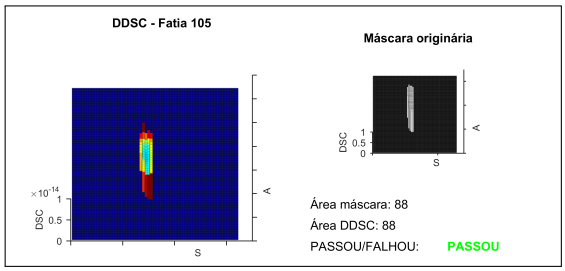

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 64
Área DDSC: 64
PASSOU/FALHOU: PASSOU

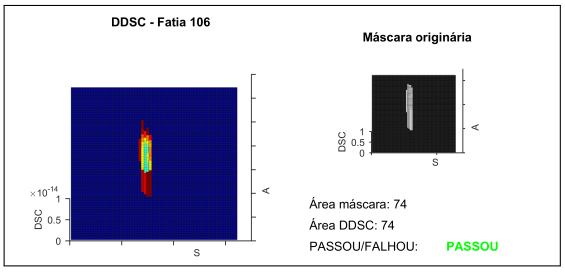

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 81
Área DDSC: 81
PASSOU/FALHOU: PASSOU

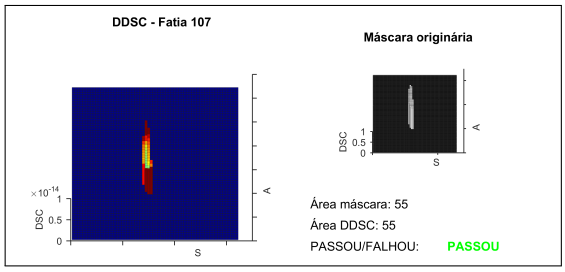

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 93
Área DDSC: 93
PASSOU/FALHOU: PASSOU

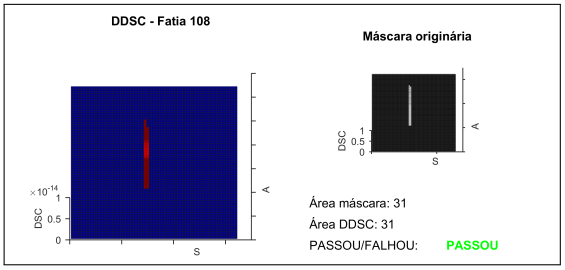

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 98
Área DDSC: 98
PASSOU/FALHOU: PASSOU

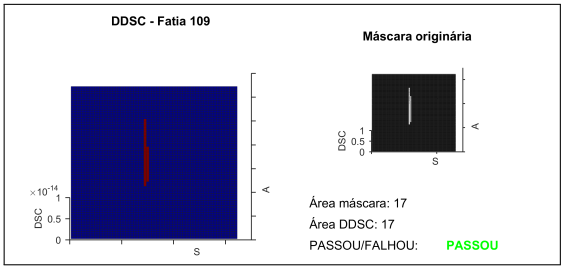

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 97
Área DDSC: 97
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 88
Área DDSC: 88
PASSOU/FALHOU: PASSOU

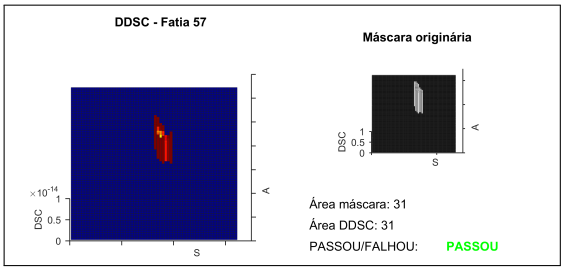

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 74
Área DDSC: 74
PASSOU/FALHOU: PASSOU

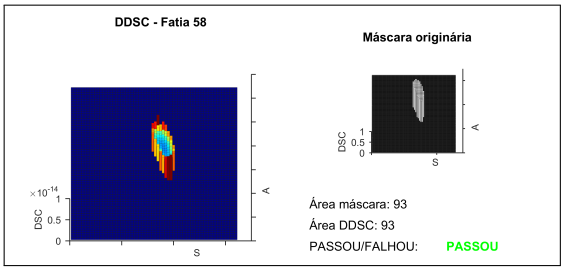

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 55
Área DDSC: 55
PASSOU/FALHOU: PASSOU

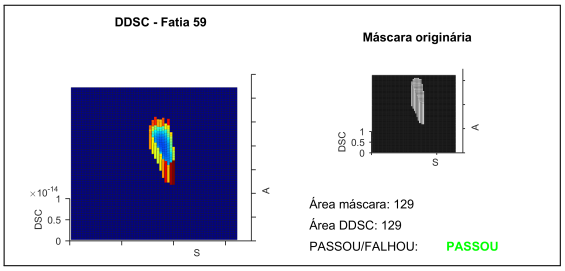


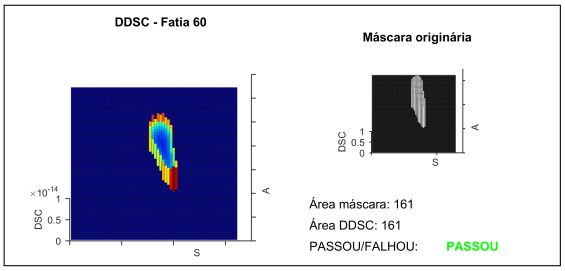


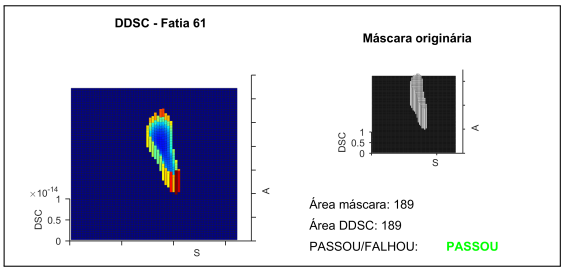
Imagens de um indivíduo CN (Fonte: Autor)

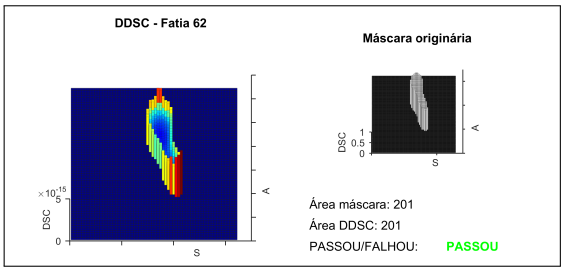


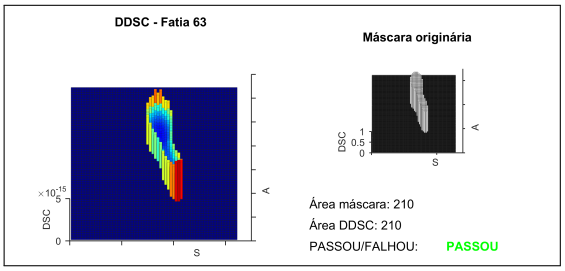


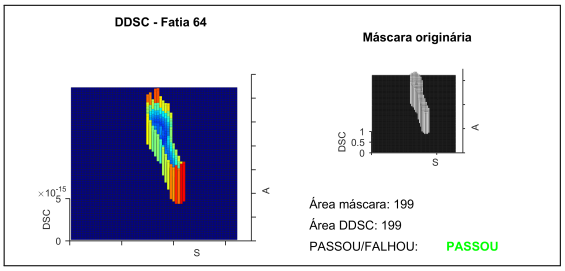


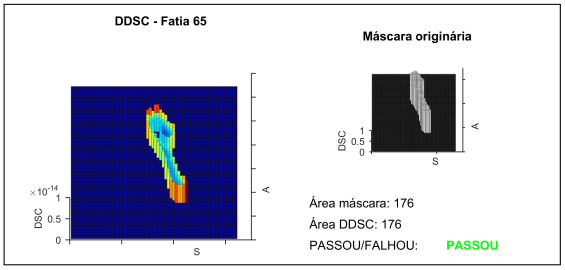


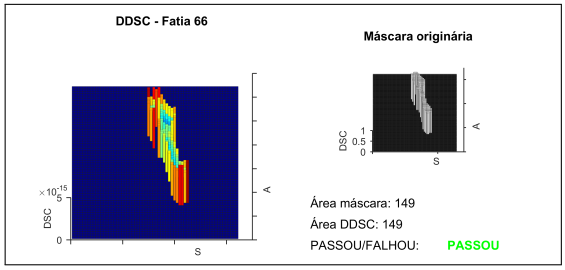


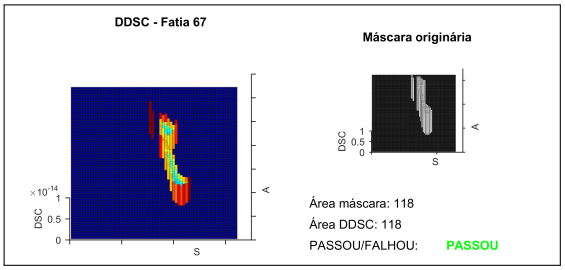


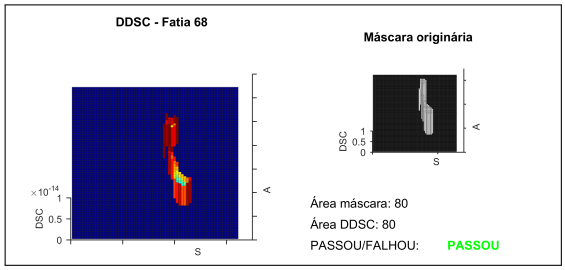


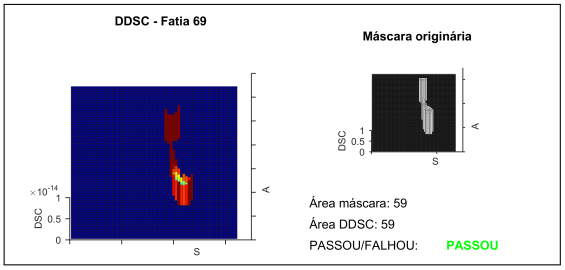


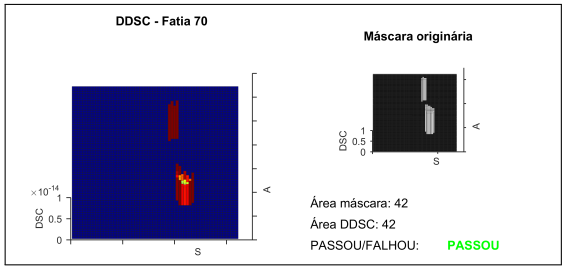

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 176
Área DDSC: 176
PASSOU/FALHOU: PASSOU

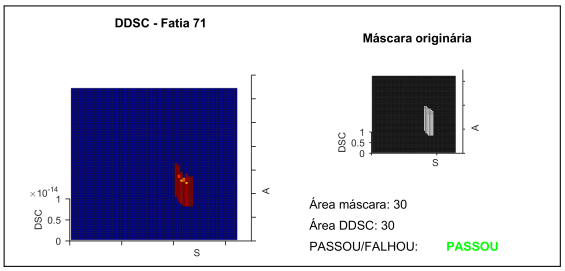

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 149
Área DDSC: 149
PASSOU/FALHOU: PASSOU

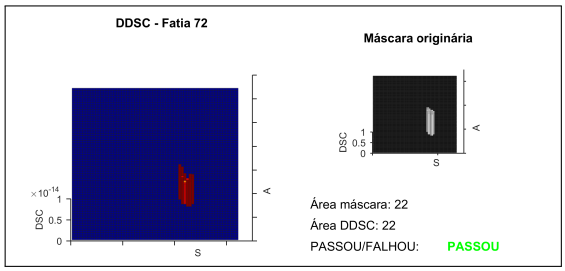

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 118
Área DDSC: 118
PASSOU/FALHOU: PASSOU

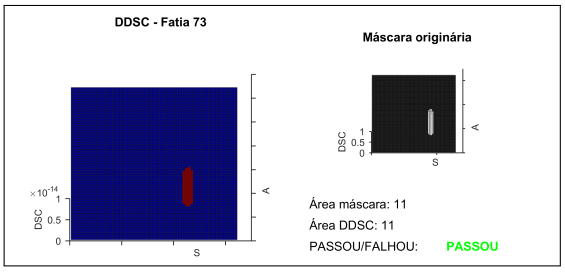

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 80
Área DDSC: 80
PASSOU/FALHOU: PASSOU

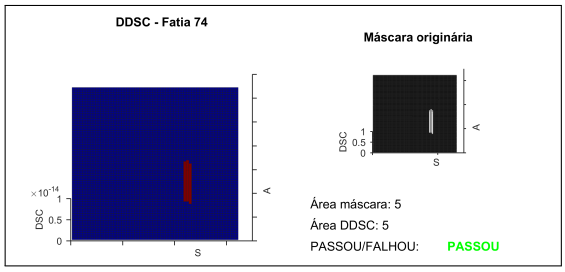

DDSC - Fatia 69
Máscara originária
Área máscara: 59
Área DDSC: 59
PASSOU/FALHOU: PASSOU

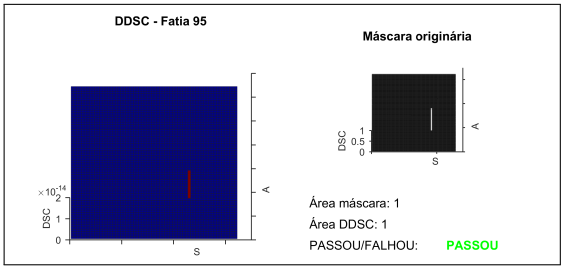

DDSC - Fatia 70
Máscara originária
Área máscara: 42
Área DDSC: 42
PASSOU/FALHOU: PASSOU

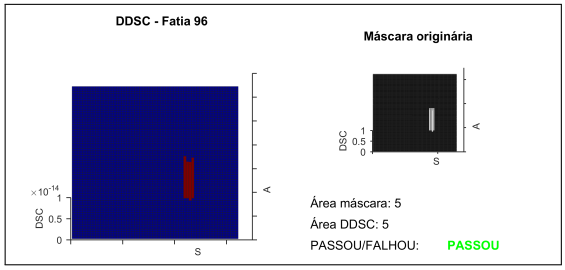

DDSC - Fatia 71
Máscara originária
Área máscara: 30
Área DDSC: 30
PASSOU/FALHOU: PASSOU

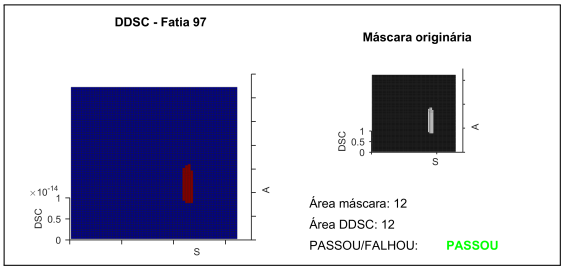

DDSC - Fatia 72
Máscara originária
Área máscara: 22
Área DDSC: 22
PASSOU/FALHOU: PASSOU

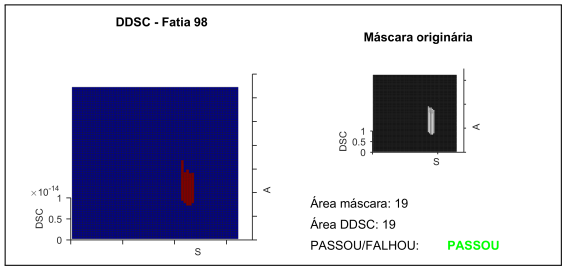

DDSC - Fatia 73
Máscara originária
Área máscara: 11
Área DDSC: 11
PASSOU/FALHOU: PASSOU

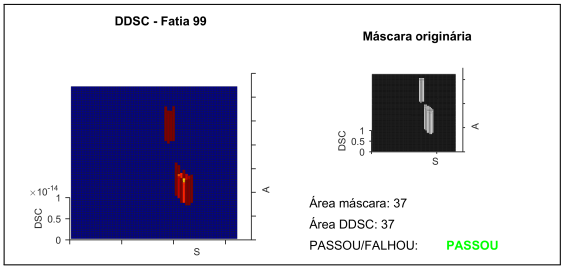

DDSC - Fatia 74
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

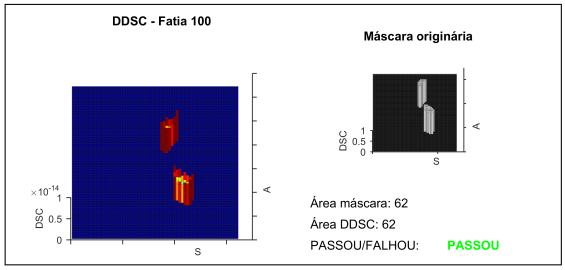

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

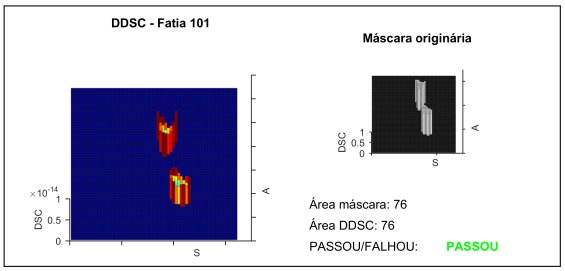

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

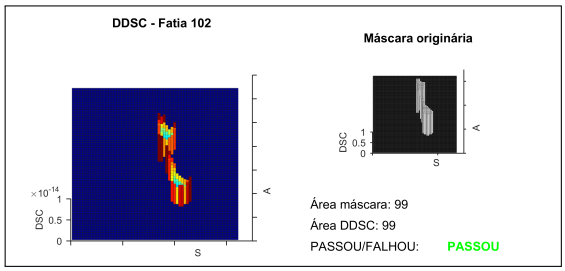

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 12
Área DDSC: 12
PASSOU/FALHOU: PASSOU

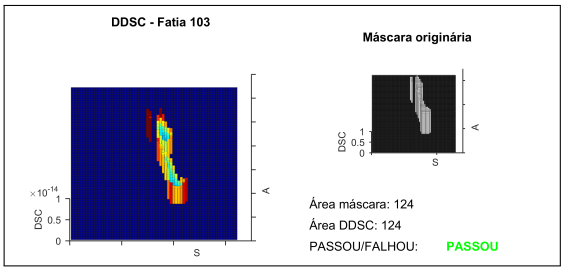

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 19
Área DDSC: 19
PASSOU/FALHOU: PASSOU

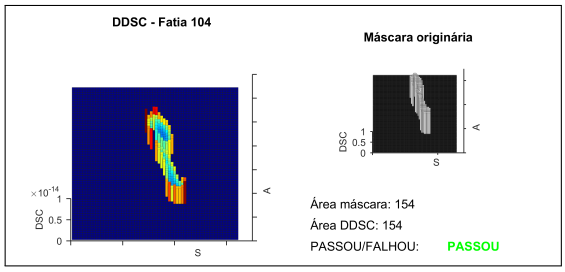

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 37
Área DDSC: 37
PASSOU/FALHOU: PASSOU

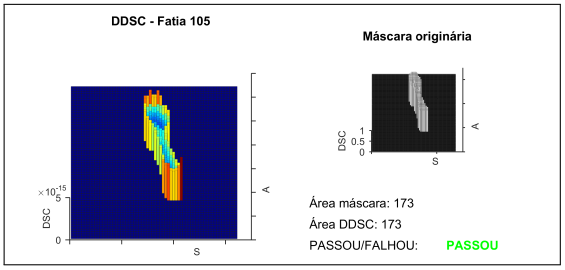

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 62
Área DDSC: 62
PASSOU/FALHOU: PASSOU

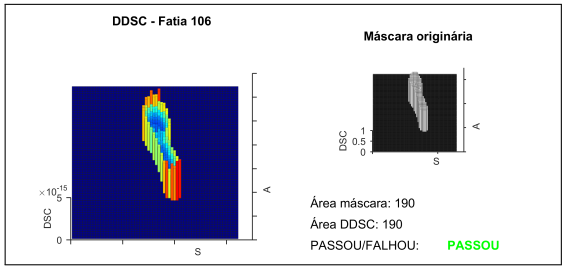

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 76
Área DDSC: 76
PASSOU/FALHOU: PASSOU

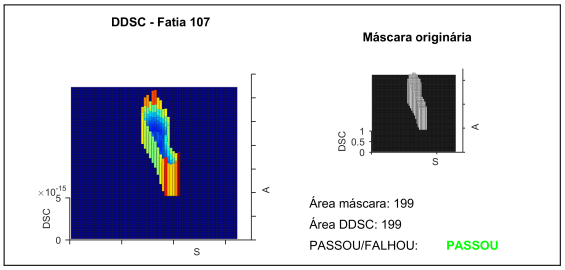

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 99
Área DDSC: 99
PASSOU/FALHOU: PASSOU

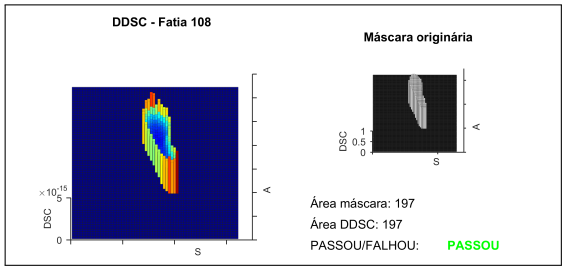

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 124
Área DDSC: 124
PASSOU/FALHOU: PASSOU

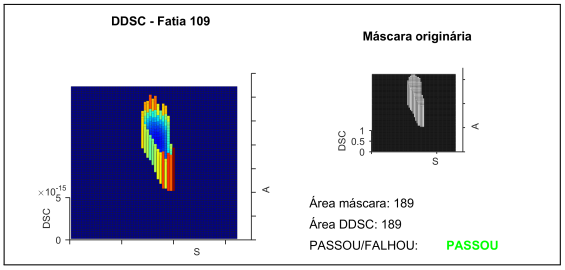

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 154
Área DDSC: 154
PASSOU/FALHOU: PASSOU

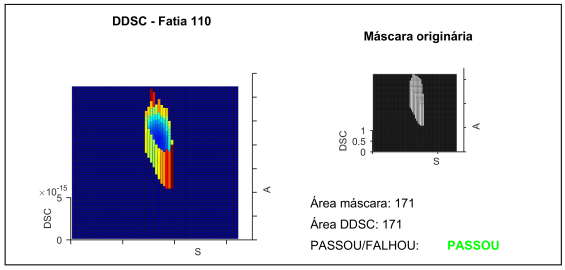

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 173
Área DDSC: 173
PASSOU/FALHOU: PASSOU

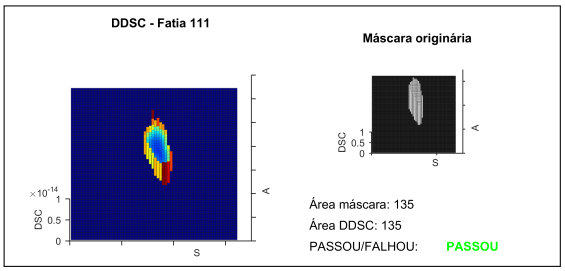

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 190
Área DDSC: 190
PASSOU/FALHOU: PASSOU

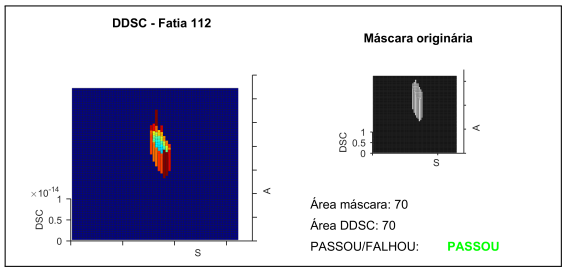

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 199
Área DDSC: 199
PASSOU/FALHOU: PASSOU

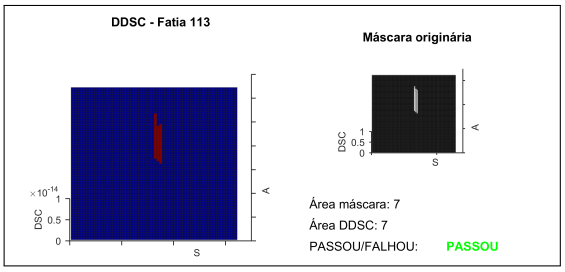

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 197
Área DDSC: 197
PASSOU/FALHOU: PASSOU

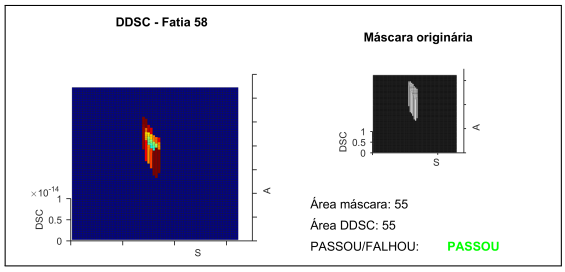

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 189
Área DDSC: 189
PASSOU/FALHOU: PASSOU

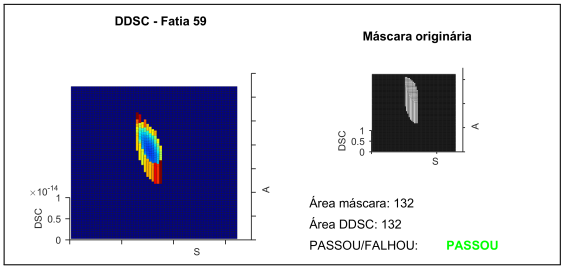

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 171
Área DDSC: 171
PASSOU/FALHOU: PASSOU

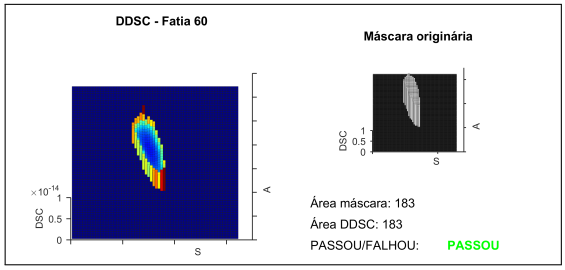

DDSC - Fatia 111
Máscara originária
Área máscara: 135
Área DDSC: 135
PASSOU/FALHOU: PASSOU

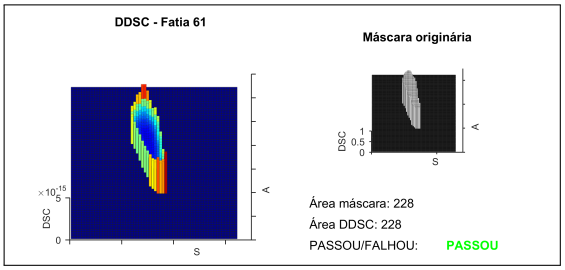

DDSC - Fatia 112
Máscara originária
Área máscara: 70
Área DDSC: 70
PASSOU/FALHOU: PASSOU

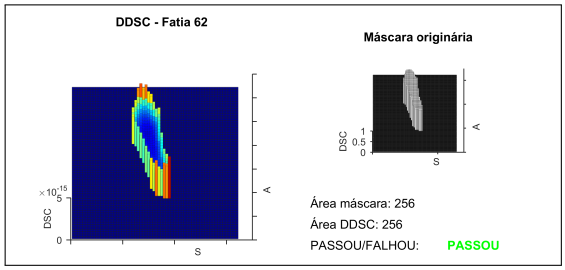

DDSC - Fatia 113
Máscara originária
Área máscara: 7
Área DDSC: 7
PASSOU/FALHOU: PASSOU

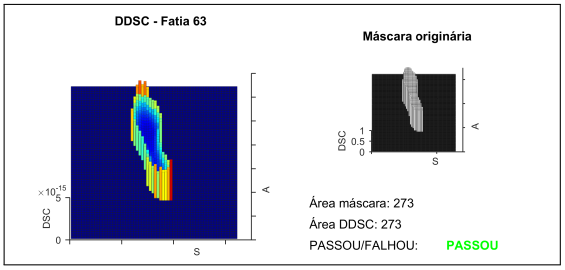

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 55
Área DDSC: 55
PASSOU/FALHOU: PASSOU

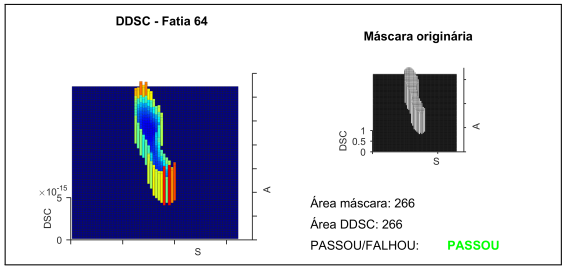

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 132
Área DDSC: 132
PASSOU/FALHOU: PASSOU

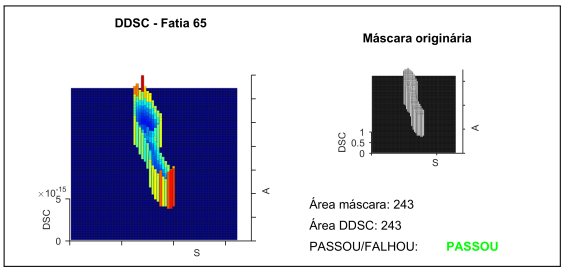

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 183
Área DDSC: 183
PASSOU/FALHOU: PASSOU

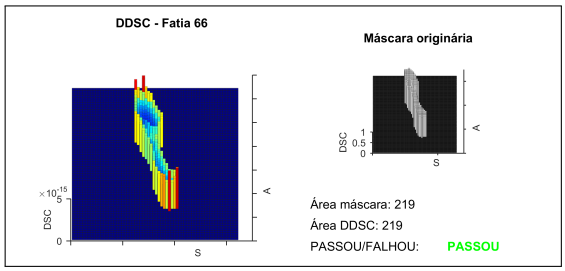

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 228
Área DDSC: 228
PASSOU/FALHOU: PASSOU

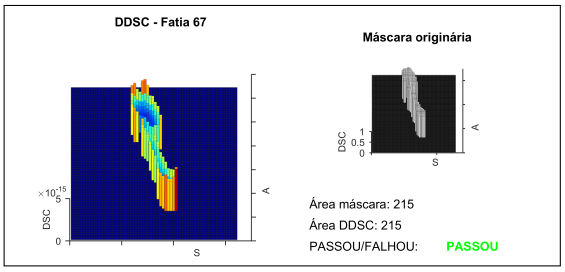

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 256
Área DDSC: 256
PASSOU/FALHOU: PASSOU

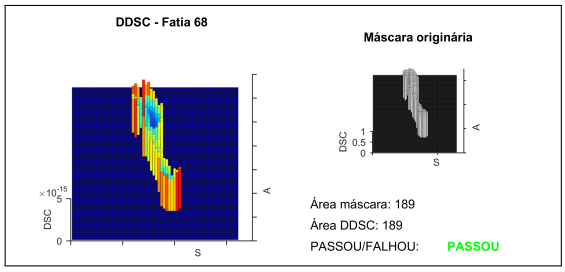

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 273
Área DDSC: 273
PASSOU/FALHOU: PASSOU

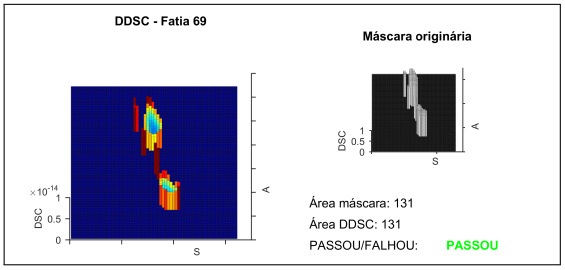

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 266
Área DDSC: 266
PASSOU/FALHOU: PASSOU

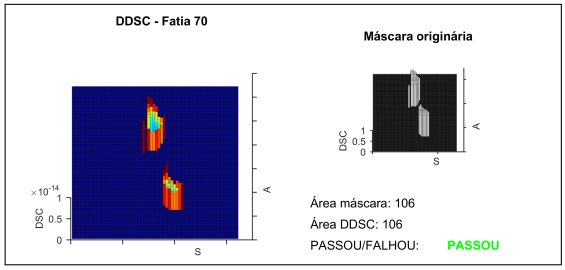

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 243
Área DDSC: 243
PASSOU/FALHOU: PASSOU

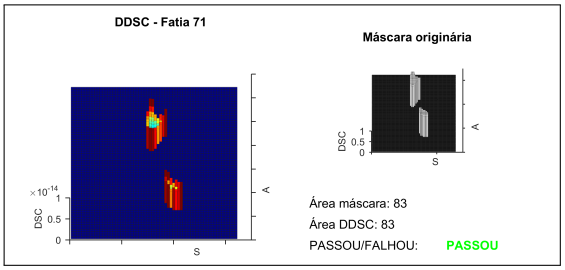

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 219
Área DDSC: 219
PASSOU/FALHOU: PASSOU

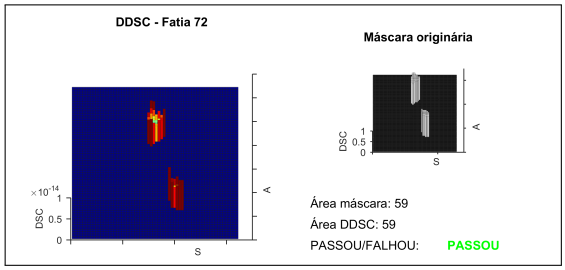

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 215
Área DDSC: 215
PASSOU/FALHOU: PASSOU

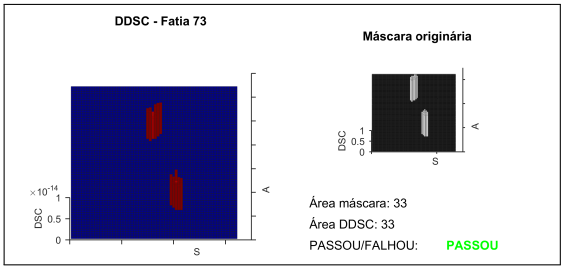

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 189
Área DDSC: 189
PASSOU/FALHOU: PASSOU

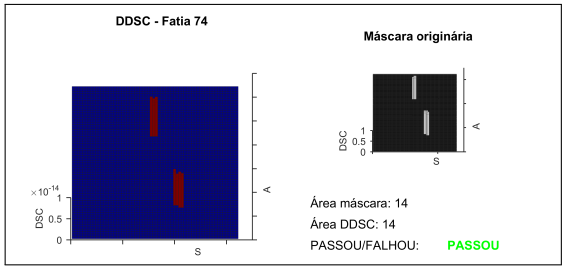

DDSC - Fatia 69
Máscara originária
Área máscara: 131
Área DDSC: 131
PASSOU/FALHOU: PASSOU

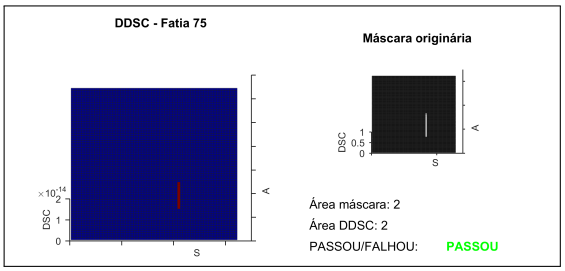

DDSC - Fatia 70
Máscara originária
Área máscara: 106
Área DDSC: 106
PASSOU/FALHOU: PASSOU

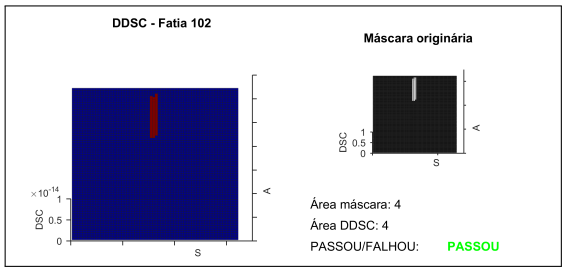

DDSC - Fatia 71
Máscara originária
Área máscara: 83
Área DDSC: 83
PASSOU/FALHOU: PASSOU

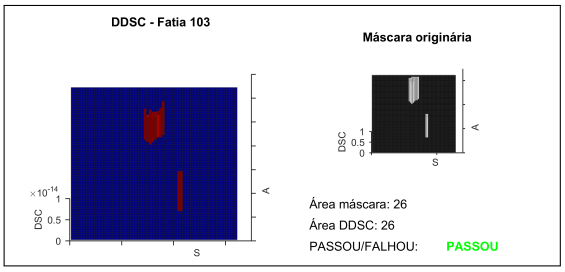

DDSC - Fatia 72
Máscara originária
Área máscara: 59
Área DDSC: 59
PASSOU/FALHOU: PASSOU

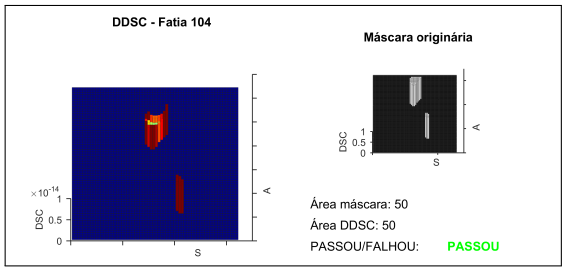

DDSC - Fatia 73
Máscara originária
Área máscara: 33
Área DDSC: 33
PASSOU/FALHOU: PASSOU

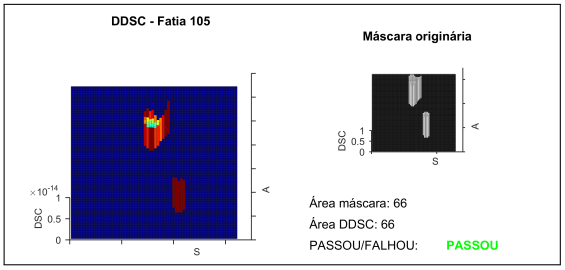

DDSC - Fatia 74
Máscara originária
Área máscara: 14
Área DDSC: 14
PASSOU/FALHOU: PASSOU

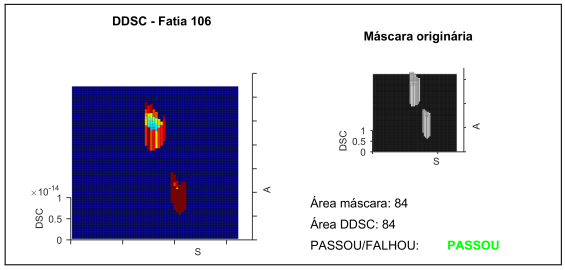

DDSC - Fatia 75
Máscara originária
Área máscara: 2
Área DDSC: 2
PASSOU/FALHOU: PASSOU

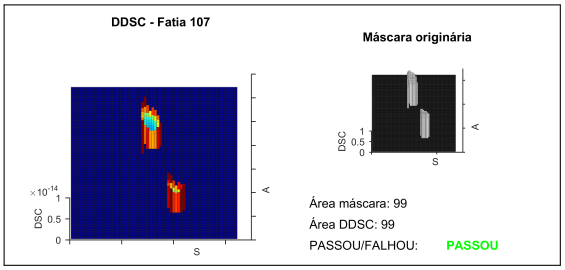

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 4
Área DDSC: 4
PASSOU/FALHOU: PASSOU

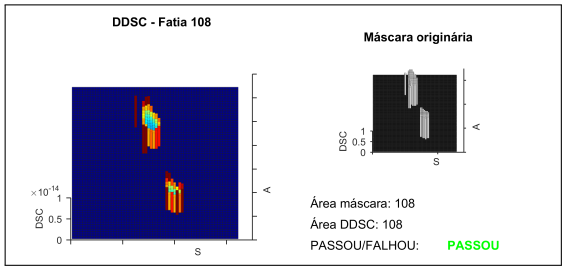

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 26
Área DDSC: 26
PASSOU/FALHOU: PASSOU

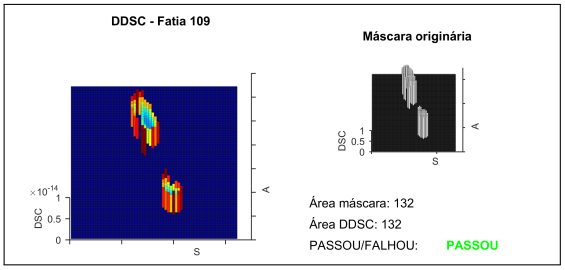

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 50
Área DDSC: 50
PASSOU/FALHOU: PASSOU

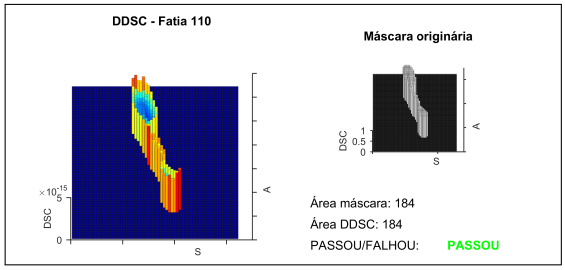

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 66
Área DDSC: 66
PASSOU/FALHOU: PASSOU

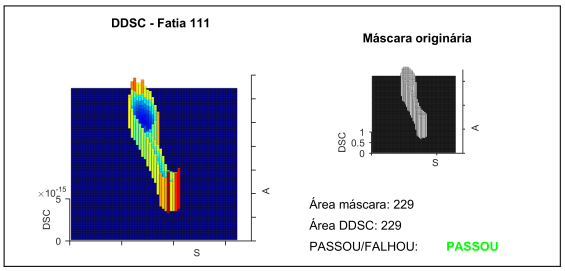

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 84
Área DDSC: 84
PASSOU/FALHOU: PASSOU

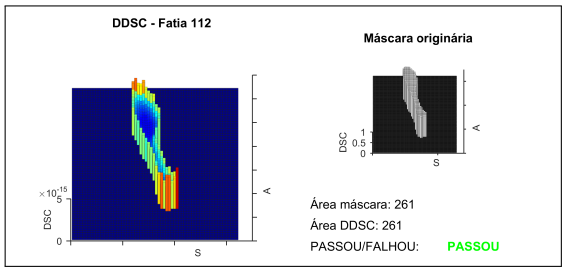

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 99
Área DDSC: 99
PASSOU/FALHOU: PASSOU

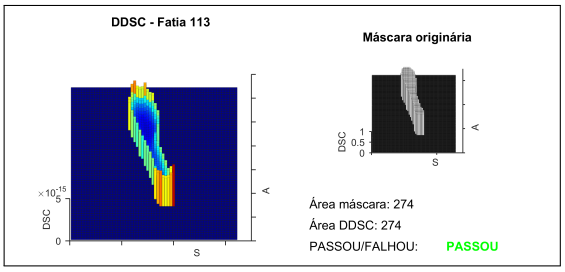

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 108
Área DDSC: 108
PASSOU/FALHOU: PASSOU

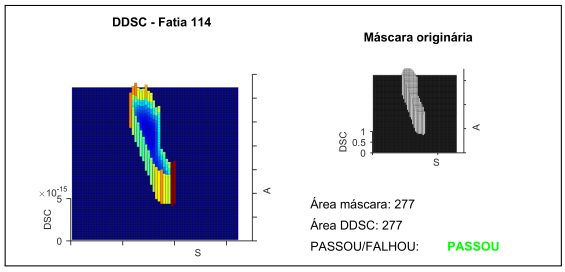

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 132
Área DDSC: 132
PASSOU/FALHOU: PASSOU

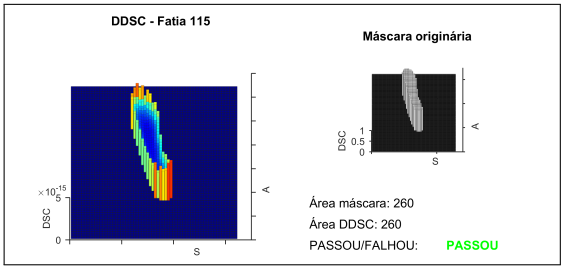

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 184
Área DDSC: 184
PASSOU/FALHOU: PASSOU

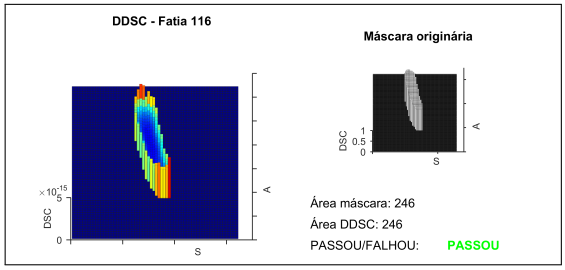

DDSC - Fatia 111
Máscara originária
Área máscara: 229
Área DDSC: 229
PASSOU/FALHOU: PASSOU

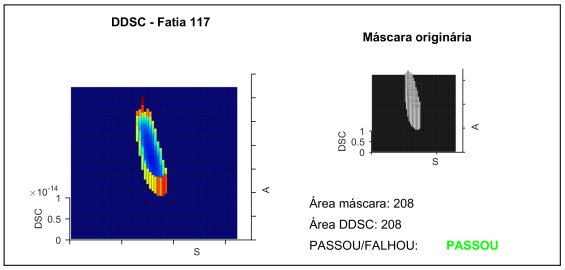

DDSC - Fatia 112
Máscara originária
Área máscara: 261
Área DDSC: 261
PASSOU/FALHOU: PASSOU

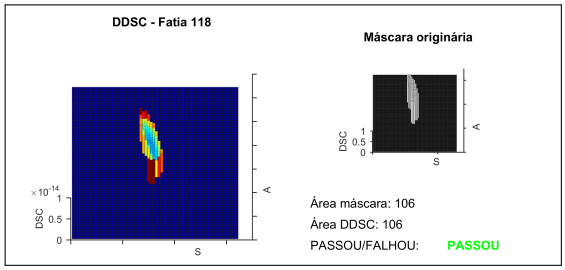

DDSC - Fatia 113
Máscara originária
Área máscara: 274
Área DDSC: 274
PASSOU/FALHOU: PASSOU

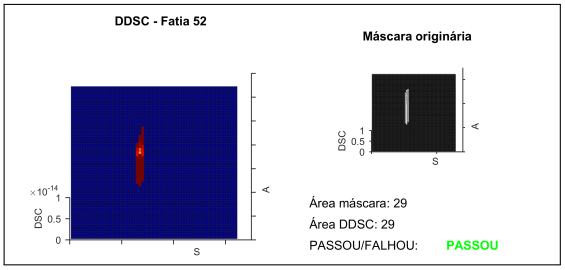

DDSC - Fatia 114
Máscara originária
Área máscara: 277
Área DDSC: 277
PASSOU/FALHOU: PASSOU

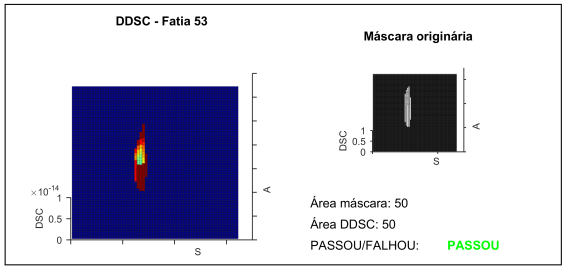

DDSC - Fatia 115
Máscara originária
Área máscara: 260
Área DDSC: 260
PASSOU/FALHOU: PASSOU

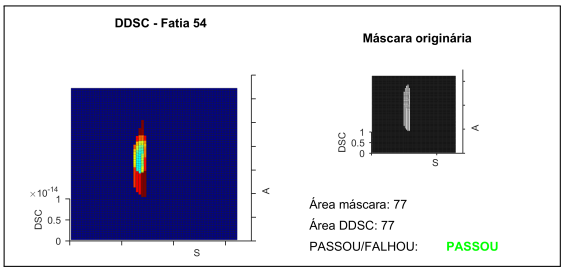

DDSC - Fatia 116
Máscara originária
Área máscara: 246
Área DDSC: 246
PASSOU/FALHOU: PASSOU

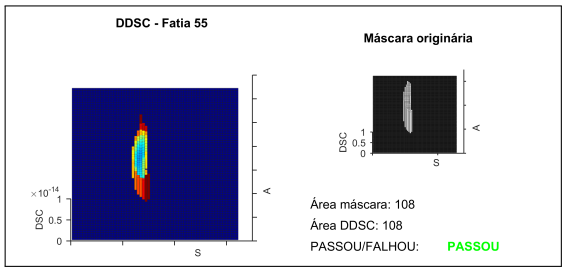

DDSC - Fatia 117
Máscara originária
Área máscara: 208
Área DDSC: 208
PASSOU/FALHOU: PASSOU

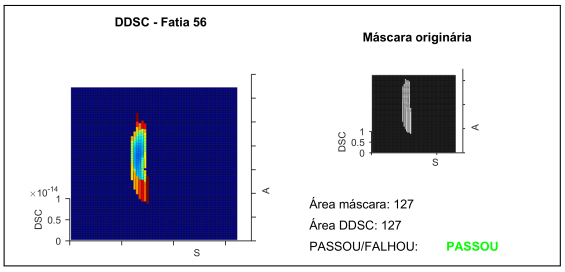

DDSC - Fatia 118
Máscara originária
Área máscara: 106
Área DDSC: 106
PASSOU/FALHOU: PASSOU

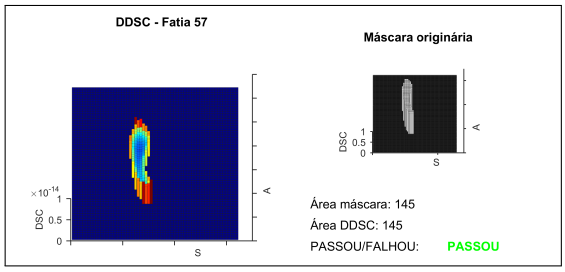

DDSC - Fatia 52
Máscara originária
Área máscara: 29
Área DDSC: 29
PASSOU/FALHOU: PASSOU

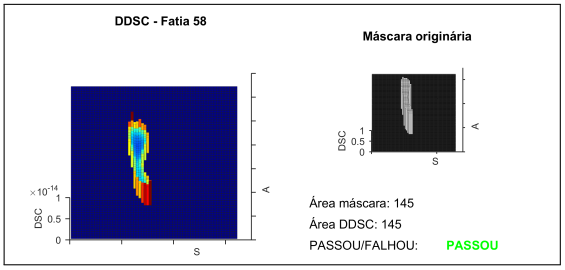

DDSC - Fatia 53
Máscara originária
Área máscara: 50
Área DDSC: 50
PASSOU/FALHOU: PASSOU

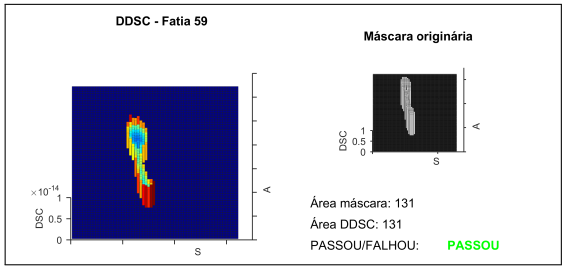

DDSC - Fatia 54
Máscara originária
Área máscara: 77
Área DDSC: 77
PASSOU/FALHOU: PASSOU

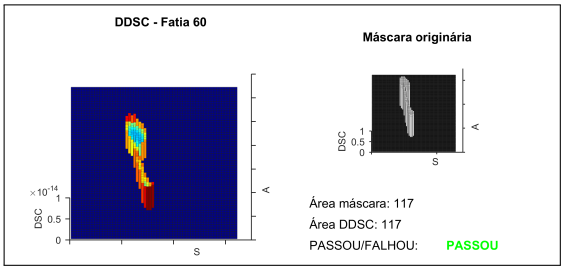

DDSC - Fatia 55
Máscara originária
Área máscara: 108
Área DDSC: 108
PASSOU/FALHOU: PASSOU

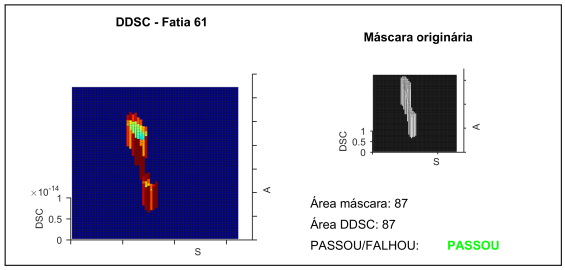

DDSC - Fatia 56
Máscara originária
Área máscara: 127
Área DDSC: 127
PASSOU/FALHOU: PASSOU

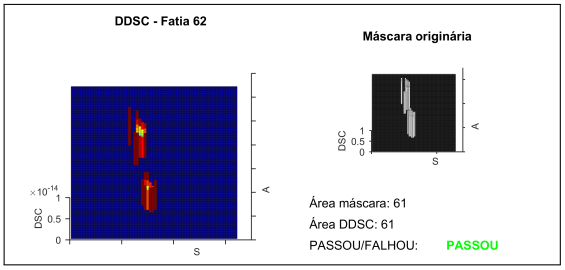

DDSC - Fatia 57
Máscara originária
Área máscara: 145
Área DDSC: 145
PASSOU/FALHOU: PASSOU

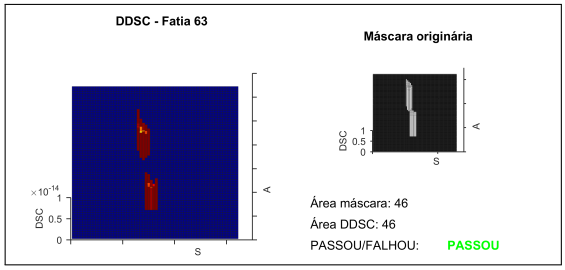

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 145
Área DDSC: 145
PASSOU/FALHOU: PASSOU

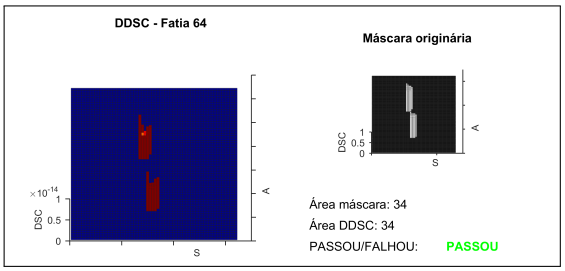

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 131
Área DDSC: 131
PASSOU/FALHOU: PASSOU

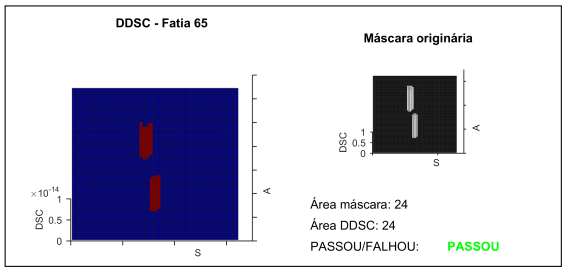

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 117
Área DDSC: 117
PASSOU/FALHOU: PASSOU

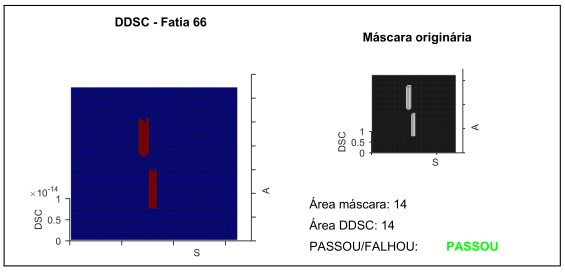

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 87
Área DDSC: 87
PASSOU/FALHOU: PASSOU

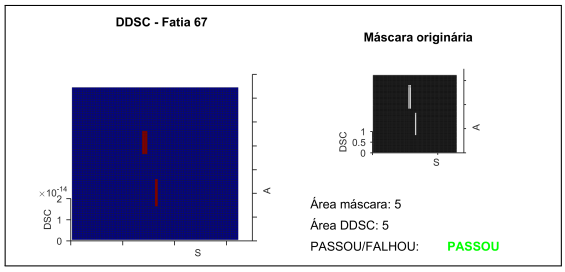

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 61
Área DDSC: 61
PASSOU/FALHOU: PASSOU

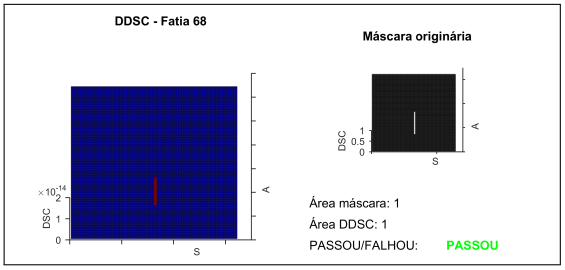

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 46
Área DDSC: 46
PASSOU/FALHOU: PASSOU

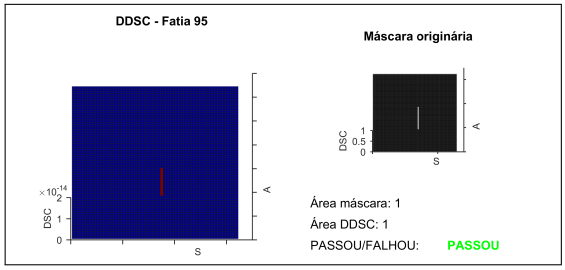

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 34
Área DDSC: 34
PASSOU/FALHOU: PASSOU

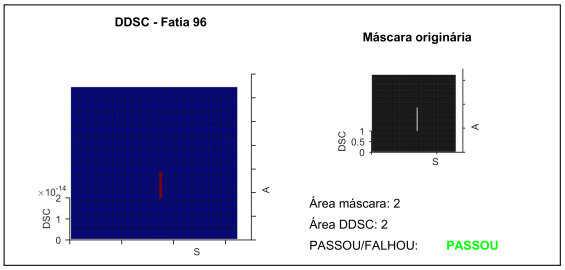

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 24
Área DDSC: 24
PASSOU/FALHOU: PASSOU

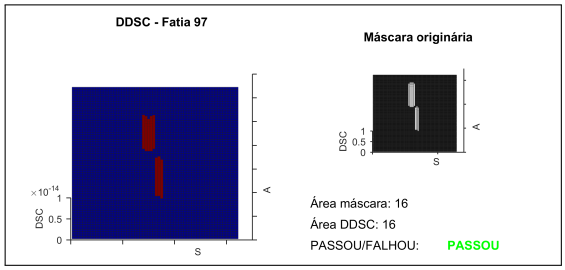

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 14
Área DDSC: 14
PASSOU/FALHOU: PASSOU

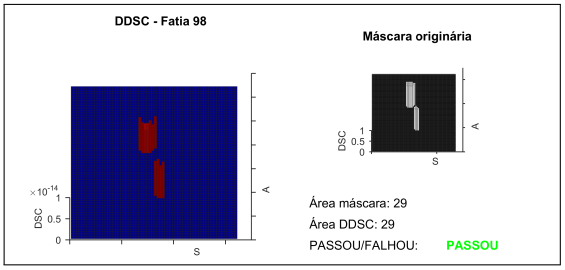

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

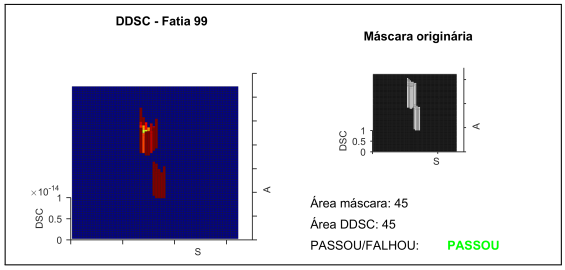

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

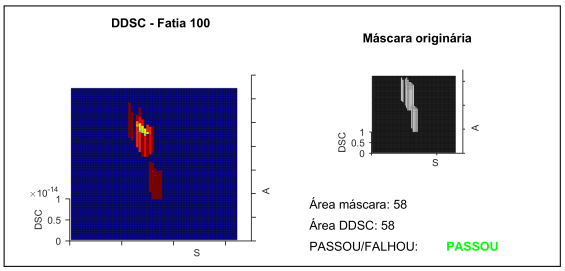

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

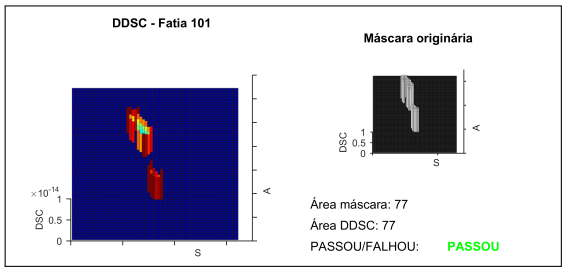

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 2
Área DDSC: 2
PASSOU/FALHOU: PASSOU

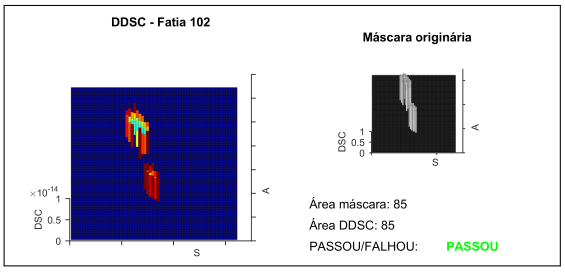

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 16
Área DDSC: 16
PASSOU/FALHOU: PASSOU

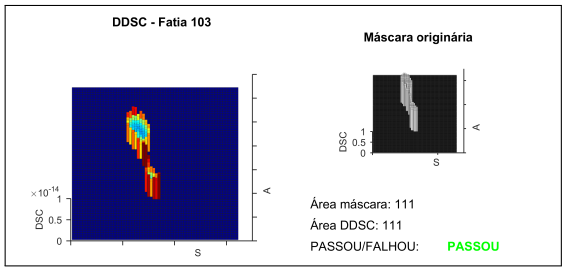

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 29
Área DDSC: 29
PASSOU/FALHOU: PASSOU

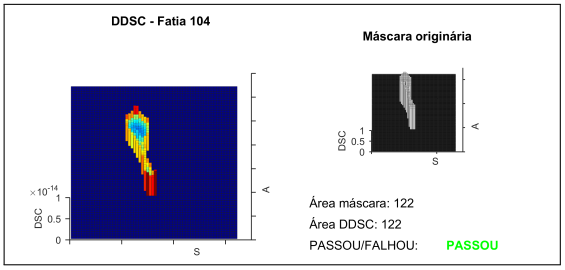

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 45
Área DDSC: 45
PASSOU/FALHOU: PASSOU

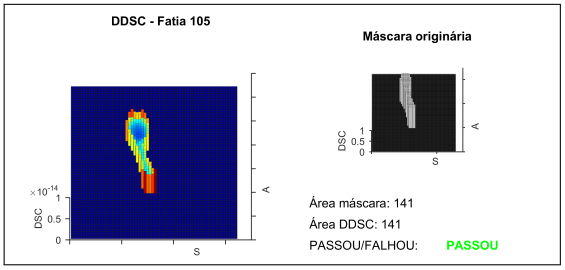

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 58
Área DDSC: 58
PASSOU/FALHOU: PASSOU

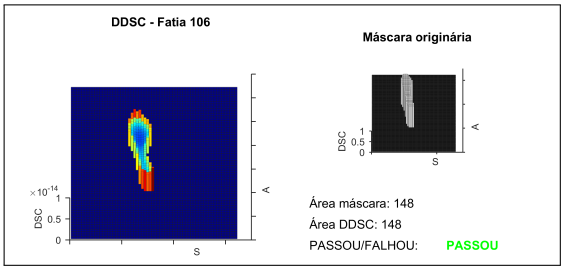

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 77
Área DDSC: 77
PASSOU/FALHOU: PASSOU

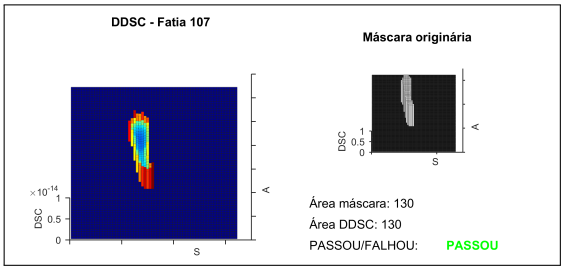

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 85
Área DDSC: 85
PASSOU/FALHOU: PASSOU

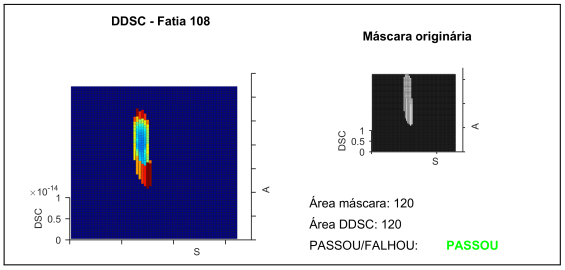

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 111
Área DDSC: 111
PASSOU/FALHOU: PASSOU

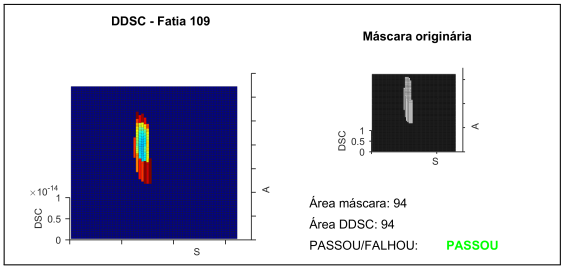


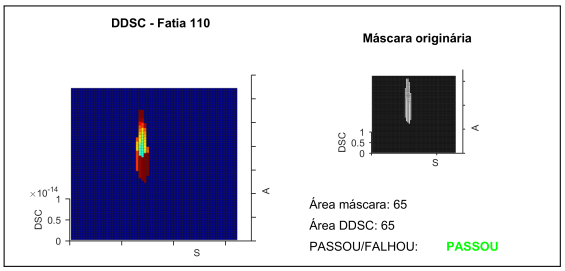


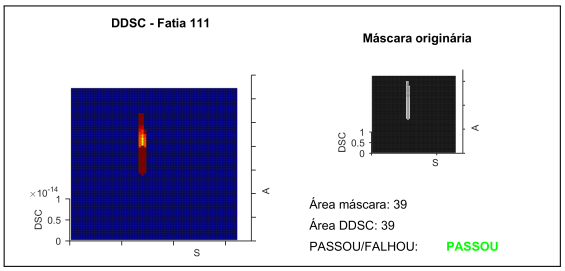




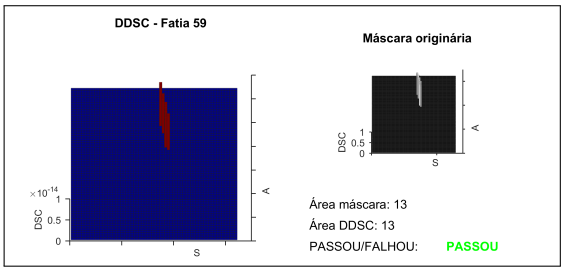


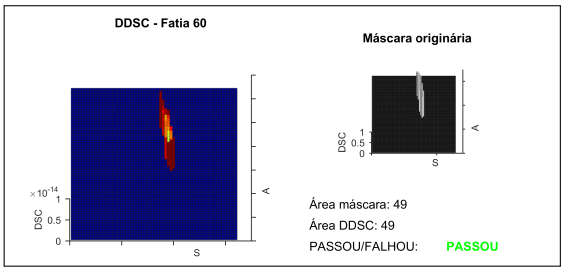


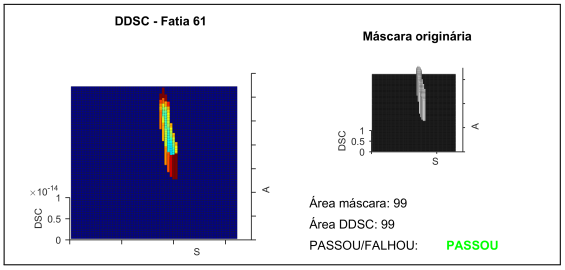


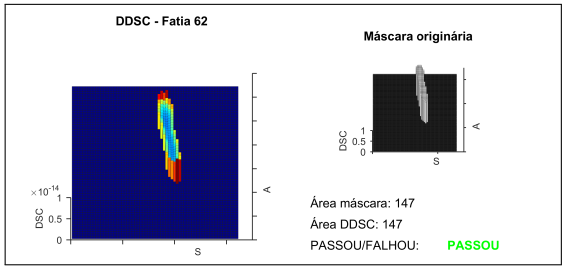


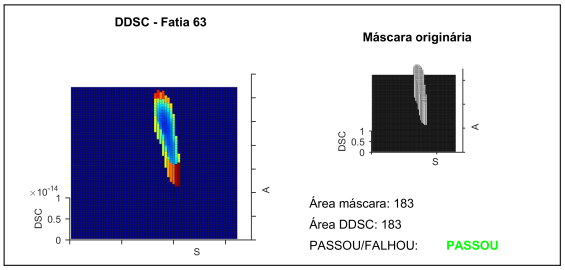
Imagens de um indivíduo DA (Fonte: Autor)

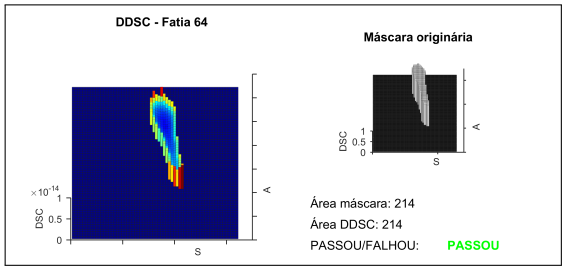


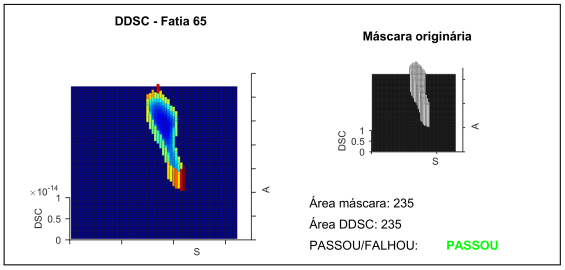


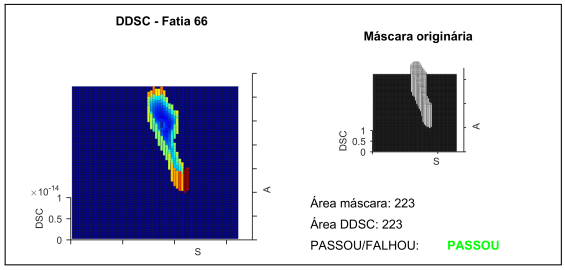

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 99
Área DDSC: 99
PASSOU/FALHOU: PASSOU

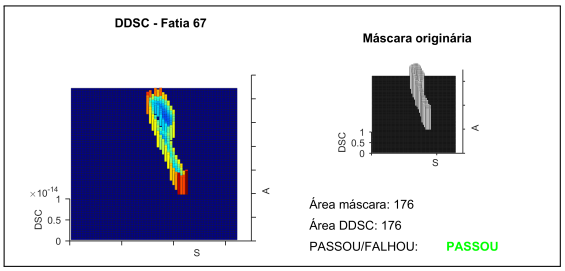

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 147
Área DDSC: 147
PASSOU/FALHOU: PASSOU

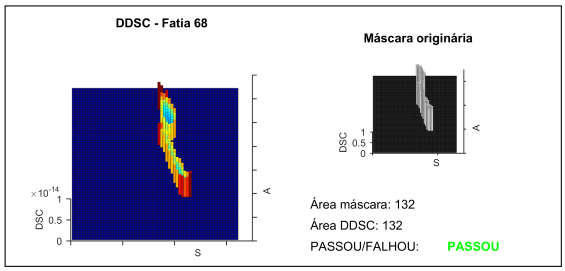

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 183
Área DDSC: 183
PASSOU/FALHOU: PASSOU

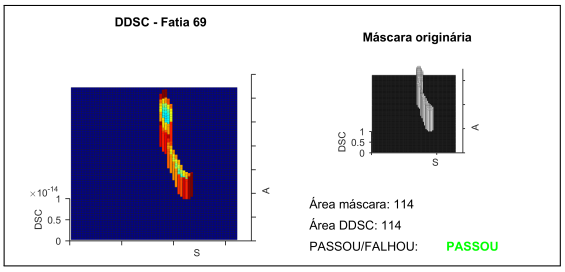

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 214
Área DDSC: 214
PASSOU/FALHOU: PASSOU

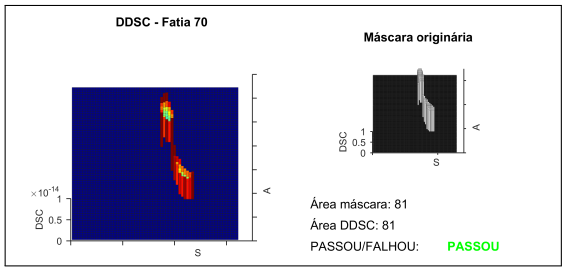

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 235
Área DDSC: 235
PASSOU/FALHOU: PASSOU

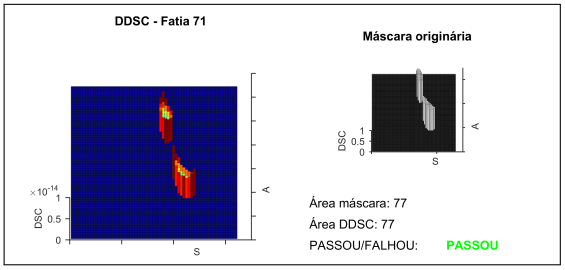

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 223
Área DDSC: 223
PASSOU/FALHOU: PASSOU

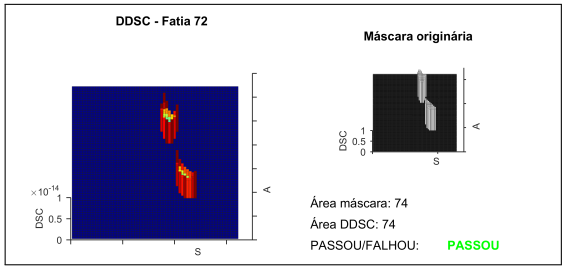

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 176
Área DDSC: 176
PASSOU/FALHOU: PASSOU

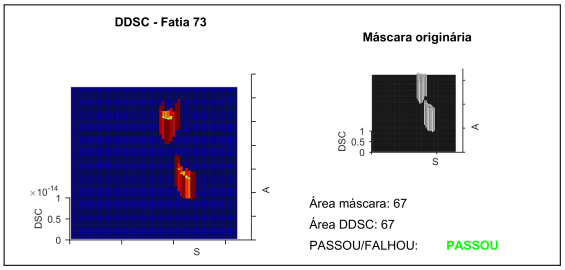

DDSC - Fatia 68
Máscara originária
Área máscara: 132
Área DDSC: 132
PASSOU/FALHOU: PASSOU

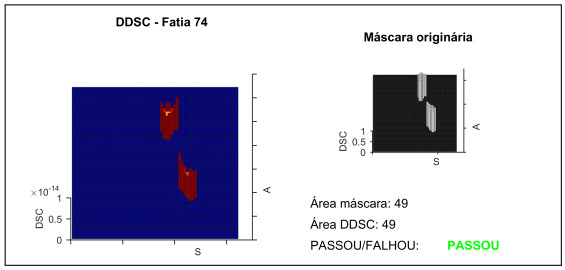

DDSC - Fatia 69
Máscara originária
Área máscara: 114
Área DDSC: 114
PASSOU/FALHOU: PASSOU

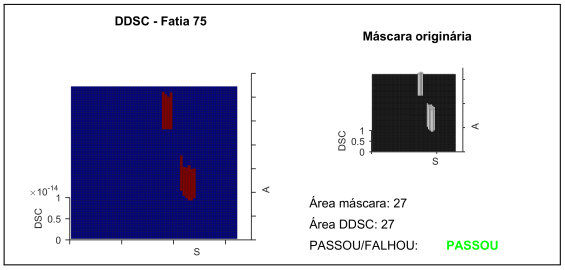

DDSC - Fatia 70
Máscara originária
Área máscara: 81
Área DDSC: 81
PASSOU/FALHOU: PASSOU

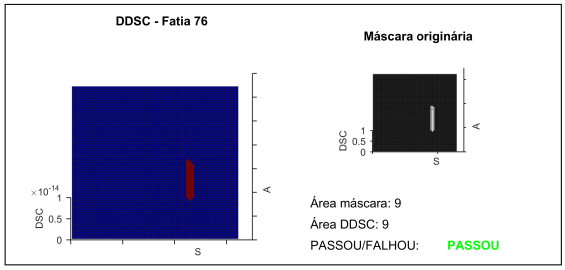

DDSC - Fatia 71
Máscara originária
Área máscara: 77
Área DDSC: 77
PASSOU/FALHOU: PASSOU

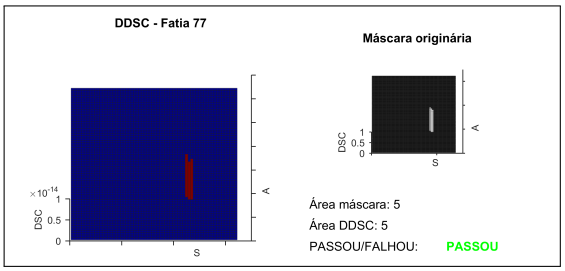

DDSC - Fatia 72
Máscara originária
Área máscara: 74
Área DDSC: 74
PASSOU/FALHOU: PASSOU

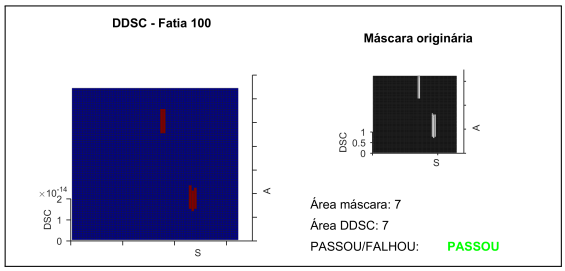

DDSC - Fatia 73
Máscara originária
Área máscara: 67
Área DDSC: 67
PASSOU/FALHOU: PASSOU

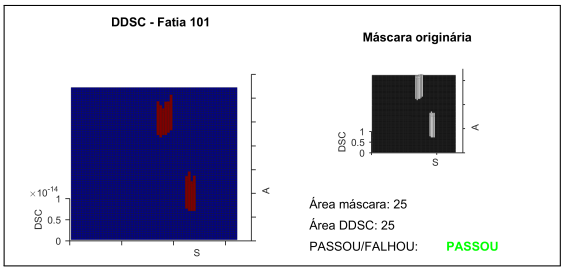

DDSC - Fatia 74
Máscara originária
Área máscara: 49
Área DDSC: 49
PASSOU/FALHOU: PASSOU

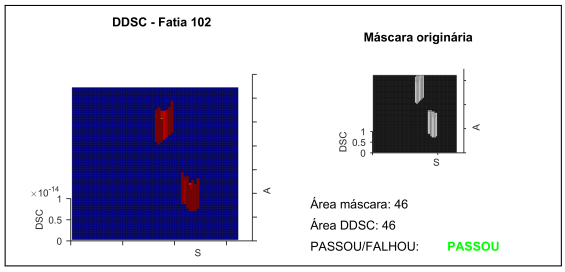

DDSC - Fatia 75
Máscara originária
Área máscara: 27
Área DDSC: 27
PASSOU/FALHOU: PASSOU

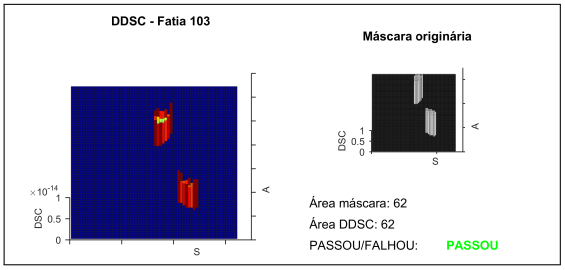

DDSC - Fatia 76
Máscara originária
Área máscara: 9
Área DDSC: 9
PASSOU/FALHOU: PASSOU

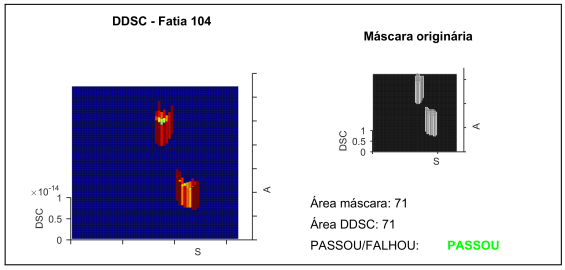

DDSC - Fatia 77
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

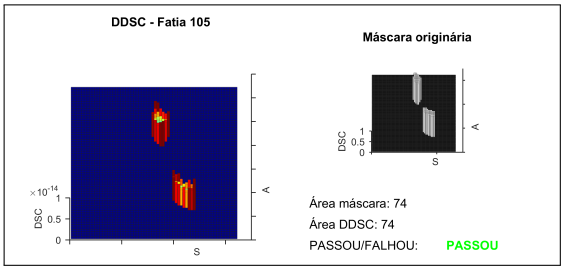

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 7
Área DDSC: 7
PASSOU/FALHOU: PASSOU

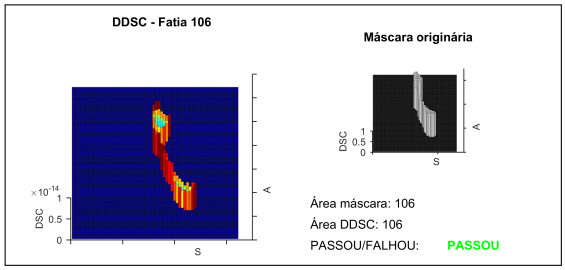

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 25
Área DDSC: 25
PASSOU/FALHOU: PASSOU

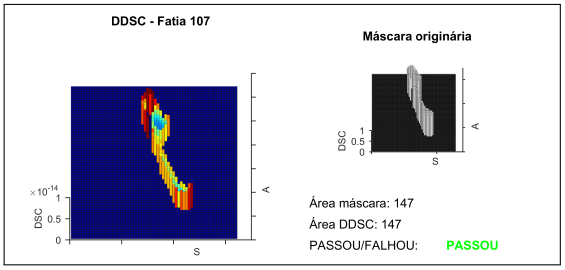

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 46
Área DDSC: 46
PASSOU/FALHOU: PASSOU

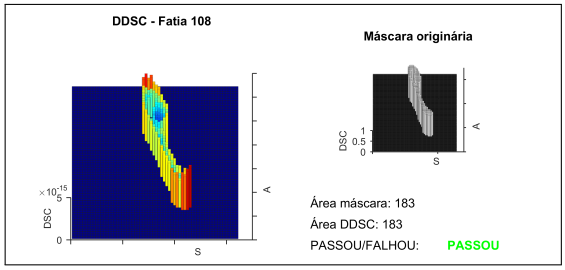

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 62
Área DDSC: 62
PASSOU/FALHOU: PASSOU

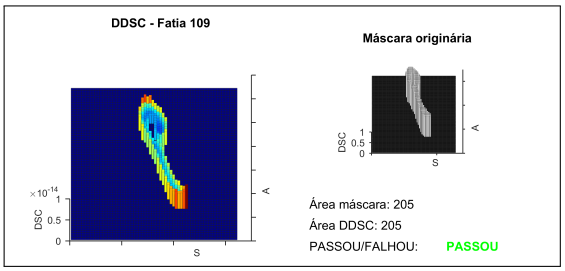

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 71
Área DDSC: 71
PASSOU/FALHOU: PASSOU

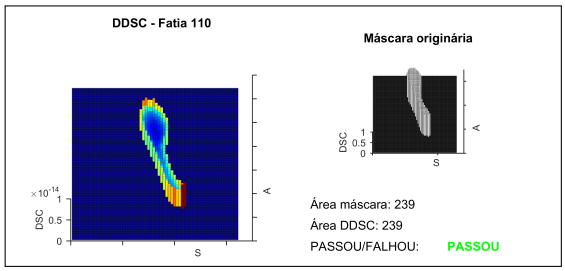

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 74
Área DDSC: 74
PASSOU/FALHOU: PASSOU

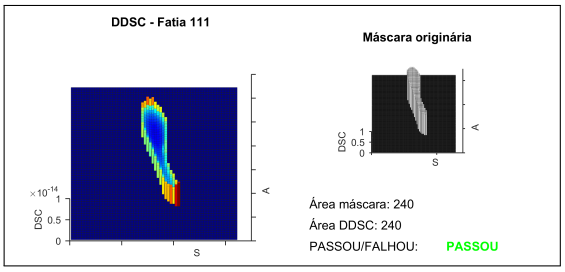

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 106
Área DDSC: 106
PASSOU/FALHOU: PASSOU

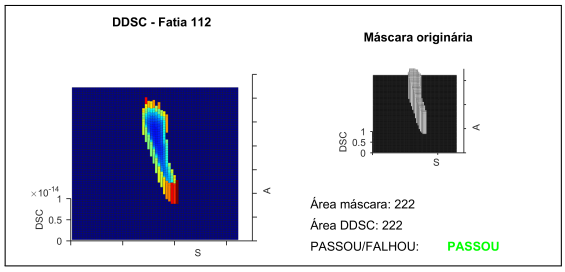

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 147
Área DDSC: 147
PASSOU/FALHOU: PASSOU

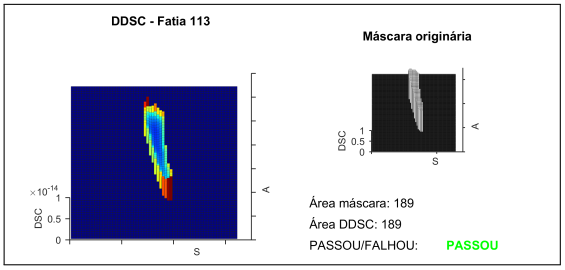

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 183
Área DDSC: 183
PASSOU/FALHOU: PASSOU

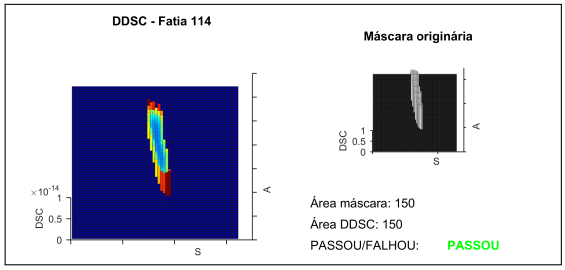

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 205
Área DDSC: 205
PASSOU/FALHOU: PASSOU

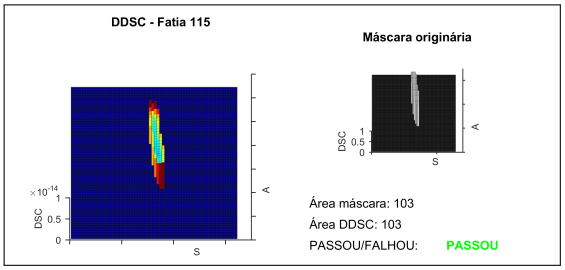

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 239
Área DDSC: 239
PASSOU/FALHOU: PASSOU

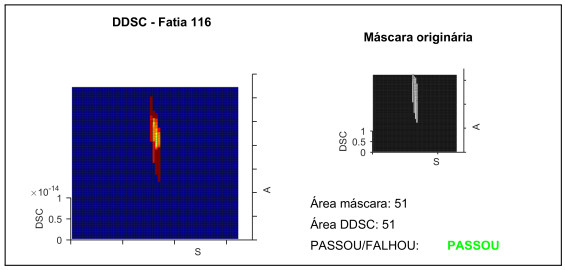

DDSC - Fatia 111
Máscara originária
Área máscara: 240
Área DDSC: 240
PASSOU/FALHOU: PASSOU

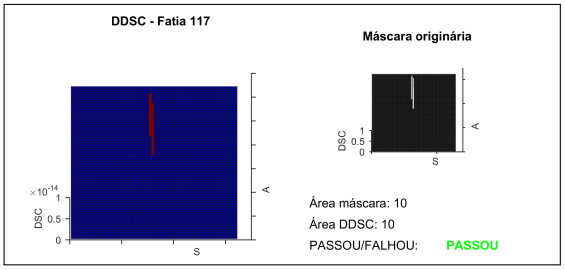

DDSC - Fatia 112
Máscara originária
Área máscara: 222
Área DDSC: 222
PASSOU/FALHOU: PASSOU

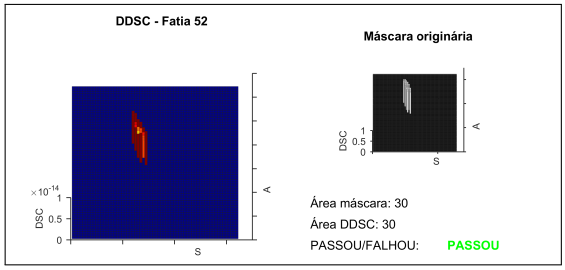

DDSC - Fatia 113
Máscara originária
Área máscara: 189
Área DDSC: 189
PASSOU/FALHOU: PASSOU

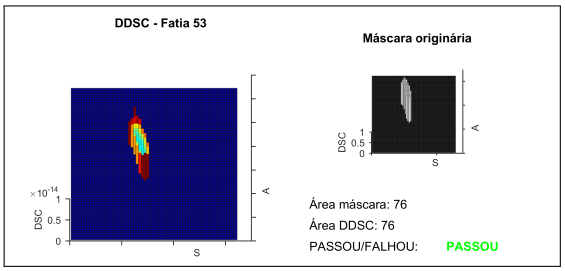

DDSC - Fatia 114
Máscara originária
Área máscara: 150
Área DDSC: 150
PASSOU/FALHOU: PASSOU

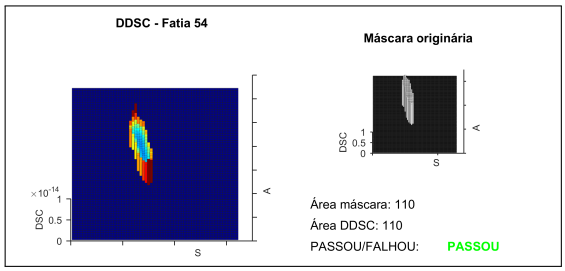

DDSC - Fatia 115
Máscara originária
Área máscara: 103
Área DDSC: 103
PASSOU/FALHOU: PASSOU

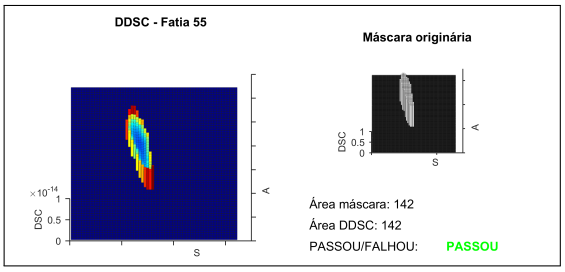

DDSC - Fatia 116
Máscara originária
Área máscara: 51
Área DDSC: 51
PASSOU/FALHOU: PASSOU

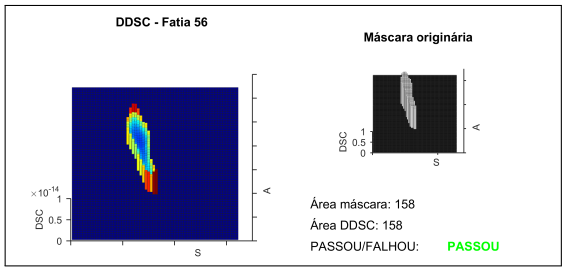

DDSC - Fatia 117
Máscara originária
Área máscara: 10
Área DDSC: 10
PASSOU/FALHOU: PASSOU

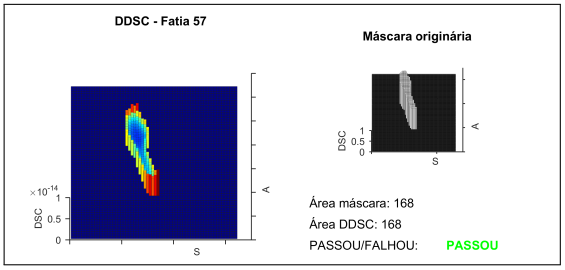

DDSC - Fatia 52
Máscara originária
Área máscara: 30
Área DDSC: 30
PASSOU/FALHOU: PASSOU

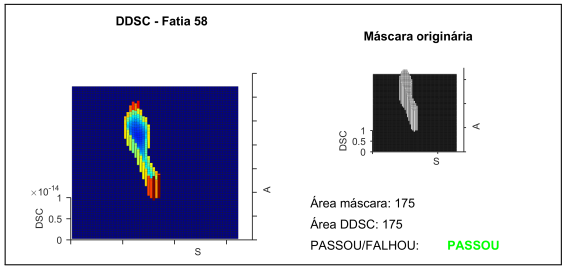

DDSC - Fatia 53
Máscara originária
Área máscara: 76
Área DDSC: 76
PASSOU/FALHOU: PASSOU

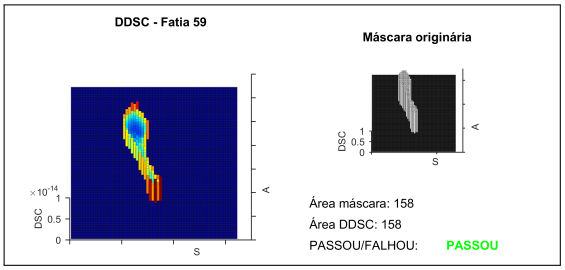

DDSC - Fatia 54
Máscara originária
Área máscara: 110
Área DDSC: 110
PASSOU/FALHOU: PASSOU

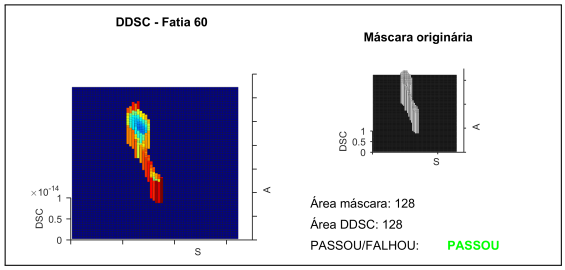

DDSC - Fatia 55
Máscara originária
Área máscara: 142
Área DDSC: 142
PASSOU/FALHOU: PASSOU

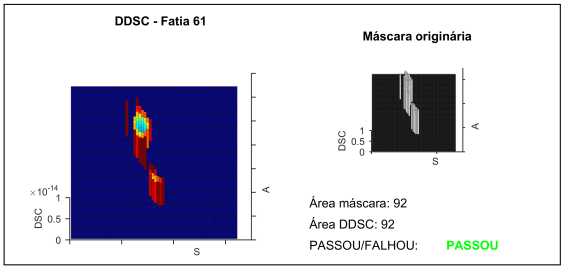

DDSC - Fatia 56
Máscara originária
Área máscara: 158
Área DDSC: 158
PASSOU/FALHOU: PASSOU

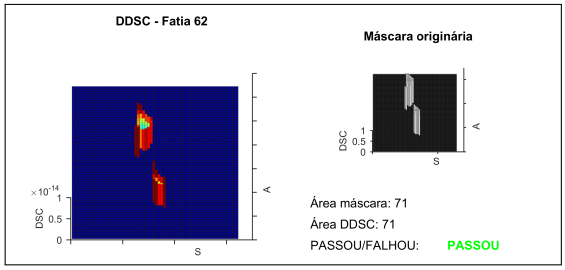

DDSC - Fatia 57
Máscara originária
Área máscara: 168
Área DDSC: 168
PASSOU/FALHOU: PASSOU

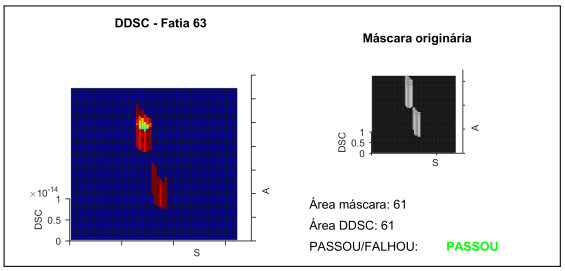

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 175
Área DDSC: 175
PASSOU/FALHOU: PASSOU

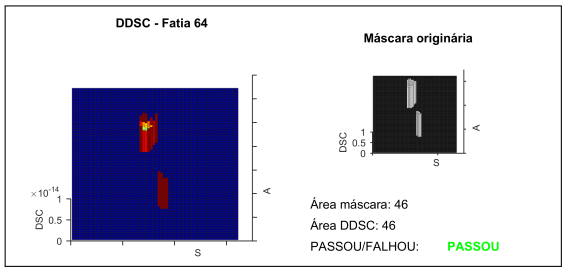

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 158
Área DDSC: 158
PASSOU/FALHOU: PASSOU

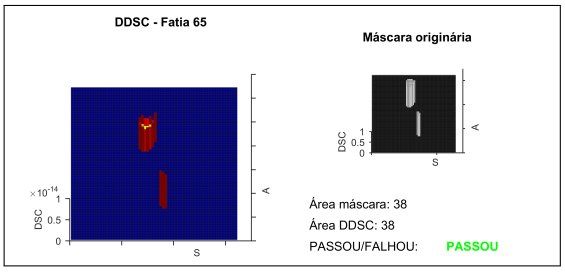

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 128
Área DDSC: 128
PASSOU/FALHOU: PASSOU

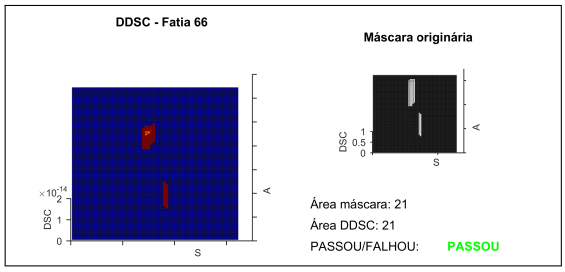

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 92
Área DDSC: 92
PASSOU/FALHOU: PASSOU

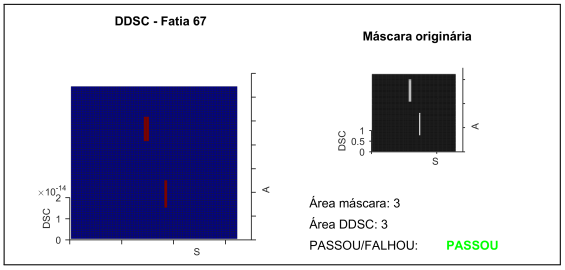

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 71
Área DDSC: 71
PASSOU/FALHOU: PASSOU

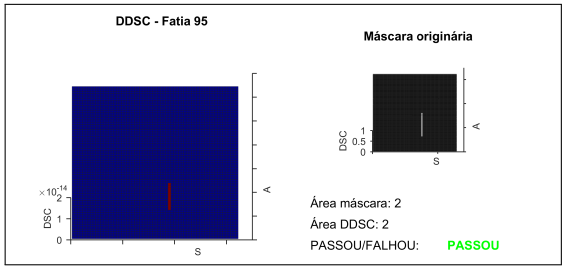

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 61
Área DDSC: 61
PASSOU/FALHOU: PASSOU

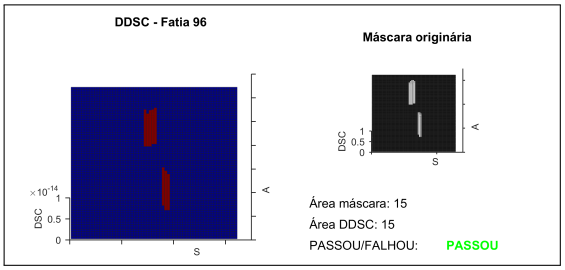

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 46
Área DDSC: 46
PASSOU/FALHOU: PASSOU

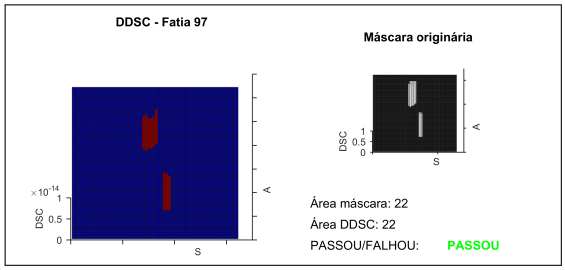

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 38
Área DDSC: 38
PASSOU/FALHOU: PASSOU

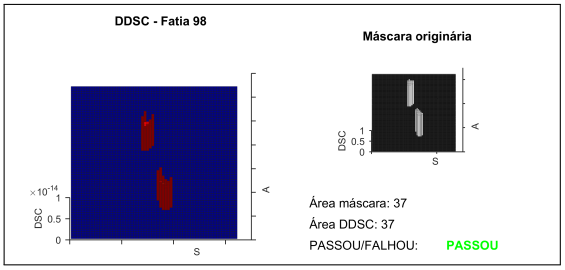

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 21
Área DDSC: 21
PASSOU/FALHOU: PASSOU

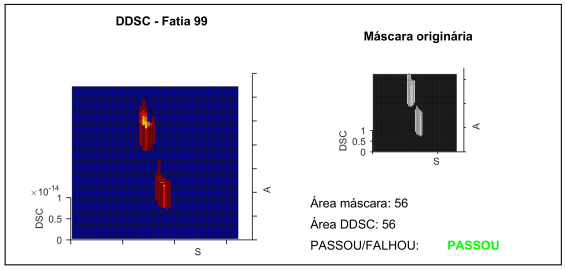

DDSC - Fatia 67
Máscara originária
Área máscara: 3
Área DDSC: 3
PASSOU/FALHOU: PASSOU

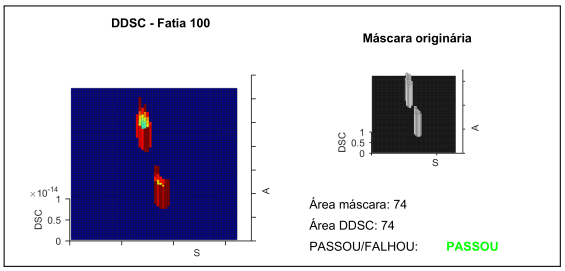

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 2
Área DDSC: 2
PASSOU/FALHOU: PASSOU

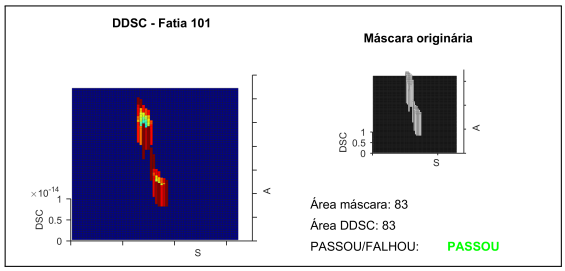

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 15
Área DDSC: 15
PASSOU/FALHOU: PASSOU

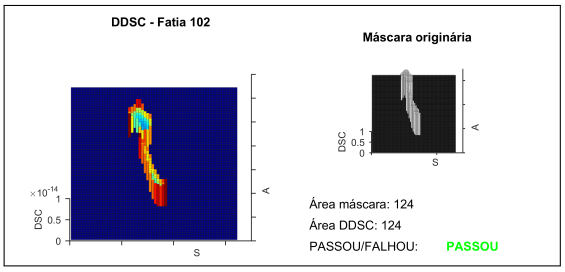

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 22
Área DDSC: 22
PASSOU/FALHOU: PASSOU

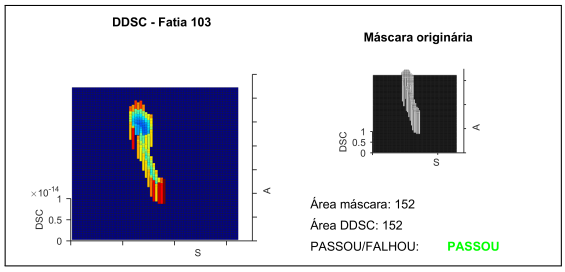

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 37
Área DDSC: 37
PASSOU/FALHOU: PASSOU

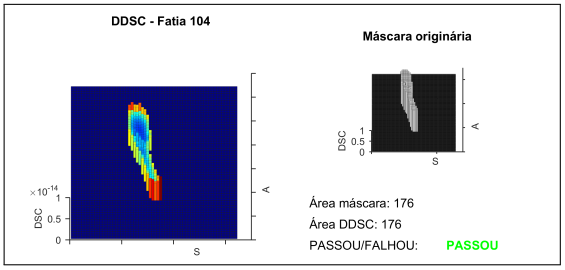

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 56
Área DDSC: 56
PASSOU/FALHOU: PASSOU

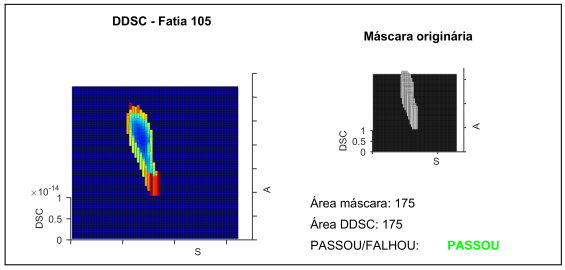

DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 74
Área DDSC: 74
PASSOU/FALHOU: PASSOU

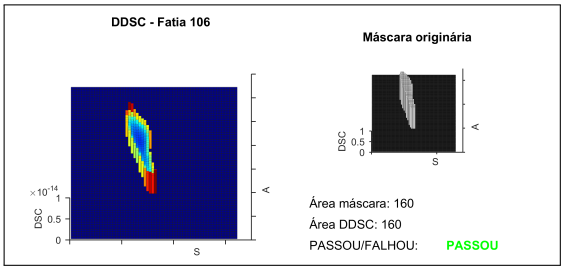

DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 83
Área DDSC: 83
PASSOU/FALHOU: PASSOU

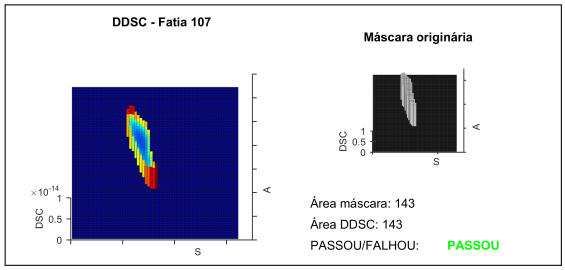

DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 124
Área DDSC: 124
PASSOU/FALHOU: PASSOU

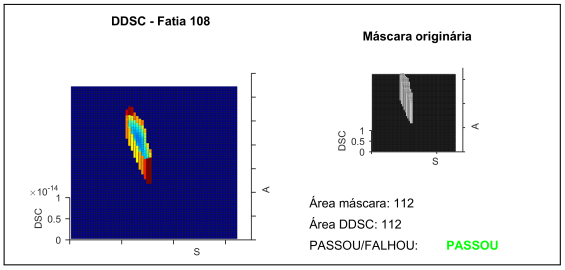

DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 152
Área DDSC: 152
PASSOU/FALHOU: PASSOU

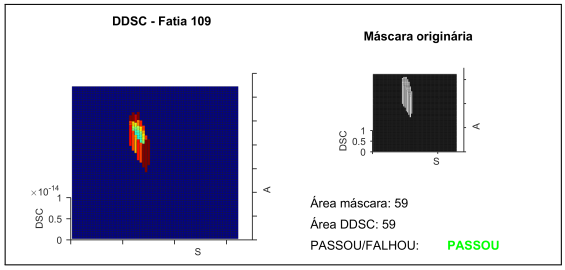

DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 176
Área DDSC: 176
PASSOU/FALHOU: PASSOU

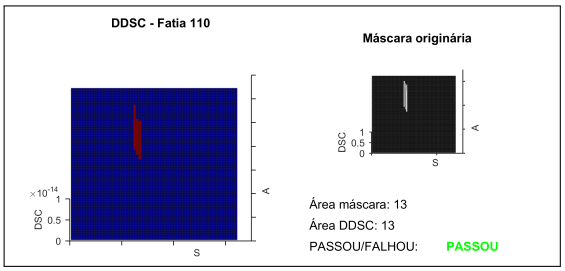

DDSC - Fatia 105
Máscara originária
Área máscara: 175
Área DDSC: 175
PASSOU/FALHOU: PASSOU

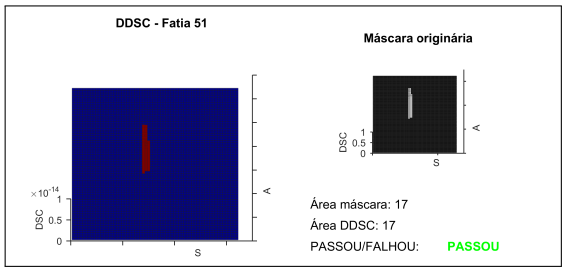

DDSC - Fatia 106
Máscara originária
Área máscara: 160
Área DDSC: 160
PASSOU/FALHOU: PASSOU

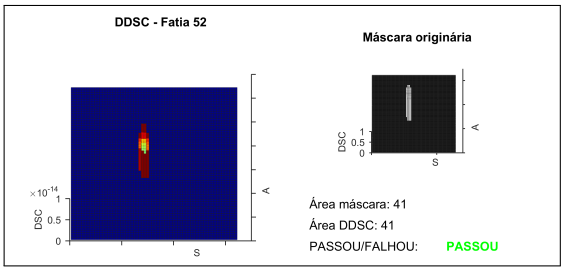

DDSC - Fatia 107
Máscara originária
Área máscara: 143
Área DDSC: 143
PASSOU/FALHOU: PASSOU

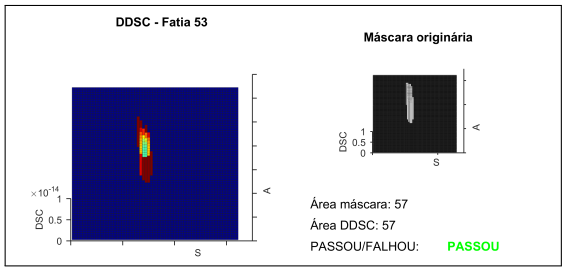

DDSC - Fatia 108
Máscara originária
Área máscara: 112
Área DDSC: 112
PASSOU/FALHOU: PASSOU

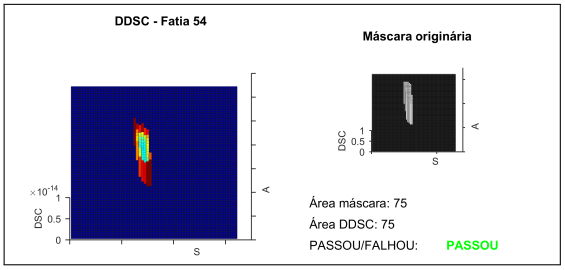

DDSC - Fatia 109
Máscara originária
Área máscara: 59
Área DDSC: 59
PASSOU/FALHOU: PASSOU

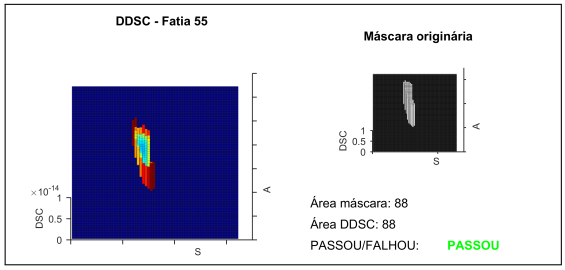

DDSC - Fatia 110
Máscara originária
Área máscara: 13
Área DDSC: 13
PASSOU/FALHOU: PASSOU

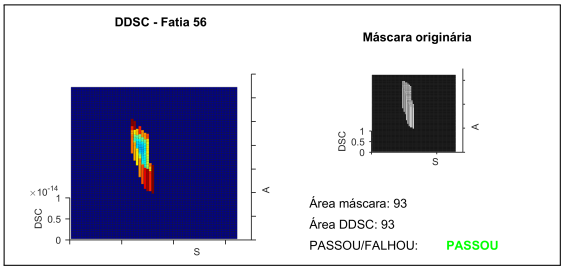

DDSC - Fatia 51
Máscara originária
Área máscara: 17
Área DDSC: 17
PASSOU/FALHOU: PASSOU

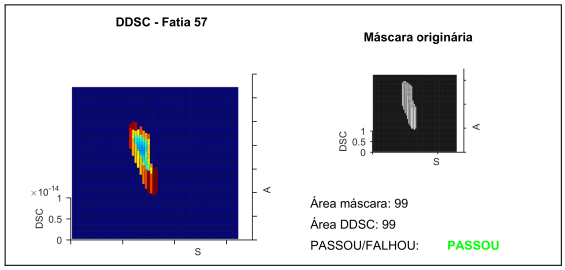

DDSC - Fatia 52
Máscara originária
Área máscara: 41
Área DDSC: 41
PASSOU/FALHOU: PASSOU

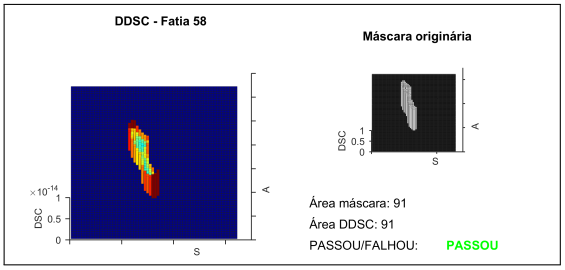

DDSC - Fatia 53
Máscara originária
Área máscara: 57
Área DDSC: 57
PASSOU/FALHOU: PASSOU

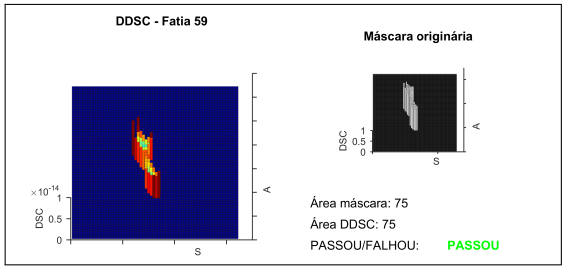

DDSC - Fatia 54
Máscara originária
Área máscara: 75
Área DDSC: 75
PASSOU/FALHOU: PASSOU

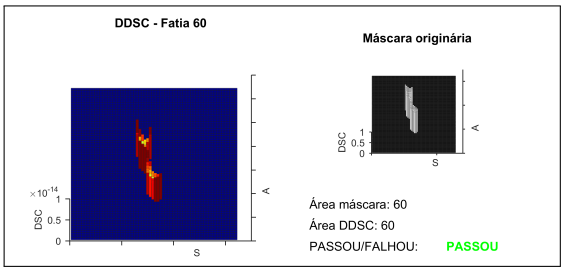

DDSC - Fatia 55
Máscara originária
Área máscara: 88
Área DDSC: 88
PASSOU/FALHOU: PASSOU

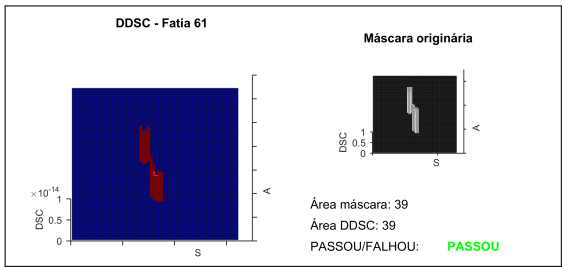

DDSC - Fatia 56
Máscara originária
Área máscara: 93
Área DDSC: 93
PASSOU/FALHOU: PASSOU

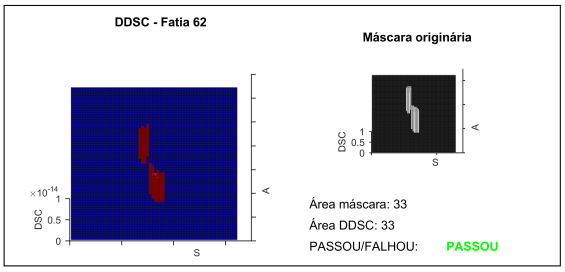

DDSC - Fatia 57
Máscara originária
Área máscara: 99
Área DDSC: 99
PASSOU/FALHOU: PASSOU

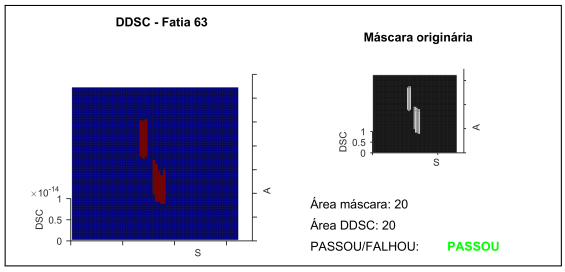

DDSC - Fatia 58
Máscara originária
Área máscara: 91
Área DDSC: 91
PASSOU/FALHOU: PASSOU

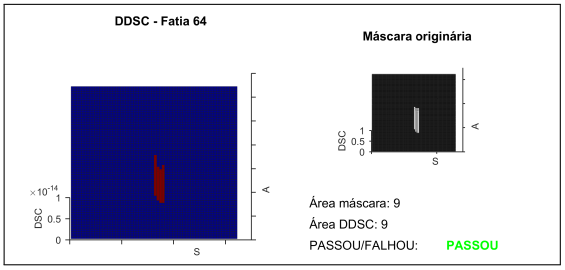

DDSC - Fatia 59
Máscara originária
Área máscara: 75
Área DDSC: 75
PASSOU/FALHOU: PASSOU

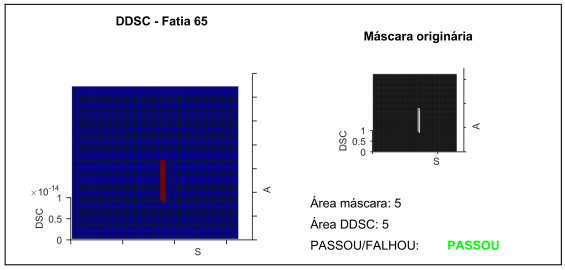

DDSC - Fatia 60
Máscara originária
Área máscara: 60
Área DDSC: 60
PASSOU/FALHOU: PASSOU

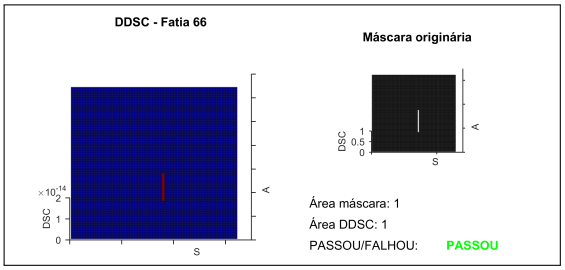

DDSC - Fatia 61
Máscara originária
Área máscara: 39
Área DDSC: 39
PASSOU/FALHOU: PASSOU

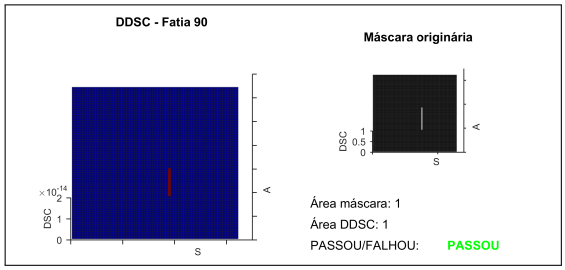

DDSC - Fatia 62
Máscara originária
Área máscara: 33
Área DDSC: 33
PASSOU/FALHOU: PASSOU

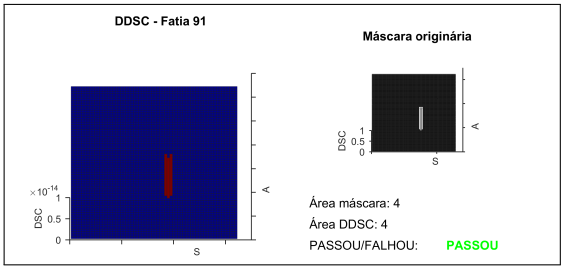

DDSC - Fatia 63
Máscara originária
Área máscara: 20
Área DDSC: 20
PASSOU/FALHOU: PASSOU

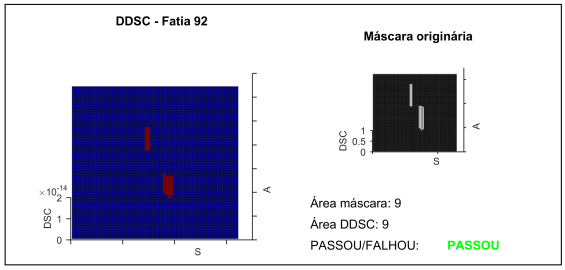

DDSC - Fatia 64
Máscara originária
Área máscara: 9
Área DDSC: 9
PASSOU/FALHOU: PASSOU

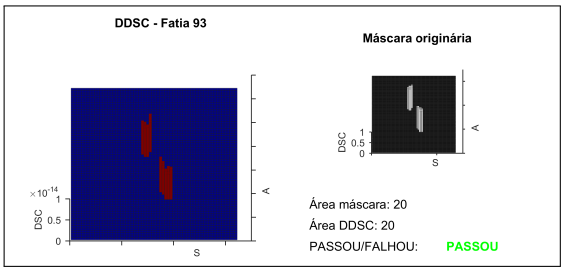

DDSC - Fatia 65
Máscara originária
Área máscara: 5
Área DDSC: 5
PASSOU/FALHOU: PASSOU

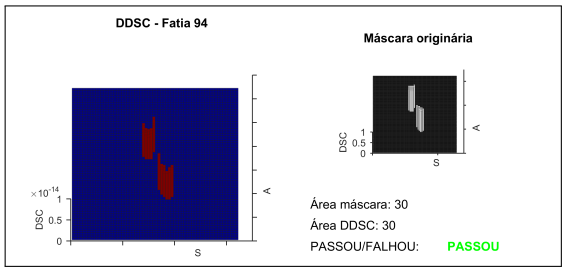

DDSC - Fatia 66
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

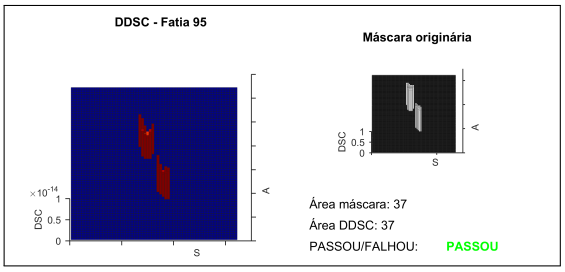

DDSC - Fatia 90
Máscara originária
Área máscara: 1
Área DDSC: 1
PASSOU/FALHOU: PASSOU

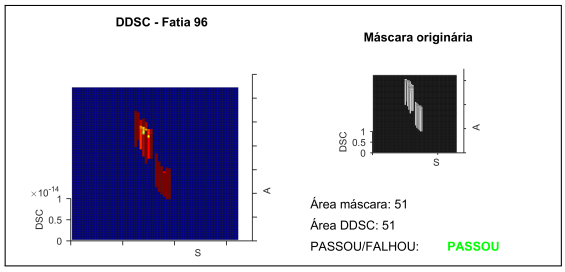

DDSC - Fatia 91
Máscara originária
Área máscara: 4
Área DDSC: 4
PASSOU/FALHOU: PASSOU

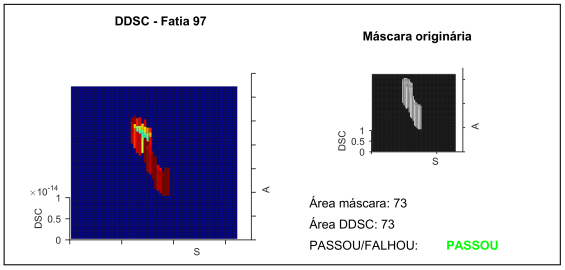

DDSC - Fatia 92
Máscara originária
Área máscara: 9
Área DDSC: 9
PASSOU/FALHOU: PASSOU

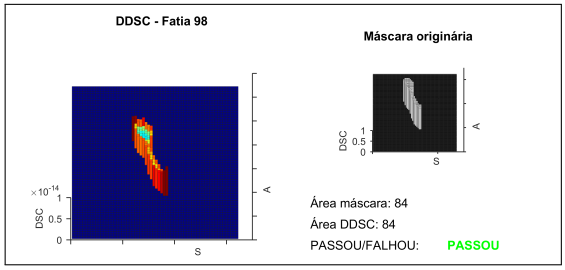

DDSC - Fatia 93
Máscara originária
Área máscara: 20
Área DDSC: 20
PASSOU/FALHOU: PASSOU

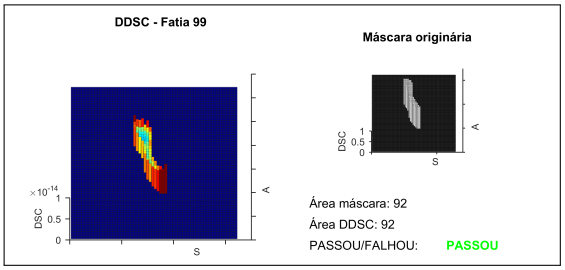

DDSC - Fatia 94
Máscara originária
Área máscara: 30
Área DDSC: 30
PASSOU/FALHOU: PASSOU

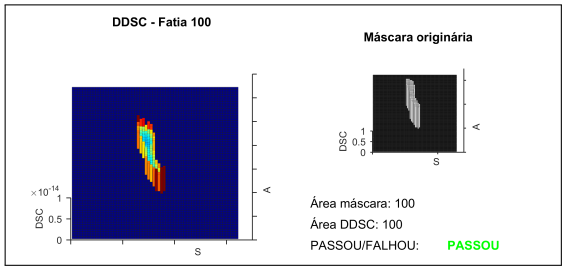

DDSC - Fatia 95
Máscara originária
Área máscara: 37
Área DDSC: 37
PASSOU/FALHOU: PASSOU

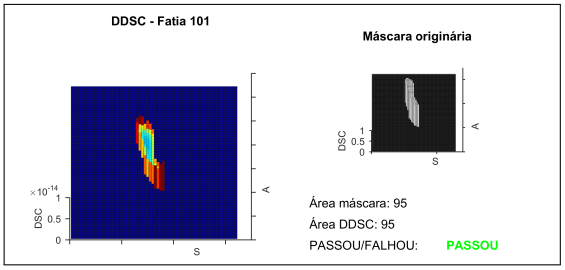

DDSC - Fatia 96
Máscara originária
Área máscara: 51
Área DDSC: 51
PASSOU/FALHOU: PASSOU

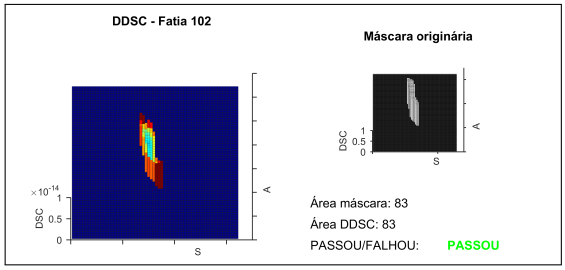

DDSC - Fatia 97
Máscara originária
Área máscara: 73
Área DDSC: 73
PASSOU/FALHOU: PASSOU

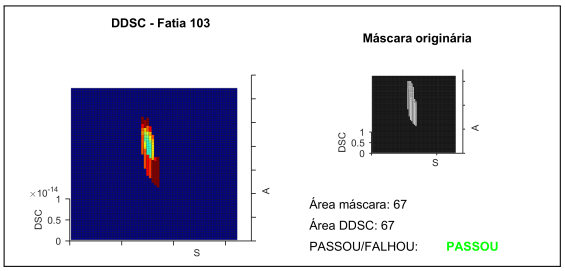

DDSC - Fatia 98
Máscara originária
Área máscara: 84
Área DDSC: 84
PASSOU/FALHOU: PASSOU

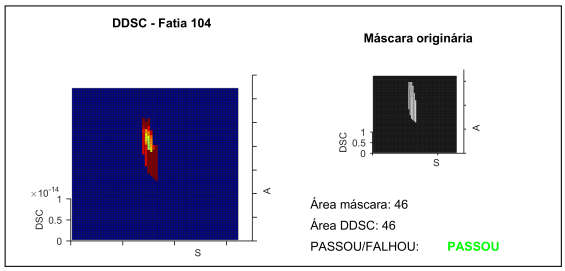

DDSC - Fatia 99
Máscara originária
Área máscara: 92
Área DDSC: 92
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 100
Máscara originária
Área máscara: 100
Área DDSC: 100
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 101
Máscara originária
Área máscara: 95
Área DDSC: 95
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 102
Máscara originária
Área máscara: 83
Área DDSC: 83
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 103
Máscara originária
Área máscara: 67
Área DDSC: 67
PASSOU/FALHOU: PASSOU


DDSC - Fatia 104
Máscara originária
Área máscara: 46
Área DDSC: 46
PASSOU/FALHOU: PASSOU