



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
ESCOLA DE ENGENHARIA DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

GABRIELA DOS SANTOS LUCAS E SILVA

**SISTEMAS INTELIGENTES PARA DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DA DOENÇA
DE ALZHEIMER USANDO IMAGENS MRI**

Recife

2020

GABRIELA DOS SANTOS LUCAS E SILVA

**SISTEMAS INTELIGENTES PARA DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DA DOENÇA
DE ALZHEIMER USANDO IMAGENS MRI**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Área de concentração: computação biomédica.

Orientador: Dr. Ricardo Emmanuel de Souza.

Coorientador: Dr. Wellington Pinheiro dos Santos.

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecário Gabriel Luz, CRB-4 / 2222

S586s Silva, Gabriela dos Santos Lucas e.
Sistemas inteligentes para diagnóstico não invasivo da Doença de Alzheimer usando imagens MRI / Gabriela dos Santos Lucas e Silva – Recife, 2020.
80 f.: figs., quads., siglas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Emmanuel de Souza.
Coorientador: Dr. Wellington Pinheiro dos Santos.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, 2020.
Inclui referências.

1. Engenharia Biomédica. 2. Doença de Alzheimer. 3. Diagnóstico. 4. Aprendizado de máquina. 5. RMI. I. Souza, Ricardo Emmanuel de (Orientador). II. Santos, Wellington Pinheiro dos (Coorientador). III. Título.

UFPE

610.28 CDD (22. ed.) BCTG / 2020-196

GABRIELA DOS SANTOS LUCAS E SILVA

**SISTEMAS INTELIGENTES PARA DIAGNÓSTICO NÃO INVASIVO DA DOENÇA
DE ALZHEIMER USANDO IMAGENS MRI**

Dissertação apresentada ao Departamento de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Aprovada em: 20/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo Emmanuel de Souza (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Pedro V. Carelli (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Paula Rejane Beserra Diniz (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

*Dedico este trabalho à minha avó Ana Maria,
que durante toda minha vida foi um exemplo
de generosidade genuína e bondade.
Dedico também à minha sobrinha, Laura Tereza,
que apesar da sua pouca idade,
ensina-me como demonstrar amor em cada gesto e
em tudo que faz*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem ele nada disso seria possível. Durante toda minha vida, não só acadêmica, Ele foi meu alicerce, meu equilíbrio e minha certeza de paz e tranquilidade.

À minha avó Ana Maria, por ser a mulher mais forte que eu conheço, e por ser exemplo de empatia e generosidade em tudo que faz e em todos os momentos, e por demonstrar seu amor incondicional por mim e por meus irmãos desde o nosso nascimento, por ter me criado com confiança e fibra e sempre ter apoiado e acreditado nos meus sonhos.

Aos meus pais, Rosângela e Antonio Carlos, que mesmo não dividindo o mesmo lar que eu, sempre me apoiaram, me encheram de amor, acreditaram e vibraram por mim a cada conquista.

A Jane e a Tio Mauro, que encontraram lugar para mim em seus corações e me amaram desde então, me adotando, cada um, como parte de suas famílias.

Aos meus irmãos mais novos, Grazielle, Guilherme e Heitor. Meu amor por vocês é imenso e o orgulho que vocês sentem por mim é recíproco.

A toda minha família, por toda torcida e apoio.

Ao meu amor, Emerson Lima, por sua incansável vibração a cada conquista minha. Por fazer da minha felicidade e meu bem-estar uma das suas prioridades. Por seu olhar sempre gentil e amável. Por me ensinar a ver o mundo com mais leveza. Por ser o meu maior incentivador e nunca duvidar, nem por um instante, dos meus projetos. Que nossa parceria na ciência e na vida perdure o quanto nos fizer feliz. A você, toda minha gratidão e amor.

A minhas amigas e companheiras de mestrado, Maíra e Clarisse. Estamos juntas desde o primeiro dia de graduação e durante todo esse tempo, nos tornamos amigas, nos tornamos família, companheiras de trabalho e de grupo de pesquisa, criamos uma parceria maravilhosa que pretendo levar pelo resto da minha vida. Meus sinceros agradecimentos a vocês duas.

Ao meu orientador, professor e amigo, Wellington Pinheiro, que sempre foi um exemplo de profissional e ser humano. Nestes últimos dois anos, especialmente, não poupou esforços em dividir comigo sua experiência na pesquisa e na docência. Sempre com carinho e firmeza esteve ao meu lado e ao lado de meus colegas.

Aos membros do grupo de pesquisa de computação de biomédica do LCB, em especial a Rodrigo Gomes e Iago Silva, que dividiram comigo as angústias e alegrias das escritas de artigos, dos experimentos e dos projetos.

À Maria Karoline, Isabelle Campello, Juliana Gomes, Raiana Macedo e Thalita Medeiros. Minhas amigas queridas, umas estão comigo desde o começo da graduação, outras

chegaram com o tempo, mas todas são parte da minha família e as amo como irmãs. Obrigada por todo companheirismo, e por serem exemplo de mulheres fortes e cientistas incríveis.

Aos meus amados amigos, Rodrigo Filipe e Paulo Gregory, por me arrancarem as melhores risadas e por serem sempre minhas melhores companhias. Hoje em dia, moramos cada um em um lugar desse Brasil, mas eu sinto o amor e o abraço de vocês em qualquer lugar que eu esteja.

A Thaysa Kelly e seus pais, Jane e Nildo, por todo amor e confiança desde que nos conhecemos. Amo vocês. Também agradeço a Tia Ana e Vivi, por todo carinho.

A Célia e Ivanildo, meus amados sogros, e minha cunhada Karoline, por me receberem em sua casa e em sua família com tanto amor e carinho.

RESUMO

O interesse na Doença de Alzheimer (DA) está focado, cada vez mais, no seu diagnóstico preciso a fim de iniciar mais brevemente os tratamentos possíveis na tentativa de retardar a progressão da doença. No entanto, as alterações neuropatológicas, lesões no tecido cerebral, podem aparecer antes mesmo que os sintomas clínicos se apresentem. Como consequência, considerar somente as análises e medições clínicas que costumam avaliar o prejuízo cognitivo pode não ser suficiente para um diagnóstico de DA de modo preciso, pois como foi dito, nessa fase a doença pode apresentar-se assintomática ou muito leve. Sendo assim, torna-se interessante o uso de métodos de diagnóstico mais sensíveis, como a busca de marcadores biológicos e exames de neuroimagens, como forma de auxílio ao diagnóstico clínico, baseado puramente em testes cognitivos, que direcionam o julgamento feito pelo médico em que são consideradas as características individuais de cada paciente, e então são avaliadas as suas funções cognitivas, geralmente prejudicadas nessa patologia, como atenção e memória por exemplo. Tendo a DA como característica uma degeneração neuroanatômica progressiva, é possível diagnosticar com uma boa precisão a doença por meio de exames por imagem de ressonância magnética (RMI). Através de imagens de RMI é possível visualizar, à nível estrutural, a extensão e padrão de lesões cerebrais (globais ou em áreas focais, como o hipocampo). As técnicas de Aprendizado de Máquina têm se mostrado bastante adequadas para construir ferramentas automatizadas de apoio ao diagnóstico por imagem, além de ter um baixo custo computacional para o treinamento. Este projeto propõe o uso de ferramentas dessa natureza para investigar atributos que possam representar imagens RMI. Posteriormente, o trabalho propõe desenvolver um sistema inteligente para apoio ao diagnóstico não invasivo, da doença de Alzheimer por meio de uma análise automatizada. No processo de validação e teste foi utilizada a base pública MIRIAD, que disponibiliza imagens de MRI. Com a proposta desenvolvida neste estudo os melhores resultados obtidos para a acurácia foram de 95.81% e 93.62%.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Diagnóstico. Aprendizado de máquina. RMI.

ABSTRACT

The interest in Alzheimer's Disease (AD) is increasingly focused on its accurate diagnosis in order to start the possible treatments as soon as possible in an attempt to slow the progression of the disease. However, neuropathological changes, lesions in brain tissue, can appear before clinical symptoms even appear. As a consequence, considering only the clinical analyzes and measurements that usually assess cognitive impairment may not be sufficient for a diagnosis of AD in a precise way, because as mentioned, at this stage the disease may be asymptomatic or very mild. Therefore, it is interesting to use more sensitive diagnostic methods, such as the search for biological markers and neuroimaging exams, as a way to aid clinical diagnosis, based purely on cognitive tests, which guide the judgment made by the doctor in which the individual characteristics of each patient are considered, and then their cognitive functions are evaluated, which are usually impaired in this pathology, such as attention and memory for example. With AD as a characteristic of progressive neuroanatomical degeneration, it is possible to diagnose the disease with good precision by means of magnetic resonance imaging (MRI) exams. Through MRI images it is possible to visualize, at a structural level, the extent and pattern of brain lesions (global or in focal areas, such as the hippocampus). Machine Learning techniques have been shown to be quite adequate to build automated tools to support diagnostic imaging, in addition to having a low computational cost for training. This project proposes the use of tools of this nature to investigate attributes that can represent RMI images. Subsequently, the work proposes to develop an intelligent system to support the non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease through an automated analysis. In the process of validation and testing, the public database MIRIAD was used, which provides MRI images. With the proposal developed in this study, the best results obtained for accuracy were 95.81% and 93.62%.

Keywords: Alzheimer's disease. Diagnosis. Machine learning. MRI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Interface de inicialização do <i>software</i> SID-Termo	33
Figura 02 - Interface do Sid-Termo. As imagens ilustram como as listas de imagens são enviadas ao <i>software</i> Sid-Termo.....	34
Figura 03 - Interface do Sid-Termo. A imagem ilustra de forma explícita onde podemos encontrar as opções de extração de atributos e treinamento dos classificadores.....	34
Figura 04 - Interface Sid-Termo. Imagem ilustra a seleção do método de extração de atributos e do balanceamento das classes.....	35
Figura 05 - Interface Sid-Termo. A imagem ilustra a opção de salvar os atributos de saída no formato. ARFF	36
Figura 06 - Diagrama de blocos do método proposto. A Figura 06 ilustra de forma sistemática a metodologia proposta. A MIRIAD possui duas classes e, portanto, duas saídas possíveis: Pacientes com DA e pacientes saudáveis	38
Figura 07 - A imagem ilustra os planos do corpo humano	39
Figura 08 - Exemplo das 15 fatias selecionadas e de um corte transversal, oriundas de um volume de imagem, escolhido de forma aleatória, da base de dados MIRIAD. Juntamente com um exemplo de corte transversal aproximado	39
Figura 09 - Interface Sid-Termo. A imagem ilustra o momento de seleção do método de extração dos atributos, neste caso a DWNN. Juntamente com a escolha do número de camadas ou níveis, e das métricas que devem ser calculadas nos blocos de sínteses	42
Figura 10 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 1 camada para cada <i>pooling</i>	45
Figura 11 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 1 camada para cada <i>pooling</i>	46
Figura 12 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	46
Figura 13 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	47
Figura 14 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	47
Figura 15 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	48

Figura 16 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	49
Figura 17 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	49
Figura 18 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 5 camadas para cada <i>pooling</i>	50
Figura 19 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 5 camadas para cada <i>pooling</i>	51
Figura 20 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do <i>random forest</i> com 1 camada para cada <i>pooling</i>	52
Figura 21 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para <i>random forest</i> com 1 camada para cada <i>pooling</i>	53
Figura 22 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do <i>random forest</i> com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	53
Figura 23 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para <i>random forest</i> com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	54
Figura 24 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do <i>random forest</i> com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	54
Figura 25 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para <i>random forest</i> com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	55
Figura 26 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do <i>random forest</i> com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	56
Figura 27 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para <i>random forest</i> com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	56
Figura 28 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do <i>random forest</i> com 5 camadas para cada <i>pooling</i>	57
Figura 29 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para <i>random forest</i> com 5 camadas para cada <i>pooling</i>	58
Figura 30figura - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 1 camada para cada <i>pooling</i>	59
Figura 31 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para SVM com 1 camada para cada <i>pooling</i>	60
Figura 32 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	60

Figura 33 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para SVM com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	61
Figura 34 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	61
Figura 35 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para SVM com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	62
Figura 36 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	63
Figura 37 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para SVM com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	63
Figura 38 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do MLP com 1 camada para cada <i>pooling</i>	65
Figura 39 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para MLP com 1 camada para cada <i>pooling</i>	65
Figura 40 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do MLP com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	66
Figura 41 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para MLP com 2 camadas para cada <i>pooling</i>	66
Figura 42 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do MLP com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	67
Figura 43 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para MLP com 3 camadas para cada <i>pooling</i>	67
Figura 44 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para a acurácia (%) do MLP com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	68
Figura 45 - Gráfico <i>box plot</i> dos resultados para o índice kappa para MLP com 4 camadas para cada <i>pooling</i>	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo das características dos trabalhos relacionados	22
Quadro 2 - Dados demográficos dos indivíduos que participaram da captura das imagens que compõem a base MIRIAD	32
Quadro 3 - Quadro dos classificadores e suas respectivas configurações usadas nos experimentos deste trabalho	37
Quadro 4 - Resumo do desempenho dos classificadores quando a extração foi feita usando método de Haralick e momento de Zernike	44
Quadro 5 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas	45
Quadro 6 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base II (que inclui a extração com 4 camadas).....	48
Quadro 7 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base III (que inclui a extração com 5 camadas)	50
Quadro 8 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando <i>random forest</i> com 10 árvores para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas)	52
Quadro 9 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando <i>random forest</i> com 10 árvores para a base II (que inclui a extração com 4 camadas)	55
Quadro 10 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando <i>random forest</i> com 10 árvores para a base III (que inclui a extração com 5 camadas).....	57
Quadro 11 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando SVM para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas)	59
Quadro 12 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando SVM para a base II (que inclui a extração com 4 camadas)	62
Quadro 13 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando SVM para a base II (que inclui a extração com 4 camadas)	64
Quadro 14 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando MLP para a base II (que inclui a extração com 4 camadas)	68
Quadro 15 - Resumo do melhor desempenho de cada classificador para a base I	69
Quadro 16 - Resumo do melhor desempenho de cada classificador para a base II.....	70

LISTA DE SIGLAS

AD	<i>Alzheimer disease.</i>
ABIL	<i>Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle .</i>
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative .</i>
ANVISA	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária.</i>
APP	<i>Amyloid b (A4) Precursor Protein.</i>
ApoE	<i>,nljhApolipoprotein E.</i>
AVC	<i>Acidente Vascular Cerebral.</i>
CCL	<i>Comprometimento Cognitivo Leve.</i>
CNN	<i>Convolutional Neural Network.</i>
DA	<i>Doença de Alzheimer.</i>
DCV	<i>Doença Cardiovascular.</i>
DFT	<i>Demência Frontotemporal.</i>
DWNN	<i>Deep Wavelet Neuronal Network.</i>
FSPGR	<i>Inversion Recovery Prepared Fast Spoiled Gradient Recalled .</i>
HC	<i>Healthy controls .</i>
HFS	<i>Hybrid Forward Sequential.</i>
K-NN	<i>K-Nearest Neighbor.</i>
LCB	<i>Laboratório de Computação Biomédica.</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment.</i>
MEEM	<i>MiniExame do Estado Mental.</i>
MIRIAD	<i>Minimal IntervalResonance Imaging in Alzheimer's Disease.</i>
MKSVM	<i>Multi-Kernel Support Vector Machine.</i>
MLP	<i>Multilayer Perceptron.</i>
NIA/AA	<i>National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association.</i>
OASIS	<i>Open Access Series of Imaging Studies.</i>
PET	<i>Proton Emission Tomography .</i>
PSEN1	<i>Presenilin 1.</i>
PSEN2	<i>Presenilin 2.</i>
RBF	<i>Radial Basis Function.</i>
RF	<i>Random Forest.</i>
RMI	<i>Ressonância Magnética.</i>

RNA	Redes Neurais Artificiais.
SAE	<i>Stacked Auto-Encoders.</i>
SCIDAVIS	<i>Scientific Data Analysis and Visualization.</i>
SVM	<i>Support Vector Machine.</i>
UCL	<i>Univer-sity College London.</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	TRABALHOS RELACIONADOS	20
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
3.1	CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	23
3.1.1	Neurobiologia da Doença de Alzheimer e o declínio cognitivo	24
3.1.2	Diagnóstico clínico e diferencial.....	25
3.1.3	Tratamento	28
3.2	REDES NEURAIS ARTIFICIAIS.....	28
3.2.1	Deep Learning	30
4	PROPOSTA	31
4.1	BASES DE DADOS UTILIZADAS	31
4.2	MÉTODOS UTILIZADOS.....	32
4.2.1	Sid-Termo	32
4.2.2	Weka	35
4.3	CLASSIFICADORES UTILIZADOS E SUAS CONFIGURAÇÕES	37
4.4	MÉTODO PROPOSTO.....	39
4.4.1	Extração de atributos no Sid-Termo.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	44
5.1	RESULTADOS MIRIAD	44
5.1.1	Extração com método de Haralick e momento de Zernike	44
5.1.2	Extração com <i>Deep Wavelets Neural Network</i>	44
5.1.3	Discussões.....	69
6	CONCLUSÕES.	72
6.1	PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES	72
6.2	PUBLICAÇÕES GERADAS.....	72
6.3	LIMITAÇÕES E TRABALHOS FUTUROS	73
	REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

Este capítulo trata das principais motivações para o desenvolvimento deste trabalho, apresentando o problema da Doença de Alzheimer e como ela afeta a vida das pessoas, como também a importância do diagnóstico preciso juntamente com um breve esclarecimento sobre as imagens de ressonância magnética na identificação de patologias. São também descritos os objetivos gerais e específicos e, por fim, o escopo desta dissertação.

1.1 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A demência, diante da crescente longevidade da população, tornou-se uma ameaça das mais temidas pela sociedade, representando um problema urgente, e prioritário, de saúde pública. Até por volta de 1968, a doença de Alzheimer (DA) era considerada uma forma rara de demência pré-senil, diferente da demência senil que era bastante comum (CASELLI, R. J. *et al.*, 2006). A partir de trabalhos publicados na época foi possível identificar correlações entre a demência senil e os traços neuropatológicos marcados da DA, e não somente, foi-se percebendo uma semelhança de quadro clínico entre as patologias (BLESSED, Garry; TOMLINSON, Bernard E.; ROTH, Martin, 1968). Sendo assim, por essa razão, que em 1976 optou-se por unir os dois conceitos em um único, com o termo demência senil do tipo Alzheimer. A DA então se deslocou de uma posição que era considerada rara para o outro extremo, em que se estabeleceu praticamente em uma epidemia na atualidade, tomando para si quase todos os diagnósticos que cabem a um quadro progressivo de degeneração do tecido cerebral (HODGES, John R., 2006). O conceito de DA evoluiu, e continua em constante evolução dado que novas descobertas no âmbito da neurociência são frequentes, e vão direcionando e modificando a perspectiva de diagnóstico e dos processos terapêuticos. No início do século XXI, e desde que a expectativa de vida tem aumentado, houve o interesse do diagnóstico da DA o mais preciso quanto possível, uma vez que a incidência das doenças demenciais e da DA em particular vem crescendo progressivamente causando problemas nos âmbitos não só médico, mas social e econômico também. Diante disso, tornou-se foco antecipar o diagnóstico da DA, se possível determinando-a antes mesmo das manifestações dos sinais clínicos.

O diagnóstico preciso e quando identificado em seus estágios iniciais pode ser visto sob alguns pontos de vista. Para alguns, esse parecer pode não possuir muito sentido prático visto que não seria necessário antecipar o diagnóstico de uma doença que não tem cura; já para outro

grupo pode significar simplesmente uma oportunidade de lucro para a indústria farmacêutica, visto que o adiantamento do diagnóstico da DA estimularia o consumo de medicamentos de forma ainda mais cedo, aumentando a demanda. Porém o diagnóstico baseado em evidências científicas, na verdade cria a oportunidade para que devidas medidas terapêuticas, seja ela com fármacos ou não, possam ser aplicadas de forma antecipada. Além disso, permite que familiares e pacientes possam programar seu tempo de forma mais eficiente, não somente para que eles se preparem para lidar com a situação que se aproxima, mas que busquem os recursos que serão necessários. Neste papel, destacam-se a utilização de imagens de ressonância magnética (RMI), mais adequadas à visualização de alterações na estrutura cerebral, e de tomografia por emissão de pósitrons (PET), mais indicadas para a detecção de mudanças metabólicas no cérebro.

As imagens de ressonância magnética são geradas através de um método não invasivo, sem uso de radiação e que apresenta grande vantagem em relação aos outros exames de imagem com uma tecnologia mais simples, como a radiografia por exemplo, devido ao seu contraste. Essa qualidade permite uma diferenciação tecidual e identificação estrutural auxiliam na localização de patologias. Como dito antes, a ressonância magnética não usa radiação, ao invés disso, sua tecnologia é baseada na magnetização natural dos átomos do corpo, especialmente os átomos de hidrogênio. Este exame gera imagens volumétricas, nos três planos do corpo (transversal, coronal e sagital), ou seja, permite cortes e então observações de volumes nestes três mesmos planos. No caso de volumes de imagem da cabeça, e graças a essa análise, é possível investigar áreas específicas ligadas a ao traço patológico neurodegenerativo particularmente ligado a Doença de Alzheimer.

O aumento dos impactos da doença, sobretudo nos países mais desenvolvidos onde a idade média da população é mais elevada, encorajou o estabelecimento de iniciativas globais para o desenvolvimento de biomarcadores como o ADNI, *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* e o AIBL, *Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing*. Estes trabalhos disponibilizaram uma grande quantidade de dados longitudinais, de naturezas clínicas e demográficas, que poderiam ser utilizados por estudos baseados em aprendizado de máquina a fim de desenvolver modelos de diagnóstico precoce multiclasse mais precisos.

O Aprendizado de máquina é utilizado principalmente para tarefas de reconhecimento de padrões. Padrões estes que devem estar localizados em um determinado conjunto de dados, sejam estes em imagens, textos ou dados numéricos por exemplo. Um algoritmo para ser tido como de aprendizagem deve ser capaz de: 1. Mediante exposto a um certo conjunto de dados detectar e aprender padrões e 2. Quando exposto a novos dados, e já com o conhecimento obtido

antes a partir do conjunto onde ele identificou os padrões, classificar as informações novas. Em resumo, os algoritmos realizam o processo de treinamento nas bases de dados para identificar padrões e consegue aprender com eles, para então reconhecer esses mesmos padrões em novos dados (GOMES, J. C. *et al.*, 2020; SILVA, I. R. R. *et al.*, 2020).

A doença de Alzheimer faz parte do pequeno grupo de doença que tem seu diagnóstico preciso confirmado através do estudo histopatológico obtido por biopsias ou necropsia cerebral, ou seja, após a morte do paciente (HAMDAN, Amer Cavalheiro, 2011). Visto a importância dessa temática e seguindo a tendência de pesquisas na atualidade (DOS SANTOS, Wellington Pinheiro *et al.*, 2009a, 2009b; DOS SANTOS, Wellington P. *et al.*, 2008, 2009; DOS SANTOS, Wellington P.; DE ASSIS, Francisco M.; DE SOUZA, Ricardo E, 2009; SILVA, G. S. L. E. *et al.*, 2018; Jyoti Islam, Yanqing Zhang, 2017; Shen, T., Jiang, J., Li, Y., 2018), este trabalho se justifica e segue sua metodologia visando a determinação do diagnóstico preciso da doença, a fim de, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e das suas famílias.

1.2 OBJETIVOS

Diante do que foi discutido anteriormente o presente trabalho propõe desenvolver um sistema inteligente, baseado em algoritmos de aprendizagem de máquina, para o auxiliar os profissionais de saúde no diagnóstico preciso da Doença de Alzheimer, fazendo uso de imagens de ressonância magnética.

Como objetivos específicos ou metas, tem-se:

- a) Revisão dos conceitos anatômicos e fisiológicos atrelados a Doença de Alzheimer, bem como revisar Redes neurais artificiais, Máquinas de aprendizado e redes profundas;
- b) Desenvolver um sistema de representação de fatias extraídas das imagens de ressonância magnética características;
- c) Construir uma máquina de aprendizado para classificação de imagens de ressonância magnética, com habilidade de detectar regiões danificadas e classificar entre com e sem doença de Alzheimer, ou mais classes caso existam;
- d) Desenvolver uma solução para triagem e apoio ao diagnóstico da doença de Alzheimer.

1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho está organizado na forma que se segue: na seção “Trabalhos relacionados”, apresentam-se artigos relacionados com a temática, as ferramentas e a abordagem escolhida, acompanhados de um breve resumo para cada um. Em seguida, na seção “Fundamentação teórica” são apresentados os conceitos teóricos necessários para um bom entendimento deste trabalho, onde constam as bases teóricas anatômicas e fisiológicas da DA e de outras doenças neurodegenerativas, bem como uma revisão de RNA e redes profundas. No capítulo seguinte, é feita a proposta deste trabalho, que consiste em construir e validar um sistema inteligente baseado em máquinas de aprendizado que faz uso de atributos extraídos de fatias transversais de imagens de ressonância magnética. No capítulo “Resultados” serão mostrados os resultados obtidos de forma experimental, assim como uma avaliação qualitativa e quantitativa dos mesmos. Por fim, na “Conclusão” será feita uma análise da contribuição científica e discutidos possíveis futuros trabalhos.

2 TRABALHOS RELACIONADOS

O uso de aprendizado de máquina vem em uma significativa tendência nas pesquisas associadas ao diagnóstico de patologias, não somente da DA (DOS SANTOS, Wellington P.; DE SOUZA, Ricardo E.; DOS SANTOS FILHO, Plinio B 2007; MAIA, Mayanne C. et al., 2019; DE VASCONCELOS, J. H.; DOS SANTOS, W. P.; DE LIMA, R. C. F, 2018), mas também em outras doenças como no câncer de mama (RODRIGUES, Amanda L. et al., 2018; DE OLIVEIRA, Pietra MA et al., 2019). Como o presente trabalho é dedicado ao diagnóstico da DA, usando imagens de ressonância magnética baseado em aprendizado de máquina (SILVA, Iago RR et al., 2018; SILVA, G. S. L. E. et al., 2018), este capítulo é dedicado à revisão dos trabalhos relacionados.

Dada uma base de dados composta por exames de imagens apenas de pacientes portadores da patologia e pacientes saudáveis, uma classificação binária é possível. De uma maneira geral e simples, a metodologia nesses casos ocorre da seguinte forma: aquisição das imagens, extração das características (atributos) e a classificação.

É possível observar uma proposta de classificação binária para Doença de Alzheimer (I.R.R Silva *et al.*, 2019). Neste trabalho os autores propuseram um método de classificação binária a partir de imagens de RMI, essas imagens foram adquiridas da base de dados MIRIAD (*Minimal IntervalResonance Imaging in Alzheimer's Disease*), da UCL (*Univer-sity College London*). Esta base é composta de exames de imagens RMI volumétricas de 69 indivíduos, divididos em dois grupos: um deles com 23 pacientes saudáveis (HC – *Healthy controls*) e outro com 46 pacientes com Alzheimer (AD – *Alzheimer disease*). Na fase de pré-processamento as imagens tridimensionais foram convertidas em bidimensionais, selecionado fatias. Foram escolhidas 30 fatias na região superior do cérebro, acima dos olhos.

Para a extração de características, ou atributos, os autores usaram CNN (*Convolutional Neural Network*), uma classe de rede neural artificial de múltiplas camadas de neurônios (Hubel, D. H.; Wiesel, T. N., 1959). A arquitetura escolhida foi com 3 camadas para a extração dos atributos. Em seguida, os atributos foram postos em um vetor para o treinamento e finalmente a classificação.

A classificação foi feita com validação cruzada tipo k-fold, especificamente com 10 folds para os seguintes classificadores: Random Forest, Support Vector Machine (SVM), e *K-Nearest Neighbor* (K-NN) com diferentes parâmetros para avaliação. Os resultados das acurácias foram 88,32%, 96,07% e 87,45%, de acordo com os classificadores citados acima, respectivamente.

Comparando com os outros trabalhos disponíveis na literatura, esta proposta pode provar sua eficiência como um modelo de diagnóstico da Doença de Alzheimer.

O estudo feito por (Jyoti Islam, Yanqing Zhang, 2017), usando a base de dados OASIS, desenvolveu um conjunto de redes neurais profundas (CNNs) para o seu modelo de detecção e classificação da DA usando análise de dados de ressonância magnética (RMI) cerebral. O modelo é uma junção de três DenseNet – DenseNet-121, DenseNet-161 e DenseNet-169, onde esses números significam a profundidade de cada rede. O modelo foi pré-treinado com o conjunto de dados ImageNet. O classificador usado foi o softmax e ele possui como saída quatro classes diferentes: sem demência, muito leve, leve e moderada. A acurácia alcançada foi de 93,18% para essa junção.

Um estudo que fez experimentos para detecção precoce da DA usando aprendizado de máquina a partir da extração de características de forma e textura de imagens RMI da região hipocampal do cérebro pode ser visto em (Arpita Raul e Vipul Dalal, 2017). Neste trabalho os atributos de área são extraídos usando momentos invariantes, e os de forma e textura são extraídos usando uma matriz de co-ocorrência de níveis de cinza (da região do hipocampo). Para a classificação a rede neural usa o erro de propagação de retorno. A rede foi treinada usando 235 fatias de imagens RMI do banco de dados OASIS em diferentes estágios da doença. A classificação foi feita em estágios da DA, tal como: normal, CCL, moderado e severo. A acurácia obtida nos resultados foi de 86.8%.

Um estudo com abordagem semelhante, focado na conversão do CCL para a DA, foi desenvolvido por (Shen, T., Jiang, J., Li, Y., 2018). Este trabalho propôs um modelo de apoio à decisão baseado em aprendizagem profunda e aprendizagem de máquina, para prever a probabilidade de conversão de CCL para DA dentro do período de um ano. Foram usadas 165 amostras de imagens de RMI do banco de dados ADNI, nas quais todos estes pacientes tinham evolução do CCL em DA. Primeiro foram extraídos atributos de imagem com base no método da rede neural convolucional (CNN) e, em seguida, o classificador de máquina de vetores de suporte (SVM) foi usado para classificar esses atributos. Os resultados mostraram que a acurácia da classificação usando o SVM linear, polinomial e do RBF pode atingir 91,0%, 90,0% e 92,3%, respectivamente.

No trabalho de (S. Liu, W. Cai, H. Che *et al.*, 2015) foi projetada uma nova estrutura de diagnóstico com arquitetura de aprendizado profundo para auxiliar o diagnóstico de DA. Essa estrutura usa uma estratégia de mascaramento zero para fusão de dados para então extrair informações complementares de várias modalidades de dados. Esse método é capaz de fundir recursos de neuroimagem multimodal em uma configuração e tem o potencial de exigir menos

dados rotulados. Usando a base de dados ADNI, os dados de RMI e PET são usados como duas modalidades de entrada de neuroimagem. Uma configuração de auto-codificadores empilhados (*Stacked Auto-Encoders* - SAE) foi treinada para cada modalidade de imagem; em seguida, os recursos de alto nível aprendidos foram ainda mais fundidos com uma máquina de vetores de suporte multi-kernel (*Multi-Kernel Support Vector Machine* - MKSVM). A acurácia alcançada para a classificação binária usando amostras de imagens RMI e PET foi de aproximadamente 90%. O Quadro 01 abaixo resume as características importantes dos trabalhos relacionados descritos.

Quadro 1- Resumo das características dos trabalhos relacionados.

Referência	Extração de características	Classificadores	Banco de dados	Acurácia
I.R.R Silva <i>et al</i> , 2019	CNN	RF, SVM e K-NN	MIRIAD	RF: 88% SVM: 96% K-NN: 87%
Jyoti Islam, Yanqing Zhang, 2017	DenseNet	Softmax	OASIS	93,18%
Arpita Raul e Vipul Dalal, 2017	Momentos invariantes e Matriz de co-ocorrência de níveis de cinza.	Erro de propagação de retorno	OASIS	86.8%
Shen, T., Jiang, J., Li, Y., 2018	CNN	SVM linear, polinomial e RBF	ADNI	Linear: 91,0% poli: 90,0% RBF: 92,3%
S. Liu, W. Cai, H. Che <i>et al</i> , 2015	<i>Stacked Auto- Encoders</i> -SAE (RMI + PET)	MKSVM	ADNI	90%

Fonte: A autora (2019).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo fundamenta as revisões bibliográficas que foram levantadas ao longo do processo de desenvolvimento do projeto e escrita da dissertação. Ele traz os principais conceitos que foram estudados de forma continuada. O capítulo traz a caracterização da Doença de Alzheimer e seus aspectos neurobiológicos relacionados ao declínio cognitivo que a mesma apresenta, bem como alguns critérios de diagnósticos e tratamento. O capítulo levanta ainda tópicos relevantes para o projeto acerca de redes neurais artificiais.

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As síndromes demenciais caracterizam-se pelo déficit em aspectos da função cognitiva, de forma progressiva, com destaque para perda de memória e interferências nas atividades diárias, sociais e funcionais dos indivíduos acometidos (GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente, 2005).

A Doença de Alzheimer trata-se de uma doença neurológica, progressiva e irreversível, geralmente início insidioso e caracterizado por perda gradual da função cognitiva e distúrbios do comportamento e do afeto (SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G, 2006). Mesmo sendo uma demência a DA (Doença de Alzheimer), os fatores que a caracterizam não são os mesmos das outras formas de demência.

Inicialmente a DA foi descrita pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907 e era considerada uma forma mais rara de demência pré-senil, diferente da demência senil que era bastante comum (CASELLI, R. J. *et al.*, 2006). Pode-se se dizer que ela foi redescoberta nos anos 60 pelos estudos de Newcastle, e partir de estudos publicados na época foi possível identificar não somente correlações semelhantes no quadro clínico entre a demência senil e a DA como também correlações nos traços neuropatológicos das patologias (BLESSED, Garry; TOMLINSON, Bernard E.; ROTH, Martin, 1968). Em 1976 então, os dois conceitos foram unidos em um único, com o termo demência senil do tipo Alzheimer, e a DA tomou para si um considerável número nos diagnósticos que cabem a um quadro progressivo de degeneração do tecido cerebral (HODGES, John R., 2006).

Logo, no fim dos anos 70, a DA passou da posição em que era considerada rara para o outro extremo, em que se estabeleceu como uma epidemia. O que teria acontecido neste tempo entra uma quase ‘invisibilidade’ e uma epidemia? O psiquiatra Barry Reisberg (1981) em seu livro período novo, sobre a Doença de Alzheimer diz que “*é difícil discutir a doença para qual*

não existe um nome. Na verdade, é muito fácil para as pessoas ignorarem ou negarem, completamente, um estado para o qual nem há uma palavra”.

Meados do século XXI, houve uma mudança demográfica quase que mundial de uma mortalidade e fertilidade alta, para uma mortalidade e fertilidade baixa (EBRAHIM, Shah; KALACHE, Alexandre, 1996). Ou seja, um aumento na expectativa de vida, uma população mais velha. Com a forte ligação entre a DA e a idade, o resultado é uma maior incidência desta patologia quando comparado com anos atrás (JORM, Anthony F, 1990).

3.1.1 Neurobiologia da Doença de Alzheimer e o declínio cognitivo

Como dito anteriormente, a DA é caracterizada por uma sucessão de progressivas atrofia em certas regiões do tecido cerebral, mais acentuada na massa cinzenta. Essas atrofia são consequências da morte excessiva dos neurônios nessas áreas correspondentes. Sendo uma demência cortical as atrofia, que são simétricas e bilaterais, atingem preferencialmente o córtex cerebral e a região do hipocampo (WILKINSON, David G.; HOWE, Ian, 2005).

Nas regiões danificadas do cérebro a morte neuronal está associada aos domínios do declínio cognitivo, com maior atrofia do lobo medial temporal que engloba toda região do hipocampo associada a maior declínio da memória e atrofia cortical mais disseminada associada a maior declínio nas funções executivas (ZHANG, Zhong-Hao *et al*, 2017).

A região do hipocampo é responsável por formar ‘novas memórias’, logo um dano nessa estrutura causa o que podemos chamar de amnésia anterógrada, que é a dificuldade de lembrar de algum episódio de memória recente. Mesmo que a perda de memória seja o sintoma mais precoce, e até mais grave, da DA (DONNELLY, Martha Lou, 2005), os sintomas vão evoluindo e tornando-se mais óbvios. A degeneração segue para uma diminuição dos giros (saliências na superfície cerebral; NETTER, FRANK H., 2000), evidenciando os sulcos (depressões na superfície cerebral; NETTER, FRANK H., 2000) e fissuras corticais. As áreas que controlam movimentos, visão e audição costumam ser afetados em estágios mais avançados da doença.

Além do traço neurodegenerativo em regiões características do encéfalo, a DA carrega marcadores neurofisiológicos associados, são as placas senis (placas amiloides) e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis consistem em depósitos frequentes de alumínio e proteínas beta-amiloides, incluindo a proteína Tau, já os emaranhados neurofibrilares são resultado da hiperfosforilação da proteína Tau (ALICKE L, 2006). Em (VILLEMAGNE, Victor L. *et al.*, 2013), um estudo longitudinal sobre o acúmulo progressivo de placas senis, indicou que esse acúmulo está associado ao declínio cognitivo em pacientes com DA vivos.

O estabelecimento dessa patologia se dá também pelo acúmulo de fatores genéticos e ambientais, onde cada um desses eventos pode contribuir com pequenos efeitos que quando em conjunto favorecem o estabelecimento da doença (FRIDMAN, Cintia *et al.*, 2017). As mutações genéticas que são os marcadores mais consistentes para DA são nos genes codificadores para a APP (Amyloid b (A4) precursor protein), apoE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2).

O polimorfismo da apoE na sua variante e4, é comumente associada ao estabelecimento da DA (EISGRABER, Karl H.; RALL, S. C.; MAHLEY, R. W, 1981). O envolvimento deste alelo e4, tanto em casos esporádicos e familiares, são achados constantes e repetidos em diversas populações (SOUZA, D. R. S. *et al.*, 2003). Ou seja, o reconhecimento destes alelos polimórficos da apoE acarretam uma predisposição maior para o aparecimento da DA (SELKOE, Dennis J, 2001). Enquanto as mutações nos outros genes (APP, PSEN1 e PSEN2) são mais infrequentes entre os indivíduos com DA, a associação entre o alelo e4 da apoE mostrou-se como um importante fator de risco para desenvolvimento da doença (STRITTMATTER, Warren J. *et al.*, 1993). Esse alelo é bastante expressivo nos indivíduos com DA, quando comparados com a população geral, sem a patologia. Porém, vale ressaltar que a variante e4 do gene apoE é um fator de risco e não uma causa determinante de DA.

Entretanto, a avaliação neuropsicológica é até hoje o destaque no quesito determinação de diagnóstico. Como já comentado, o declínio de memória é a manifestação clínica mais presente. Em seus estágios iniciais, geralmente encontramos prejuízo de memória episódica e dificuldades na aquisição de novas habilidades. Evoluindo gradual e progressivamente outras funções cognitivas, tais como julgamento, cálculo, raciocínio abstrato e habilidades visuais e espaciais também começam a apresentar déficits. Nos estágios intermediários, pode acontecer afasia, que é a dificuldade para nomear objetos ou para escolher a palavra adequada para expressar uma ideia, e também apraxia, que é a dificuldade de executar um ato motor complexo de forma correta sem que haja déficit motor primário. Nos estágios terminais, alterações do ciclo sono-vigília tornam-se aparentes; alterações comportamentais, como irritabilidade e agressividade; sintomas psicóticos; incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados pessoais. (GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente, 2005).

3.1.2 Diagnóstico clínico e diferencial

É válido ressaltar que quadro clínico DA é bastante variável. Como dito anteriormente, os sintomas podem ser descritos em três estágios, correspondentes a fase inicial, intermediária e terminal, porém não há padrão nas formas de apresentação e de progressão da doença. A fase inicial da doença dura de dois a quatro anos, em média. O início é geralmente insidioso e a evolução da doença pode ser lenta ou mais rápida, em casos de DA de início precoce (antes dos 65 anos de idade), e progressiva. A fase intermediária varia de dois a dez anos, com crescentes perdas de memória, início das dificuldades motoras, de linguagem e de raciocínio. Na fase terminal os sintomas são bastante agravados, caracterizando-se por restrições do paciente ao leito, mutismo e estado de posição fetal devido às contraturas (FERREIRA, Ana Paula Moreira *et al.*, 2016).

Diante dessa variação na manifestação clínica e sintomática da DA um diagnóstico amplo e apropriado é necessário. Além de direcionar o paciente para o tratamento adequado, permite que membros da família, e o próprio paciente, se preparem, a medida do possível, para o que está por vir. Segundo a portaria conjunta nº13 de 28 de novembro de 2017 do Ministério da Saúde, os critérios que devem ser preenchidos para que um indivíduo seja considerado com DA partem de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer origem segundo o protocolo do National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA), endossado pela Academia Brasileira de Neurobiologia (ABN).

Demência é diagnosticada quando: houverem sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por delirium (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer, Portaria conjunta nº13 de 28 de novembro de 2017). Após o diagnóstico de demência estabelecido mais alguns critérios devem ser preenchidos, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer da Portaria conjunta nº13 de 28 de novembro de 2017.

A avaliação clínica inclui a aplicação de questionários, com perguntas sobre dados demográficos e que irão avaliar o desempenho cognitivo, que podem ser aplicados diretamente ao paciente ou ao seu cuidador principal. O Miniexame de Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN, M. Folstein; FOLSTEIN, S. E., 1975), por exemplo, foi projetado para ser uma avaliação clínica prática de mudança do estado cognitivo dos indivíduos. Este método é composto por 11 questões que testam cinco aspectos do funcionamento cognitivo: orientação

(espacial e temporal), processamento, atenção, cálculo, memória e linguagem, sendo seu *score* máximo de 30 pontos. O nível de escolaridade influencia diretamente na associação entre o seu *score* resultado e o seu diagnóstico de demência. Para indivíduos com nível superior um *score* menor que 24 pontos é um indicativo de possível demência, já para indivíduos com escolaridade ginásial um *score* menor que 18 pontos caracterizam essa possibilidade, e para indivíduos analfabetos um *score* menor que 14 é um indicativo de possível demência (DE MELO LIMA, Marcia Maria; CADER, Samária Ali, 2018).

Como dito, devido a variabilidade sintomática que os indivíduos acometidos por essa patologia podem apresentar, além da avaliação clínica outros exames complementares devem ser requisitados. Por exemplo, exames de imagem.

A ressonância magnética (RMI) é um tipo de exame de imagem que não utiliza radiação ionizantes e sim a magnetização natural dos átomos de hidrogênio, abundantes no corpo humano, para formar suas imagens volumétricas. Esse tipo de exame permite uma visualização das estruturas anatômicas do encéfalo permitindo a investigação exatamente das atrofia progressivas em regiões específicas atreladas a DA.

Por outro lado, os traços neurofisiológicos já discutidos podem ser investigados através da Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Proton Emission Tomography* - PET) que faz uso de radiofármacos, que funcionam como uma sonda marcada por isótopos emissor de prótons para o PET (BARBOSA, F. de Galiza *et al.*, 2016), esse marcador é capaz de revelar o metabolismo de glicose em determinadas áreas do cérebro. No caso do diagnóstico do Alzheimer seu uso torna possível obter alterações funcionais que ocorrem devido à diminuição da capacidade cognitiva do paciente (AZMI, M. H. *et al.*, 2017).

3.1.3 Tratamento

Quanto ao tratamento, a DA não conta com um padrão típico. São feitas intervenção que devem ser baseadas seguindo as diretrizes: Multidisciplinar, preventiva e sintomática. No intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente de Alzheimer três abordagens básicas são adotadas: Tratamentos psicossociais, terapia comportamental e o uso de medicamentos (KIHARA, Takeshi *et al.*, 2004).

O uso de fármacos pode ser direcionado tanto para melhorar o comprometimento cognitivo, quando para a melhoria dos sintomas de comportamento e psicológicos. Por exemplo, o uso de agentes colinérgicos, inibidores de colinesterase, apresentam benefícios não somente na parte cognitiva, mas também comportamental, em relação a apatia, irritabilidade e

psicose, porém não é pouco eficiente em relação à depressão. O mercado brasileiro dispõe atualmente, licenciados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), de quatro medicamentos com essas características: tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina (ENGELHARDT, Elias *et al.*, 2005).

Nem só tratamentos farmacológicos são aplicados, algumas intervenções não farmacológicas, mas com a mesma finalidade, melhorar a qualidade de vida do paciente, podem ser benéficas. Por exemplo, a reabilitação das funções cognitivas, como a memória e a linguagem (ENGELHARDT, Elias *et al.*, 2005).

3.2 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

Quais ações qualificam o cérebro humano como ‘inteligente’? De forma breve, poderíamos concluir que é a capacidade de processar e informações e de aprender a executar tarefas, ou certa função, até então desconhecidas e que nunca foram executadas. As células do sistema nervoso, os neurônios, recebem impulsos de todas as partes do corpo, se conectam em estruturas de rede e trocam e trocam informações (BEAR, Mark *et al.*, 2000). Esse processo de passar a informação, o sinal neural, é a transmissão sináptica. A sinapse impede que os neurônios tenham uma ligação física, mas permite que mediadores químicos passem de um neurônio a outro, isso acontece porque existe um é um intervalo entre as terminações de neurônios vizinhos, a fenda sináptica (DEGROOT, Jack, 1994).

O número e a qualidade das sinapses em um neurônio podem variar, por exemplo pela experiência e aprendizagem, demonstrando uma capacidade plástica do sistema nervoso. A plasticidade dos neurônios é uma propriedade do sistema nervoso que possibilita o desenvolvimento de alterações estruturais como resposta à experiência, e como uma forma de adaptação a estímulos repetitivos, o que se torna bastante evidente em organismos em desenvolvimento (DEGROOT, Jack, 1994).

Uma Rede Neural Artificial (RNA) é um circuito composto por uma grande quantidade de unidades simples de processamento inspiradas no sistema neural (NIGRIN, Albert, 1993), ou seja, é composta por neurônios artificiais (ou nós) que é treinada por exemplos de treinos. Assim como nos neurônios biológicos, informação (sinais) é transmitida entre neurônios através de conexões ou sinapses, cuja eficiência, que é representada por um peso associado. A eficiência de uma sinapse corresponde à informação armazenada pelo neurônio e, portanto, pela rede. Uma RNA é um sistema em sua grande maioria em paralelo, onde suas unidades de processamento simples possuem uma capacidade natural de armazenar e utilizar conhecimento.

(HAYKIN, Simon, 2010). Existem tipos de redes neurais cujo treinamento (ou projeto) é mais complicado do que a simples determinação de conjuntos apropriados de pesos sinápticos.

Quando no momento do treino a rede é exposta ao conhecimento sobre determinado problema, conhecimento esse contido nos exemplos de treino, a RNA aprende por experiência, e passa a desenvolver uma espécie de função cognitiva e passa a tomar decisões, baseadas no que foi aprendido em treinamento. Para desenvolver um sistema baseado em uma RNA duas características precisam ser definidas: a arquitetura da rede e o algoritmo de aprendizagem, este último é o responsável por abranger o conhecimento contido no conjunto de dados e memorizá-los nos pesos da rede (FAUSETT, Laurene, 1994). Cada RNA tem a sua arquitetura específica, havendo famílias de arquiteturas, cada qual destinada e adaptada para funções específicas.

O modelo ganha experiência a partir do seu tipo de treinamento, que pode ser supervisionado ou não supervisionado.

A ideia do processo de treinamento supervisionado é ajustar um modelo a partir da compreensão da relação entre as respostas e entradas das variáveis, para, então, prever com precisão a resposta de entradas futuras, ou seja, que não foram apresentadas ao modelo anteriormente. Este tipo de aprendizado acontece quando é fornecido ao vetor de treinamento a resposta que se quer obter, com de exemplos de entrada e a saída (LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey, 2015).

O treinamento não supervisionado acontece quando para cada valor de entrada não existe um valor resposta associado, ou seja, não existe uma resposta para supervisionar o treinamento. Logo, durante o processo procura-se entender e aprender a relação entre as variáveis dos problemas e identificar quais são semelhantes (LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey, 2015).

3.2.1 Aprendizagem profunda (*Deep learning*)

Deep learning, ou aprendizagem profunda, são métodos de aprendizagem compostos por várias camadas de aprendizagem para extrair conhecimento dos dados com múltiplos níveis de abstração (SCHMIDHUBER, Jürgen, 2015). É o termo usado para caracterizar o problema de treinar redes neurais artificiais que realizam o aprendizado de características de forma hierárquica, de tal forma que características nos níveis mais altos da hierarquia sejam formadas pela combinação de características de mais baixo nível. Permite que modelos computacionais compostos de várias camadas de processamento possam aprender representações de dados com múltiplos níveis de abstração (LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey, 2015).

O diferencial da aprendizagem profunda está no fato de que o modelo criado é mais flexível na decisão do uso dos dados para que se tenha a melhor resultado.

Modelos de arquitetura profunda apresentam várias camadas de processamento não-linear para reconhecimento de padrões de forma análoga às hipóteses sobre o cérebro (HINTON, Geoffrey E.; SALAKHUTDINOV, Ruslan R, 2006). Esses modelos podem aprender com menos envolvimento humano na construção do modelo antes do treinamento, menos exemplos e menos custo computacional, pois integram as etapas de extração de atributos e classificação (BENGIO, Yoshua *et al.*, 2007). Temos como exemplos de arquiteturas: Mapas de Atributos, Ativação, Campos Receptivos, dropout, ReLU, MaxPool, softmax, SGD, Adam, FC, etc.

Provavelmente modelo de arquitetura no contexto da aprendizagem profunda mais conhecido são as CNNs, as redes neurais convolucionais. Esse tipo de rede é caracterizado por possuir camadas convolucionais e por possuir operações, os poolings, que tem a responsabilidade de reduzir a dimensão espacial dos dados de entrada. Por esse motivo, uma das suas principais aplicações é no processamento de imagens, pois sua arquitetura permite a filtragem dessas imagens bidimensionais. Tradicionalmente as CNNs são compostas por blocos de camadas convolucionais (BUI, Tu *et al.*, 2017).

4 PROPOSTA

Esse capítulo esclarece a proposta desenvolvida para a aplicação do projeto. Nele consta a base de dados utilizada bem como o procedimento feito, de forma detalhada, nas imagens que nela constam. O capítulo traz ainda os métodos que foram utilizados e as configurações escolhidas para o desenvolvimento do projeto.

4.1 BASES DE DADOS UTILIZADAS

O presente trabalho tem como base dados as imagens de RMI disponíveis na base pública MIRIAD.

A MIRIAD (Minimal Interval Resonance Imaging in Alzheimer's Disease), da UCL (University College London), contém imagens de exames de ressonância magnética de 69 indivíduos, divididos em dois grupos: um deles com 23 pacientes saudáveis (HC – Healthy Controls) e outro com 46 pacientes com Alzheimer (AD – Alzheimer Disease) tratando-se de uma base binária (pacientes com ou sem a patologia). A construção da base seguiu uma abordagem longitudinal onde para cada paciente foram solicitadas sete visitas (0, 2, 6, 14, 26, 38 e 52 semanas) para captura de imagens ao longo de 52 semanas. Ao todo, 39 pacientes completaram as setes visitas ao longo do estudo e foram submetidos a uma visita extra aos 18 meses para realização de mais uma captura. Adicionalmente, 22 destes pacientes tiveram mais um exame de imageamento realizado aos 24 meses. Para os fins da pesquisa essa espécie de desbalanceamento não prejudica a metodologia, visto que as classes são balanceadas na fase de pré-processamento. Sendo assim, de acordo com a organização da base de dados, cada paciente tem em média cerca de 11 exames realizados, cada imagem volumétrica é composta de 256 fatias que correspondem a cada exame. Dessa forma, um total 181248 fatias foram extraídas da base. Contudo, como a degeneração causada pelo Alzheimer pode ser caracterizada pela atrofia do hipocampo, este trabalhou optou por utilizar nos experimentos apenas 15 fatias axiais, da 165 a 180, que estão relacionadas com esta região. O corte transversal oferece uma maior extensão do tecido cerebral, e também uma boa extensão da lesão hipocampal. Por fim, todas as fatias foram organizadas em duas classes: HC e AD, de acordo com a rotulação original. O Quadro 02 resume alguns dados demográficos dos indivíduos participantes do estudo.

Quadro 2 - Dados demográficos dos indivíduos que participaram da captura das imagens que compõem a base MIRIAD.

	AD (Alzheimer) (N = 46)	HC (saudáveis) (N = 23)
Idade de entrada no estudo	69,4 ± 7,1	69,7 ± 7,2
Homens	41%	52%

Fonte: MIRIAD.

Todas as imagens volumétricas foram realizadas no mesmo scanner de ressonância magnética Signa 1,5 T (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) e adquiridas pelo mesmo técnico de radiologia. As imagens tridimensionais ponderadas em T1 foram obtidas com uma sequência IR-FSPGR (*Inversion Recovery Prepared Fast Spoiled Gradient Recalled*), campo de visão 24 cm, matriz 256 × 256, 124 partições coronais de 1,5 mm, TR 15 ms, TE 5,4 ms, ângulo de inclinação 15 °, TI 650 ms.

4.2 MÉTODOS UTILIZADOS

Os códigos para a extração das fatias dos volumes de imagens foram desenvolvidos no ambiente Python, um *software* livre com muitas funções e *scripts* disponíveis facilitando a implementação.

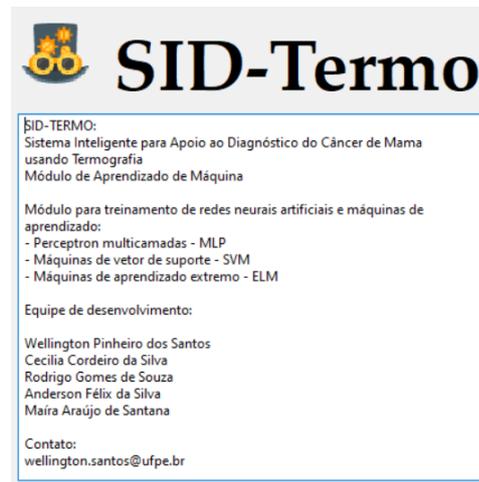
Em posse das fatias, o processo de extração de atributos foi iniciado. Para tal, foi usado um *software* livre desenvolvido pelo grupo de pesquisa do LCB (Laboratório de Computação Biomédica), ao qual pertencço, orientado pelo professor doutor Wellington Pinheiro.

4.2.1 Sid-Termo

O Sid-Termo é um *software* que foi desenvolvido, e continua sendo otimizado, pelo grupo de pesquisa do LCB. Por ainda não ser um *software* registrado e patenteado seu uso se restringe as pesquisas desenvolvidas, ou apoiadas, por alunos desse mesmo grupo. O *software* consiste em uma coletânea de algoritmos instalados, um módulo de aprendizado de máquina. Contendo algumas formas de pré-processamento de dados, como balanceamento de classes, algoritmos para extração de atributos e até alguns algoritmos de treinamento de RNAs e máquinas de aprendizado. Inicialmente, o *software* foi desenvolvido para o auxílio ao

diagnóstico de câncer de mama baseado em imagens termográficas (SANTANA, MAÍRA ARAÚJO DE *et al.*, 2019), tanto é que umas das formas de pré-processamento disponíveis é a conversão de imagens coloridas para escala de cinza.

Figura 01 - Interface de inicialização do *software* SID-Termo.

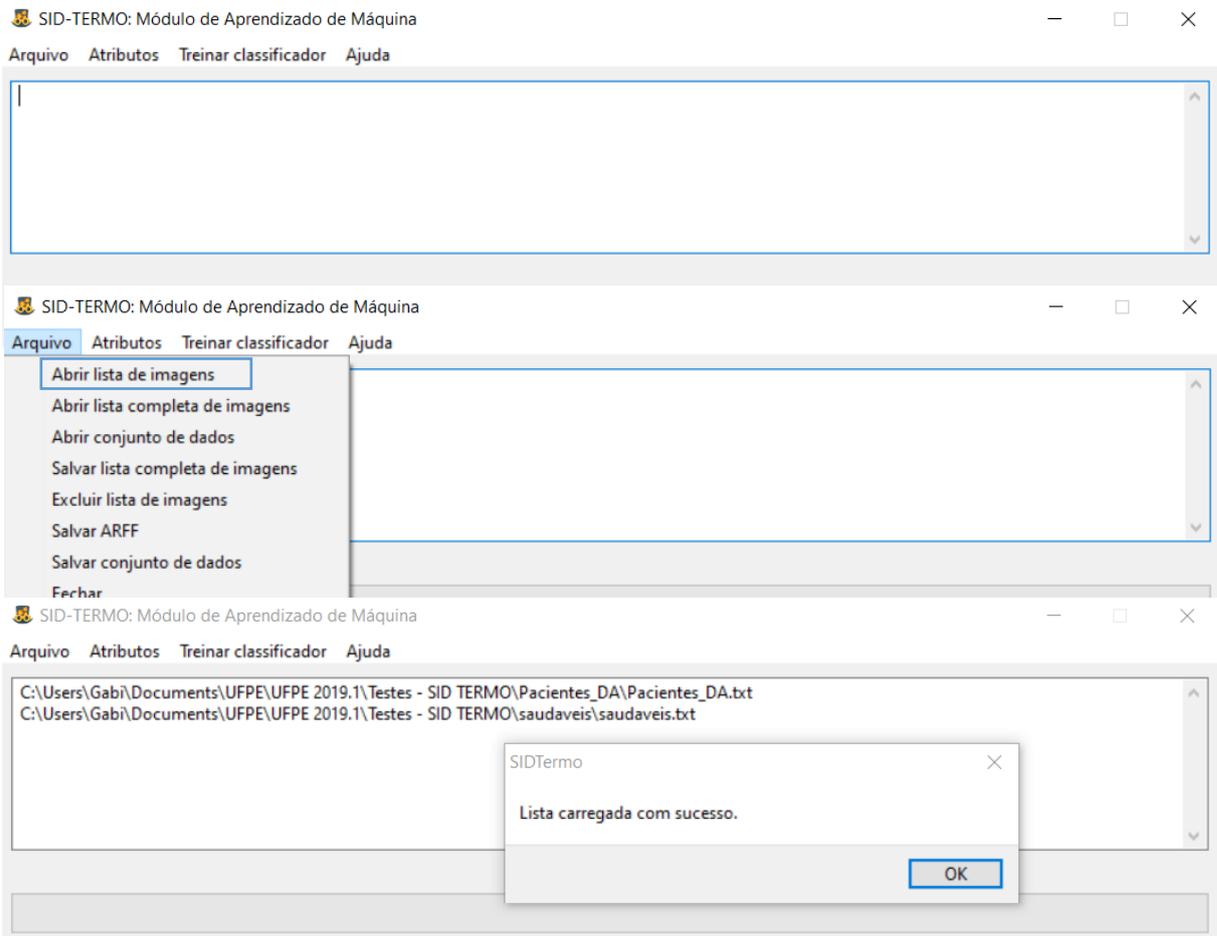


Fonte: Interface Sid-Termo (2019).

Para o presente trabalho, como as imagens de RMI já são capturadas em escala de cinza e a base as disponibilizou ponderadas, não foi realizada nenhuma operação de pré-processamento.

A interface do Sid-Termo é muito simples, até intuitiva, facilitando seu uso principalmente para pesquisadores que estão iniciando seus estudos na área e até para aqueles que não possuem formação na área. Para começarmos o seu uso é necessário criarmos pastas arquivos, quantas forem necessárias de acordo com o número de classes, na máquina onde será feito o pré-processamento, a extração de atributos e a o treinamento dos classificadores. Cada pasta deve conter todas as imagens que pertencem a classe correspondente e também um arquivo .txt contendo a legenda de cada imagem ali presente. O nome do arquivo .txt deve ser o mesmo da pasta, como a também a primeira linha deste mesmo arquivo deve receber este mesmo nome.

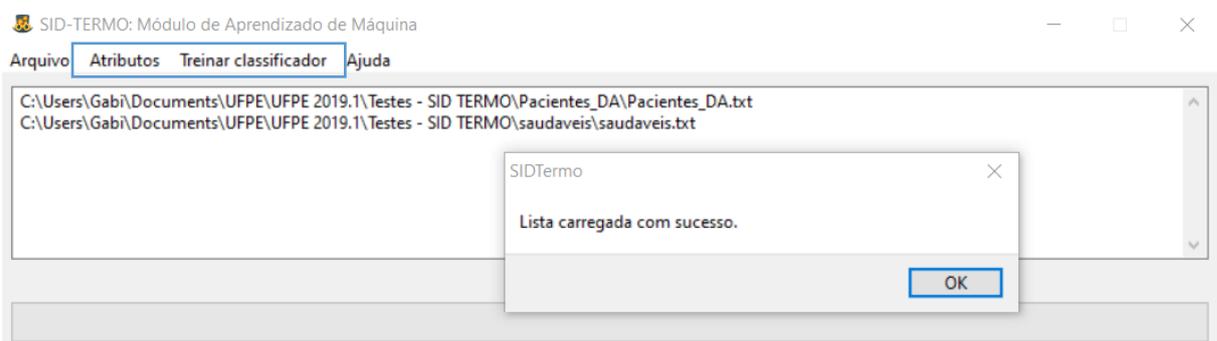
Figura 02 - Interface do Sid-Termo. As imagens ilustram como as listas de imagens são enviadas ao *software*.



Fonte: Interface Sid-Termo (2019).

Após as listas enviadas ao *software*, quantas forem preciso dependendo das classes que interessem o pesquisador, temos as opções já citadas e que são expostas na interface do *software*.

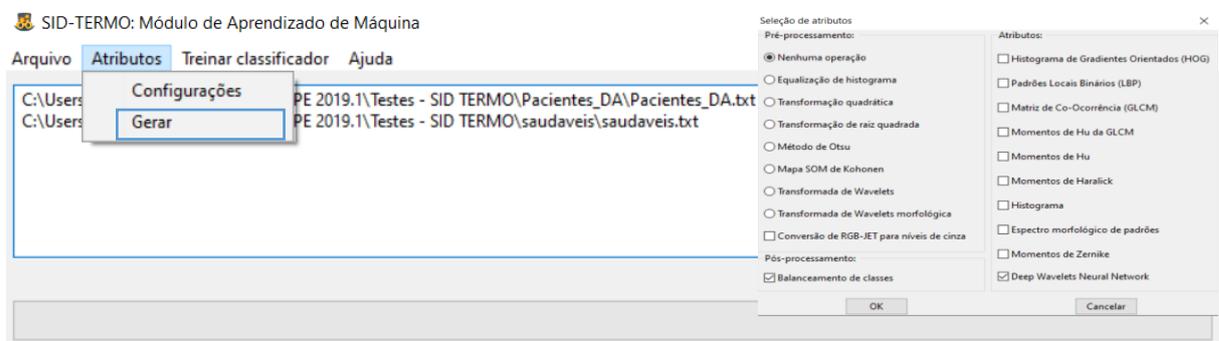
Figura 3 - Interface do Sid-Termo. A imagem ilustra de forma explícita onde podemos encontrar as opções de extração de atributos e treinamento dos classificadores.



Fonte: Interface Sid-Termo (2019).

Para este trabalho neste mesmo *software* foi utilizado apenas o balanceamento das classes, na fase de pós-processamento, e a extração de atributos. Para a extração de atributos foram escolhidas duas abordagens: 1.usando método de Haralick (HARALICK, Robert M.; SHANMUGAM, Karthikeyan; DINSTEIN, Its' Hak, 1973; SANTANA, M. A. *et al.*, 2020) juntamente com o momento de Zernike (PEREIRA, J. M. S. *et al*, 2017) e 2.*Deep Wavelet Neural Network* (DWNN) (DA CRUZ, Thais Nayara; DA CRUZ, Thamyris Mayara; DOS SANTOS, Wellington Pinheiro, 2018; BARBOSA, V. A. F. *et al.*, 2020).

Figura 04 - Interface Sid-Termo. Imagem ilustra a seleção do método de extração de atributos e do balanceamento das classes.



Fonte: Interface Sid-Termo (2019).

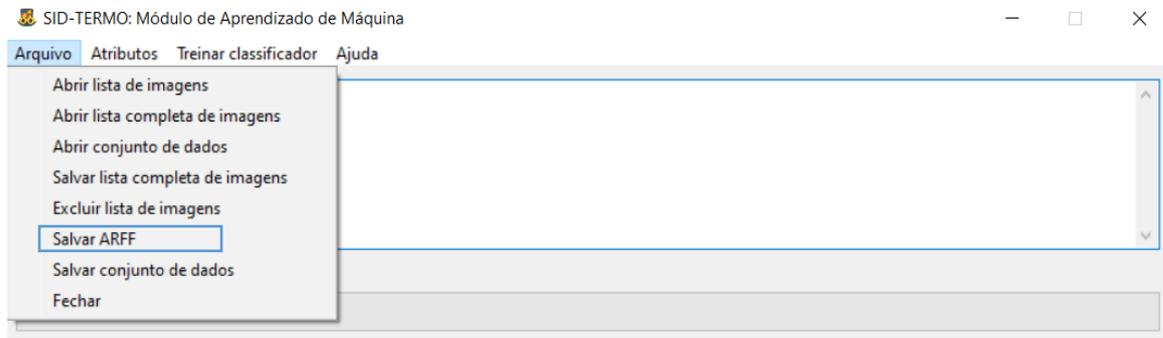
Mesmo com algumas opções disponíveis de classificadores no Sid-Termo optamos por gerar os resultados usando outro *software* livre, o Weka (WITTEN, Ian H.; FRANK, Eibe; MARK, A. Hall, and Christopher J, 2016). Essa escolha se justifica pelo seguinte motivo: O weka apresenta algoritmos mais otimizados, nossa busca é por bons resultados em um menor tempo de treinamento e classificação.

4.2.2 Weka

O Weka é uma popular coleção de algoritmos de aprendizado de máquina e também inclui métodos de pré e pós processamento e possui interface do *software* oferece aos usuários de forma bastante prática condições para explorar seus dados (WITTEN, Ian H.; FRANK, Eibe; MARK, A. Hall, and Christopher J, 2016). O sistema é escrito em Java e distribuído sob os termos da GNU General Public License e foi desenvolvido pela Universidade de Waikato, New Zeland. Como a proposta desenvolvida foi uma cominação entre este *software* e o Sid-Termo deveria existir alguma forma de comunicação entre eles. Pois bem, como dito anteriormente o Sid-Termo foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa do LCB e o uso do weka é uma prática comum dentro do mesmo grupo, o Sid-Termo oferece a opção de após a extração de atributos

salvar este arquivo de saída no formato .arff, que é um dos formatos de entrada do weka. Ou seja, não houve problema nessa combinação de ferramentas.

Figura 05 - Interface Sid-Termo. A imagem ilustra a opção de salvar os atributos de saída no formato .arff.



Fonte: Interface Sid-Termo (2019).

Dessa forma esse arquivos puderam ser carregados para o weka para enfim dar início a classificação.

O weka também disponibiliza uma opção de *cross-validation* (validação cruzada), que é uma técnica usada para avaliar o desempenho do classificador (MORENO-TORRES, Jose García; SÁEZ, José A.; HERRERA, Francisco, 2012). Neste trabalho a forma de validação cruzada utilizada foi o *k-fold*, onde os conjunto de dados é separado k partes (folds), em que k-1 é para treinamento e os que restam para os testes, este último valida o classificador. O método repete o esse procedimento k vezes, e a cada rodada o modelo testa com um fold diferente calculando as métricas disponíveis pelo *software* para a avaliação do modelo, e no fim do processo teremos k medidas dessa métrica de avaliação. Para os experimentos desenvolvidos a validação foi feita com 10 folds com 30 repetições cada, no final tivemos 300 repetições de cada métrica. Para a avaliação deste modelo as métricas usadas foram acurácia, que consiste no quão assertivo o classificador foi e vai de 0% a 100%, e o coeficiente kappa, também chamado de teste de concordância kappa, que consiste na intensidade da concordância entre os resultados, ou seja, no número de respostas concordantes. O coeficiente kappa varia de 0 a 1, que representa total concordância (CHMURA KRAEMER, Helena; PERIYAKOIL, Vyjeyanthi S.; NODA, Art., 2002) e dado pela Equação 01 a seguir:

$$K = \frac{\sum_{i=1}^k n_{ii} - \sum_{i=1}^k (n_{i+} n_{+i})}{n^2 - \sum_{i=1}^k (n_{i+} n_{+i})} \quad (1)$$

Onde, n_{ii} é o número total de amostras corretamente classificadas de determinada classe e n_{i+} é número total de amostras classificadas da classe.

4.3 CLASSIFICADORES UTILIZADOS E SUAS CONFIGURAÇÕES

Nesta seção foi resumido no Quadro 03 os algoritmos dos classificadores selecionados, dos disponíveis no *software* weka, e as configurações usadas para os seus respectivos parâmetros (DOS SANTOS, Wellington P. *et al.*, 2007; SANTOS, W. P. *et al.*, 2008).

Quadro 3 - Quadro dos classificadores e suas respectivas configurações usadas nos experimentos deste trabalho.

Classificador	Configuração dos parâmetros
Multilayer Perceptron (MLP)	Padrão
Máquina de Vetor de Suporte (SVM)	Linear
Random Forest	10 árvores
Rede Bayesiana	Padrão (BayesNET)

Fonte: A autora (2019).

- MLP

Diferentemente de um perceptron, que é uma rede de camada única, pois só a camada de saída possui propriedades adaptativas, o MLP é uma rede de múltiplas camadas e pode trabalhar com dados que não são linearmente dependentes (OSÓRIO, Fernando S.; BITTENCOURT, João R, 2000). Essas redes estão sendo aplicadas em diversas áreas como: classificação de padrões e processamento de sinais.

- SVM

SVM é um algoritmo de aprendizado de máquina que cria vetores de suporte para a classificação. Ao receber os dados de entrada, o algoritmo os mapeia em um espaço multidimensional e um hiperplano é gerado, que consiste em uma superfície capaz de separar esses dados de entrada de acordo com suas classes. O treinamento se baseia em buscar um hiperplano que melhor mapeie e assim atenda a demanda do modelo (LIU, Bo; XIAO, Yanshan; CAO, Longbing, 2017).

- *Random forest*

Conhecido na literatura por sua facilidade no ajuste de seus parâmetros, que seria o número de árvores que serão usadas no experimento, o *random forest* é um algoritmo da aprendizagem de máquina usado para solucionar problemas de classificação. Como seu nome já sugere sua estrutura cria uma floresta aleatória, composta por árvores de decisão, que juntas contribuem para potencializar a acurácia do modelo. Mediante uma quantidade de dados de certo conjunto, o algoritmo separa, de forma aleatória, esses dados em subconjuntos de acordo com suas

características (OSHIRO, Thais Mayumi; PEREZ, Pedro Santoro; BARANAUSKAS, José Augusto, 2012).

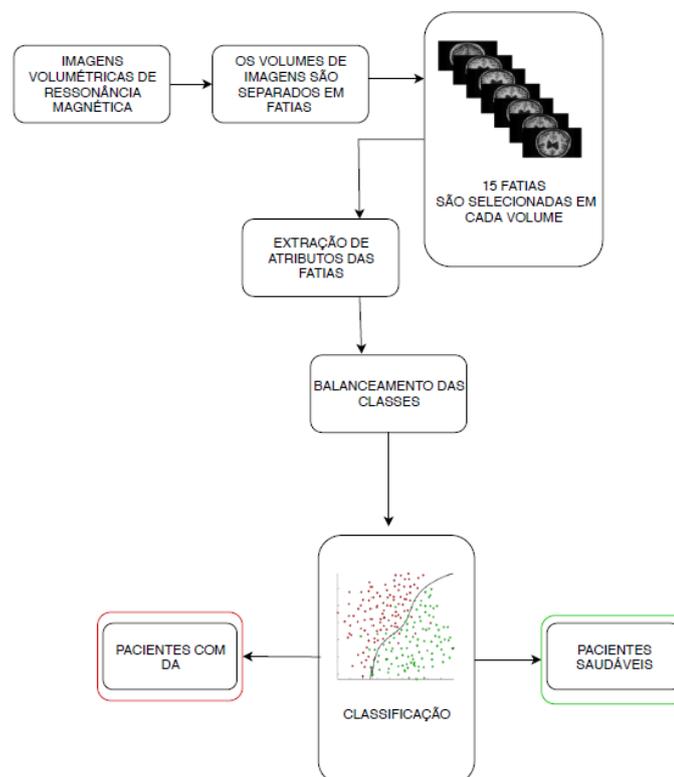
- Rede Bayesiana

São algoritmos que constituem um modelo gráfico que representa um conjunto de variáveis e um conjunto de arcos que ligam essas variáveis. As direções dos arcos, geralmente, representam as relações de causa e consequência entre as variáveis de forma acíclica, por exemplo, caso haja um arco indo da variável A em direção a variável B, pode-se assumir que A é uma causa de B e também pode-se dizer que A é um dos pais de B (RUSSELL, Stuart J.; NORVIG, Peter, 2016).

4.4 MÉTODO PROPOSTO

A proposta segue de acordo com o diagrama de blocos de acordo com a Figura 06 a seguir:

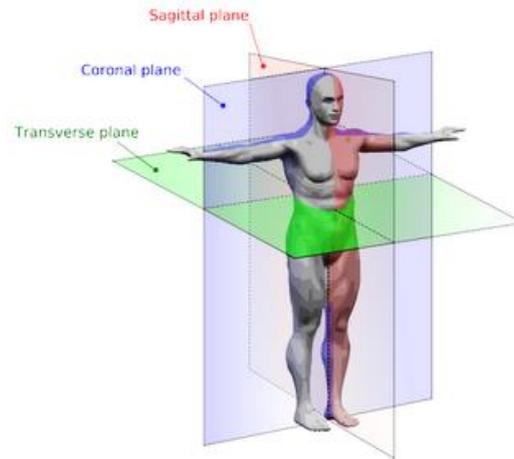
Figura 06 - Diagrama de blocos do método proposto. A Figura 06 ilustra de forma sistemática a metodologia proposta. A MIRIAD possui duas classes e, portanto, duas saídas possíveis: Pacientes com DA e pacientes saudáveis.



Fonte: A autora (2019).

A proposta metodológica é desenvolvida baseada nas imagens volumétricas da base de dados MIRIAD, como dito anteriormente. Em ambos os volumes de imagens de RMI foram extraídas fatias de acordo com o plano transversal do corpo humano, ilustrado na Figura 07 abaixo, este plano do corpo foi escolhido por possibilitar uma visão mais extensa o possível do encéfalo.

Figura 07 - A imagem ilustra os planos do corpo humano.



Fonte: Imagem da internet.

Como processar dados de imagens volumétricas teria um custo computacional muito grande, optamos por extrair fatias destes volumes podendo assim selecioná-las de acordo com o critério estabelecido. Em total de 256 fatias, no intervalo de 0 a 255, selecionamos 15 fatias que estariam posicionadas acima dos olhos, da fatia de número 165 até a de número 180. Optamos por este posicionamento para não trabalharmos com imagens eu possuíssem o reflexo do ruído do movimento dos olhos.

Figura 08 - Exemplo das 15 fatias selecionadas e de um corte transversal, oriundas de um volume de imagem, escolhido de forma aleatória, da base de dados MIRIAD. Juntamente com um exemplo de corte transversal aproximado.



Fonte: (a) I. R. R, Silva *et al* e (b) bases de dados MIRIAD.

Com as fatias selecionadas, é chegado o momento da extração de atributos. As imagens são formadas por características não legíveis pelos classificadores, sendo assim, é necessária uma tradução para uma linguagem que seja compreensível pelos mesmos. A extração de atributos consiste nessa tradução e foi feita de duas formas: 1. Usando o método de Haralick e o momento de Zernick, e 2. O método *Deep Wavelets Neural Network*.

Para a MIRIAD, após a extração de fatias, a base de dados ficou em torno de 10.000 imagens, no caso da maneira 1 de extração não houve problema quanto ao custo computacional, mas quanto a 2 o custo computacional estava sendo superior ao suportado pela máquina em que os experimentos estavam sendo testados, quando usados os níveis mais altos (4 e 5 especificamente), causando um problema na progressão da proposta. Sendo assim, uma saída encontrada foi reduzir a quantidade de pacientes e conseqüentemente a quantidade de fatias, tanto dos pacientes saudáveis quanto dos portadores da doença. Essa redução foi feita duas vezes, a primeira delas na base completa com a totalidade das fatias, com todos os pacientes, gerando uma segunda base com metade do número de pacientes iniciais e menos fatias, a redução seguinte ocorreu de forma semelhante, porém nesta segunda base já reduzida, gerando então uma terceira base. Ambas as reduções foram feitas de forma randômica, e no fim temos 3 bases diferentes (base I, base II e base III), pois a nível de comparação, os resultados só podem ser comparados dentro da mesma base que os originou. A base I irá gerar os atributos com camadas de 1 a 3, a base II com 4 camadas e base III com 5 camadas. Ou seja, os resultados vindos da primeira base, a completa, só podem ser comparados entre si, da mesma maneira com os resultados que vem das bases reduzidas.

Após da extração dos atributos o único pós-processamento feito é o balanceamento das classes. Na MIRIAD as classes inicialmente estão desbalanceadas, ou seja, não possui o mesmo número de elementos. Tal fato pode ser justificado por algumas hipóteses, como por exemplo encontrar o mesmo número de pacientes dispostos a participar da pesquisa para todas as classes, desistência de algum paciente no decorrer dos experimentos, ou até mesmo óbitos inesperados. Tal problema pode ser corrigido de forma computacional usando técnicas de balanceamento. O *software* Sid-Termo usado disponibiliza um algoritmo de balanceamento, e este mesmo procedimento foi utilizado no presente trabalho.

Após a extração dos atributos de todas as fatias selecionadas os arquivos contendo essas informações foram submetidos a classificação. Por ser tratar de uma base binária, pacientes saudáveis e pacientes com DA, a MIRIAD possui duas classificações possíveis.

4.4.1 Extração de atributos no Sid-Termo

Como dito anteriormente, a extração de atributos foi feita usando os algoritmos disponíveis no *software* Sid-Termo. Duas maneiras de extração foram escolhidas: Usando algoritmos do método de Haralick (atributos de textura) e Momentos de Zernike (atributos de textura) e depois extração usando *Deep Wavelets Neural Network*.

O método de Haralick (HARALICK, Robert M.; SHANMUGAM, Karthikeyan; DINSTEN, Its' Hak *et al.*, 1973) propõe uma abordagem estatística para a extração de atributos de textura das imagens, eles definiram textura como uniformidade, densidade, aspereza, regularidade, intensidade, entre outras características da imagem (William Robson Schwartz 1, 2003). Então, a textura nesse contexto tem relação com esse efeito da variação entre as tonalidades de uma imagem, no caso de uma imagem RMI os diferentes tons dentro da escala de cinza, que se repetem de maneira regular ou aleatória ao longo da imagem. E então a textura pode ser descrita como uma métrica que pode quantificar e esclarecer informações das imagens (Iago R. R. Silva, G. S. L. Silva, Santos W. P., 2018).

Os Momentos de Zernike começaram a ser usados em análise de imagens nos anos 80 por Teague (Teague, MR 1980), e são caracterizados como atributos de contorno, ou forma da imagem. Devido a suas características matemáticas, ele representa os contornos da imagem com uma boa acurácia de detalhes. Os momentos são definidos como discos unitários, logo, para a imagem, o centro seria o ponto inicial (marco zero) e em seguida é definido um raio mínimo para realizar o mapeamento da mesma. Para configurar essas unidades de disco é feito um tratamento anterior a extração dos momentos, do qual aplica-se uma função de base ortogonal, chamada de Zernike Polinomial.

Essas formas de extração, elucidadas acima, se justificam devido a importância que essas características possuem do ponto de vista descritivo da DA em uma análise de imagem de RMI. Em um corte transversal de uma imagem RMI, corte escolhido na proposta, fica clara a diferença entre os contornos de um cérebro saudável com um acometido pela patologia. Quanto a textura, também é possível observar uma variação no padrão da escala de cinza na mesma situação, comparando as imagens de cérebros saudáveis com os de pacientes com DA.

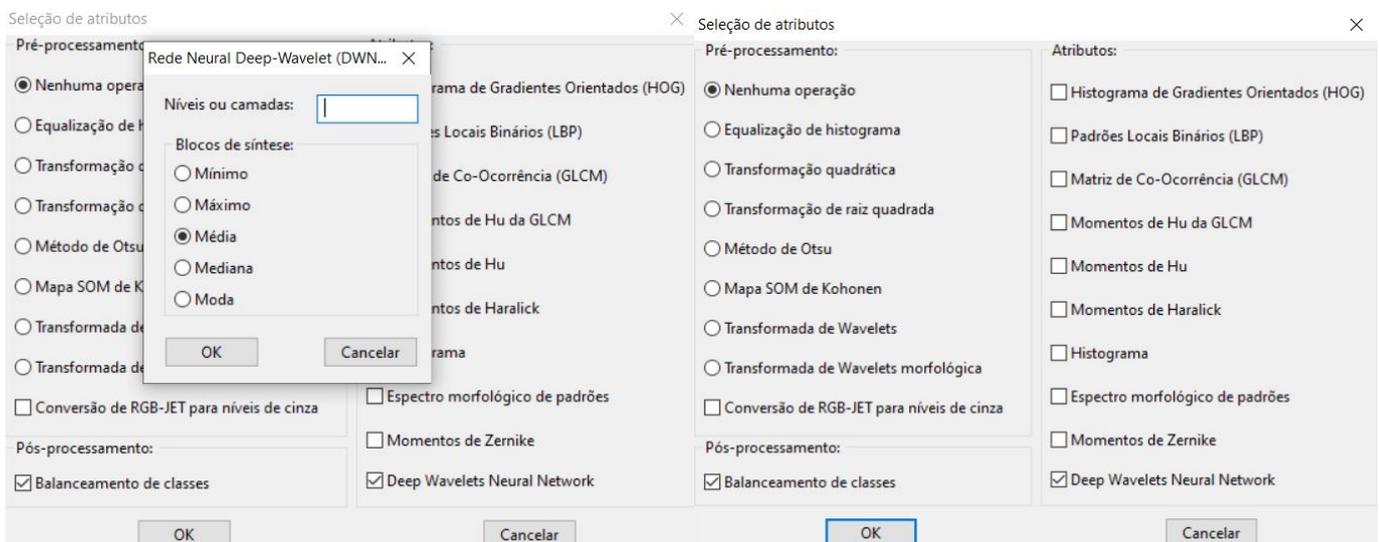
Também foi feita uma extração de atributos usando *Deep Wavelets Neural Network*, que é um método de aprendizagem profunda baseado no algoritmo de Mallat para decomposição de wavelet em múltiplos níveis (S. G. Mallat, 1989). Esse algoritmo é formado por várias unidades de processamento, os neurônios artificiais, que vão se repetindo ao longo das camadas e basicamente possuem duas operações: 1. um filtro e 2. um redutor de dimensões espaciais

(*downsampling*). Esse filtro pode ser um passa alta ou um passa baixa, no caso deste algoritmo específico trata-se de um passa alta e se mantém fixo durante todo processo, por isso a rede não precisa de treinamento, o que reduz o custo computacional e o consumo de memória. O redutor de dimensões tem a responsabilidade de diminuir o tamanho da imagem, e corresponde a uma função que substitui o valor de quatro pixels da imagem por um único. Neste algoritmo essa função que agirá nesses 4 pixels será a mesma que o usuário escolher no bloco de síntese.

Ao final de todo processo, após todos os neurônios de todas as camadas, há um bloco de síntese (*poolings*), que vai receber as imagens reduzidas. O bloco de síntese são funções que são aplicadas nas imagens reduzidas, que são as saídas da última camada, e retornam um valor único, que representa um atributo daquela imagem. O conjunto de todos os atributos de saída do bloco de síntese, representam as imagens de entrada.

No *software* é possível estabelecer o número de camadas da rede neural, que neste foi de 1 a 5 camadas, e o bloco de síntese, que podem ser de mínimo, máximo, média, mediana ou moda.

Figura 9 - Interface Sid-Termo. A imagem ilustra o momento de seleção do método de extração dos atributos, neste caso a DWNN. Juntamente com a escolha do número de camadas ou níveis, e das métricas que devem ser calculadas nos blocos de sínteses.



Fonte: Sid-Termo (2019).

Para este presente trabalho foram feitos experimentos com camadas de 1 a 5 e com todos os blocos de síntese. Conforme o número de camadas aumenta há um aumento exponencial na quantidade de atributos gerados, essa quantidade corresponde a uma potência de base 4 elevada ao número de camadas, por exemplo, para 1 camada teremos um total de 4 atributos extraídos. O bloco de mínimo seleciona os pixels com o valor mínimo encontrado, de forma análoga o de

máximo seleciona os pixels com o maior valor. As três últimas opções, são métricas estatísticas em que a média consiste na soma dos valores das intensidades de todos os pixels e divide pela quantidade de parcelas, a mediana em que se ordena de forma crescente os valores das intensidades dos pixels e o valor central é selecionado, e a moda que seleciona o valor do pixel que tem mais expressão, ou seja, aparece em maior frequência.

Os experimentos foram realizados nas máquinas disponíveis no LCB, **Processador Intel Xeon quad-core série 3400**, que são dedicadas para fins de pesquisa e práticas de algumas disciplinas da graduação em Engenharia Biomédica e para membros do grupo de pesquisa desenvolverem seus trabalhos.

Após fatiadas, a base contou com uma grande quantidade de imagens o que elevou o tempo de processamento do momento da classificação, no caso da extração de características com *Deep wavelet Neuronal Networks*, em que o número de atributos aumenta conforme o número de camadas aumenta. A solução encontrada foi fracionar o número de repetições nos casos em que o tempo de processamento se tornava inviável, ou seja, muito longo. Segundo a proposta estabelecida 30 repetições foram consideradas para cada métrica, visando reduzir o tempo de processamento e manter a mesma quantidade de repetições, essas mesmas 30 foram feitas 3 vezes só que cada uma delas com 10 repetições cada. Dessa forma o processo acelerou, em alguns casos nem essa tática foi suficiente, e manteve a quantidade de repetições.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo apresenta os resultados obtidos da classificação pelo método proposto. Os resultados foram comparados qualitativamente com os resultados disponíveis no estado da arte.

5.1 RESULTADOS MIRIAD

Esta seção traz os resultados encontrados para a base de dados MIRIAD mediante submetida a proposta, que foi detalhadamente apresentada no capítulo 4.

5.1.1 Extração com método de Haralick e momento de Zernike

O Quadro 04 resume o desempenho dos resultados usando a extração com método de Haralick e momento de Zernike.

Quadro 4 - Resumo do desempenho dos classificadores quando a extração foi feita usando método de Haralick e momento de Zernike.

RESULTADOS		
Classificadores	Acurácia	kappa
Bayes	78.57	0.57
RF (10 árvores)	99.18	0.98
SVM	78.32	0.57
MLP	99.68	0.99

Fonte: a Autora (2019).

5.1.2 Extração com *Deep Wavelets Neural Network*

Como discutido anteriormente, devido a ao número de imagens desta base, em torno de 10.000 após a extração de fatias, o custo computacional estava sendo superior ao suportado pela máquina em que os experimentos estavam sendo testados, dessa forma apresentaremos resultados para base I, II e III separadamente e de acordo com cada classificador. Além das Quadros com os resultados de cada classificador, gráficos *boxes plot* foram feitos para ilustrar o desempenho de cada *pooling* em cada camada (1 a 5). Esses gráficos foram desenvolvidos no *software SciDAVis*, que consiste em um código aberto destinado a plotagem de dados.

- Rede Bayesiana

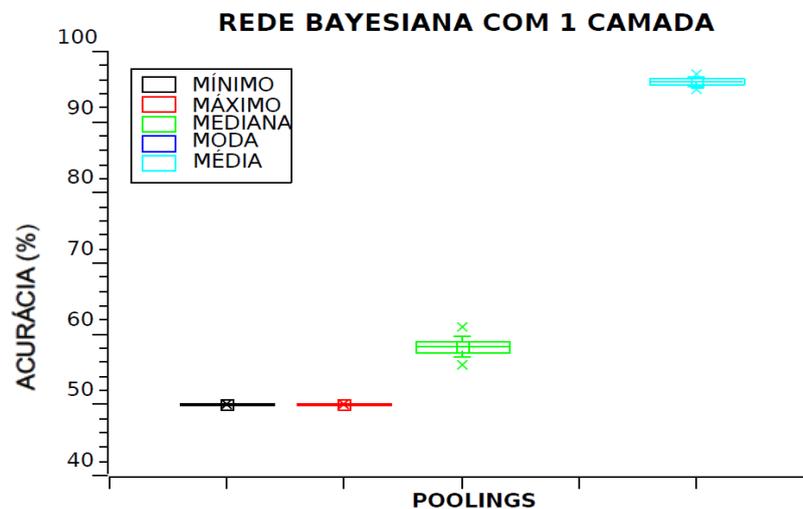
O Quadro 05 resume os resultados dos experimentos da Rede Bayesiana para a base I. Assim como as Figuras 10 a 15 representam os gráficos *box plot* da acurácia (%) e do Kappa, para cada camada e para cada *pooling* (bloco de síntese escolhido no Sid-Termo no momento da extração de atributos).

Quadro 5 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - REDE BAYESIANA (Base I)					
Poolings	Nº de Camadas	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
Mínimo	1	50.00	0.00	422.09	51.06
	2	50.00	0.00	101.46	6.30
	3	50.00	0.00	627.14	20.05
Máximo	1	50.00	0.00	404.82	48.20
	2	59.57	0.19	183.80	6.56
	3	67.43	0.35	908.85	19.69
Média	1	95.81	0.92	1029.97	56.47
	2	70.53	0.41	417.92	6.25
	3	67.92	0.36	1538.28	15.89
Mediana	1	58.27	0.17	865.86	49.50
	2	63.06	0.26	300.68	5.36
	3	61.98	0.24	1716.30	18.23
Moda	1				
	2	50.00	0.00	117.55	6.15
	3	50.00	0.00	496.30	18.75

Fonte: A autora (2019).

Figura 10 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 1 camada para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 11 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 1 camada para cada *pooling*.

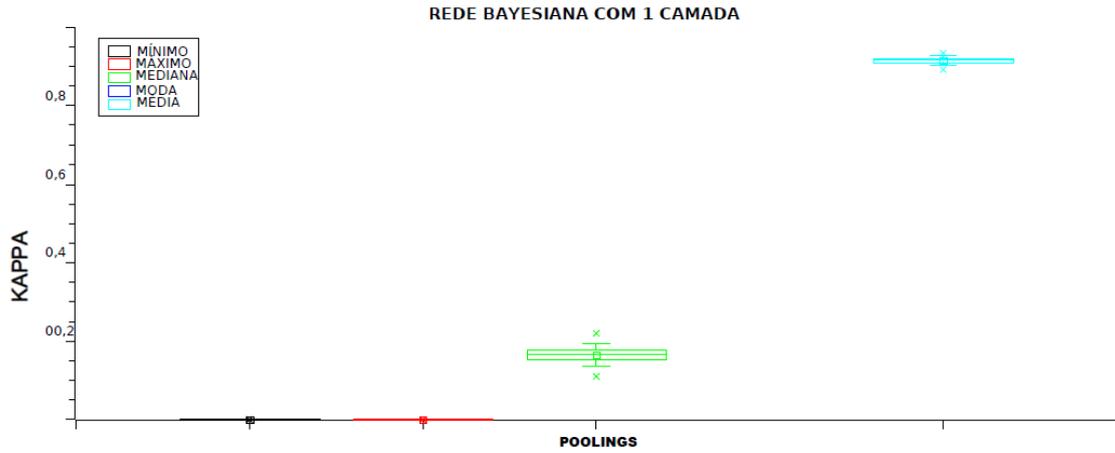


Figura 12 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 2 camadas para cada *pooling*.

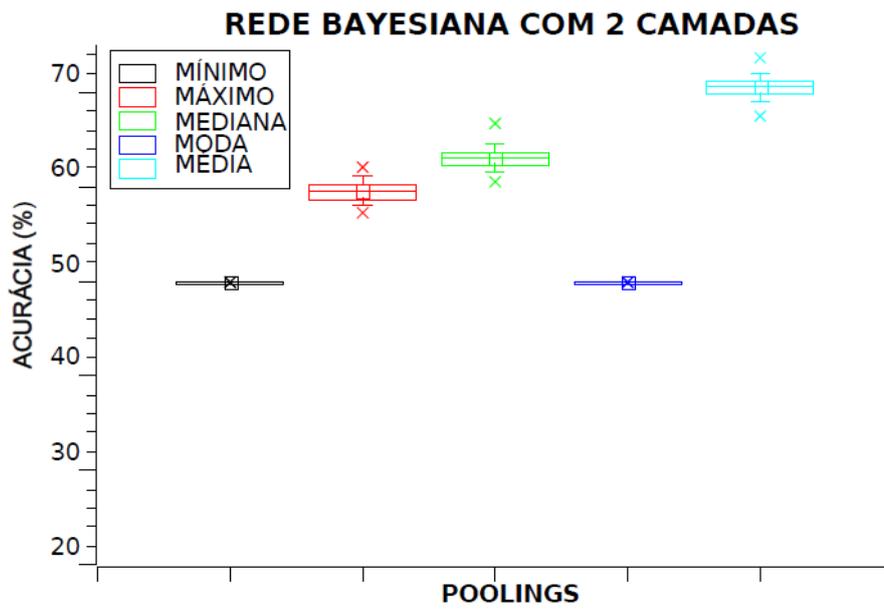
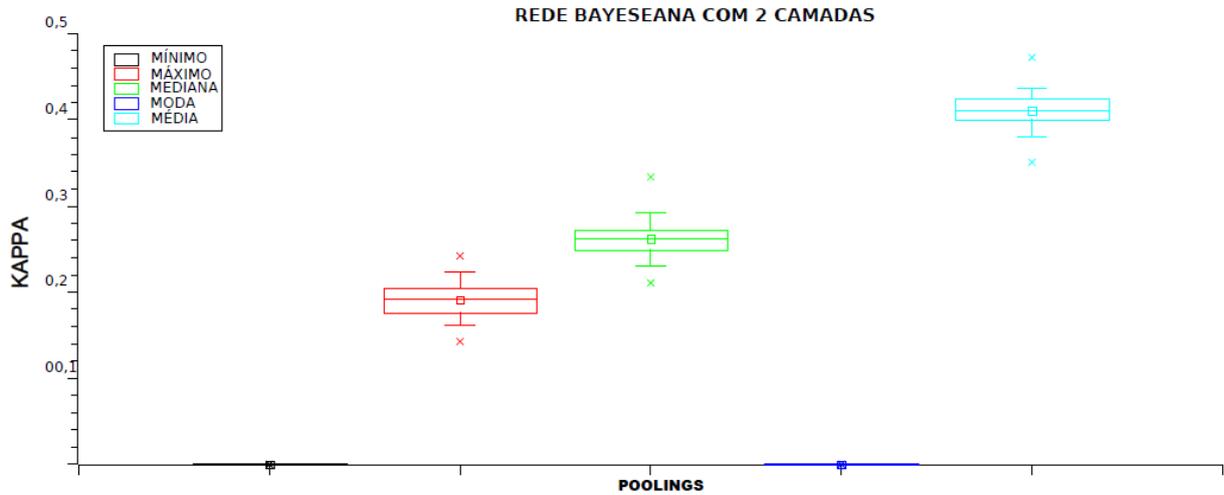
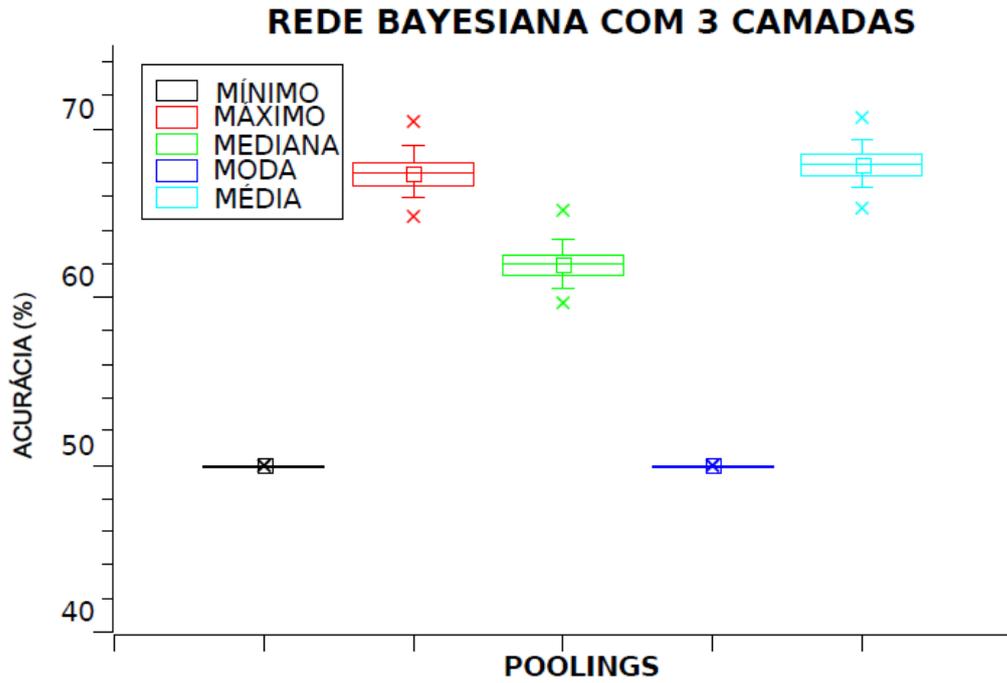


Figura 13 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 2 camadas 2 para cada *pooling*.



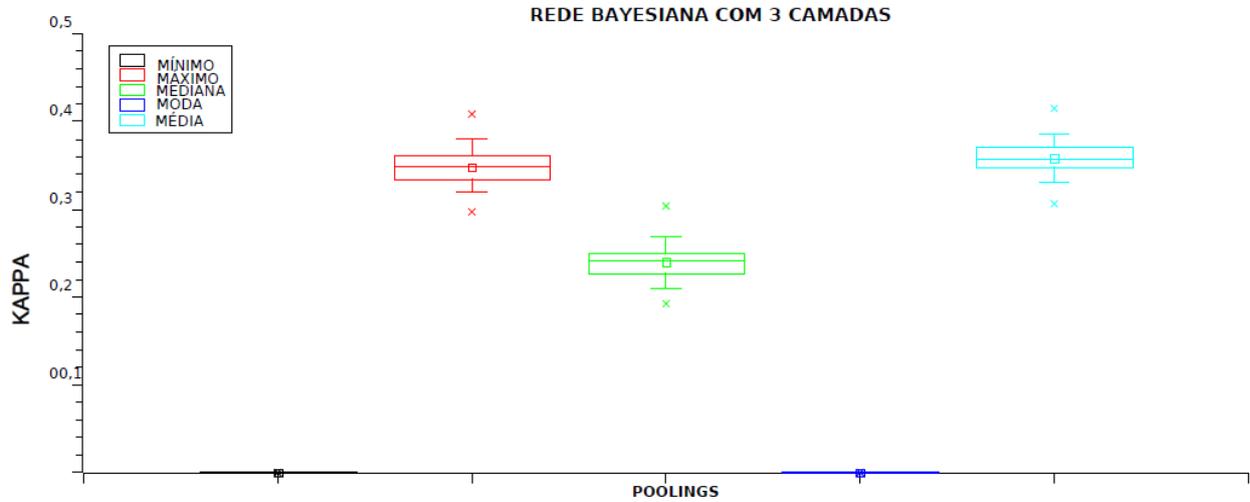
Fonte: A autora (2019).

Figura 14: Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 3 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 15 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 3 camadas para cada *pooling*.



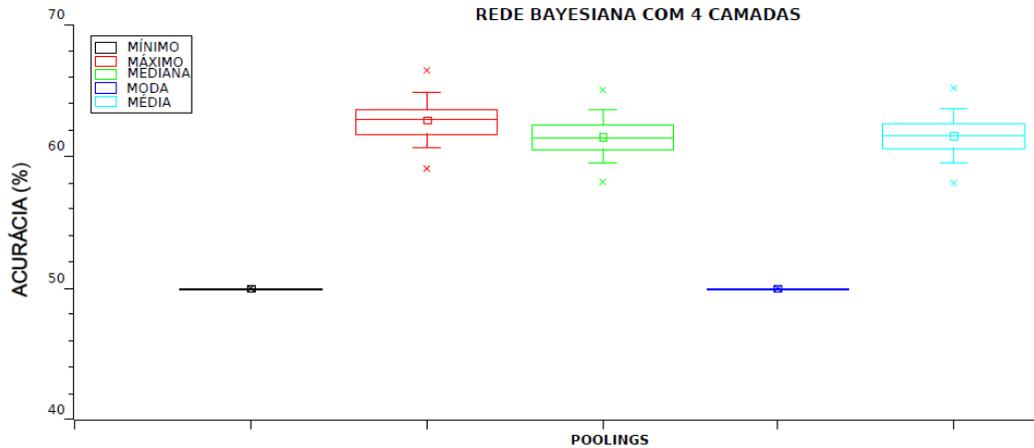
O Quadro 06 resume os resultados dos experimentos da Rede Bayesiana para a base II. Assim como as Figuras 16 e 17 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

Quadro 6 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base II (que inclui a extração com 4 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - REDE BAYESIANA (Base II)					
	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
4 Camadas	Mínimo	50.00	0.00	1226.15	35.83
	Máximo	62.74	0.25	1485.73	34.43
	Média	61.59	0.23	2598.28	30.73
	Mediana	61.49	0.23	2367.34	30.47
	Moda	50.00	0.00	1089.17	35,31

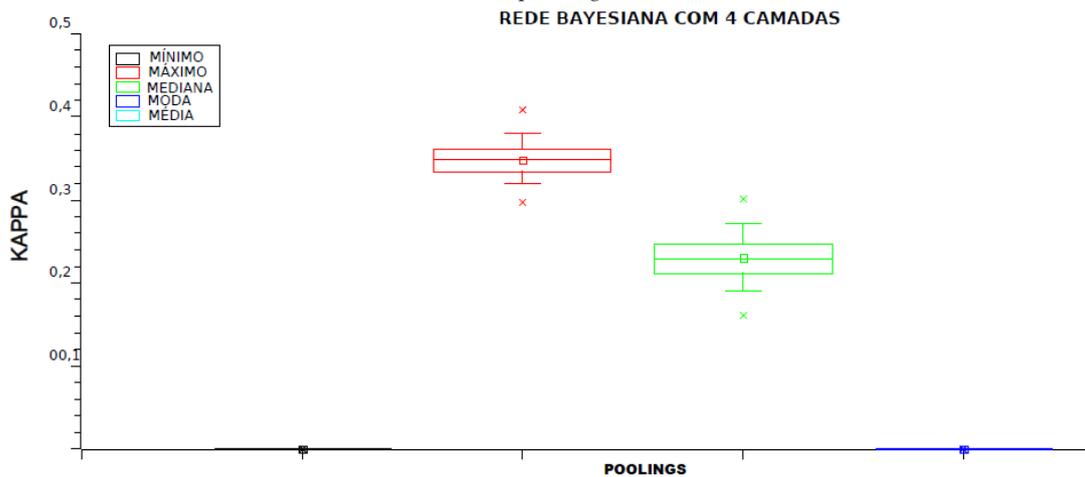
Fonte: A autora (2019).

Figura 16 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 17 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Na Figura 17 acima o índice kappa para o *pooling* de média e de mediana são iguais por isso um único box aparece para tais métricas.

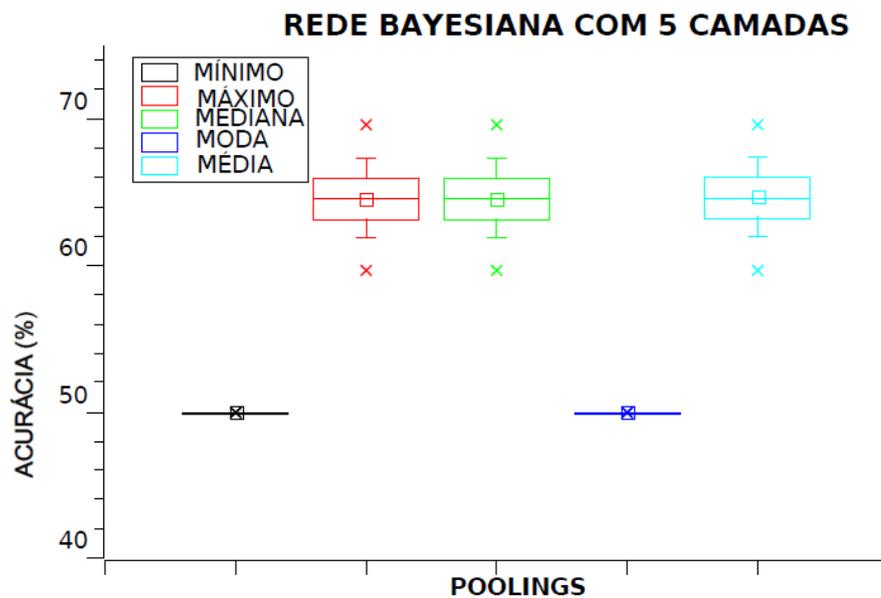
O Quadro 07 resume os resultados dos experimentos da Rede Bayesiana para a base III. Assim como as Figuras 18 e 19 representam os gráficos *box plot* da acurácia (%) e do kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

Quadro 7 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados para a rede bayesiana para a base III (que inclui a extração com 5 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - REDE BAYESIANA (Base III)					
5 Camadas	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
	Mínimo	50.00	0.00	1023.28	56.61
	Máximo	64.53	0.29	1565.83	51.25
	Média	64.63	0.29	1661.46	48.49
	Mediana	64.53	0.29	1831.30	50.36
	Moda	50.00	0.00	869.53	52.34

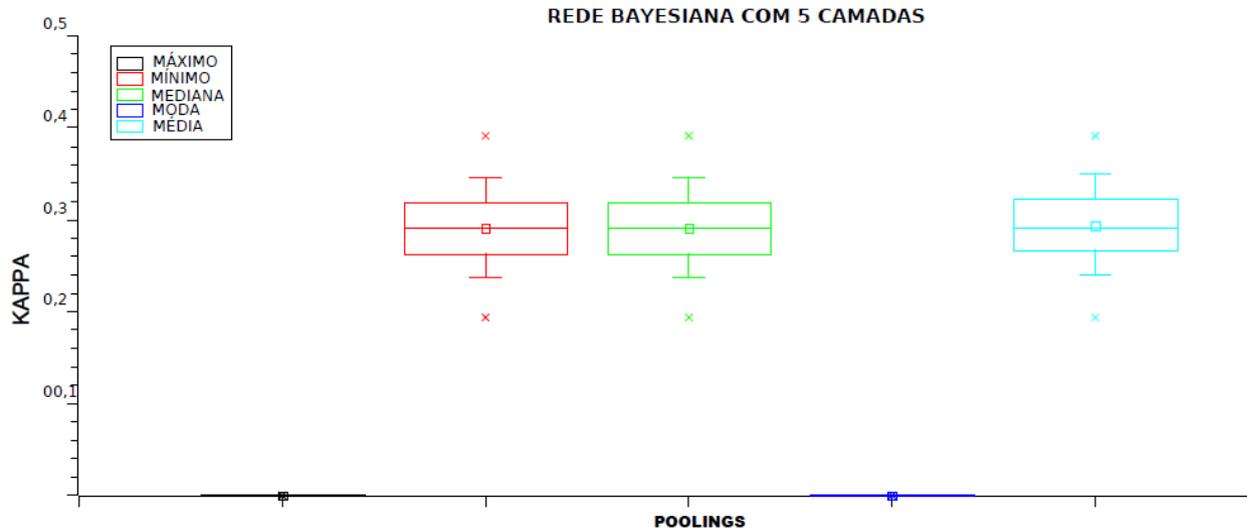
Fonte: A autora (2019).

Figura 18: Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) da rede bayesiana com 5 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 19: Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para rede bayesiana com 5 camadas para cada *pooling*.



- *Random forest* com 10 árvores

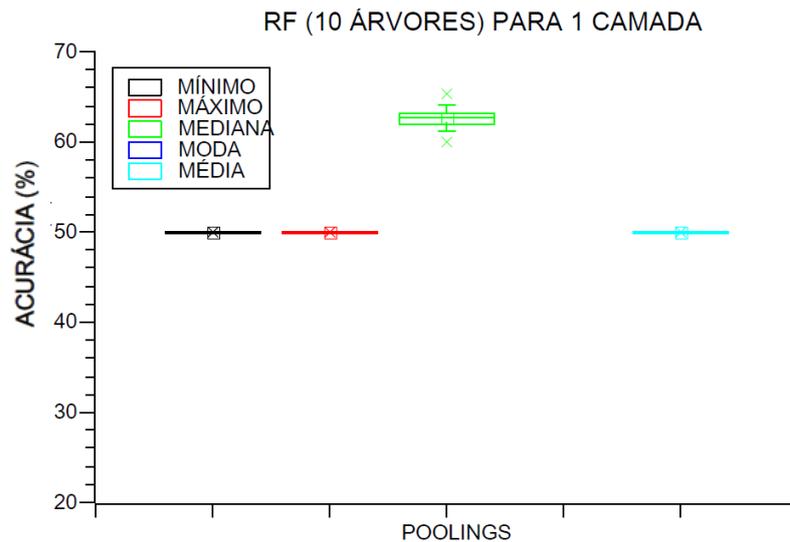
O Quadro 08 resume os resultados dos experimentos do *Random forest* com 10 árvores para a base I. Assim como as Figuras 20 a 25 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para cada camada e para cada *pooling* (bloco de síntese escolhido no Sid-Termo no momento da extração de atributos).

Quadro 8 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando random forest com 10 árvores para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - RANDOM FOREST 10 ÁRVORES (Base I)					
Poolings	Nº de Camadas	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
Mínimo	1	50.00	0.00	72.60	1.82
	2	50.00	0.00	372.60	1.67
	3	50.00	0.00	15191.59	52.21
Máximo	1	50.00	0.00	78.13	1.46
	2	54.70	0.09	21387.27	238.68
	3	72.04	0.44	2202.45	22.55
Média	1	93.62	0.87	10102.05	174.62
	2	74.43	0.49	19819.72	180.23
	3	75.05	0.50	3670.16	15.00
Mediana	1	62.69	0.25	709.64	23.23
	2	64.02	0.28	15947.62	217.21
	3	65.09	0.30	2250.94	15.68
Moda	1				
	2	50.00	0.00	381.20	1.93
	3	50.00	0.00	15145.15	52.73

Fonte: A autora (2019).

Figura 20 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do *random forest* com 1 camada para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 21 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para *random forest* com 1 camada para cada *pooling*

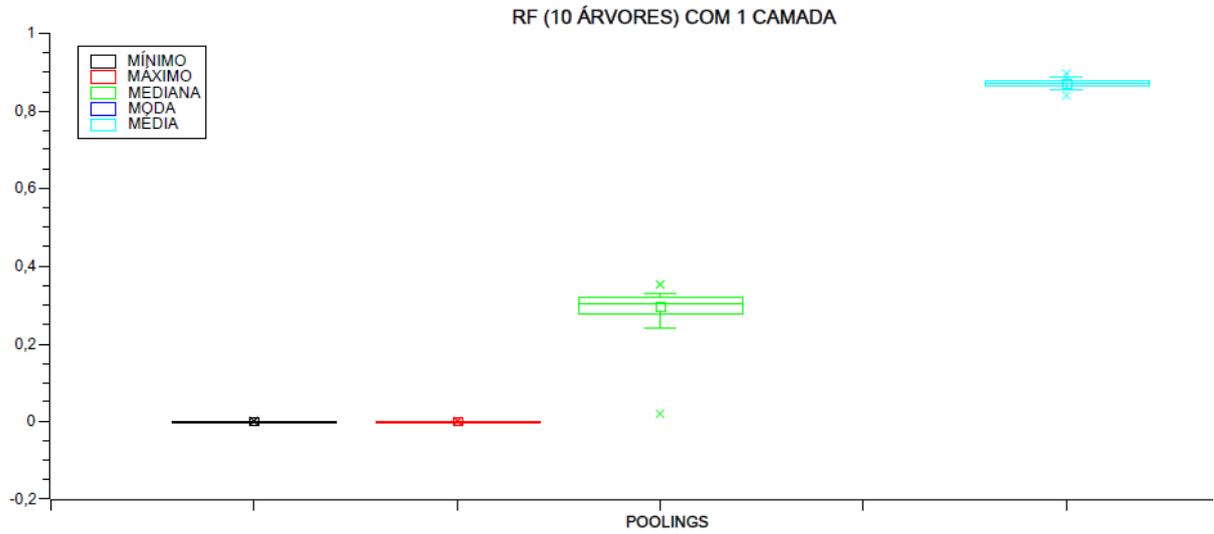


Figura 22: Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do *random forest* com 2 camadas para cada *pooling*

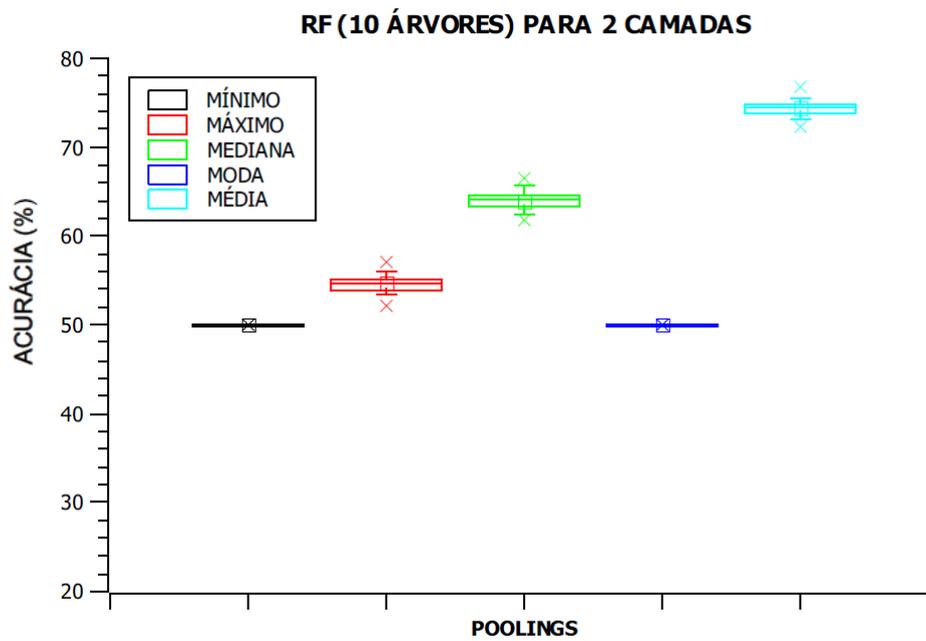
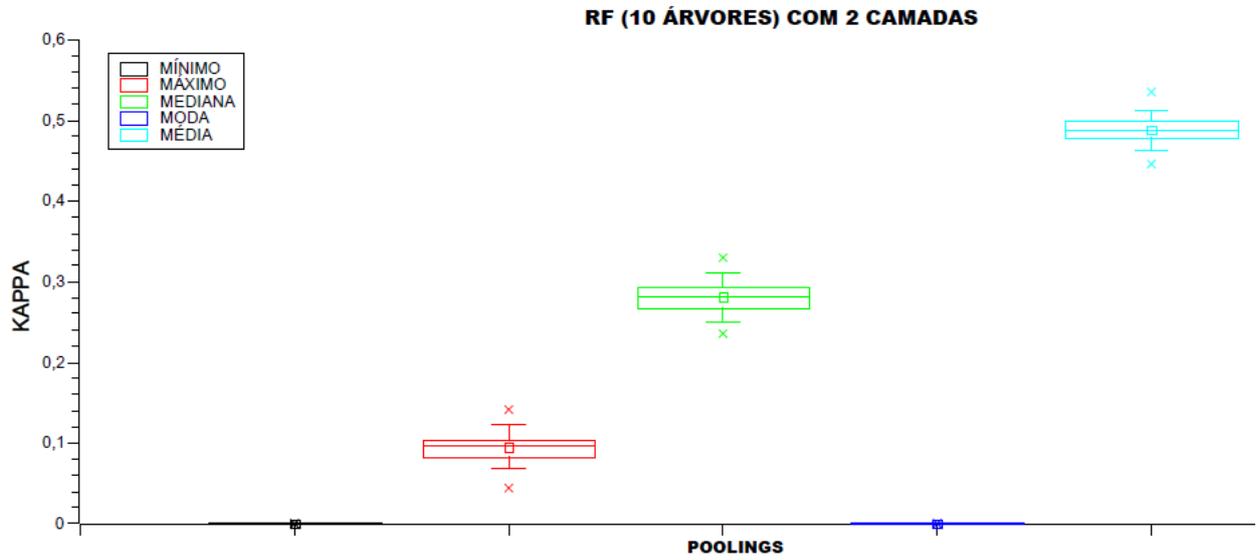
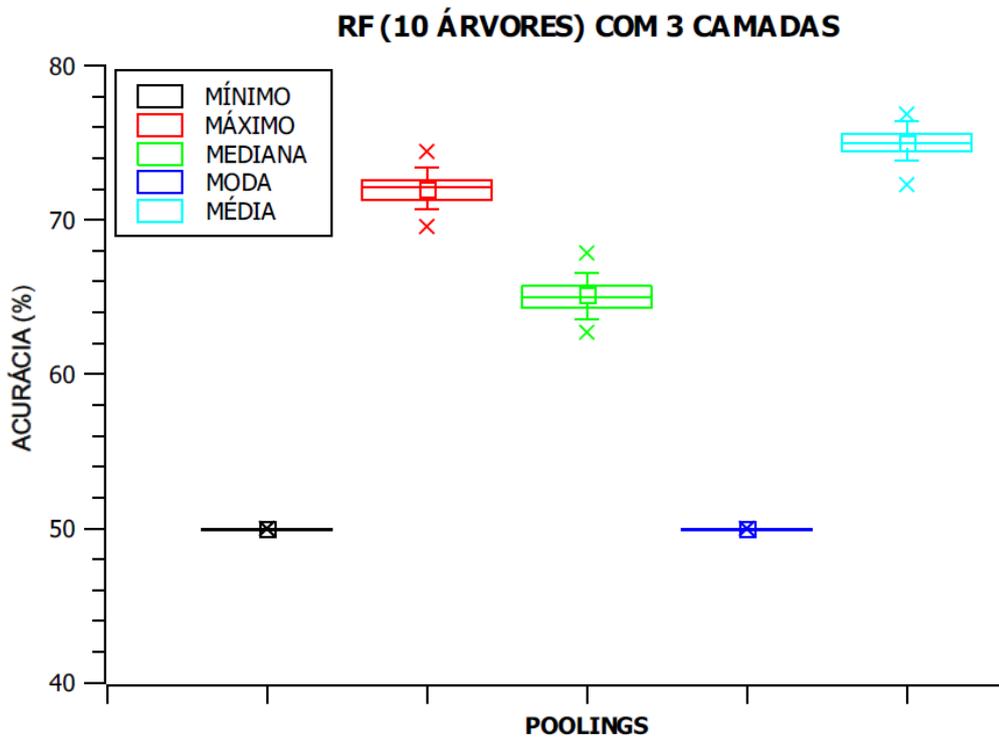


Figura 23 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para *random forest* com 2 camadas para cada *pooling*.



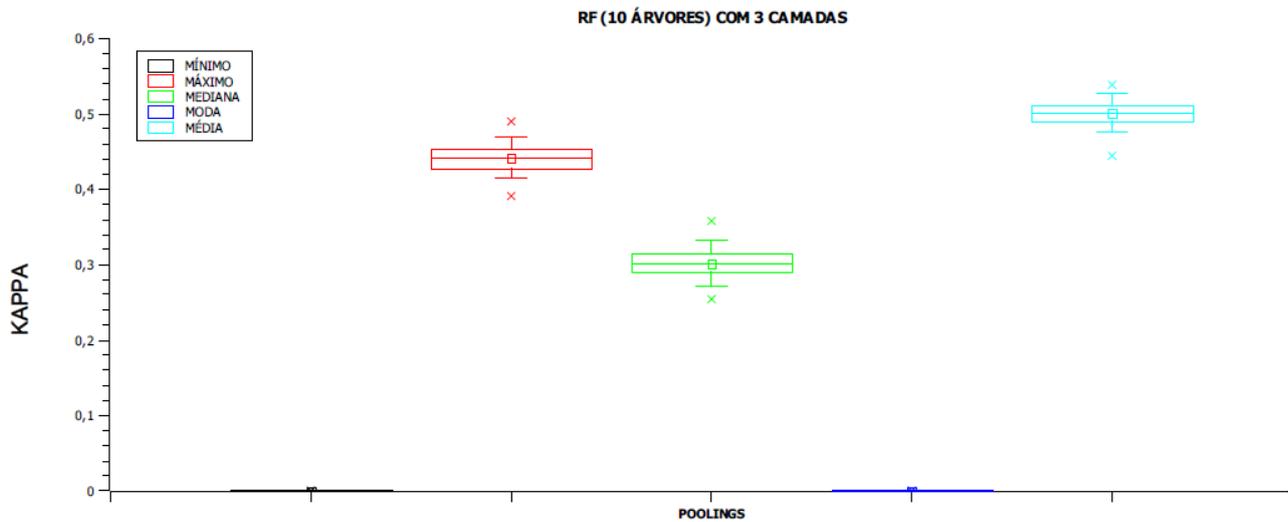
Fonte: A autora (2019).

Figura 24 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do *random forest* com 3 camadas para cada *pooling*



Fonte: A autora (2019).

Figura 25 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para *random forest* com 3 camadas para cada *pooling*.



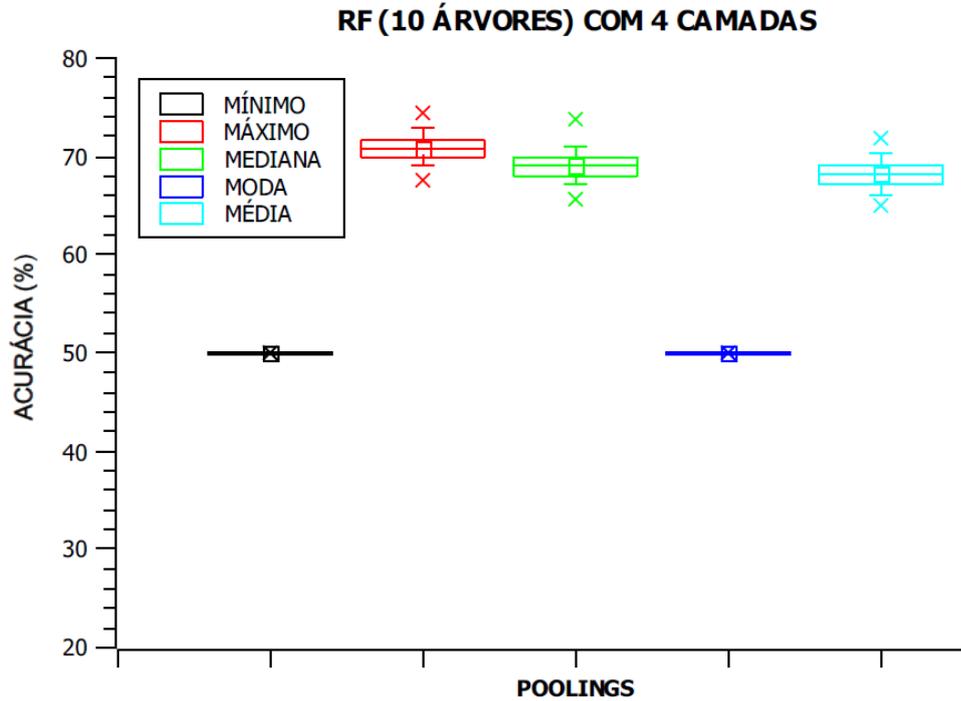
O Quadro 09 resume os resultados dos experimentos do *Random forest* com 10 árvores para a base II. Assim como as Figuras 26 e 27 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

Quadro 9 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando *random forest* com 10 árvores para a base II (que inclui a extração com 4 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - RANDOM FOREST 10 ÁRVORES (Base II)					
	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
4 Camadas	Mínimo	50.00	0.00	10335.73	3.96
	Máximo	70.88	0.42	4475.00	26.46
	Média	68.22	0.36	5921.41	18.70
	Mediana	69.15	0.38	4949.53	19.22
	Moda	50.00	0.00	10233.07	3.49

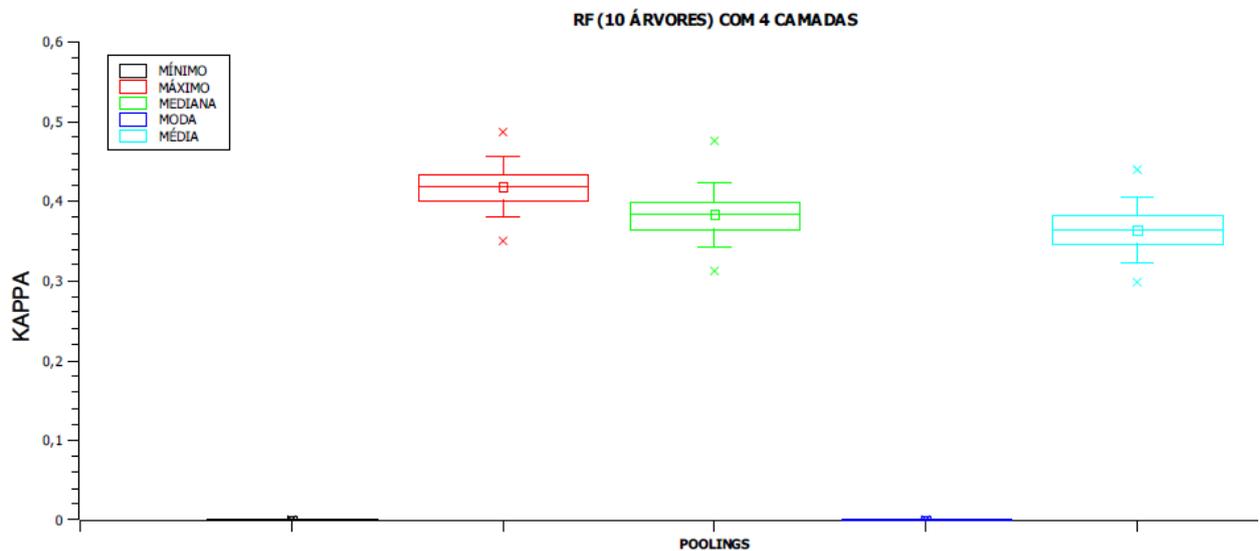
Fonte: A autora (2019).

Figura 26 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do *random forest* com 4 camadas para cada *pooling*



Fonte: A autora (2019).

Figura 27 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para *random forest* com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

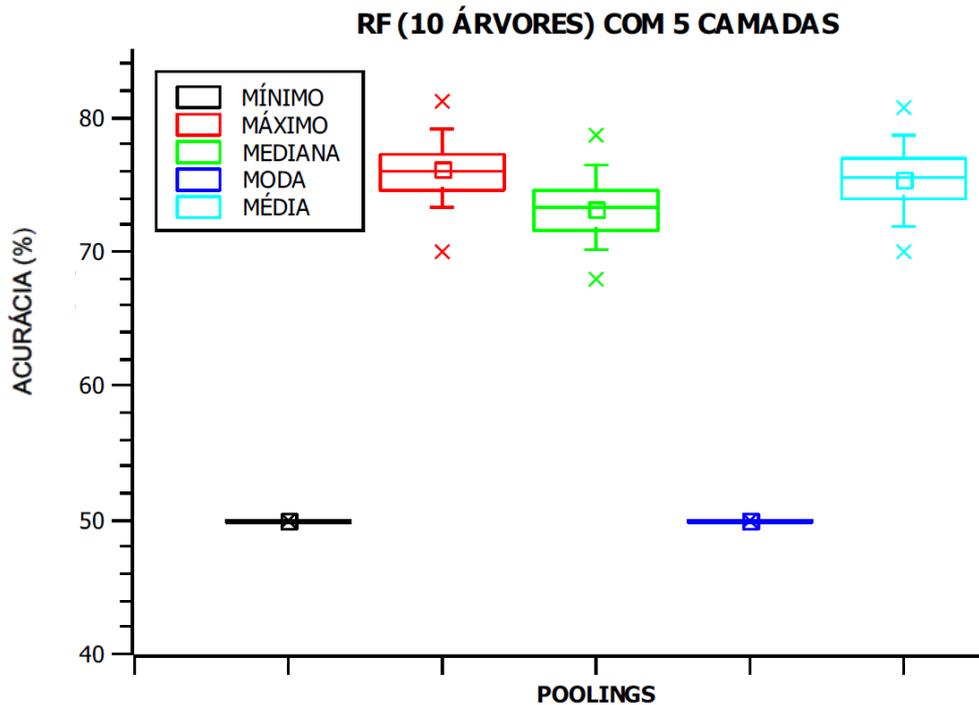
O Quadro 10 resume os resultados dos experimentos de *Random forest* com 10 árvores para a base III. Assim como as Figuras 28 e 29 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

Quadro 10 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando *random forest* com 10 árvores para a base III (que inclui a extração com 5 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - RANDOM FOREST 10 ÁRVORES (Base III)					
5 Camadas	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
	Mínimo	50.00	0.00	12860.83	3.23
	Máximo	76.12	0.52	2025.73	10.26
	Média	75.44	0.51	778.18	3.85
	Mediana	73.16	0.46	2512.66	9.95
	Moda	50.00	0.00	13872.45	2.50

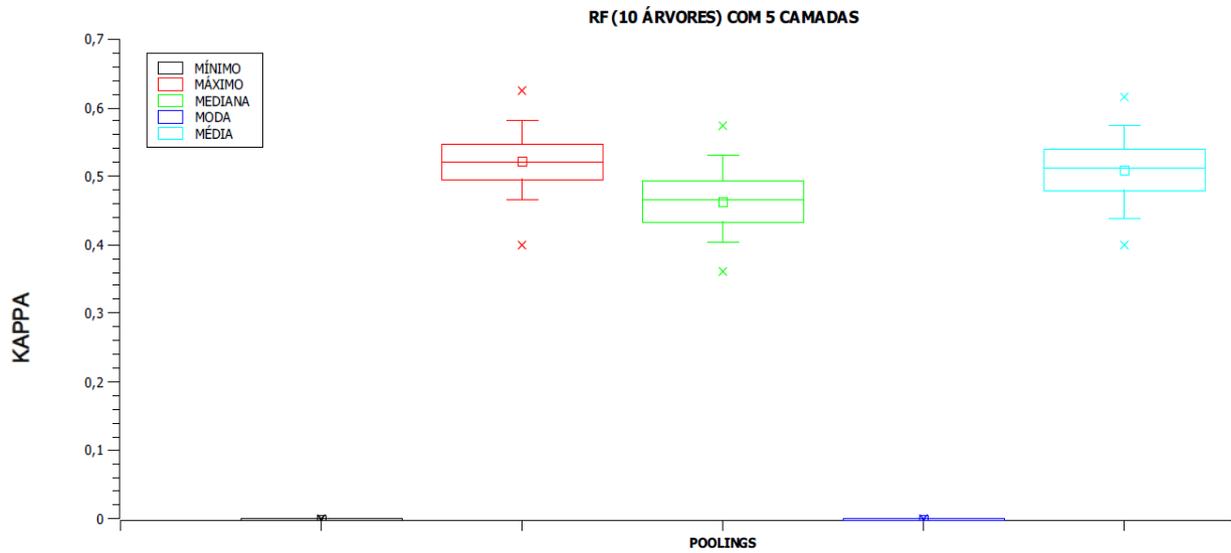
Fonte: A autora (2019).

Figura 28 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do *random forest* com 5 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 29 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para *random forest* com 5 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

- Máquina de Vetor de Suporte (SVM)

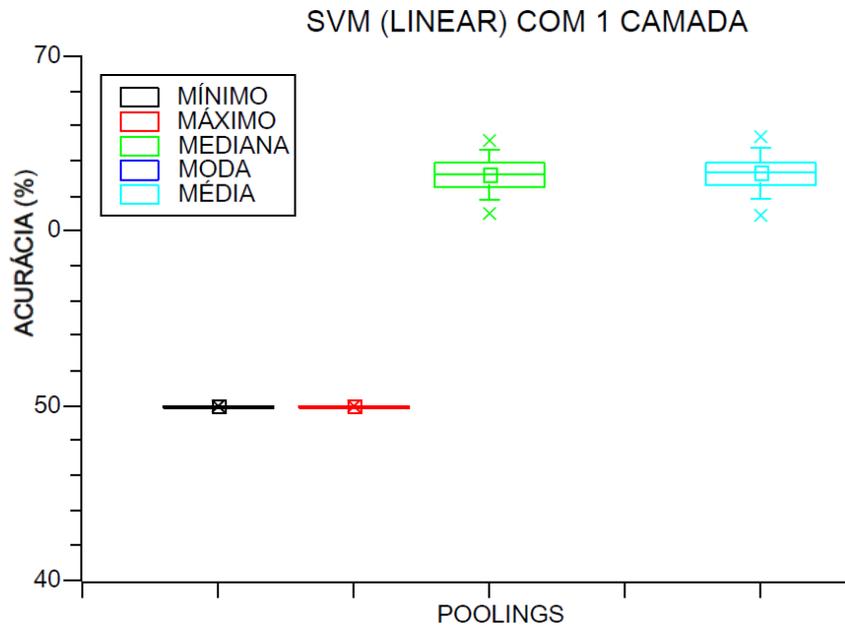
O Quadro 11 resume os resultados dos experimentos da Máquina de Vetor de Suporte (SVM) para a base I. Assim como as Figuras 30 a 35 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para cada camada e para cada *pooling* (bloco de síntese escolhido no Sid-Termo no momento da extração de atributos).

Quadro 11 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando SVM para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - SVM PolyKernel LINEAR (Base I)					
Poolings	Nº de Camadas	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
Mínimo	1	50.00	0.00	2140.70	43.21
	2	50.00	0.00	270.47	1.56
	3	50.00	0.00	473.91	2.97
Máximo	1	50.00	0.00	1929.37	44.46
	2	53.49	0.07	845.16	5.68
	3	71.97	0.44	36197.40	3.33
Média	1	63.32	0.27	6074.89	41.29
	2	74.77	0.50	8840.26	5.42
	3	75.90	0.52	27314.38	2.55
Mediana	1	63.20	0.26	6624.69	42.64
	2	63.06	0.26	6373.44	5.26
	3	63.88	0.28	37040.57	3.70
Moda	1				
	2	50.00	0.00	270.21	1.87
	3	50.00	0.00	469.74	2.19

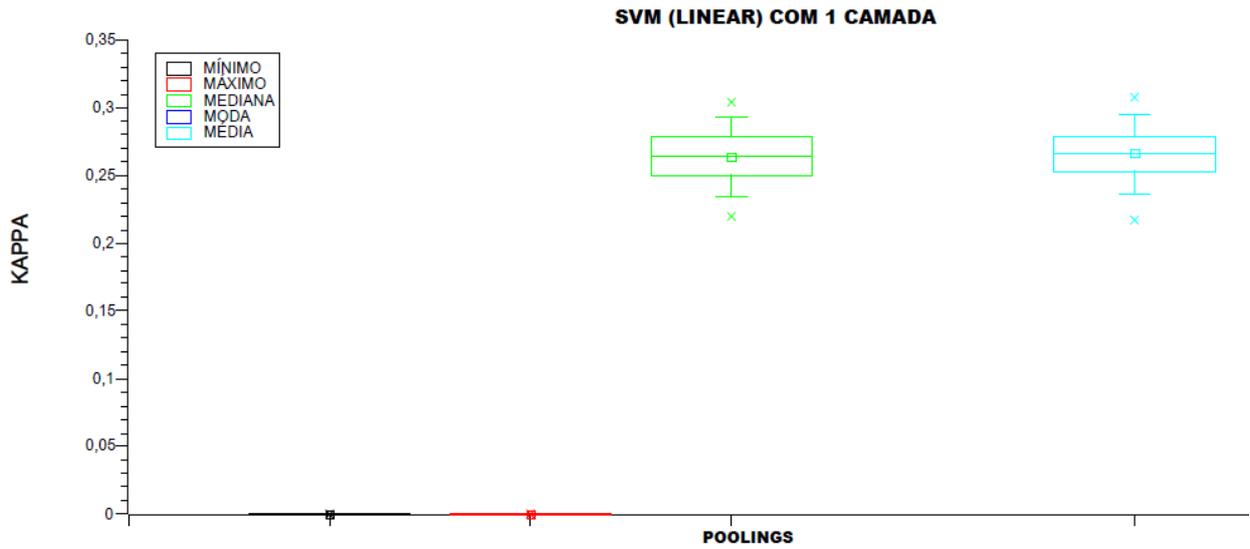
Fonte: A autora (2019).

Figura 30 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 1 camada para cada *pooling*.



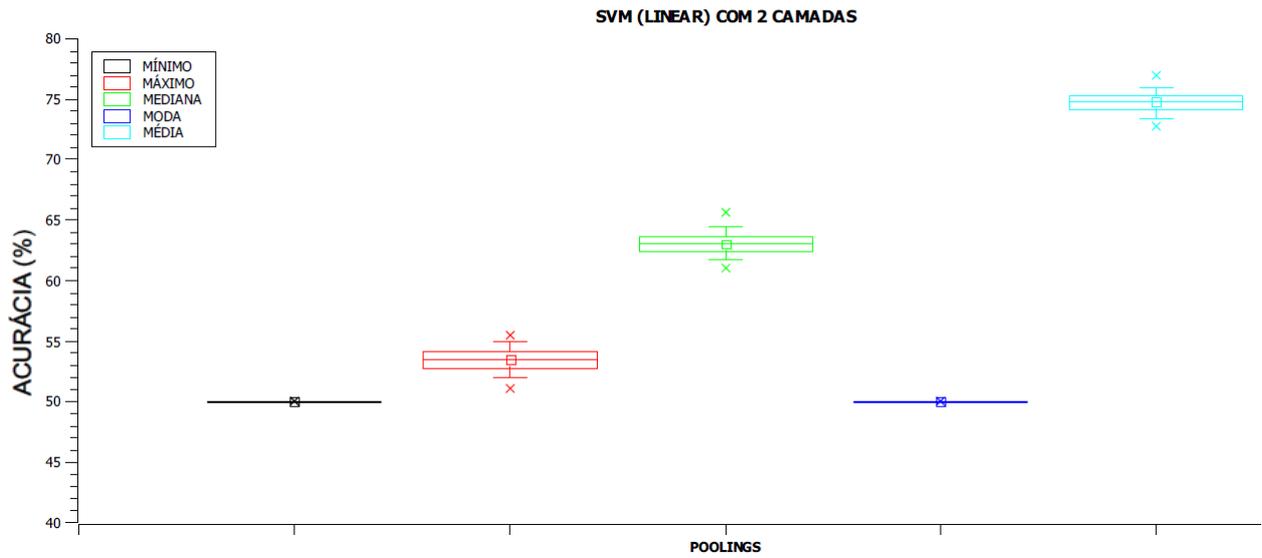
Fonte: A autora (2019).

Figura 31 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para SVM com 1 camada para cada *pooling*.



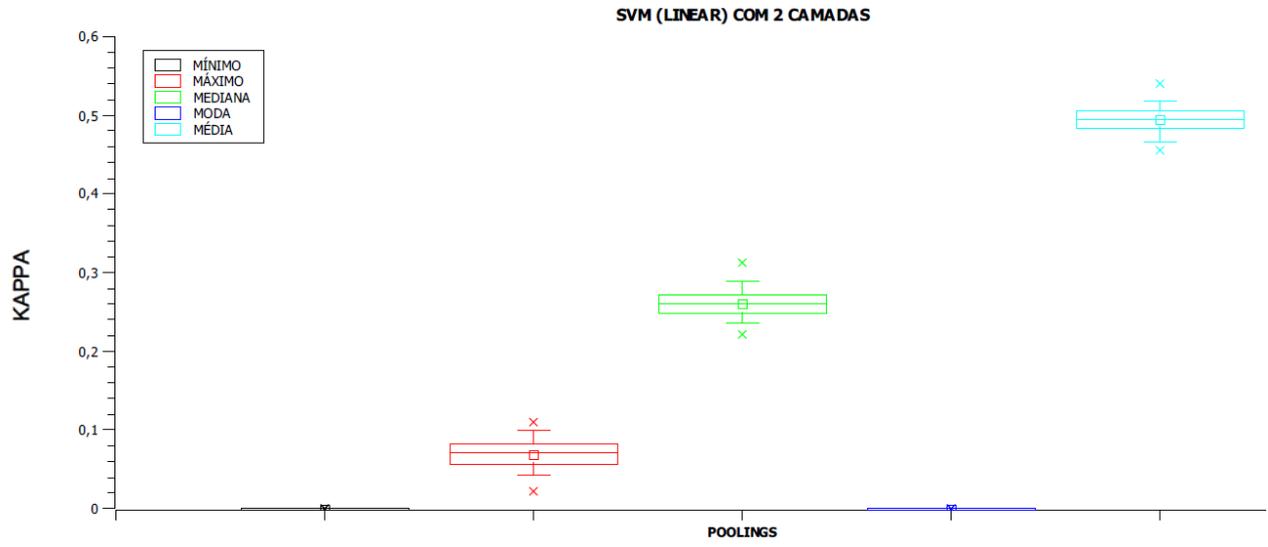
Fonte: A autora (2019).

Figura 32 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 2 camadas para cada *pooling*.



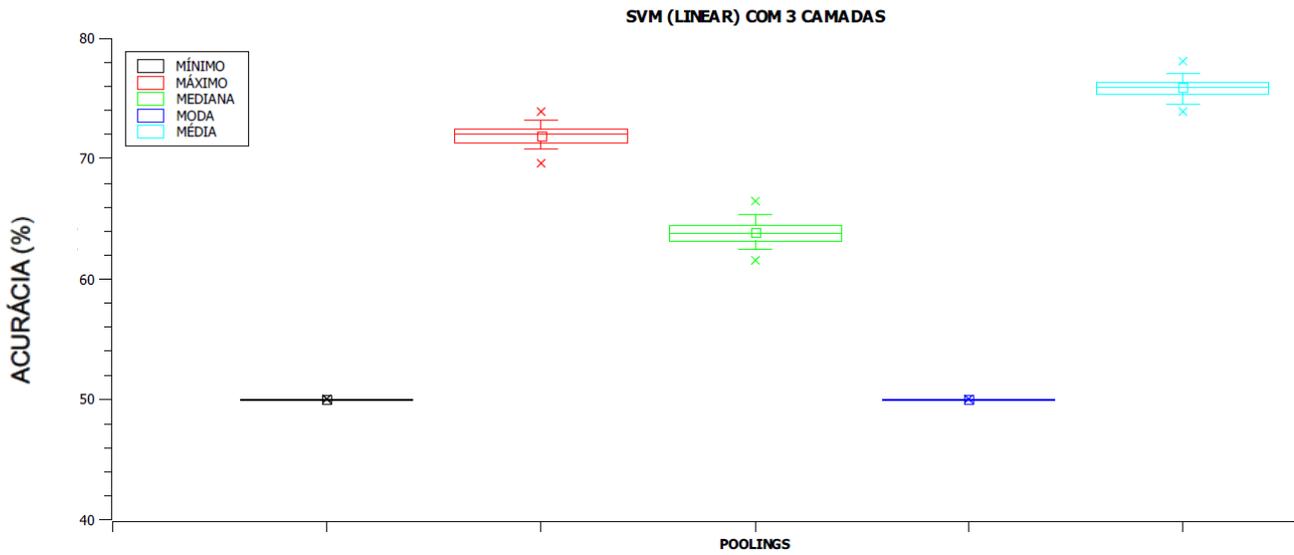
Fonte: A autora (2019).

Figura 33 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para SVM com 2 camadas para cada *pooling*.



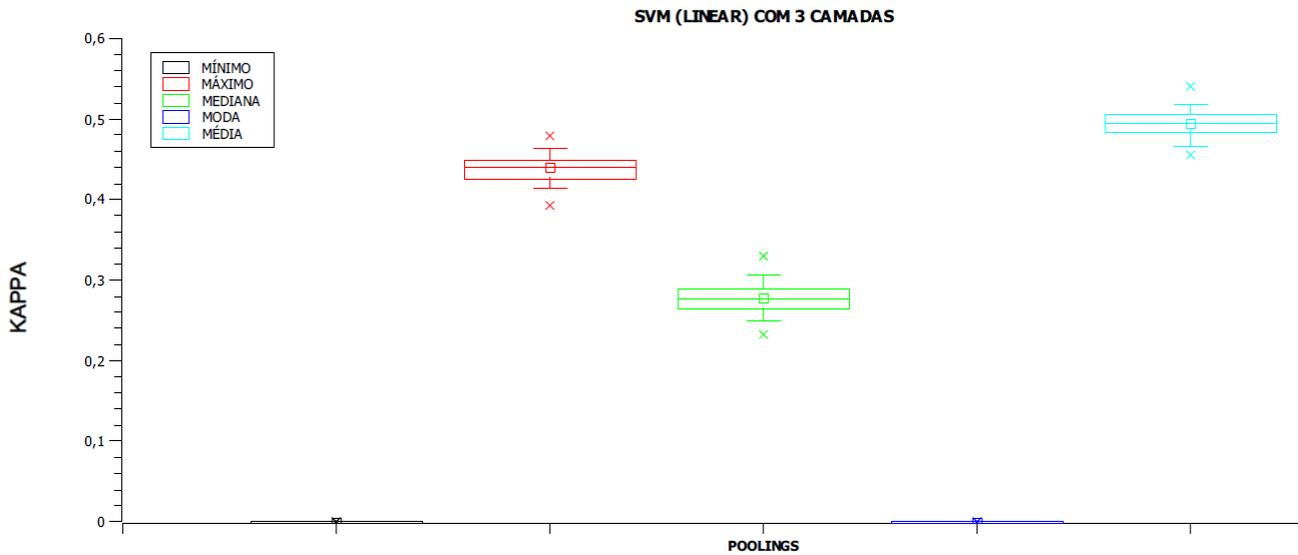
Fonte: A autora (2019).

Figura 34 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 3 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 35 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para SVM com 3 camadas para cada *pooling*



O Quadro 12 resume os resultados dos experimentos do SVM para a base II. Assim como as Figuras 36 e 37 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*. Neste caso, foi usada a estratégia de repartir as 30 repetições em 3 experimentos com 10 repetições cada um, por este motivo o *TimeTraining* e o *TimeTesting* possuem três tempos, dessa mesma forma acontecem em alguns *poolings* nas próximas Quadros.

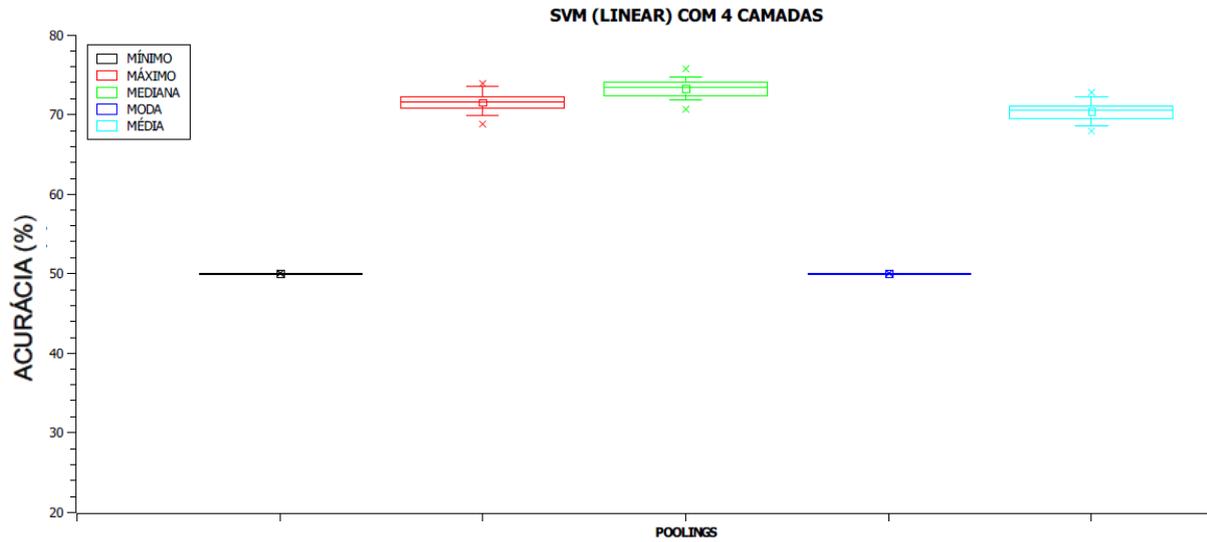
Quadro 12 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando SVM para a base II (que inclui a extração com 4 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - SVM PolyKernel LINEAR (Base II)					
4 Camadas	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
	Mínimo	50.00	0.00	461.563	2.188
				501.563	3.75
				462.5	2.969
	Máximo	71.60	0.43	137.132.344	6.563
				137005	6.094
				137.132.344	6.563
	Média	40.46	0.41	4185742.5	407.344
				77.041.875	4.375
				77.142.813	6.563
Mediana	73.35	0.47	212.212.031	6.563	
			212.171.719	5.938	
			212.083.437	6.406	
Moda	50.00	0.00	454.531	3.281	
			508.906	4.375	
			477.812	2.656	

Fonte: A autora (2019).

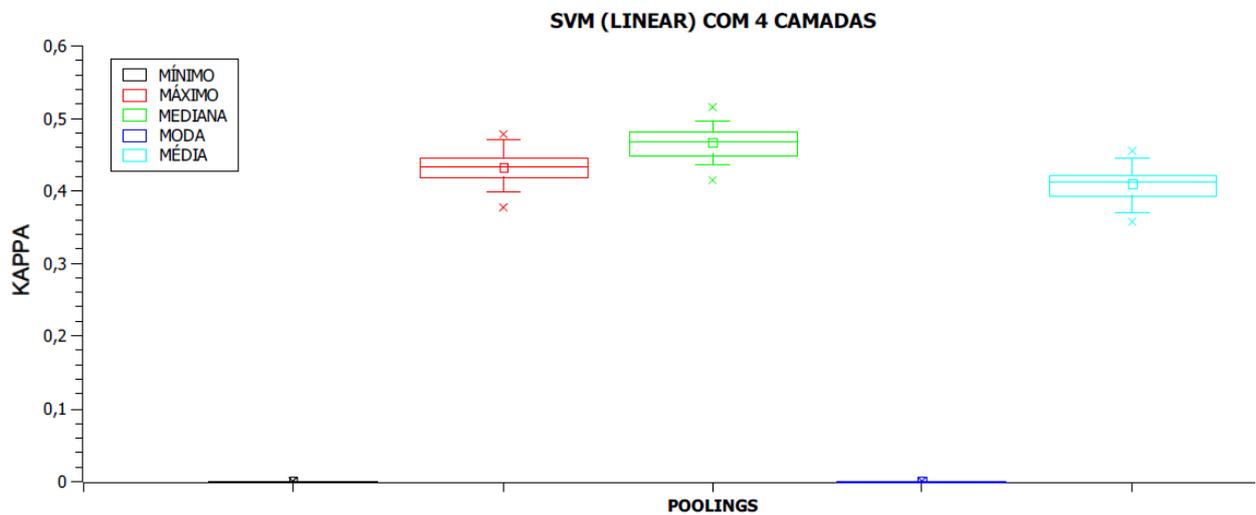
Para a base III devido a limitações da infraestrutura, ou seja, a máquina onde os resultados foram gerados, o classificador SVM não obteve resultados, pois a máquina não suportava e consequentemente não concluía os experimentos.

Figura 36 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) do SVM com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 37 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para SVM com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

- Multilayer Perceptron (MLP)

O Quadro 13 resume os resultados dos experimentos do MLP para a base I. Assim como as Figuras 38 a 43 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

Quadro 13 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando MLP para a base I (que inclui a extração com 1,2 e 3 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - MLP (Base I)					
Poolings	Nº de Camadas	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
Mínimo	1	50.00	0.00	113.689.941	35.88
	2	50.00	0.00	44218.18	7.50
	3				
Máximo	1	50.00	0.00	114.104.123	34.06
	2	55.34	0.11	43528.23	7.08
	3	73.09	0.46	446.140.625	49.844
				446.181.563	50
Média	1	68.73	0.37	114054.62	34.68
	2	76.09	0.52	42306.20	7.19
	3	76.10	0.52	447.309.531	50.625
				446.769.531	52.031
Mediana	1	64.76	0.30	113708.35	35.15
	2	63.13	0.26	45620.36	7.34
	3	64.56	0.29	405111.25	42.813
				404498281	42.031
Moda	1				
	2	50.00	0.00	45537.55	7.29
	3				

Fonte: A autora (2019).

Figura 38 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) MLP com 1 camada para cada *pooling*.

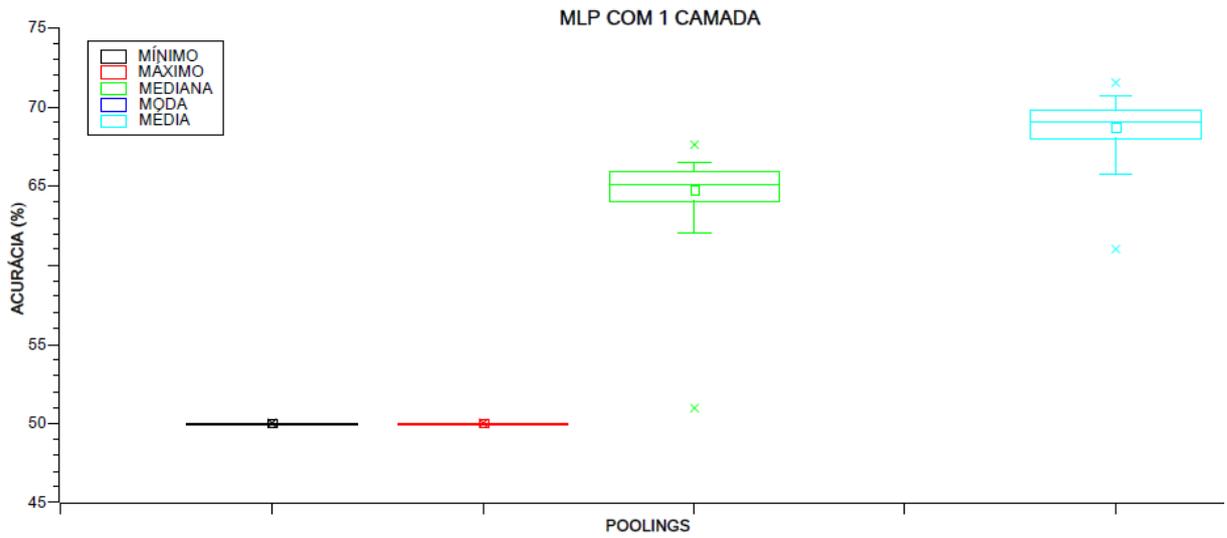


Figura 39 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para MLP com 1 camada para cada *pooling*.

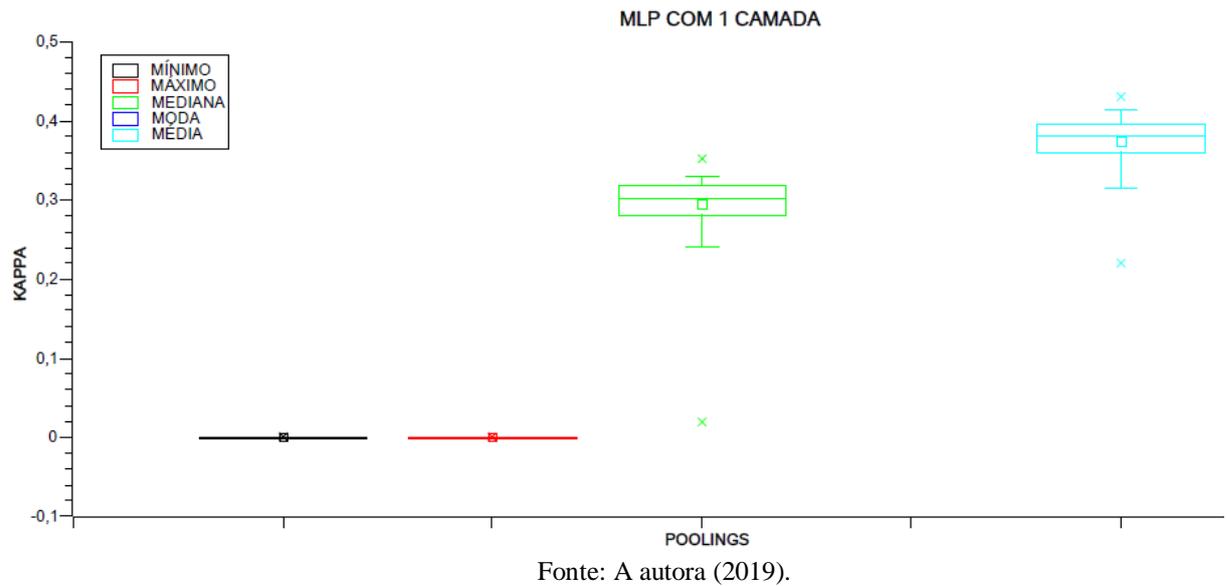
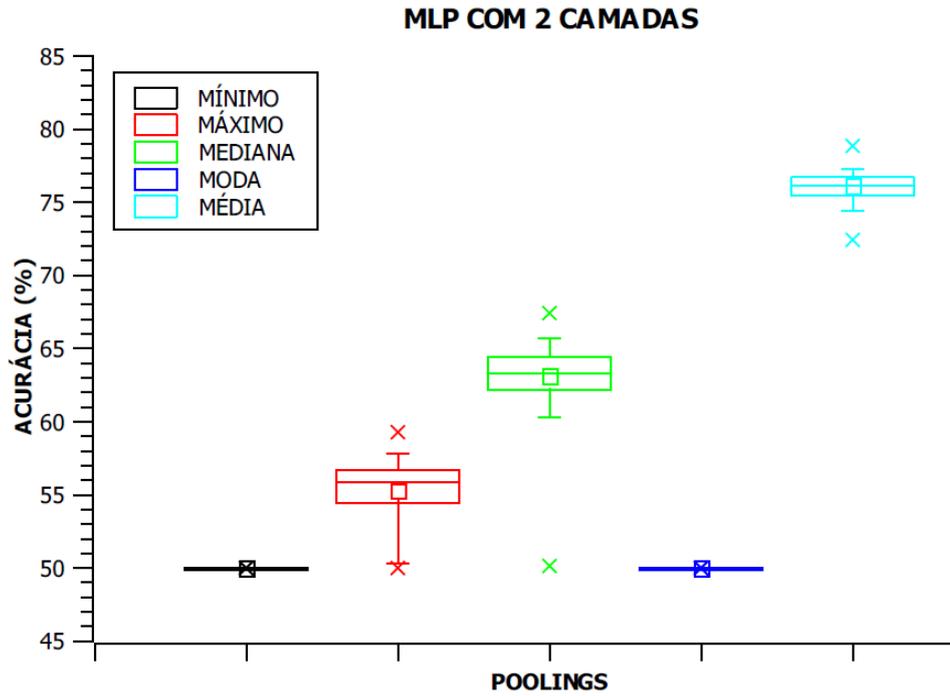
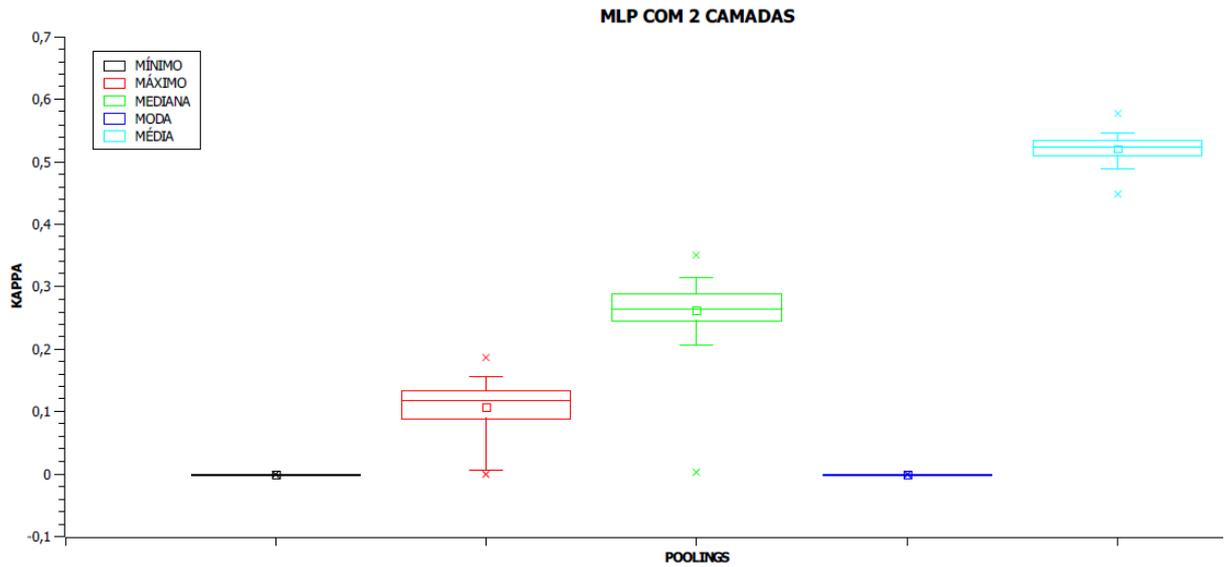


Figura 40 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) MLP com 2 camadas para cada *pooling*.



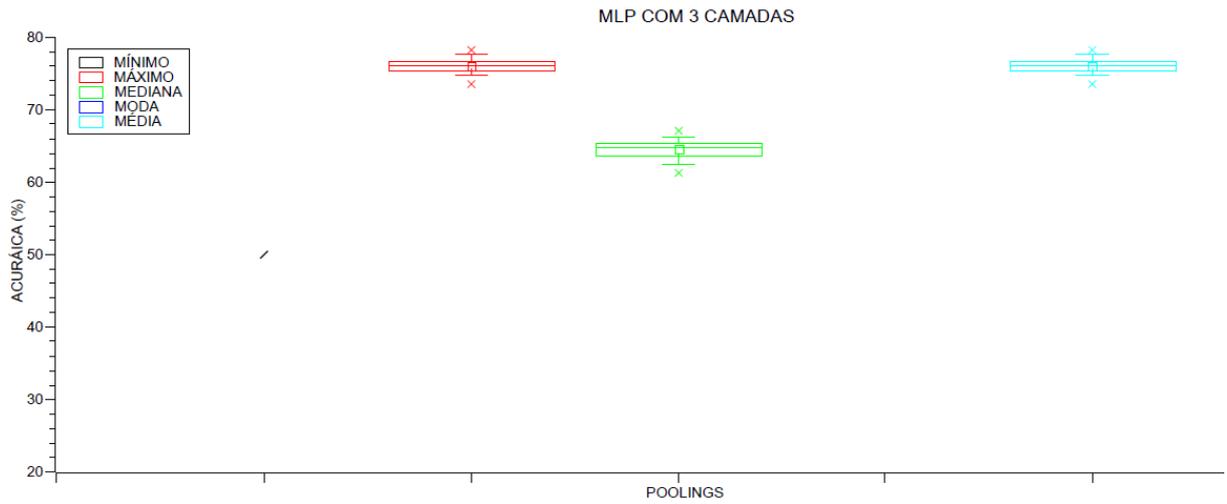
Fonte: A autora (2019).

Figura 41 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para MLP com 2 camadas para cada *pooling*.



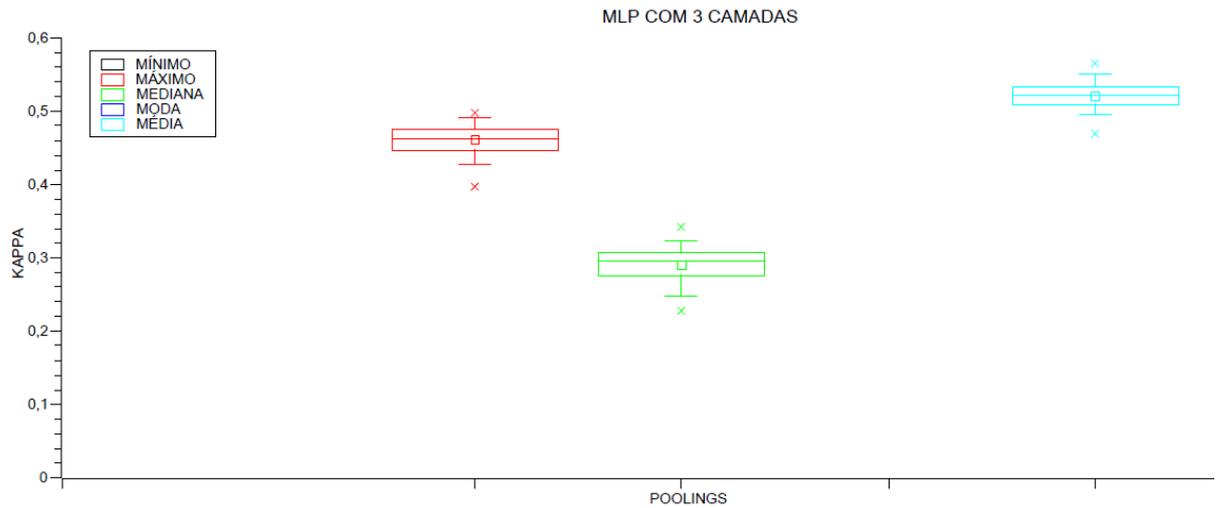
Fonte: A autora (2019).

Figura 42 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) MLP com 3 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 43 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para MLP com 3 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

O Quadro 14 resume os resultados dos experimentos do SVM para a base II. Assim como as Figuras 44 e 45 representam os gráficos *box plot*, da acurácia (%) e do Kappa, para a camada 4 e para cada *pooling*.

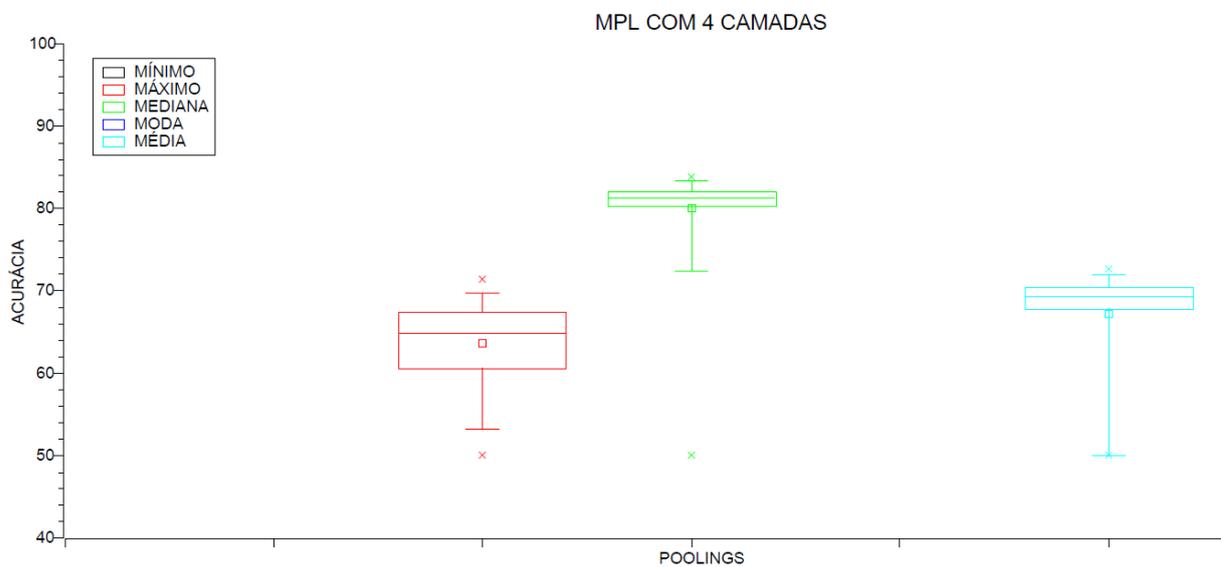
Quadro 14 - O Quadro abaixo apresenta a média dos resultados usando MLP para a base II (que inclui a extração com 4 camadas).

MÉDIA DOS RESULTADOS - MLP (Base II)					
4 Camadas	Poolings	Acurácia	Kappa	TimeTraining (ms)	TimeTesting (ms)
	Mínimo				
	Máximo	63.67	0.27	3.252.535.625	318.438
				3.251.634.063	319.531
				3.253.728.275	322.265
	Média	67.14	0.34	4185742.5	407.344
				4.185.745.156	405.625
			4.183.299.062	404.844	
Mediana	80.13	0.29	6.304.280.156	360.938	
			6.304.594.688	363.125	
			6.304.313.906	361.563	
Moda					

Fonte: A autora (2019).

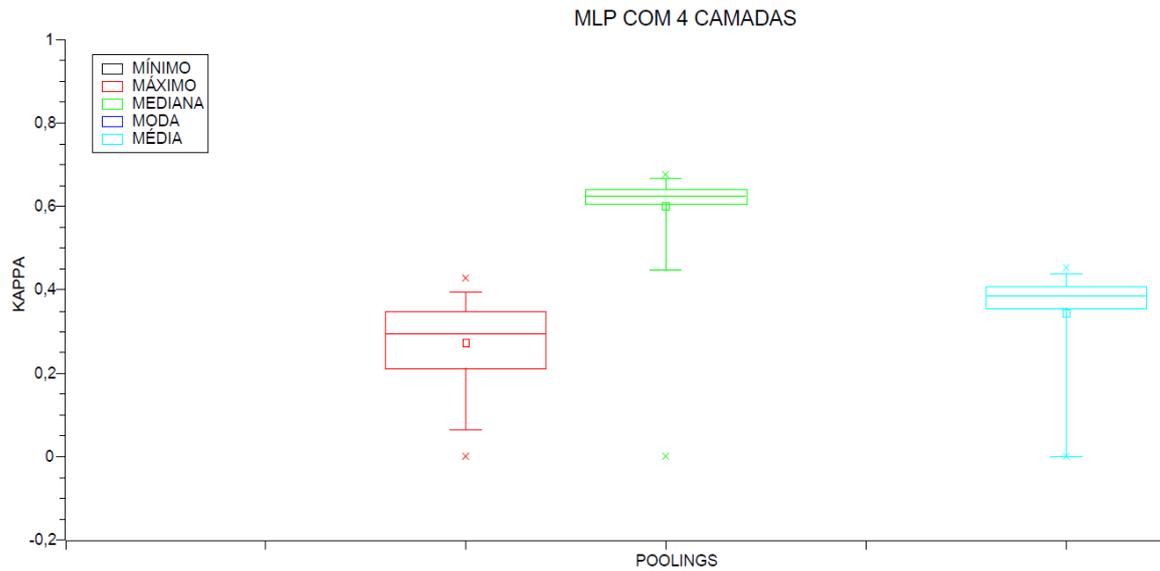
Para a base III devido a limitações da infraestrutura, ou seja, a máquina onde os resultados foram gerados, o classificador MLP não obteve resultados, pois a máquina não suportava e consequentemente não concluía os experimentos.

Figura 44 - Gráfico *box plot* dos resultados para a acurácia (%) MLP com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

Figura 45 - Gráfico *box plot* dos resultados para o índice kappa para MLP com 4 camadas para cada *pooling*.



Fonte: A autora (2019).

5.1.3 Discussões

Os resultados foram analisados quantitativamente comparando o melhor desempenho de cada classificador, o número de camadas e o *pooling* (bloco de níveis). Como dito anteriormente, para a extração com *Deep Wavelet Neural Network* a MIRIAD foi separada em três bases distintas, reduzindo o número de pacientes, e então seus dados são analisados de acordo com essa separação. O Quadro 15 resume o melhor desempenho de cada classificador para a base I.

Quadro 15 - Resumo do melhor desempenho de cada classificador para a base I.

MELHORES RESULTADOS BASE I				
Classificadores	Nº de camadas	Pooling	Acurácia	kappa
Bayes	1	Média	95.81	0.92
RF (10 árvores)	1	Média	93.62	0.87
SVM	3	Média	75.90	0.52
MLP	3	Média	76.10	0.52

Fonte: A autora (2019).

Como podemos observar no Quadro 15 acima mesmo com uma diferença de número de camadas entre os classificadores, 1 ou 3, foi um consenso que o *pooling* de média gerou os melhores resultados, fato que pode ser observado analisando também os gráficos *box plot* que ilustram o desempenho de cada *pooling* em cada classificador.

Outra característica observada, mas agora nos resultados gerais mais explícitos no item 7.1.2 acima, é que independente do classificador testado o *pooling* de moda e de mínimo não apresentaram um bom desempenho. Em ambos os *poolings* a acurácia foi de 50% e o kappa 0. Uma análise para tal comportamento é justificado pelo tipo de imagem de RMI, que é gerada em escala de cinza.

Numa imagem os valores dos pixels variam de 0 a 255 sendo que os menores valores são associados ao preto, como *pooling* de mínimo seleciona os valores mínimos dos pixels das imagens.

A métrica estatística moda diante de um conjunto de dados seleciona o valor com maior frequência. Numa imagem RMI no caso do exame de um paciente acometido pela patologia, a morte neuronal e a atrofia do encéfalo são lesões que no contraste da imagem geram espaços em preto (nível 0 na escala), de forma análoga as bordas causam o mesmo efeito. Essas regiões juntas acabam por torna-se no panorama geral a maior parte da imagem, levando o classificador a selecionar o nível 0 quando o *pooling* de moda é aplicado.

Quando comparados os modos de extração, o método de Haralick e Momento de Zernike tiveram melhores resultados para todos os classificadores.

O Quadro 16 abaixo os melhores resultados de cada classificador para a base II.

Quadro 16 - Resumo do melhor desempenho de cada classificador para a base II.

MELHORES RESULTADOS BASE II				
Classificadores	Nº de camadas	Pooling	Acurácia	kappa
Bayes	4	Máximo	62.74	0.25
RF (10 árvores)	4	Máximo	70.88	0.52
SVM	4	Mediana	73.35	0.47
MLP	4	Mediana	80.13	0.60

Fonte: A autora (2019).

É possível observar que os *poolings* com melhor desempenho foi o de mediana e de máximo, e que de forma análoga a base I, os *poolings* de mínimo e de moda não apresentaram bom desempenho independente do classificador usado, sua acurácia foi de 50% e o kappa 0.

Devido a limitações da máquina onde os experimentos computacionais foram feitos, no momento da extração de atributos no Sid-Termo do *pooling* de moda para a base I esse procedimento não concluía, ou seja, não foi possível testar e treinar os classificadores para este *pooling* especificamente.

Vale ressaltar, que a base I possui mais pacientes e, portanto, mais exames, apresentou resultados melhores em relação a base II e a base III. Esse comportamento é coerente com o esperado, pois a base oferece mais dados para treinamento e classificação. Quanto à situação de repartir as 30 repetições em 3 três experimentos, cada um com 10, foi uma estratégia prática na tentativa de reduzir o tempo de processamento quando este tomava um longo período até sua conclusão, se tornando inviável.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram avaliados modelos de classificadores para o auxílio ao diagnóstico automatizado da Doença de Alzheimer a partir de exames de imagem de ressonância magnética, algoritmos esses baseados em aprendizado de máquina em que foram aplicados mediante o sistema de representação de atributos escolhido.

6.1 PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES

Dois sistemas de extração de atributos foram escolhidos: 1.uma combinação de atributos de forma e textura, momento de Zernike e o método de Haralick respectivamente e 2.usando *Deep Wavelet Neuronal Networks*, ambos os algoritmos disponíveis no *software* Sid-Termo, como descrito no Capítulo 4. Ambos os casos apresentaram bons resultados quando feitos os experimentos no momento classificação e quando as métricas escolhidas para validar os mesmos foram analisadas.

No caso da extração usando *Deep Wavelet Neuronal Networks* em que o número de atributos aumentava conforme o número de camadas aumentava, os melhores resultados são da camada 1, ou seja, menor quantidade de atributos, o que reduz o custo computacional consome menos memória. Além desse fato, quando comparada com CNN (*Convolutional Neuronal Networks*), a DWNN consegue extrair atributos sem treinamento, o que elimina o consumo de memória com treinamento.

Como discutido anteriormente, a DA vem causando grande impacto as populações desde que a idade média da expectativa de vida dos indivíduos vem num crescente, visto que o avanço da idade é um fator de risco importante atrelado à investigação das possíveis causas da DA e do seu diagnóstico. Sabendo disso, este estudo teve como base evidências científicas, o padrão de atrofia característico da doença e imagens de RMI para essa investigação, para desenvolver um sistema automatizado, analisando imagens RMI, para auxílio do diagnóstico preciso da DA.

6.2 PUBLICAÇÕES GERADAS

Este trabalho resultou nas seguintes publicações:

- Utilização de Redes Convolucionais Para Classificação e Diagnóstico da Doença de Alzheimer, SABIO 2018;

- Sistema inteligente de apoio ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer usando análise multirresolução de imagens de ressonância Magnética, SABIO 2018;
- Inteligência Artificial Para o Apoio ao Diagnóstico da Doença de Alzheimer utilizando Imagens de Ressonância Magnética, SABIO, 2019;
- *Model based on deep feature for diagnosis of Alzheimer`s disease, IJCNN 2019;*
- *Deep learning for early diagnosis of Alzheimer`s disease: a contribution and a brief review, chapter on `Deep learning for data analytics` 2020.*

6.3 LIMITAÇÕES E TRABALHOS FUTUROS

Após todos os exames volumétricos de RMI serem fatiados, conforme descrito na proposta, o número de imagens no banco de dados ficou em torno de 10.000 fatias. O que foi uma dificuldade visto a máquina em que os experimentos foram realizados e os softwares selecionados para desenvolver a proposta. Sabendo disso, a solução prática para esta limitação foi reduzir a base de dados, reduzindo o número de pacientes, conforme o número de camadas aumentava, na fase de extração de atributos (usando *Deep Wavelet Neuronal Networks*), pois, a máquina tinha suas limitações de tecnologia.

Feita a extração de atributos no momento da classificação, devido também a limitações da máquina, o tempo de processamento também foi uma dificuldade encontrada, pois alguns dos experimentos levava bastante tempo para serem concluídos. Neste caso a alternativa escolhida foi separar os experimentos, ou seja, as 30 repetições foram seccionadas em 3 partes, cada experimento com 10 repetições, o que resultava no mesmo número de repetições para cada métrica escolhida para validar os classificadores.

A proposta desenvolvida neste trabalho apresentou bons resultados para uma análise automatizada pontual de imagens de ressonância magnética, sendo eficiente ao diagnóstico da DA. Como continuidade deste estudo e para um auxílio ao diagnóstico precoce, a proposta deve ser ajustada para uma análise longitudinal, acompanhando os pacientes e seus exames de imagens ao longo do avanço da doença, no caso dos pacientes que possuam algum fator de risco, por exemplo, ou no início da manifestação de algum (ns) sintoma (s). O intuito é testar essa abordagem na base de dados ADNI, justamente por ela proporcionar esse estudo longitudinal através de seus exames.

O trabalho com a base de dados ADNI foi iniciado neste estudo, porém não pode ser finalizado por conta de algumas limitações. Como por exemplo, na fase de organização, por ser

uma base mais heterogênea e contar com exames RMI que foram realizados em equipamentos e com equipes médicas diferentes e, portanto, protocolos diferentes. Além disso, a distribuição das fatias das imagens é desuniforme, se seguindo a proposta deste estudo. E por fim o tempo para gerar os resultados seria infactível para a período de conclusão deste trabalho devido aos as limitações citadas.

REFERÊNCIAS

- ALICKE L. Leis e direitos do portador da doença de Alzheimer e doenças similares. *In: Boletim Informativo*. Associação Brasileira de Alzheimer e Doenças Similares. São Paulo (OS): ABRAZ; 2006, p. 1-3.
- AZMI, M. H. *et al.* 18F-FDG PET brain images as features for Alzheimer classification. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 137, p. 135-143, 2017.
- BARBOSA, V. A. F. *et al.* Deep-Wavelet Neural Networks for breast cancer early diagnosis using mammary termographies. *In: Himansu Das; Chattaranjan Pradhan; Nilanjan Dey. (Org.). Deep Learning for Data Analytics: Foundations, Biomedical Applications, and Challenges*. 1. ed. Londres: Elsevier, 2020, v., p. 30.
- BEAR, Mark *et al.* **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. Artmed Editora, 2002.
- BENGIO, Yoshua *et al.* Scaling learning algorithms towards AI. **Large-scale kernel machines**, v. 34, n. 5, p. 1-41, 2007.
- BENKERT, T. *et al.* SciDAvis 1. **D005 (Free Software Foundation, Inc: 51 Franklin Street, Fifth Floor, Boston, MA 02110-1301 USA)**, 2014
- BLESSED, Garry; TOMLINSON, Bernard E.; ROTH, Martin. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. **The British journal of psychiatry**, v. 114, n. 512, p. 797-811, 1968.
- BUI, Tu *et al.* Compact descriptors for sketch-based image retrieval using a triplet loss convolutional neural network. **Computer Vision and Image Understanding**, v. 164, p. 27-37, 2017.
- CASELLI, R. J. *et al.* Alzheimer's disease a century later. **The Journal of Clinical Psychiatry**. vol. 67, no. 11, p. 1784–1800. doi: 10.4088/jcpv67n1118, 2006.
- CHMURA KRAEMER, Helena; PERIYAKOIL, Vyjeyanthi S.; NODA, Art. Kappa coefficients in medical research. **Statistics in medicine**, v. 21, n. 14, p. 2109-2129, 2002.
- DA CRUZ, Thais Nayara; DA CRUZ, Thamyris Mayara; DOS SANTOS, Wellington Pinheiro. Detection and classification of mammary lesions using artificial neural networks and morphological wavelets. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 3, p. 926-932, 2018.
- DE GALIZA BARBOSA, F. *et al.* Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold?. **Clinical radiology**, v. 71, n. 7, p. 660-672, 2016.
- DEGROOT, Jack. **Neuroanatomia**. ed. 21. Rio de Janeiro, 1994.
- DE MELO LIMA, Marcia Maria; CADER, Samária Ali. Caracterização e correlação do estado mental e da capacidade funcional de idosos asilados com mal de alzheimer no brasil e paraguai. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 2, 2018.

DE OLIVEIRA, Pietra MA *et al.* Uso de classificadores na predição de lesões de mama a partir de imagens termográficas. **Anais do III Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica-SABIO 2019**, p. 69.

DE VASCONCELOS, J. H.; DOS SANTOS, W. P.; DE LIMA, R. C. F. Analysis of methods of classification of breast thermographic images to determine their viability in the early breast cancer detection. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 6, p. 1631-1637, 2018.

DONNELLY, Martha Lou. Behavioral and psychological disturbances in Alzheimer disease: Assessment and treatment. **dementia**, v. 32, p. 3, 2005.

DOS SANTOS, Wellington P.; DE SOUZA, Ricardo E.; DOS SANTOS FILHO, Plinio B. Evaluation of Alzheimer's disease by analysis of MR images using multilayer perceptrons and Kohonen SOM classifiers as an alternative to the ADC maps. *In: 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2007. p. 2118-2121.

DOS SANTOS, Wellington P. *et al.* Evaluation of Alzheimer's disease by analysis of MR images using multilayer perceptrons, polynomial nets and Kohonen LVQ classifiers. *In: International Conference on Computer Vision/Computer Graphics Collaboration Techniques and Applications*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007. p. 12-22.

DOS SANTOS, Wellington Pinheiro *et al.* A Dialectical Method to Classify Alzheimer's Magnetic Resonance Images. **Evolutionary Computation**, p. 473, 2009a.

DOS SANTOS, Wellington P. *et al.* A dialectical approach for classification of DW-MR Alzheimer's images. *In: 2008 IEEE Congress on Evolutionary Computation (IEEE World Congress on Computational Intelligence)*. IEEE, 2008. p. 1728-1735.

DOS SANTOS, Wellington P.; DE ASSIS, Francisco M.; DE SOUZA, Ricardo E. MRI segmentation using dialectical optimization. *In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2009. p. 5752-5755.

DOS SANTOS, Wellington P. *et al.* Dialectical non-supervised image classification. *In: 2009 IEEE Congress on Evolutionary Computation*. IEEE, 2009. p. 2480-2487.

DOS SANTOS, Wellington Pinheiro *et al.* Dialectical Classification of MR Images for the Evaluation of Alzheimer s Disease. **Recent Advances in Biomedical Engineering**. IntechOpen, 2009b.

EBRAHIM, Shah; KALACHE, Alexandre. **Epidemiology in old age**. London: BMJ publishing group, 1996.

Eibe Frank, Mark A. Hall, and Ian H. Witten (2016). The WEKA Workbench. Online Appendix for Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques, Morgan Kaufmann, Fourth Edition, 2016.

ENGELHARDT, Elias *et al.* Tratamento da Doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.

FAUSETT, Laurene. **Fundamentals of neural networks: architectures, algorithms, and applications**. Prentice-Hall, Inc., 1994.

FERREIRA, Ana Paula Moreira *et al.* Doença de Alzheimer. **Anais da Mostra Interdisciplinar do Curso de Enfermagem**. v. 2. n. 2. , 2016.

FOLSTEIN, M. Folstein; FOLSTEIN, S. E. McHugh, PR (1975). **Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-198, 86.

FRIDMAN, Cintia *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

GALLUCCI NETO, José; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.

GOMES, J. C. *et al.*, Electrical Impedance Tomography Image Reconstruction based on Autoencoders and Extreme Learning Machines. *In*: Himansu Das; Chattaranjan Pradhan; Nilanjan Dey. (Org.). **Deep Learning for Data Analytics: Foundations, Biomedical Applications, and Challenges**. 1ed.London: Elsevier, 2020, v. , p. 1-.

HAMDAN, Amer Cavalheiro. Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. **Psicologia Argumento**, v. 26, n. 54, p. 183-192, 2008.

HARALICK, Robert M.; SHANMUGAM, Karthikeyan; DINSTEN, Its' Hak. Textural features for image classification. **IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics**, n. 6, p. 610-621, 1973.

HAYKIN, Simon. **Neural networks: a comprehensive foundation**. Prentice Hall PTR, 1994.

HODGES, John R. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. **Brain: A journal of Neurology**. v. 129, n. 11, p. 2811-2822, 2006. doi: [10.1093/brain/awl275](https://doi.org/10.1093/brain/awl275), 2006.

HINTON, Geoffrey E.; SALAKHUTDINOV, Ruslan R. Reducing the dimensionality of data with neural networks. **science**, v. 313, n. 5786, p. 504-507, 2006.

HUANG, Gao *et al.* Densely connected convolutional networks. **Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition**. 2017. p. 4700-4708.

ISLAM, Jyoti; ZHANG, Yanqing. An ensemble of deep convolutional neural networks for Alzheimer's disease detection and classification. **arXiv preprint arXiv:1712.01675**, 2017.

JORM, Anthony F. **The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders.** Chapman and Hall, 1990.

KIHARA, Takeshi *et al.* Galantamine modulates nicotinic receptor and blocks A β -enhanced glutamate toxicity. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 325, n. 3, p. 976-982, 2004.

LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey. Deep learning. **nature**, v. 521, n. 7553, p. 436-444, 2015.

LIU, Bo; XIAO, Yanshan; CAO, Longbing. SVM-based multi-state-mapping approach for multi-class classification. **Knowledge-Based Systems**, v. 129, p. 79-96, 2017.

MAIA, Mayanne C. *et al.* Inteligência Artificial Para o Apoio ao Diagnóstico da Doença de Alzheimer utilizando Imagens de Ressonância Magnética. **Anais do III Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica-SABIO 2019**, p. 47.

MALONE, I. B. *et al.* MIRIAD (Minimal Interval Resonance Imaging in Alzheimer's Disease). 2013.

MARCUS, Daniel S. *et al.* Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 19, n. 9, p. 1498-1507, 2007. doi: [10.1162/jocn.2007.19.9.1498](https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.9.1498), 2007.

MORENO-TORRES, Jose García; SÁEZ, José A.; HERRERA, Francisco. Study on the impact of partition-induced dataset shift on k -fold cross-validation. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, v. 23, n. 8, p. 1304-1312, 2012.

NETTER, FRANK H. **ATLAS DE ANATOMIA HUMANA, ARTMED.** Porto Alegre, Brazil, 2000.

NIGRIN, Albert. **Neural networks for pattern recognition.** MIT press, 1993.

OSHIRO, Thais Mayumi; PEREZ, Pedro Santoro; BARANAUSKAS, José Augusto. How many trees in a random forest. *In: International workshop on machine learning and data mining in pattern recognition.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. p. 154-168.

OSÓRIO, Fernando S.; BITTENCOURT, João R. Sistemas Inteligentes baseados em redes neurais artificiais aplicados ao processamento de imagens. *In: I Workshop de inteligência artificial.* 2000.

PEREIRA, J. M. S. *et al.* Método para classificação do tipo da lesão na mama presentes nas imagens termográficas utilizando classificador ELM. *In: Anais do I Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica-SABIO 2017.* 2017. p. 1-5.

RAUT, Arpita; DALAL, Vipul. A machine learning based approach for detection of alzheimer's disease using analysis of hippocampus region from MRI scan. *In: 2017 International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC).*

RODRIGUES, Amanda L. *et al.* Identification of mammary lesions in thermographic images: feature selection study using genetic algorithms and particle swarm optimization. **Research on Biomedical Engineering**, v. 35, n. 3, p. 213-222, 2019.

RUSSAKOVSKY, Olga *et al.* Imagenet large scale visual recognition challenge. **International journal of computer vision**, v. 115, n. 3, p. 211-252, 2015.

RUSSELL, Stuart J.; NORVIG, Peter. **Artificial intelligence: a modern approach**. Malaysia; Pearson Education Limited., 2016.

SANTANA, MAÍRA ARAÚJO DE *et al.* Desempenho de máquinas de aprendizado extremo com operadores morfológicos para identificação e classificação de lesões em imagens frontais de termografia de mama. **XXII Congresso Brasileiro de Automática (CBA 2018)**, 2018, João Pessoa. Conference Proceedings, 2018.

SANTANA, M. A. *et al.* BREAST LESIONS CLASSIFICATION IN FRONTAL THERMOGRAPHIC IMAGES USING INTELLIGENT SYSTEMS AND MOMENTS OF HARALICK AND ZERNIKE. **Understanding a Cancer Diagnosis**. 1ed. New York: Nova Science, 2020, v. 1, p. 65-80.

SANTOS, W. P. *et al.* Evaluation of Alzheimer's disease by analysis of MR images using multilayer perceptrons and committee machines. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 32, n. 1, p. 17-21, 2008.

SCHMIDHUBER, Jürgen. Deep learning in neural networks: An overview. **Neural networks**, v. 61, p. 85-117, 2015.

SELKOE, Dennis J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiological reviews**, v. 81, n. 2, p. 741-766, 2001.

SILVA, G. S. L. E. *et al.* Sistema inteligente de apoio ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer usando análise multirresolução de imagens de ressonância magnética. *In: II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica - SABIO 2018*, 2018, Recife. **Anais do II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica - SABIO 2018**. Recife: BioTech Consultoria, 2018. p. 70-76.

SILVA, Iago RR *et al.* Model Based on Deep Feature Extraction for Diagnosis of Alzheimer's Disease. *In: 2019 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*. IEEE, 2019. p. 1-7. doi: [10.1109/IJCNN.2019.8852138](https://doi.org/10.1109/IJCNN.2019.8852138), 2019.

SILVA, Iago RR *et al.* Utilização de redes convolucionais para classificação e diagnóstico da doença de alzheimer. **II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica**, p. 73-76, 2018.

SILVA, I. R. R. *et al.* Deep learning for early diagnosis of Alzheimer's disease: a contribution and a brief review. *In: Himansu Das; Chattaranjan Pradhan; Nilanjan Dey. (Org.). Deep Learning for Data Analytics: Foundations, Biomedical Applications, and Challenges*. 1ed. Londres: Elsevier, 2020, v. , p. 20-.

SOUZA, D. R. S. *et al.* Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 36, n. 7, p. 919-923, 2003.

SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G. Brunner & Suddarth, Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. *In: Brunner & Suddarth, Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.* 2005. p. 1133-1133.

STRITTMATTER, Warren J. *et al.* Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 5, p. 1977-1981, 1993.

VAN ROSSUM, Guido; DE BOER, Jelke. Linking a stub generator (AIL) to a prototyping language (Python). *In: Proceedings of the Spring 1991 EurOpen Conference, Troms, Norway.* 1991. p. 229-247.

VILLEMAGNE, Victor L. *et al.* Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 4, p. 357-367, 2013.

WEISGRABER, Karl H.; RALL, S. C.; MAHLEY, R. W. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. **Journal of Biological Chemistry**, v. 256, n. 17, p. 9077-9083, 1981.

WILKINSON, David G.; HOWE, Ian. Switching from donepezil to galantamine: a double-blind study of two wash-out periods. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 20, n. 5, p. 489-491, 2005.

WITTEN, Ian H.; FRANK, Eibe; MARK, A. Hall, and Christopher J. Pal. **The WEKA Workbench. Online Appendix for Data Mining, Fourth Edition: Practical Machine Learning Tools and Techniques.** San Francisco, CA, USA, 2016.

ZHANG, Zhong-Hao *et al.* Selenomethionine mitigates cognitive decline by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance in an Alzheimer's disease mouse model. **Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 9, p. 2449-2462, 2017.