UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA POLITÉCNICA

MARIANA GUERRA MARINS GARCIA

**Modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica baseada em
regressão polinomial**

São Paulo

2021

MARIANA GUERRA MARINS GARCIA

**Modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica baseada em
regressão polinomial**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Engenharia
Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Shiguemi
Furuie

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.

São Paulo, 16 de maio de 2021

Assinatura do autor: Mariana Guerra M. Garcia

Assinatura do orientador: sergio furuie

Catálogo-na-publicação

Garcia, Mariana Guerra Marins

Modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica baseada em regressão polinomial / M. G. M. Garcia -- versão corr. -- São Paulo, 2021.
78 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle.

1.Processamento de imagens 2.Bioengenharia I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle II.t.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Mariana Guerra Marins Garcia

Modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica baseada em regressão polinomial

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 06 de abril de 2021

Banca examinadora

Prof. Dr. Sérgio Shiguemi Furuie

Instituição: Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Chi Nan Pai

Instituição: Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. John Andrew Sims

Instituição: Universidade Federal do ABC

Julgamento: Aprovada

AGRADECIMENTOS

A Deus pela minha vida.

À minha mãe Gracimar pelo amor incondicional e por ser meu grande exemplo como pessoa e profissional.

Aos meus irmãos Júlia e Vítor, ao meu marido Daniel e à minha irmã do coração Renata pela amizade verdadeira, carinho e parceria.

Ao meu orientador Prof. Dr. Sérgio Shiguemi Furuie pela orientação atenciosa, paciente e encorajadora.

Aos meus sócios pelo apoio e compreensão durante a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Os resultados do presente trabalho são em parte baseados em dados gerados pelo *TCGA Research Network*: <http://cancergenome.nih.gov/>.

RESUMO

Implantes paciente-específicos oferecem vantagens importantes para pacientes e profissionais médicos. O estado da arte da produção de implantes para cranioplastia é baseado na reconstrução da estrutura óssea a partir de imagens tomográficas e no uso das informações anatômicas do próprio paciente para preencher o defeito ósseo. O presente trabalho consiste em uma investigação de qual conjunto de pontos bidimensionais, combinando pontos da região do defeito ósseo e pontos do hemisfério craniano contralateral saudável, resulta na regressão polinomial mais próxima a uma estrutura de referência. A determinação do conjunto de pontos mais bem sucedido objetiva contribuir com o futuro desenvolvimento e teste de metodologias semiautomáticas e automáticas para modelagem de próteses cranianas. A presente metodologia foi implementada em scripts Python e usa dez séries de imagens de tomografia computadorizada de crânio para gerar fantasmas com defeitos ósseos de tamanho pequeno, médio e grande. A distância link normalizada e a distância de Hausdorff são as medidas de similaridade usadas para comparar os contornos de referência com os contornos estimados a partir dos diferentes conjuntos de pontos de entrada. Os resultados de testes estatísticos, observações feitas a partir da distância link normalizada média e distância de Hausdorff média e a forma dos contornos estimados obtidos sugerem que o conjunto de pontos formado pelos pontos do contorno do fantoma com multiplicidade dois e os pontos do contorno espelhado é aquele que reduz significativamente as distâncias entre o contorno estimado e o contorno de referência.

Palavras-chave: Regressão polinomial. Prótese craniana. Paciente-específico. Processamento de imagens.

ABSTRACT

Patient-specific implants provide important advantages for patients and medical professionals. The state of the art in cranioplasty implant production is based on the bone structure reconstruction from tomographic images and the use of patients' own anatomical information for filling in the bone defect. The present work consists of an investigation of which dataset of two-dimensional points combining points of the bone defect region and points of the healthy contralateral skull hemisphere results in the closest polynomial regression to a reference structure. The objective is to determine the dataset that most successfully contributes for future development and testing of semi-automatic and automatic methodologies for cranial prosthesis modeling. The present methodology was implemented in Python scripts and uses ten series of skull computed tomography images to generate phantoms with small, medium and large bone defects. The normalized link distance and the Hausdorff distance are the similarity measures used to compare the reference contours with the estimated contours. Results from statistical tests, observations made from the mean normalized link distance and mean Hausdorff distance and the estimated contours shape suggests that the dataset formed by the phantom contour points twice and the mirrored contour points is the one that significantly decreases the distances between the estimated contour and the reference contour.

Keywords: Polynomial regression. Cranial prosthesis. Patient-specific. Image processing.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
3. OBJETIVO	13
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
4.1 <i>Marching squares</i>	14
4.2 Regressão polinomial	15
4.3 Distância entre conjuntos de pontos	16
5. MATERIAIS	19
6. METODOLOGIA	21
6.1 Extração de informação das imagens DICOM	21
6.2 Geração dos fantasmas.....	23
6.3 Espelhamento dos pontos do contorno ósseo	24
6.4 Determinação dos pontos no hemisfério de interesse	25
6.5 Determinação da região de avaliação.....	25
6.6 Cálculo do contorno estimado	26
7. RESULTADOS	29
8. DISCUSSÃO	37
9. CONCLUSÃO	42
10. CONTRIBUIÇÕES DESTE TRABALHO	43
REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICE A – Reconstrução tridimensional das séries de imagens de tomografia computadorizada de P1 a P10 conforme Tabela II	47
APÊNDICE B – Resultados do teste A para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande	50
APÊNDICE C – Resultados do teste B para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande	55
APÊNDICE D – Resultados do teste C para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande	60
APÊNDICE E – Resultados do teste D para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande	65
APÊNDICE F – Testes de normalidade	70

1. INTRODUÇÃO

A reconstrução óssea de áreas cranianas representa um desafio para equipes de neurocirurgiões e cirurgiões plásticos devido às formas anatômicas complexas, às características únicas de cada defeito ósseo, à presença de estruturas anatômicas adjacentes vitais e ao alto risco de infecção a que o paciente está sujeito. Esse procedimento é necessário em decorrência de traumas, ressecção de tumores, craniectomia descompressiva, infecções ou deformidades e tem por objetivo restaurar esteticamente a área afetada e reabilitar sua função, promovendo proteção ao encéfalo e a outras estruturas vitais, e a restauração da dinâmica do fluido cérebro-espinhal e do fluxo sanguíneo cerebral. Consequentemente, o paciente pode ter sua autoestima restituída e seu convívio social normalizado. (HIEU, 2002b; PARTHASARATHY, 2014; PARK, 2016)

O material ideal para cranioplastia teria como características radiolucidez, resistência a agentes infecciosos, adequação biomecânica às funções da estrutura óssea faltante, custo acessível, prontidão para implantação e um formato que se encaixe perfeitamente na falha óssea, fechando-a completamente. (PARTHASARATHY, 2014)

Um enxerto de osso autólogo, ou seja, do próprio paciente, seria o padrão ouro considerando-se aspectos de biocompatibilidade e estrutura. No entanto, o uso desse tipo de enxerto é limitado à disponibilidade de um sítio doador adequado (principalmente em casos de defeitos volumosos), implica em custos cirúrgicos adicionais, em maior desconforto ao paciente e no risco de infecção e morbidade em ambos os sítios doador e receptor, além de haver risco de reabsorção do osso enxertado. (PARTHASARATHY, 2014; PARK, 2016)

Esse contexto favoreceu o uso de materiais aloplásticos e o aprimoramento de técnicas para projeto e conformação de implantes para cranioplastia com o objetivo de atingir as características ideais supracitadas.

O estado da arte do processo de produção de implantes para cranioplastia baseia-se na reconstrução da estrutura óssea do crânio do paciente em um modelo tridimensional a partir de imagens de tomografia computadorizada (TC). A partir das

informações anatômicas do próprio paciente, o segmento ósseo faltante é modelado virtualmente com a geometria ideal para o preenchimento da falha óssea.

A personalização do implante propicia vantagens aos pacientes e profissionais médicos ao reduzir o tempo de cirurgia, o trauma de adaptação à prótese, o tempo de recuperação do paciente e ao aumentar as taxas de sucesso da cirurgia e do implante (VENTOLA, 2014). Estudos de caso (JARDINI, 2014a; JARDINI, 2014b) e com grupos de pacientes (CABRAJA, 2009; KIM, 2012; ROTARU, 2012; PARK, 2016) submetidos à técnica demonstram sua eficiência.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Wehmöller et al, 1995 destaca que o modelo geométrico tridimensional do crânio é fundamental ao processo de modelagem do implante personalizado porque inclui as relações geométricas (ponto inicial, ponto final, alinhamento e coerência) entre os elementos de vizinhança em todas as três dimensões, resultando em reconstruções inequívocas da estrutura óssea. Seu método baseou-se no contorno do modelo geométrico tridimensional obtido por segmentação por limiar de valores da escala de cinza do tecido ósseo na TC do paciente. A partir do arquivo de contorno, foi gerado um modelo com superfícies parametrizadas aproximadas à geometria do crânio, que permitiam manipulação do modelo e inclusão de elementos. A superfície externa do implante foi gerada com base na curvatura dos contornos ósseos vizinhos saudáveis, mantendo 0,5 a 1 mm de distância para a margem do defeito ósseo. A superfície interna foi criada pela translação do contorno externo de uma distância determinada pelo cirurgião responsável. Foi mantida uma distância de 2 a 4 mm para a margem do defeito ósseo para que o implante apresentasse forma cônica após a conexão dos contornos. Segundo o autor, este formato garante encaixe suave do implante ao mesmo tempo em que impede deslocamento central da prótese (desde que a borda interna do defeito seja menor que a borda externa da prótese).

Eufinger et al, 1995 aplicou esta metodologia a cinco estudos de caso. Ambos os estudos discutem a metodologia à luz das limitações técnicas dos sistemas proprietários CAD (do inglês, *Computer Aided Design*) e CAM (do inglês, *Computer*

Aided Manufacturing) disponíveis na época e que não permitiam automatização do processo ou o processamento dos modelos na forma de *voxels* ou sólidos.

Hieu et al, 2002a, 2002b, 2003 determinou a geometria do implante através de três superfícies: interna e externa (correspondentes às respectivas paredes do osso do crânio) e de contato com as bordas do defeito ósseo. A modelagem da prótese é realizada basicamente a partir da reconstrução do todo ou parte intacta do crânio (desde que cubra inteiramente a área do defeito ósseo) e da definição das três superfícies supracitadas na região da falha óssea. São apresentadas duas metodologias de modelagem do implante baseadas em arquivos contendo a estrutura óssea do paciente em formato de modelo sólido (*STereoLithography* - STL) e fatias do contorno ósseo (*StrataSys Layer files* - SSL, *Initial Graphics Exchange Specification* - IGES). Estes arquivos são gerados pelos softwares proprietários comerciais de visualização e processamento de imagens médicas e prototipagem rápida *MIMICS* e *Magics RP* (ambos da Materialise, Bélgica).

Na modelagem baseada em STL (Figura 1), a parte saudável do crânio contralateral ao defeito ósseo é espelhada no plano sagital e sobreposta ao defeito. Uma operação booleana entre a falha e a estrutura intacta resulta no formato básico do implante. A qualidade da superfície de contato e suavidade das superfícies externa e interna do implante dependem, portanto, da qualidade e da suavidade da reconstrução do tecido ósseo a partir do exame tomográfico. Segundo os autores, este método provê resultados rápidos para defeitos de geometria simples e eventuais acabamentos podem ser realizados em softwares de edição de STL.

A modelagem baseada em NURBS (do inglês, *Non-Uniform Rational B-Spline*) (Figura 2) utiliza também um modelo constituído apenas pela superfície externa da estrutura óssea do paciente, obtido dos arquivos SSL e IGES. A partir da extrusão dessa superfície é possível determinar a espessura do modelo e, conseqüentemente, do implante. Neste método também ocorre o espelhamento e sobreposição do modelo do crânio, mas a operação booleana é realizada entre o sólido e uma curva de corte definida pelo contorno das bordas da falha óssea.

O grupo desenvolveu um programa próprio para realizar a integração entre os softwares de processamento de imagem e CAD, e tarefas de filtragem de ruídos nos arquivos de contorno, extração da superfície externa do tecido ósseo e otimização

Figura 1 - Design de implante para cranioplastia baseado em STL: corte ilustrando as etapas do método (adaptado de HIEU, 2003).

Figura 2 - Design de implante para cranioplastia baseado em NURBS: corte ilustrando as etapas do método (adaptado de HIEU, 2003).

dessa estrutura de dados para aplicação do método baseado em NURBS. Adicionalmente, o software gera e seleciona crânios de referência a partir de um banco de dados com 121 crânios de adultos vietnamitas, que o grupo propôs e desenvolveu para geração de modelos de referência em casos de defeitos sem simetria contralateral, nos quais não é possível usar a anatomia do próprio paciente na modelagem do implante.

Gelaude, 2006 propôs uma abordagem semiautomática baseada nas superfícies externas do contorno ósseo do crânio obtidas a partir de um software comercial. Sua metodologia consiste na classificação dos loops característicos do contorno ósseo para localização automática da falha óssea, seguido de aproximação por *splines* para cada imagem tomográfica e construção da malha poligonal do implante. O desvio máximo entre um ponto do contorno específico e seu ponto de *spline* correspondente é definido pelo usuário. Uma malha de superfície é então construída a partir do conjunto de *splines*. Uma grade de quadriláteros é criada depois de se selecionar um número fixo de pontos em cada *spline*. A correspondência ótima entre pontos de duas camadas diferentes é calculada minimizando-se a soma dos mínimos quadrados das distâncias entre os pares. A malha de superfície é fechada no contorno da camada mais superior com uma triangulação baseada em Delaunay, e depois convertida em STL.

Existem também softwares *closed source* para modelagem tridimensional (3D) especializados ou não em manufatura aditiva, cujas ferramentas são convenientes para modelagem de implantes cranianos personalizados a partir da reconstrução do crânio do paciente, como o *3-matic* (Materialise, Bélgica) e o *Geomagic Sculpt* (3DSystems, Estados Unidos). O *Geomagic Sculpt* se baseia na indicação pelo usuário de pontos no contorno externo e interno da falha óssea, criando curvas que os unam e permitindo o ajuste manual da curvatura dessas curvas. Após a geração do segmento faltante, pode ser feito o acabamento manual nas suas bordas. (GEOMAGIC, 2015)

No *3-matic* o usuário pode utilizar uma cópia espelhada no plano sagital do crânio do paciente e posicioná-lo manualmente para subtração booleana que resulte no segmento faltante. O software conta com ferramentas de planos de simetria e demarcação de curvas e pontos guia para orientação das operações e obtenção de um resultado mais preciso e refinado. (MATERIALISE MEDICAL, 2017)

As desvantagens relacionadas a esses softwares são o alto custo das licenças e de cursos e treinamentos necessários para familiarização com a interface e uso propriamente dito da ferramenta. Softwares *closed source* também não permitem edição ou criação de ferramentas para eventuais adaptações necessárias ao processo de obtenção do implante pelo usuário.

De forma geral, atualmente o processo de modelagem tridimensional de implantes paciente específicos depende de softwares comerciais e do usuário, o que o encarece e afeta sua padronização e repetibilidade (WEHMÖLLER, 1995; GELAÚDE, 2006). A Figura 3 apresenta o diagrama de blocos desse processo com suas etapas e respectivos ambientes de execução.

Figura 3 - Diagrama de blocos da modelagem 3D de prótese craniana em softwares comerciais: ambientes de execução e etapas. Destaque em vermelho para etapas críticas.

A segmentação por limiar dos valores da escala de cinza das imagens de TC e a reconstrução 3D da série de imagens são ferramentas básicas disponíveis em versões sem custo de softwares de visualização e processamento de imagens médicas. A exportação dessa reconstrução 3D na forma de uma malha poligonal, no entanto, é uma funcionalidade limitada a alguns softwares proprietários, sendo necessária aquisição de licenças. Cada software dispõe de um algoritmo para interpolação, o que influencia diretamente na qualidade da malha craniana e, consequentemente, na malha do implante obtida.

O pré-processamento e realização de operações com malhas poligonais volumosas são computacionalmente custosos e requerem uso de softwares próprios para modelagem 3D com as ferramentas convenientes, geralmente com alto custo para aquisição de licença.

Na fase de modelagem do implante, apesar das ferramentas disponíveis, a sobreposição do crânio do paciente em sua versão espelhada no plano sagital (caso de falha óssea lateral) ou em um atlas (caso de falha óssea frontal ou posterior) precisa ser ajustada manualmente pelo usuário. Após a subtração booleana, a malha do implante ainda precisa ser manualmente pós-processada para ajuste de espessura e acabamento nas bordas para se obter o encaixe desejado.

Utilizar a informação espacial da estrutura óssea do paciente sem a necessidade de reconstrução, exportação e processamento de uma malha poligonal neste estágio (substituindo as etapas críticas destacadas na Figura 3) tem o potencial de eliminar suas consequências negativas à padronização e repetibilidade do processo.

3. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é estimar diferentes segmentos correspondentes a defeitos ósseos laterais simulados no crânio de pacientes e compará-los a segmentos de referência. Os diferentes segmentos são estimados a partir de diferentes conjuntos de pontos bidimensionais, combinando-se pontos da região adjacente ao defeito ósseo e pontos do hemisfério craniano contralateral saudável. Objetiva-se determinar qual conjunto de pontos de entrada origina um segmento estimado mais próximo ao

segmento de referência. Essa análise não é abordada nos estudos citados na Revisão Bibliográfica e pode melhorar os resultados de metodologias semiautomáticas e automáticas no contexto de modelagem de próteses cranianas laterais paciente-específicas.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 *Marching squares*

Marching squares é um algoritmo que gera contornos em uma imagem (matriz de valores numéricos, cujas unidades são denominadas pixels). É a abordagem bidimensional do algoritmo *marching cubes*, proposto por LORENSEN, CLINE, 1987.

Inicialmente deve ser definido um valor limiar que será a referência para delimitar as regiões da imagem que apresentam valores numéricos acima e abaixo deste limiar.

O primeiro passo do algoritmo consiste na binarização da matriz, atribuindo 0 aos pixels com valores menores que o limiar e 1 aos pixels com valores maiores que o limiar.

O segundo passo do algoritmo consiste em representar a matriz como uma grade, na qual o centro dos pixels são os vértices conectados por arestas. A imagem binária em grade é uma unidade menor que a matriz original em cada dimensão.

Existem 16 casos possíveis de diferentes configurações de quatro vértices e as respectivas linhas de contorno que segregam as regiões de vértices com valor 0 ou 1. Esta tabela é denominada tabela de referência (Figura 4).

O terceiro passo do algoritmo consiste em consultar a tabela de referência para cada conjunto de quatro vértices e gerar na grade as linhas de contorno correspondentes ao caso em questão. É aplicada uma interpolação linear entre os valores originais dos pixels para suavizar as linhas de contorno geradas, obtendo-se o resultado final.

A Figura 4 exemplifica a aplicação do algoritmo em uma matriz que representa uma imagem com 25 pixels com valores de intensidade 1, 2 ou 3, e limiar 1.

Figura 4 – Exemplo de aplicação do algoritmo *marching squares* em uma matriz 5 x 5 (adaptado de https://en.wikipedia.org/wiki/Marching_squares).

4.2 Regressão polinomial

A regressão polinomial é uma forma de análise estatística cujo objetivo é modelar o valor esperado da variável dependente y em termos do valor de uma variável independente (ou vetor de variáveis independentes) x . A relação entre a variável independente x e a variável dependente y é modelada como um polinômio de enésimo grau em x , conforme Equação 1 (GERGONNE, 1974):

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 x_i^2 + \beta_3 x_i^3 + \dots + \beta_n x_i^n + \varepsilon_i \quad (i = 1, 2, 3, \dots, m) \quad (1)$$

4.3 Distância entre conjuntos de pontos

Uma vasta gama de funções para determinação da distância entre conjuntos de pontos foi proposta no último século nos vários campos do conhecimento de forma a encontrar a medida mais significativa para cada problema ou objetivo. (EITER, MANNILA, 1997; CHOI, CHA, TAPPERT, 2009; CONCI, KUBRUSLY, 2017)

A formulação destas funções as torna apropriadas para expressar a distância entre conjuntos de acordo com as características dos pontos e sua distribuição.

Uma função $d : B \times B \rightarrow \mathbb{R}^+$ é uma métrica em um conjunto não vazio se para todo ponto $(x, y, z) \in B$ tem-se:

- i. $d(x, y) = 0$ se e somente se $x = y$;
- ii. $d(x, y) = d(y, x)$;
- iii. $d(x, z) \leq d(x, y) + d(y, z)$
- iv. $d(x, y) \geq 0$ para todo x, y em B .

A função d é uma função distância em B se satisfaz i e ii. (EITER, MANNILA, 1997; CONCI, KUBRUSLY, 2017)

A distância de Hausdorff (H) (Figura 5) é uma métrica amplamente conhecida e utilizada neste contexto, sendo definida como (EITER, MANNILA, 1997; CONCI, KUBRUSLY, 2017):

$$H(A, B) = \max\{h(A, B), h(B, A)\} \quad (2)$$

$$h(A, B) = \max_{a \in A} \{\min_{b \in B} \{d(a, b)\}\} \quad (3)$$

$$h(B, A) = \max_{b \in B} \{\min_{a \in A} \{d(b, a)\}\} \quad (4)$$

Onde $A = \{a_1, a_2, \dots, a_m\}$ e $B = \{b_1, b_2, \dots, b_n\}$ são dois conjuntos com número finito de pontos e d é uma distância entre dois pontos, como por exemplo, a distância euclidiana:

$$d(a, b) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2} \quad (5)$$

Onde a e b são pontos n -dimensionais, a_i e b_i são a i -ésima coordenada de cada ponto.

Figura 5 – Representação gráfica da distância de Hausdorff entre dois conjuntos de pontos A e B, cujo resultado $H(A,B)$ será o máximo entre $h(A,B)$ e $h(B,A)$ (adaptado de <https://www.groundai.com/project/reducing-the-hausdorff-distance-in-medical-image-segmentation-with-convolutional-neural-networks/1>).

A distância de Hausdorff é trivialmente computável em tempo polinomial e possui algumas propriedades bastante atraentes. Infelizmente, não é muito adequada para algumas aplicações por não levar em consideração a estrutura geral dos pontos no conjunto e ser sensível a pontos extremos, conforme exemplificado graficamente na Figura 6. (EITER, MANNILA, 1997; CONCI, KUBRUSLY, 2017)

Figura 6 - Os conjuntos $\{a\}$ e $\{a, b, c, d, e\}$ têm a mesma distância de Hausdorff até o conjunto $\{f\}$, evidenciando que a métrica não leva em consideração a estrutura geral dos pontos no conjunto e é sensível a pontos extremos. (EITER, MANNILA, 1997)

Outras distâncias comumente utilizadas são a medida de distância mínima (d_{md}), a distância sobrejetora (d_s) e a distância sobrejetora justa (d_{fs}). Intuitivamente, essas medidas calculam a distância percorrida quando cada ponto de um conjunto é mapeado para um ponto do outro conjunto sob algumas restrições. Na d_{md} , cada ponto de um conjunto é mapeado para o ponto do outro conjunto que está mais próximo a ele. Para d_s , consideram-se todas as sobrejeções de um conjunto para o outro e

calcula-se o comprimento dos elementos na sobrejeção. Para d_{fs} , requer-se adicionalmente que a sobrejeção deve ser justa no sentido de que distribui os pontos o mais uniformemente possível. Estas medidas atuam localmente, uma vez que consideram as distâncias entre cada ponto dos conjuntos. (EITER, MANNILA, 1997)

Considerando que o objetivo deste trabalho é comparar um conjunto de pontos bidimensionais estimado com um conjunto de pontos bidimensionais de referência em relação à sua disposição no espaço, uma medida que atua globalmente é mais representativa.

Eiter e Mannila, 1997 propõem a distância link (d_l), uma medida que atua globalmente no conjunto, uma vez que visa minimizar o valor da distância total em vez do valor da distância de cada ponto. Dados dois conjuntos $S_1, S_2 \subseteq B$, um link entre S_1 e S_2 é uma relação¹ $R \subseteq S_1 \times S_2$ satisfazendo:

- i. Para todo $e_1 \in S_1$ existe $e_2 \in S_2$ tal que $(e_1, e_2) \in R$, e
- ii. Para todo $e_2 \in S_2$ existe $e_1 \in S_1$ tal que $(e_1, e_2) \in R$.

A mínima distância link d_l entre os conjuntos S_1 e S_2 é definida pela Equação 6:

$$d_l(S_1, S_2) = \min_R \sum_{(e_1, e_2) \in R} d(e_1, e_2) \quad (6)$$

Onde d é uma distância entre dois pontos, como por exemplo, a distância euclidiana (Equação 5) e o mínimo é obtido dentre todas as relações R tal que R é um link entre S_1 e S_2 .

A relação que minimiza a distância entre os pontos dos conjuntos é aquela em que cada elemento de S_1 está pareado com o elemento de S_2 para o qual apresenta a menor distância dentre todos os pares possíveis com os demais elementos de S_2 .

Isso equivale a, para cada elemento em S_1 , ordenar todos os pares possíveis com os elementos de S_2 e selecionar a mínima distância entre os pontos dentre todos os pares. O mesmo é realizado para cada elemento de S_2 . Então estas mínimas distâncias são somadas. Um exemplo gráfico é apresentado na Figura 7.

¹ Uma relação entre dois conjuntos é uma coleção de pares ordenados contendo um elemento de cada conjunto.

Figura 7 - Exemplo gráfico do cálculo da distância link entre os conjuntos $S1 = \{p1, p2, p3\}$ e $S2 = \{q1, q2, q3\}$: $dl(S1, S2) = d(p1, q3) + d(p2, q1) + d(p3, q2) + d(q1, p2) + d(q2, p3) + d(q3, p1)$.

Como os conjuntos de pontos a serem comparados podem apresentar números de pontos diferentes, propõem-se normalizar a distância link (Equação 6), obtendo-se a distância link normalizada (d_{ln}) conforme Equação 7:

$$d_{ln}(S_1, S_2) = \frac{1}{N} d_l(S_1, S_2) \quad (7)$$

Onde N é o número de pares de pontos.

5. MATERIAIS

Duas séries de imagens de tomografia computadorizada de crânio no formato DICOM (Tabela I) foram obtidas no site *Patient Contributed Image Repository* (PCIR, 2019), no qual pacientes contribuem diretamente com suas próprias imagens médicas para reutilização em pesquisas, desenvolvimento de software e educação.

Oito séries de imagens de tomografia computadorizada de crânio no formato DICOM (Tabela I) foram obtidas no banco de dados público *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) (CLARK, 2013) na coleção HNSCC-3DCT-RT, na qual foram acompanhados casos de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, que atinge as mucosas do paciente (BREJARANO, 2018).

Previamente à disponibilização para domínio público todas as imagens no formato DICOM de ambos os bancos de dados foram desidentificadas e anonimizadas.

As séries de imagens foram inspecionadas de forma a confirmar que o tecido ósseo se apresenta íntegro, com base na premissa de que o osso do crânio estava saudável na ocasião do exame.

Tabela I – Dados das séries de imagens de tomografia computadorizada de crânio obtidos do DICOM *header* de cada série. Informações preenchidas por “-” estão ausentes.

Identificação do paciente neste trabalho	Banco de dados	Identificação do paciente no banco de dados	Sexo	Idade (anos)	Nº de imagens	Tamanho da imagem (pixels)	Espaçamento entre pixels em x/y (mm)	Espessura da fatia (mm)
P1	PCIR	77654033	-	42	188	512 x 512	0,488/0,488	1,250
P2	PCIR	54879843	Masculino	25	226	512 x 512	0,488/0,488	0,625
P3	TCIA	HN_P001	Masculino	-	198	512 x 512	0,976/0,976	2,000
P4	TCIA	HN_P003	Masculino	-	174	512 x 512	0,976/0,976	2,000
P5	TCIA	HN_P004	Masculino	-	107	512 x 512	0,976/0,976	2,000
P6	TCIA	HN_P010	Feminino	-	194	512 x 512	0,976/0,976	2,000
P7	TCIA	HN_P019	Feminino	-	179	512 x 512	0,976/0,976	2,000
P8	TCIA	HN_P022	Feminino	-	181	512 x 512	1,269/1,269	2,000
P9	TCIA	HN_P033	Feminino	-	221	512 x 512	1,269/1,269	2,000
P10	TCIA	HN_P034	Feminino	-	206	512 x 512	1,269/1,269	2,000

A metodologia é composta por scripts em Python (versão 2.7.13, pacote Anaconda 4.4.0), que foram desenvolvidos na IDE (do inglês, *Integrated Development Environment*) *PyCharm Community Edition* 2017.1 (JetBrains, República Tcheca).

Nas séries de imagens dos pacientes P3 a P10 foi necessário renumerar as DICOM tags *ImageNumber* e *InstanceNumber* de forma a reorganizar as imagens no sentido caudocranial.

O script *open.py* foi escrito com a colaboração de Daniel Popp Coelho e realiza o carregamento das imagens DICOM e a organização das informações de intensidade e as DICOM tags de cada imagem em um *array*. O script *main.py*, de desenvolvimento próprio, realiza as etapas subsequentes da metodologia utilizando-se das bibliotecas

numpy, *skimage*, *scipy.spatial*, *copy*, *pickle*. A biblioteca *stats* foi utilizada para realização dos testes estatísticos.

O trabalho foi desenvolvido em um notebook *Lenovo IdeaPad U430* com processador *Intel Core i5-4200U* CPU 1.60 GHz, 8 GB de memória RAM, sistema operacional *Windows 10 Enterprise* de 64 bits.

6. METODOLOGIA

6.1 Extração de informação das imagens DICOM

Para cada paciente listado na Tabela I são selecionadas as imagens de TC acima da região das órbitas e abaixo do ápice do crânio. As séries têm espaçamentos entre imagens subsequentes diferentes e os crânios apresentam variações anatômicas, portanto o número de imagens selecionadas para cada paciente também difere.

A metodologia se inicia com o carregamento das imagens organizadas na sequência anatômica no sentido caudocranial de acordo com os valores para a DICOM tag *InstanceNumber*. Os valores de intensidade de cada pixel em cada imagem são alocados em um *array* multidimensional. A unidade dos valores de intensidade é a Unidade de Hounsfield (HU).

A identificação dos pontos que delimitam a estrutura óssea do paciente (a partir daqui denominados contornos ósseos) é realizada em cada imagem pela função *measure.find_contours* [SCIKIT-IMAGE DOCUMENTATION, 2018], que implementa o algoritmo *marching squares*. O valor do limiar utilizado para todos os pacientes é 200 HU, valor típico do cálcio na escala de Hounsfield.

Cada contorno ósseo é definido como uma lista de pontos bidimensionais (x, y) no espaço de coordenadas da imagem, em pixels.

Os contornos ósseos de interesse são definidos como aqueles cuja distância euclidiana entre centro do contorno ósseo (definido pela média aritmética entre os pontos) e centro da imagem seja de no máximo 10% da menor dimensão da imagem.

Este critério se baseia no fato de o contorno do osso craniano ser aproximadamente centrado na imagem.

Em imagens de tomografia de um crânio saudável são esperados dois contornos ósseos de interesse: um contorno externo e um contorno interno aproximadamente concêntricos, sendo o contorno externo maior do que o interno. Os contornos são estruturados em um *array* multidimensional e associados ao número da respectiva imagem.

A metodologia é executada apenas para os contornos ósseos externos. Estes contornos são denominados contornos de referência daqui em diante. O mesmo procedimento pode ser repetido para o contorno interno impondo restrições de espessura, mas não é o escopo deste trabalho.

As DICOM *tags* *ImageOrientationPatient* (IOP), *ImagePositionPatient* (IPP), *PixelSpacing* (PS) de cada imagem são estruturadas em um *array* multidimensional para utilização na conversão dos pontos do espaço de coordenadas da imagem (em pixels) para o sistema de coordenadas do paciente (em milímetros) de acordo com a Equação 8:

$$(x_p, y_p, z_p) = IPP_{xyz} + IOP_{012} \cdot x_{im} \cdot PS_1 + IOP_{345} \cdot y_{im} \cdot PS_0 \quad (8)$$

Onde x_p, y_p, z_p são as coordenadas do ponto no sistema de coordenadas do paciente; x_{im}, y_{im} são as coordenadas do ponto no sistema de coordenadas da imagem.

Vale ressaltar que as coordenadas dos contornos ósseos inicialmente obtidos estão alinhadas ao sistema de coordenadas do paciente (Figura 8a).

Figura 8 – Em (a), o sistema de coordenadas do paciente é representado por (O_t, X_t, Y_t, Z_t) . A origem O_t está localizada na mesa e é arbitrariamente definida para cada sistema (adaptado de http://dicom.nema.org/medical/Dicom/2014a/output/chtml/part17/chapter_FFF.html). Em (b), em uma representação dos pontos do contorno ósseo do crânio, o sistema de coordenadas foi redefinido e o plano sagital (representado pela linha laranja) está agora paralelo ao eixo x .

No entanto é mais conveniente redefinir o sistema de coordenadas de forma que o plano sagital seja paralelo ao eixo x (Figura 8b) e os pontos do contorno de cada hemisfério do crânio possam ser tratados posteriormente como função da coordenada x.

6.2 Geração dos fantasmas

Para cada paciente, é definido um ponto na imagem central da série (x, y, número da imagem) aproximadamente centrado no hemisfério esquerdo do crânio para P1 e P2 e no hemisfério direito para P3 a P10. Este ponto é definido como o centro (x_c, y_c, z_c) de um elipsoide com parâmetros a, b e c referentes, respectivamente, aos diâmetros em x, y e z da elipsoide (Equação 9). São utilizados elipsoides com parâmetros (18, 24, 12), (27, 36, 18) e (36, 48, 24) para simular defeitos ósseos (ou falhas ósseas) de tamanhos pequeno (P), médio (M) e grande (G), respectivamente.

$$\frac{(x - x_c)^2}{a^2} + \frac{(y - y_c)^2}{b^2} + \frac{(z - z_c)^2}{c^2} = 1 \quad (9)$$

Cada ponto pertencente ao contorno ósseo de cada imagem é convertido para o sistema de coordenadas do paciente e verifica-se se este se encontra interno ao volume do elipsoide. Se sim, é excluído. Uma representação gráfica desta operação é apresentada na Figura 9.

Figura 9 - Representação da criação de um fantoma: os pontos do contorno ósseo (em azul) internos ao volume da elipsoide (em amarelo) são excluídos dos contornos, simulando uma falha óssea.

Com a sucessiva exclusão dos pontos internos ao volume do elipsoide em cada contorno, cria-se a falha óssea no crânio do paciente, obtendo-se o fantoma correspondente ao paciente e ao tamanho da falha (P1 P, P1 M, P1 G, P2 P, e assim

sucessivamente). Dessa forma, são produzidos três fantasmas para cada paciente, totalizando trinta fantasmas.

6.3 Espelhamento dos pontos do contorno ósseo

Para se utilizar a informação do hemisfério contralateral morfologicamente saudável, é necessário alinhá-la com a região da falha óssea. Considerando-se que o crânio é aproximadamente simétrico e que em geral durante o exame de tomografia a cabeça do paciente é posicionada em apoios que impedem sua rotação, é realizada uma operação de espelhamento no plano sagital.

Primeiramente é necessária a definição de um eixo de simetria. Este eixo é definido para cada imagem por um vetor horizontal e um ponto de referência (x_{ref} , y_{ref}) (Figura 10) calculado como a média entre o valor máximo e mínimo das coordenadas x e y , respectivamente, dentre todos os pontos do contorno de referência.

Figura 10 – Representação do ponto de referência (círculo vermelho) calculado a partir do contorno de referência (pontilhado azul), originando o eixo de simetria (linha laranja).

A operação de espelhamento é então realizada nos contornos dos fantasmas (Figura 11). O processo de espelhamento é realizado primeiramente com relação ao eixo x , invertendo-se o sinal da coordenada y de cada ponto do contorno do fantoma. Em seguida ocorre translação dos pontos no eixo y através da adição do dobro de y_{ref} à coordenada y de cada ponto do contorno do fantoma. O contorno ósseo resultante desta etapa é denominado contorno espelhado.

Figura 11 – Representação da operação de espelhamento do contorno do fantoma (pontilhado verde) a partir do eixo de simetria (linha laranja).

6.4 Determinação dos pontos no hemisfério de interesse

Dado que as falhas ósseas simuladas no presente trabalho são laterais, opta-se por se determinar o hemisfério que contém a falha óssea para se processar apenas os pontos dos contornos que estejam no hemisfério de interesse. Esta medida colabora para a eficiência computacional da metodologia e também para a posterior visualização dos resultados obtidos.

Os pontos do contorno de referência, do contorno do fantoma e do contorno espelhado cuja coordenada y é maior que y_{ref} para P1 e P2 e menor que y_{ref} para P3 a P10 são selecionados para cada imagem.

6.5 Determinação da região de avaliação

Esta região é determinada a partir da organização dos pontos do contorno do fantoma pela coordenada x em ordem crescente. Em seguida é encontrado o maior intervalo entre as coordenadas x de pontos subsequentes. Os pontos cujas coordenadas x são estes dois valores são estabelecidos como os pontos inicial (x_{ini} , y_{ini}) e final (x_{end} , y_{end}) da falha óssea (círculos roxos na Figura 12).

É necessário que o contorno estimado tenha sobreposição coincidente com a borda da falha óssea (simulando a região de apoio de uma prótese), por isso são adicionados 10 mm de cada lado a partir do fim da região da falha óssea. O ponto inicial da região de avaliação (x_{ini_eval} , y_{ini_eval}) é estabelecido como o ponto com

coordenada x menor que x_{ini} e mais próximo de (x_{ini}, y_{ini}) com distância euclidiana maior ou igual a 10 mm. O ponto final da região de avaliação $(x_{end_eval}, y_{end_eval})$ é estabelecido como o ponto com coordenada x maior que x_{end} e mais próximo de (x_{end}, y_{end}) com distância euclidiana maior ou igual a 10 mm. Os pontos inicial e final da região de avaliação são representados pelos círculos azuis na Figura 12.

A restrição desta região visa colaborar para que o contorno estimado tenha melhor ajuste à região da falha óssea.

Figura 12 – Representação dos pontos inicial e final da região da falha óssea (círculos roxos) e dos pontos inicial e final da região de avaliação (círculos azuis) no hemisfério de interesse do contorno do fantoma (pontilhado verde), definido a partir do eixo de simetria (linha laranja).

6.6 Cálculo do contorno estimado

O contorno estimado é resultante da avaliação de um polinômio obtido por regressão polinomial. A solução proposta para o problema se baseia na regressão polinomial de quarta ordem porque entende-se que o método é de implementação simples, eficiente computacionalmente e é eficaz na reconstrução da estrutura óssea devido à forma característica do contorno do osso do crânio, tipicamente elipsoide.

Os coeficientes do polinômio são obtidos pela função *numpy.polyfit* [SCIPY DOCUMENTATION, 2019a], que executa uma regressão polinomial do tipo mínimos quadrados de quarta ordem a partir de pontos de entrada.

O polinômio é avaliado conforme região de avaliação estabelecida na seção 6.5 utilizando-se a função *numpy.polyval* [SCIPY DOCUMENTATION, 2019b] com resolução no eixo x de 0,4 mm. Este valor foi determinado empiricamente para compatibilizar a resolução do contorno estimado com a resolução no eixo x do contorno de referência, que é de aproximadamente 0,5 mm.

Os testes A, B, C e D são realizados com o objetivo de se obter diferentes contornos estimados a partir de diferentes conjuntos de pontos de entrada no cálculo da regressão polinomial. Os pontos do contorno do fantoma e do contorno espelhado utilizados nos testes são selecionados conforme a região de avaliação estabelecida conforme seção 6.5:

- Teste A: contorno estimado obtido a partir dos pontos do contorno do fantoma (ou seja, apenas as bordas da falha óssea);
- Teste B: contorno estimado obtido a partir dos pontos do contorno do fantoma e dos pontos do contorno espelhado;
- Teste C: contorno estimado obtido a partir dos pontos do contorno do fantoma com multiplicidade dois e dos pontos do contorno espelhado;
- Teste D: contorno estimado obtido a partir dos pontos do contorno espelhado com multiplicidade dois e dos pontos do contorno do fantoma.

O uso do mesmo conjunto de pontos duas vezes (com multiplicidade dois) visa influenciar mais fortemente a curvatura do contorno estimado pelo cálculo da regressão polinomial.

A Figura 13 exemplifica graficamente um contorno estimado (pontilhado vermelho) resultante da avaliação do polinômio obtido pela regressão polinomial a partir do contorno do fantoma (pontilhado verde com falha óssea) e do contorno espelhado (pontilhado verde contínuo) como pontos de entrada.

Figura 13 – Representação o contorno estimado (pontilhado vermelho) resultante da regressão polinomial a partir do contorno do fantoma (pontilhado verde com falha óssea) e contorno espelhado (pontilhado verde contínuo) como pontos de entrada.

Os testes A, B, C e D são realizados para cada contorno ósseo que compreende a falha óssea no fantoma. O critério de identificação do contorno com falha óssea é a distância entre x_{ini} e x_{end} maior que 2 mm. Distâncias menores indicam

que os pontos são vizinhos, não havendo espaçamento e, portanto, falha óssea entre eles.

A distância link normalizada e a distância de Hausdorff são calculadas entre o contorno estimado e o contorno de referência para cada contorno que compreende a falha óssea no fantoma. Os pontos do contorno estimado e do contorno de referência utilizados nestes cálculos são selecionados conforme a região de avaliação estabelecida conforme seção 6.5.

As médias e desvios padrão da distância link normalizada e da distância de Hausdorff são então calculadas para cada fantoma.

7. RESULTADOS

O número de imagens de tomografia computadorizada selecionadas para cada paciente no contexto da seção 6.1 é apresentado na Tabela II. No Apêndice A são apresentadas as reconstruções tridimensionais a partir destas imagens.

Tabela II – Número de imagens de tomografia computadorizada selecionadas para cada paciente.

Paciente	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Número de imagens selecionadas	63	121	31	32	32	26	33	28	26	27

A Figura 14 apresenta exemplos de fantasmas, demonstrando a variedade de tamanho das falhas ósseas e das características das séries devido ao diferente número de imagens e diferente espaçamento entre imagens. Na Figura 15 observa-se em detalhe a sobreposição de contornos do fantoma e respectivo contorno espelhado em diferentes regiões do crânio para cinco fantasmas.

Figura 14 – Exemplos de fantasmas: (a) P1 com falha óssea pequena, (b) P2 com falha óssea média, (c) P3 com falha óssea grande, (d) P5 com falha óssea pequena, (e) P7 com falha óssea pequena, (f) P6 com falha óssea média.

Figura 15 – Em (a), imagens 13, 33 e 53 de P1 com falha óssea grande. Em (b), imagens 10, 20, 30 de P3 com falha óssea média. Em (c), imagens de 12, 17 e 23 de P6 com falha óssea pequena. Em (d), imagens 7, 17 e 25 de P7 com falha óssea grande. Em (e), imagens 7, 14 e 24 de P9 com falha óssea média. Pontos do contorno do fantoma em azul, pontos do contorno espelhado em verde, ponto de referência representado pelo x magenta e eixo de simetria do contorno representado pela linha pontilhada vermelha.

A Figura 16 exemplifica os resultados da execução da metodologia de determinação da região de avaliação do polinômio detalhada na seção 6.5.

A Figura 17 exemplifica os conjuntos de pontos utilizados (contorno do fantoma, contorno espelhado) e respectivo resultado (contorno estimado) dos testes A, B, C e D para a décima imagem do fantoma P1 com falha óssea pequena (P1 P). Nos Apêndices B, C, D e E são apresentados os resultados dos testes A, B, C e D, respectivamente, para todos os contornos com falha óssea de P6 com falha óssea grande (P6 G).

O número de contornos com falha óssea contido em cada fantoma (conforme critério de seleção na seção 6.6) é apresentado na Tabela III.

Tabela III – Número de contornos com falha óssea para cada fantoma.

Tamanho da falha óssea	Número de contornos com falha óssea									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
P	19	38	7	6	10	11	11	6	5	9
M	29	57	15	14	16	17	17	14	13	15
G	38	77	21	21	22	23	23	21	20	21

A Tabela IV apresenta média com respectivo desvio padrão (ambos em milímetros) da distância link normalizada calculada entre o contorno de referência e o contorno estimado na região de avaliação considerando todos os contornos que compreendem a falha óssea de cada fantoma em cada teste. A Figura 18 exhibe os resultados da Tabela IV organizados por fantoma por tamanho de falha óssea em ordem crescente, seguidos por grupo de fantasmas por tamanho de falha óssea em ordem crescente e como um todo (todos os trinta fantasmas).

A Tabela V apresenta média com respectivo desvio padrão (ambos em milímetros) da distância de Hausdorff calculada entre o contorno de referência e o contorno estimado na região de avaliação considerando todos os contornos que compreendem a falha óssea de cada fantoma em cada teste. A Figura 19 exhibe os resultados da Tabela V organizados por fantoma por tamanho de falha óssea em ordem crescente, seguidos por grupo de fantasmas por tamanho de falha óssea em ordem crescente e como um todo (todos os trinta fantasmas).

O tempo de execução total do programa, incluindo todos os testes para todos os fantasmas, foi de 663,59 segundos.

Figura 16 – Imagem 30 do fantoma de P1 com falha óssea pequena. Pontos do contorno do fantoma em azul, ponto inicial da falha óssea representado pelo x magenta, ponto final da falha óssea representado pelo x vermelho, ponto inicial da região de avaliação representado pelo x magenta, ponto final da falha óssea representado pelo x vermelho, ponto inicial da região de avaliação representado pelo x azul, ponto final da região de avaliação representado pelo x verde.

Figura 17 – Testes A (a), B (b), C (c) e D (d) para a região de avaliação da décima imagem de P1 com falha óssea pequena: na imagem à esquerda são apresentados pontos do contorno de referência em azul, os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno estimado em vermelho; na imagem à direita são apresentados os pontos do contorno do fantoma em azul e os pontos do contorno estimado em vermelho.

Tabela IV – Resultados dos testes A, B, C e D para os trinta fantasmas: média e desvio padrão (em milímetros) da distância link normalizada entre o contorno de referência e contorno estimado na região de avaliação considerando todos os contornos que compreendem a falha óssea de cada fantoma.

Fantoma	Tamanho da falha óssea	Teste			
		A	B	C	D
P1	P	0,247 ± 0,074	0,530 ± 0,141	0,456 ± 0,131	0,597 ± 0,151
	M	0,620 ± 0,513	0,708 ± 0,176	0,616 ± 0,170	0,788 ± 0,182
	G	0,830 ± 0,498	0,868 ± 0,215	0,779 ± 0,204	0,946 ± 0,226
P2	P	0,150 ± 0,020	0,198 ± 0,037	0,173 ± 0,025	0,221 ± 0,048
	M	0,280 ± 0,171	0,281 ± 0,058	0,242 ± 0,047	0,316 ± 0,066
	G	0,646 ± 0,450	0,368 ± 0,071	0,324 ± 0,065	0,407 ± 0,076
P3	P	0,218 ± 0,009	0,475 ± 0,059	0,417 ± 0,062	0,531 ± 0,055
	M	0,351 ± 0,167	0,505 ± 0,078	0,456 ± 0,079	0,550 ± 0,077
	G	0,620 ± 0,420	0,560 ± 0,102	0,509 ± 0,092	0,605 ± 0,111
P4	P	0,234 ± 0,024	0,920 ± 0,201	0,776 ± 0,181	1,055 ± 0,219
	M	0,345 ± 0,106	1,098 ± 0,280	0,960 ± 0,275	1,224 ± 0,284
	G	0,880 ± 0,806	1,220 ± 0,315	1,092 ± 0,313	1,334 ± 0,317
P5	P	0,426 ± 0,181	0,309 ± 0,059	0,292 ± 0,056	0,329 ± 0,063
	M	0,541 ± 0,271	0,360 ± 0,058	0,343 ± 0,053	0,378 ± 0,066
	G	0,636 ± 0,318	0,399 ± 0,058	0,373 ± 0,055	0,425 ± 0,063
P6	P	0,283 ± 0,062	0,254 ± 0,029	0,247 ± 0,026	0,262 ± 0,032
	M	0,522 ± 0,206	0,321 ± 0,057	0,292 ± 0,044	0,352 ± 0,070
	G	0,858 ± 0,706	0,421 ± 0,115	0,376 ± 0,097	0,464 ± 0,132
P7	P	0,419 ± 0,196	0,516 ± 0,096	0,477 ± 0,087	0,556 ± 0,105
	M	0,436 ± 0,177	0,521 ± 0,111	0,491 ± 0,102	0,549 ± 0,120
	G	0,630 ± 0,382	0,554 ± 0,109	0,523 ± 0,105	0,584 ± 0,113
P8	P	0,308 ± 0,032	0,539 ± 0,103	0,475 ± 0,081	0,602 ± 0,125
	M	0,530 ± 0,179	0,700 ± 0,153	0,636 ± 0,138	0,760 ± 0,167
	G	0,601 ± 0,262	1,110 ± 1,147	1,012 ± 1,004	1,217 ± 1,330
P9	P	0,304 ± 0,027	1,025 ± 0,084	0,820 ± 0,093	1,212 ± 0,070
	M	0,473 ± 0,175	1,341 ± 0,218	1,156 ± 0,206	1,513 ± 0,227
	G	0,844 ± 0,619	1,569 ± 0,311	1,371 ± 0,297	1,743 ± 0,319
P10	P	0,316 ± 0,036	1,369 ± 0,212	1,189 ± 0,232	1,540 ± 0,197
	M	0,484 ± 0,133	1,393 ± 0,245	1,281 ± 0,240	1,498 ± 0,247
	G	0,731 ± 0,550	1,320 ± 0,324	1,228 ± 0,318	1,405 ± 0,328
Todos	P	0,258 ± 0,129	0,481 ± 0,351	0,421 ± 0,301	0,538 ± 0,400
	M	0,434 ± 0,282	0,617 ± 0,400	0,505 ± 0,360	0,678 ± 0,438
	G	0,717 ± 0,521	0,740 ± 0,538	0,667 ± 0,483	0,806 ± 0,597
Todos	Todas	0,531 ± 0,437	0,647 ± 0,472	0,579 ± 0,423	0,710 ± 0,523

Figura 18 – Distância link normalizada média para cada fantoma, em milímetros.

Tabela V – Resultados dos testes A, B, C e D para os trinta fantasmas: média e desvio padrão (em milímetros) da distância de Hausdorff entre o contorno de referência e contorno estimado na região de avaliação considerando todos os contornos que compreendem a falha óssea de cada fantoma.

Fantoma	Tamanho da falha óssea	Teste			
		A	B	C	D
P1	P	0,640 ± 0,214	1,153 ± 0,226	0,947 ± 0,221	1,424 ± 0,293
	M	1,483 ± 1,208	1,584 ± 0,266	1,308 ± 0,261	1,947 ± 0,393
	G	2,038 ± 1,196	2,171 ± 0,379	1,960 ± 0,372	2,482 ± 0,455
P2	P	0,333 ± 0,054	0,397 ± 0,073	0,356 ± 0,056	0,447 ± 0,092
	M	0,646 ± 0,425	0,564 ± 0,069	0,467 ± 0,064	0,706 ± 0,105
	G	1,501 ± 1,019	0,803 ± 0,171	0,706 ± 0,138	0,935 ± 0,209
P3	P	0,509 ± 0,015	0,817 ± 0,072	0,737 ± 0,087	0,918 ± 0,080
	M	0,835 ± 0,397	0,947 ± 0,179	0,880 ± 0,177	1,020 ± 0,158
	G	1,350 ± 0,858	1,051 ± 0,173	0,989 ± 0,183	1,184 ± 0,219
P4	P	0,524 ± 0,041	1,530 ± 0,309	1,318 ± 0,307	1,934 ± 0,373
	M	0,768 ± 0,225	2,073 ± 0,598	1,802 ± 0,578	2,354 ± 0,624
	G	1,956 ± 1,817	2,504 ± 0,850	2,282 ± 0,829	2,791 ± 0,863
P5	P	1,085 ± 0,476	0,692 ± 0,138	0,650 ± 0,153	0,778 ± 0,173
	M	1,393 ± 0,635	0,880 ± 0,177	0,822 ± 0,166	0,939 ± 0,212
	G	1,539 ± 0,699	1,067 ± 0,243	1,026 ± 0,240	1,139 ± 0,238
P6	P	0,633 ± 0,136	0,559 ± 0,045	0,546 ± 0,040	0,586 ± 0,060
	M	1,159 ± 0,447	0,828 ± 0,113	0,696 ± 0,057	1,006 ± 0,198
	G	1,875 ± 1,539	1,133 ± 0,238	0,978 ± 0,201	1,285 ± 0,278
P7	P	0,947 ± 0,454	0,932 ± 0,165	0,897 ± 0,181	1,002 ± 0,184
	M	0,960 ± 0,366	1,018 ± 0,225	0,975 ± 0,197	1,118 ± 0,270
	G	1,446 ± 0,825	1,131 ± 0,262	1,114 ± 0,263	1,266 ± 0,295
P8	P	0,713 ± 0,093	0,993 ± 0,131	0,890 ± 0,094	1,144 ± 0,213
	M	1,258 ± 0,450	1,477 ± 0,343	1,313 ± 0,291	1,637 ± 0,353
	G	1,458 ± 0,700	2,284 ± 2,063	2,151 ± 1,831	2,405 ± 2,333
P9	P	0,707 ± 0,087	1,646 ± 0,146	1,346 ± 0,167	2,078 ± 0,180
	M	1,024 ± 0,371	2,429 ± 0,474	2,096 ± 0,421	2,770 ± 0,503
	G	1,897 ± 1,403	2,934 ± 0,744	2,625 ± 0,680	3,204 ± 0,783
P10	P	0,702 ± 0,054	2,049 ± 0,323	1,998 ± 0,390	2,158 ± 0,271
	M	1,137 ± 0,350	2,425 ± 0,431	2,323 ± 0,423	2,523 ± 0,443
	G	1,681 ± 1,237	2,511 ± 0,672	2,444 ± 0,659	2,579 ± 0,657
Todos	P	0,605 ± 0,321	0,884 ± 0,521	0,795 ± 0,487	1,016 ± 0,609
	M	1,011 ± 0,671	1,234 ± 0,706	1,087 ± 0,647	1,415 ± 0,774
	G	1,661 ± 1,177	1,582 ± 1,025	1,454 ± 0,945	1,750 ± 1,110
Todos	Todas	1,233 ± 0,999	1,326 ± 0,885	1,200 ± 0,820	1,492 ± 0,964

Figura 19 – Distância de Hausdorff média para cada fantoma, em milímetros.

8. DISCUSSÃO

Nota-se boa sobreposição visual do contorno espelhado sobre o contorno do fantoma em diferentes regiões do crânio (Figura 15), tanto nas regiões que apresentam contornos ósseos mais elipsoides (presentes na região mais caudal, logo acima das órbitas) quanto nas regiões que apresentam contornos ósseos mais circulares (presentes na região mais cranial, próxima ao ápice do crânio). Verifica-se que os crânios não apresentam rotação devido ao alinhamento das órbitas, perpendiculares ao eixo de simetria do contorno. Isto foi observado em todos os fantasmas gerados apesar das diferenças anatômicas entre eles, indicando um posicionamento conveniente dos pontos para os testes.

As imagens dos contornos estimados obtidos nos testes (exemplos na Figura 17 e nos Apêndices B, C, D e E) indicam que o polinômio gerado pela regressão completa a falha óssea satisfatoriamente em relação à forma desejada. Isto foi observado em todos os fantasmas.

A distância link normalizada (d_{ln}) média variou de 0,150 mm (fantoma de P2, falha P no teste A) a 1,743 mm (fantoma de P9, falha G no teste D). A distância de Hausdorff (H) média variou de 0,333 mm (fantoma de P2, falha P no teste A) a 3,204 mm (fantoma de P9, falha G no teste D). Era esperado que H apresentasse valores maiores que d_{ln} devido à sua forma de cálculo, que busca a máxima dentre as mínimas distâncias entre os conjuntos de pontos (conforme Equação 2).

Considerando-se que as regiões de avaliação apresentam no mínimo 22 mm de extensão (região da falha, cujo critério de identificação é ser maior que 2 mm conforme seção 6.6, mais aproximadamente 10 mm em cada extremidade) as distâncias encontradas são uma ordem de grandeza menor e, portanto, aceitáveis no contexto proposto.

A d_{ln} média e a H média, bem como os respectivos desvios-padrão, variam consideravelmente entre fantasmas e entre tamanhos de falha óssea produzidos a partir de um mesmo paciente potencialmente devido às variações anatômicas entre pacientes e no próprio paciente (crânio assimétrico).

A d_{ln} média e a H média aumentam conforme aumenta o tamanho da falha, o que é esperado, porque a curvatura do contorno se torna mais acentuada e

potencialmente mais complexa, não necessariamente sendo correspondente à curvatura característica resultante da regressão polinomial de quarta ordem. Nestes casos as distâncias são minimizadas pelo uso do contorno espelhado, que provê essa informação de curvatura.

Este fato é demonstrado pelo aumento do erro referente ao teste A (uso somente da informação das bordas da falha óssea para calcular o contorno estimado) em relação aos demais testes à medida que aumenta a falha óssea. Em falhas P, em 8/10 dos fantasmas a d_{in} média no teste A é a menor dentre os testes. Em falhas M, isso ocorrem em 6/10 dos fantasmas. Em falhas G, em apenas 4/10 dos fantasmas este é o caso. Considerando a distância de Hausdorff média, as proporções são similares, respectivamente, 7/10, 6/10 e 4/10.

Considerando-se apenas os testes B, C e D, nos quais a informação do contorno ósseo é utilizada para se obter o contorno estimado, a d_{in} média no teste C é a menor em todos pacientes com falha P, M ou G, seguida pela média no teste B. O mesmo ocorre para a distância de Hausdorff média.

A partir destas observações é formulada a hipótese nula: não há diferença estatisticamente significativa entre a distância link normalizada/ distância Hausdorff obtidas para os possíveis pares de testes (A/B, A/C, A/D, B/C, B/D, C/D) considerando-se todos os fantasmas.

Para realizar o teste de hipótese são utilizadas as 616 distâncias calculadas entre contorno estimado e o contorno de referência para todos os fantasmas (soma do número de contornos com falha óssea apresentados na Tabela III).

Para definir o teste de hipótese mais adequado, primeiramente foi verificado se os dados resultantes da diferença entre os pares de teste (teste A – teste B), (teste A – teste C), (teste A – teste D), (teste B – teste C), (teste B – teste D), (teste C – teste D), para ambas as medidas de similaridade apresentavam distribuições aproximadamente normais. A hipótese de normalidade dos dados foi avaliada através de gráficos Q-Q e testes de Shapiro-Wilk (FONSECA, MARTINS, 2011; LOWRY, 2021; WATKINS, 2021) com nível de significância de 5×10^{-2} e foi rejeitada para todos os pares para ambas as medidas de similaridade (Apêndice F).

Como os conjuntos de dados são pareados, usa-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Os resultados são apresentados na Tabela VI e na Tabela VII. Se o p-valor é inferior a 5×10^{-2} , a hipótese nula é rejeitada. (FONSECA, MARTINS, 2011; LOWRY, 2021; WATKINS, 2021)

Tabela VI – p-valores dos testes de Wilcoxon para os pares de testes A/B, A/C, A/D, B/C, B/D, C/D.

	Distância link normalizada	Distância de Hausdorff
Teste A / Teste B	$4,16 \times 10^{-9}$	$4,15 \times 10^{-4}$
Teste A / Teste C	$5,76 \times 10^{-4}$	$5,27 \times 10^{-1}$
Teste A / Teste D	$2,37 \times 10^{-15}$	$6,52 \times 10^{-12}$
Teste B / Teste C	0	0
Teste B / Teste D	0	0
Teste C / Teste D	0	0

Tabela VII – Estatísticas W dos testes de Wilcoxon para pares de testes A/B, A/C, A/D, B/C, B/D, C/D.

	Distância link normalizada	Distância de Hausdorff
Teste A / Teste B	69045,5	78608,5
Teste A / Teste C	78993,0	92225,5
Teste A / Teste D	59797,0	64670,0
Teste B / Teste C	23,0	3372,0
Teste B / Teste D	6,5	1292,5
Teste C / Teste D	16,0	1220,5

A hipótese nula foi rejeitada (indicando que há diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos testes) para todos os pares de testes considerando-se a distância link normalizada e para os pares de teste considerando-se a distância de Hausdorff exceto para o par A/C.

Portanto, levando-se em conta a distância de Hausdorff, decide-se em favor dos testes A e C, que tem menor erro (conforme Tabela V) em relação aos outros testes. Considerando agora a distância link normalizada, os testes A e C têm diferença

estatisticamente significativa e aplica-se o critério a seguir para decidir qual deles é o mais indicado.

Conforme pontuado anteriormente, para ambas as distâncias médias considerando-se todos os fantasmas, observa-se que as distâncias no teste A aumentam mais que nos demais testes à medida que a falha óssea aumenta, superando as distâncias médias no teste C para falhas ósseas grandes. O erro no teste A para falhas ósseas G é 177,9% maior que para falhas P considerando-se a distância link normalizada (contra um aumento médio de 54% nos demais testes). O erro no teste A para falhas ósseas G é 174,5% maior que para falhas P considerando-se a distância de Hausdorff (contra um aumento médio de 78% nos demais testes). Desse modo, indica-se o teste C como a abordagem mais adequada, pois apresenta menores erros para falhas ósseas grandes. Pacientes com esse tamanho de defeito ósseo são os que predominantemente necessitam de implantes para cranioplastia paciente-específicos, conforme citado na Introdução.

A comparação da forma dos contornos estimados observados nas Figuras 35 e 36 no Apêndice B (teste A para imagens 6 e 7 de P6 com falha óssea grande) com aqueles nas Figuras 81 e 82 no Apêndice D (teste C para imagens 6 e 7 de P6 com falha óssea grande) colabora para a conclusão de que a informação de curvatura que o contorno espelhado provê é importante para minimização do erro à medida que a falha óssea aumenta.

Combinando-se os resultados dos testes estatísticos, as observações a partir da distância link normalizada média e distância de Hausdorff média e a forma dos contornos estimados obtidos, conclui-se que o conjunto de pontos formado pelos pontos do contorno do fantoma com multiplicidade dois e os pontos do contorno espelhado (teste C) é aquele que reduz significativamente a distância entre o contorno estimado e o contorno de referência.

Por fim, os tópicos a seguir discorrem sobre os parâmetros ajustáveis utilizados e seus efeitos na generalização da metodologia:

- Limiar para determinar os pontos de interface entre o osso e os tecidos adjacentes na extração de informação das imagens DICOM: A escala de Hounsfield estabelece um padrão amplamente utilizado, o que pode ser observado no uso do mesmo valor de limiar para segmentação em exames de

dez pacientes realizados em diferentes equipamentos e pontos no tempo. No entanto, pode haver variação entre tomógrafos e a necessidade de alterar o valor para aplicação da metodologia em outros pacientes.

- Critério para definição de contorno de interesse (distância euclidiana entre centro do contorno ósseo e centro da imagem de no máximo 10% da menor dimensão da imagem): É uma prática comum ao se realizar exame de TC que a estrutura de interesse seja centralizada na imagem. Se eventualmente um crânio não estiver centrado na imagem, pode ser feito um pré-processamento, eliminando pixels externos ao crânio e sem informação relevante à metodologia para que os contornos ósseos de interesse sejam corretamente selecionados.
- Parâmetros dos elipsoides utilizados para gerar os fantasmas: Os parâmetros estabelecidos aplicaram-se para pacientes de ambos os sexos com diferentes anatomias, indicando coerência com as dimensões médias do crânio humano. No entanto, pode haver variação e a necessidade de alterar os parâmetros para aplicação da metodologia em outros grupos de pacientes.
- Definição do eixo de simetria do contorno no plano sagital: Esta definição baseia-se na forma característica do contorno do osso do crânio, tipicamente elipsoide, e aplicou-se para pacientes de ambos os sexos com diferentes anatomias, indicando boa generalização. Vale ressaltar que, em geral, durante o exame de tomografia, o crânio do paciente é posicionado em apoios que impedem sua rotação. No entanto, se o crânio estiver rotacionado ou se o *gantry tilt* for diferente de zero, seria necessário um pré-processamento nas imagens para corrigir a rotação. Se o crânio do paciente for significativamente assimétrico ou se houver pontos outliers nos contornos (decorrentes de anomalias ou deformidades), o cálculo de y_{ref} e/ou x_{ref} (conforme seção 6.3) pode ser afetado e o eixo de simetria não será adequadamente posicionado. Nesses últimos casos não seria recomendável aplicar a presente metodologia.
- Resolução no eixo x da região de avaliação: A resolução no eixo x dos pontos que constituem os contornos ósseos de referência é aproximadamente 2 pontos por mm, o que é decorrente da ferramenta utilizada para segmentação e, portanto, seria também observada em outros pacientes. O valor de 0,4 mm foi definido empiricamente a partir desta observação para tornar a resolução do contorno estimado compatível com a resolução do contorno de referência e gerou bons resultados.

9. CONCLUSÃO

No contexto de modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica, foram analisados os resultados de regressão polinomial com diferentes conjuntos de pontos bidimensionais de entrada (combinando-se pontos da região da falha óssea e pontos do hemisfério contralateral) para dez fantasmas, utilizando-se como medidas de similaridade entre contornos de referência e contornos estimados a distância link normalizada e a distância de Hausdorff. Observou-se que se obtém um contorno estimado mais próximo à estrutura de referência utilizando-se o conjunto de pontos formado pelo contorno do fantoma com multiplicidade dois e contorno espelhado como pontos de entrada para regressão polinomial de quarta ordem.

Um possível desdobramento deste trabalho seria expandir a metodologia para realização dos testes com uma regressão tridimensional para verificar se os resultados se mantêm. Na sequência, o conjunto de pontos mais bem sucedido poderia ser utilizado para teste e desenvolvimento da metodologia para incluir a obtenção de um modelo de prótese tridimensional.

A metodologia poderia ser então testada em falhas ósseas de pacientes reais. Neste estágio, deve-se incluir outra forma de estabelecer eixo de simetria, já que não haverá crânio de referência. Outras adaptações e desenvolvimentos podem incluir a identificação automática do contorno externo da estrutura óssea e da própria falha óssea nas imagens DICOM ou nos contornos, e o uso em séries com rotações e deformações, expandindo sua aplicabilidade. Estes atributos tornariam a metodologia uma ferramenta equiparável às soluções utilizadas atualmente, mas com melhor padronização e repetibilidade.

10. CONTRIBUIÇÕES DESTE TRABALHO

A análise realizada no presente trabalho não é abordada nos estudos de referência citados e pode contribuir para os resultados de metodologias semiautomáticas e automáticas que venham a ser desenvolvidas no contexto de modelagem de prótese craniana lateral paciente-específica.

Este trabalho foi apresentado no XXVII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica no dia 28 de outubro de 2020 na forma do artigo intitulado *"Regression Approach for Cranioplasty Modeling"*. O artigo foi publicado nos anais do congresso e também foi selecionado para publicação nos *Proceedings* da *International Federation for Medical and Biological Engineering* (IFMBE).

REFERÊNCIAS

- BREJARANO, T.; COUTO, M.D.O.; MIHAYLOV, I.B. Head-and-neck squamous cell carcinoma patients with CT taken during pre-treatment, mid-treatment, and post-treatment Dataset. 2018. The Cancer Imaging Archive. Disponível em: <<http://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2018.13upr2xf>>. Acesso em: 02 abr. 2019.
- CABRAJA, M. et al. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurgical Focus*, v. 26, n. 6, p. E10, jun. 2009.
- CHOI, S-S.; CHA S-H.; TAPPERT, C. A Survey of Binary Similarity and Distance Measures. *J. Syst. Cybern. Inf.*, v 8, 2009.
- CLARK, K. et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *Journal of Digital Imaging*, v. 26, n. 6, p. 1045-1057, dez. 2013.
- CONCI, A.; KUBRUSLY, C. Distances Between Sets — A Survey. *Advances in Mathematical Sciences and Applications*, v.26, p.1–18, 2017.
- EITER, T.; MANNILA, H. Distance Measures for Point Sets and Their Computation. *Acta Informatica*, v. 34, p.103–133, 1997.
- EUFINGER, H. et al. Reconstruction of craniofacial bone defects with individual alloplastic implants based on CAD/CAM-manipulated CT-data. *Journal of Cranio Maxillo-Facial Surgery*, v. 23, p. 175-181, 1995.
- FONSECA, J. S.; MARTINS, G. A. Curso de estatística. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011. P. 198-240.
- GELAUDE, F; SLOTEN J.V.; LAUWERS, B. Automated design and production of cranioplasty plates: outer surface methodology, accuracies and a direct comparison to manual techniques. *Computer-Aided Design & Applications*, v. 3, n. 1-4, p. 193-202, 2006.
- GEOMAGIC. How to - Cranial Implant Designs using Geomagic Sculpt. Youtube, 5 ago. 2015. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=4EO_BSRhfvq#t=177.201>. Acesso em: 23 dez. 2017.
- GERGONNE, J.D. The application of the method of least squares to the interpolation of sequences. *Historia Mathematica*, v.1, n. 4, p. 439-447, 1974. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0315-0860\(74\)90034-2](https://doi.org/10.1016/0315-0860(74)90034-2)>. Acesso em: 15 mai. 2021.
- HIEU, L.C. et al. Design and manufacturing of personalized implants and standardized templates for cranioplasty applications. *IEEE International Conference on Industrial Technology*, v.2, p. 1025-1030, dez. 2002a.

HIEU, L.C. et al. Design and manufacturing of cranioplasty implants by 3-axis CNC milling. *Technology and Health Care*, v. 10, n. 5, p. 413-423, 2002b.

HIEU, L.C. et al. Design for medical rapid prototyping of cranioplasty implants. *Rapid Prototyping Journal*, v. 9, n. 3, p.175-186, ago. 2003.

JARDINI, A. et al. Customised titanium implant fabricated in additive manufacturing for craniomaxillofacial surgery. *Virtual and Physical Prototyping*, v. 9, n. 2, p. 115-125, 2014a.

JARDINI, A. et al. Cranial reconstruction: 3D biomodel and custom-built implant created using additive manufacturing. *Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery*, v. 42, n. 8, p.1877-1884, dez. 2014b.

KIM, B. et al. Customized Cranioplasty Implants Using Three-Dimensional Printers and Polymethyl-Methacrylate Casting. *Journal Of Korean Neurosurgical Society*, v. 52, n. 6, p. 541-546, 2012. Disponível em: <<http://jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2012.52.6.541>>. Acesso em: 28 fev. 2017.

LORENSEN, W.; CLINE, E.C. Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Construction Algorithm. *SIGGRAPH 87 Proceedings*, v. 21, n. 4, p. 163-170, jul. 1987.

LOWRY, R. Concepts & Applications of Inferential Statistics. Subchapter 12a: The Wilcoxon Signed-Rank Test. Disponível em: <<https://web.archive.org/web/20170601125133/http://vassarstats.net/textbook/ch12a.html>>. Acesso em: 05 jan. 2021.

MATERIALISE MEDICAL. How to Design a Patient-Specific Cranial Plate | Tutorial | Materialise 3-matic. Youtube, 27 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=r0ExCSr2ThE>>. Acesso em: 23 dez. 2017.

PARK, E. et al. Cranioplasty enhanced by three-dimensional printing: custom-made three-dimensional-printed titanium implants for skull defects. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 27, n. 4, p. 943–949, jun. 2016.

PARTHASARATHY, J. 3D modeling, custom implants and its future perspectives in craniofacial surgery. *Annals Of Maxillofacial Surgery*, v. 4, n. 1, p.9-18, 2014.

PATIENT CONTRIBUTED IMAGE REPOSITORY, PCIR. Disponível em: <http://www.pcir.org/researchers/downloads_available.html>. Acesso em: 30 jan. 2019.

ROTARU et al. Cranioplasty With Custom Made Implants: Analyzing The Cases Of 10 Patients. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v. 70, n. 2, p.e169-e176, fev. 2012.

SCIKIT-IMAGE DOCUMENTATION. Módulo measure. Função measure.find_contours. Disponível em: <http://scikitimage.org/docs/0.8.0/api/skimage.measure.find_contours.html#find-contours>. Acesso em: 27 abr. 2018.

SCIPY DOCUMENTATION. NumPy v1.15 Manual, NumPy Reference, Routines, Polynomials, Poly 1d. Função `numpy.polyfit`. Disponível em: <<https://docs.scipy.org/doc/numpy-1.15.0/reference/generated/numpy.polyfit.html>>. Acesso em: 01 abr. 2019a.

SCIPY DOCUMENTATION. NumPy v1.15 Manual, NumPy Reference, Routines, Polynomials, Poly 1d. Função `numpy.polyval`. Disponível em: <<https://docs.scipy.org/doc/numpy-1.15.0/reference/generated/numpy.polyval.html#numpy.polyval>>. Acesso em: 01 abr. 2019b.

VENTOLA, C. Lee. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 39, n. 10, p. 704-711, out. 2014.

WATKINS, J. C. An Introduction to the Science of Statistics: From Theory to Implementation. P. 361-381. Disponível em <<https://www.math.arizona.edu/~jwatkins/statbook.pdf>>. Acesso em: 05 jan. 2021.

WEHMÖLLER, M. et al. CAD by processing of computed tomography data and CAM of individually designed prostheses. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, Munksgaard, v. 24, p.90-97, 1995.

APÊNDICE A – Reconstrução tridimensional das séries de imagens de tomografia computadorizada de P1 a P10 conforme Tabela II

O objetivo das Figuras 20 a 29 é apresentar a reconstrução tridimensional da seleção feita nas séries de imagens de tomografia computadorizada de todos os pacientes conforme Tabela II, de forma a permitir a visualização da variabilidade anatômica dos mesmos.

O software utilizado é o Athena DICOM Viewer, no modo de reconstrução tridimensional “volume” com escala de cores padrão. Foi definido centro da janela (*window center*) de 200 HU e largura da janela (*window width*) de 600 HU para todas as séries.

Figura 20 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P1: vista anterior (à esquerda) e vista lateral esquerda (à direita).

Figura 21 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P2: vista anterior (à esquerda) e vista lateral esquerda (à direita).

Figura 22 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P3: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 23 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P4: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 24 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P5: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 25 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P6: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 26 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P7: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 27 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P8: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 28 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P9: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

Figura 29 - Reconstrução tridimensional das imagens de tomografia computadorizada selecionadas para P10: vista anterior (à esquerda) e vista lateral direita (à direita).

APÊNDICE B – Resultados do teste A para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande

As Figuras 30 a 52 apresentam o resultado do teste A para a região de avaliação para cada contorno com falha óssea de P6 com falha óssea grande. Neste teste, apenas os pontos do contorno do fantoma (ou seja, as bordas da falha óssea) são utilizados como pontos de entrada para o cálculo da regressão polinomial que origina o contorno estimado.

Na imagem à esquerda são apresentados os pontos do contorno de referência em azul, os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno estimado em vermelho. Na imagem à direita são apresentados os pontos do contorno do fantoma em azul e os pontos do contorno estimado em vermelho.

Figura 30 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 1 de P6 com falha óssea grande.

Figura 31 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 2 de P6 com falha óssea grande.

Figura 32 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 3 de P6 com falha óssea grande.

Figura 33 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 4 de P6 com falha óssea grande

Figura 34 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 5 de P6 com falha óssea grande.

Figura 35 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 6 de P6 com falha óssea grande.

Figura 36 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 7 de P6 com falha óssea grande.

Figura 37 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 8 de P6 com falha óssea grande.

Figura 38 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 9 de P6 com falha óssea grande.

Figura 39 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 10 de P6 com falha óssea grande.

Figura 40 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 11 de P6 com falha óssea grande.

Figura 41 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 12 de P6 com falha óssea grande.

Figura 42 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 13 de P6 com falha óssea grande.

Figura 43 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 14 de P6 com falha óssea grande.

Figura 44 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 15 de P6 com falha óssea grande.

Figura 45 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 16 de P6 com falha óssea grande.

Figura 46 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 17 de P6 com falha óssea grande.

Figura 47 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 18 de P6 com falha óssea grande.

Figura 48 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 19 de P6 com falha óssea grande.

Figura 49 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 20 de P6 com falha óssea grande.

Figura 50 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 21 de P6 com falha óssea grande.

Figura 51 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 22 de P6 com falha óssea grande.

Figura 52 – Resultado do teste A para a região de avaliação da imagem 23 de P6 com falha óssea grande.

APÊNDICE C – Resultados do teste B para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande

As Figuras 53 a 75 apresentam o resultado do teste B para a região de avaliação para cada contorno com falha óssea de P6 com falha óssea grande. Neste teste, os pontos do contorno do fantoma e os pontos do contorno espelhado são utilizados como pontos de entrada para o cálculo da regressão polinomial que origina o contorno estimado.

Na imagem à esquerda são apresentados os pontos do contorno de referência em azul, os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno estimado em vermelho. Na imagem à direita são apresentados os pontos do contorno do fantoma em azul e os pontos do contorno estimado em vermelho.

Figura 53 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 1 de P6 com falha óssea grande.

Figura 54 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 2 de P6 com falha óssea grande.

Figura 55 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 3 de P6 com falha óssea grande.

Figura 56 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 4 de P6 com falha óssea grande.

Figura 57 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 5 de P6 com falha óssea grande.

Figura 58 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 6 de P6 com falha óssea grande.

Figura 59 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 7 de P6 com falha óssea grande.

Figura 60 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 8 de P6 com falha óssea grande.

Figura 61 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 9 de P6 com falha óssea grande.

Figura 62 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 10 de P6 com falha óssea grande.

Figura 63 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 11 de P6 com falha óssea grande.

Figura 64 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 12 de P6 com falha óssea grande.

Figura 65 - Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 13 de P6 com falha óssea grande.

Figura 66 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 14 de P6 com falha óssea grande.

Figura 67 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 15 de P6 com falha óssea grande.

Figura 68 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 16 de P6 com falha óssea grande.

Figura 69 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 17 de P6 com falha óssea grande.

Figura 70 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 18 de P6 com falha óssea grande.

Figura 71 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 19 de P6 com falha óssea grande.

Figura 72 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 20 de P6 com falha óssea grande.

Figura 73 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 21 de P6 com falha óssea grande.

Figura 74 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 22 de P6 com falha óssea grande.

Figura 75 – Resultado do teste B para a região de avaliação da imagem 23 de P6 com falha óssea grande.

APÊNDICE D – Resultados do teste C para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande

As Figuras 76 a 98 apresentam o resultado do teste C para a região de avaliação para cada contorno com falha óssea de P6 com falha óssea grande. Neste teste, os pontos do contorno do fantoma com multiplicidade dois e os pontos do contorno espelhado são utilizados como pontos de entrada para o cálculo da regressão polinomial que origina o contorno estimado.

Na imagem à esquerda são apresentados os pontos do contorno de referência em azul, os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno estimado em vermelho. Na imagem à direita são apresentados os pontos do contorno do fantoma em azul e os pontos do contorno estimado em vermelho.

Figura 76 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 1 de P6 com falha óssea grande.

Figura 77 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 2 de P6 com falha óssea grande.

Figura 78 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 3 de P6 com falha óssea grande.

Figura 79 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 4 de P6 com falha óssea grande.

Figura 80 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 5 de P6 com falha óssea grande.

Figura 81 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 6 de P6 com falha óssea grande.

Figura 82 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 7 de P6 com falha óssea grande.

Figura 83 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 8 de P6 com falha óssea grande.

Figura 84 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 9 de P6 com falha óssea grande.

Figura 85 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 10 de P6 com falha óssea grande.

Figura 86 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 11 de P6 com falha óssea grande.

Figura 87 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 12 de P6 com falha óssea grande.

Figura 88 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 13 de P6 com falha óssea grande.

Figura 89 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 14 de P6 com falha óssea grande.

Figura 90 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 15 de P6 com falha óssea grande.

Figura 91 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 16 de P6 com falha óssea grande.

Figura 92 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 17 de P6 com falha óssea grande.

Figura 93 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 18 de P6 com falha óssea grande.

Figura 94 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 19 de P6 com falha óssea grande.

Figura 95 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 20 de P6 com falha óssea grande.

Figura 96 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 21 de P6 com falha óssea grande.

Figura 97 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 22 de P6 com falha óssea grande.

Figura 98 – Resultado do teste C para a região de avaliação da imagem 23 de P6 com falha óssea grande.

APÊNDICE E – Resultados do teste D para a região de avaliação de todos os contornos de P6 com falha óssea grande

As Figuras 99 a 121 apresentam o resultado do teste D para a região de avaliação para cada contorno com falha óssea de P6 com falha óssea grande. Neste teste, os pontos do contorno espelhado com multiplicidade dois e os pontos do contorno do fantoma são utilizados como pontos de entrada para o cálculo da regressão polinomial que origina o contorno estimado.

Na imagem à esquerda são apresentados os pontos do contorno de referência em azul, os pontos do contorno espelhado em verde e os pontos do contorno estimado em vermelho. Na imagem à direita são apresentados os pontos do contorno do fantoma em azul e os pontos do contorno estimado em vermelho.

Figura 99 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 1 de P6 com falha óssea grande.

Figura 100 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 2 de P6 com falha óssea grande.

Figura 101 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 3 de P6 com falha óssea grande.

Figura 102 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 4 de P6 com falha óssea grande.

Figura 103 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 5 de P6 com falha óssea grande.

Figura 104 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 6 de P6 com falha óssea grande.

Figura 105 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 7 de P6 com falha óssea grande.

Figura 106 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 8 de P6 com falha óssea grande.

Figura 107 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 9 de P6 com falha óssea grande.

Figura 108 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 10 de P6 com falha óssea grande.

Figura 109 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 11 de P6 com falha óssea grande.

Figura 110 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 12 de P6 com falha óssea grande.

Figura 111 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 13 de P6 com falha óssea grande.

Figura 112 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 14 de P6 com falha óssea grande.

Figura 113 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 15 de P6 com falha óssea grande.

Figura 114 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 16 de P6 com falha óssea grande.

Figura 115 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 17 de P6 com falha óssea grande.

Figura 116 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 18 de P6 com falha óssea grande.

Figura 117 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 19 de P6 com falha óssea grande.

Figura 118 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 20 de P6 com falha óssea grande.

Figura 119 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 21 de P6 com falha óssea grande.

Figura 120 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 22 de P6 com falha óssea grande.

Figura 121 – Resultado do teste D para a região de avaliação da imagem 23 de P6 com falha óssea grande.

APÊNDICE F – Testes de normalidade

A hipótese de normalidade dos pares de teste (teste A – teste B), (teste A – teste C), (teste A – teste D), (teste B – teste C), (teste B – teste D), (teste C – teste D), para ambas as medidas de similaridade foi avaliada através de gráficos Q-Q (Figuras 122 a 133) e testes de Shapiro-Wilk (Tabelas VIII e IX) com nível de significância de 5×10^{-2} . A hipótese nula deste teste afirma que os dados apresentam distribuição normal. Ou seja, p-valores inferiores ao nível de significância rejeitam a hipótese nula e significam que os dados não apresentam distribuição normal. (FONSECA, MARTINS, 2011; LOWRY, 2021; WATKINS, 2021)

Tabela VIII – p-valores dos testes de Shapiro-Wilk para os pares de testes A-B, A-C, A-D, B-C, B-D, C-D.

	Teste A - Teste B	Teste A - Teste C	Teste A - Teste D	Teste B - Teste C	Teste B - Teste D	Teste C - Teste D
Distância link normalizada	0	$2,22 \times 10^{-16}$	$2,22 \times 10^{-16}$	0	0	0
Distância de Hausdorff	$3,36 \times 10^{-16}$	0	$2,22 \times 10^{-16}$	$2,22 \times 10^{-16}$	$2,22 \times 10^{-16}$	$2,22 \times 10^{-16}$

Tabela IX – Estatísticas W dos testes de Shapiro-Wilk para os pares de testes A-B, A-C, A-D, B-C, B-D, C-D.

	Teste A - Teste B	Teste A - Teste C	Teste A - Teste D	Teste B - Teste C	Teste B - Teste D	Teste C - Teste D
Distância link normalizada	0,91	0,91	0,89	0,77	0,67	0,72
Distância de Hausdorff	0,91	0,91	0,91	0,87	0,85	0,88

Figura 122 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste A - Teste C.

Figura 123 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste A – Teste B.

Figura 124 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste A – Teste D.

Figura 125 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste B – Teste C.

Figura 126 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste B – Teste D.

Figura 127 – Gráfico Q-Q para distância link normalizada do par de testes Teste C – Teste D.

Figura 128 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste A – Teste C.

Figura 129 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste A – Teste B.

Figura 130 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste A – Teste D.

Figura 131 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste B – Teste C.

Figura 132 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste B – Teste D.

Figura 133 – Gráfico Q-Q para distância de Hausdorff do par de testes Teste C – Teste D.