

Veja discussões, estatísticas e perfis de autores desta publicação em: <https://www.researchgate.net/publication/335600087>

DeepHealth: Aprendizado profundo para informática em saúde

Pré-impressão · Setembro de 2019

CITAÇÕES

0

LÊ

4.123

2 autores:



Hyunjung Gloria Kwak

Faculdade de Medicina de Harvard

12 PUBLICAÇÕES 169 CITAÇÕES

VER PERFIL



Pan Hui

Universidade de Ciência e Tecnologia de Hong Kong

663 PUBLICAÇÕES 20.712 CITAÇÕES

VER PERFIL

# DeepHealth: análises, desafios e oportunidades de Deep Learning for Health Informatics em imagens médicas, registros eletrônicos de saúde, genômica, detecção e saúde de comunicação on-line

GLORIA HYUN-JUNG KWAK, Departamento de Ciência da Computação e Engenharia, e Hong Kong Universidade de Ciência e Tecnologia

PAN HUI, Departamento de Ciência da Computação e Engenharia, e Universidade de Ciência de Hong Kong e Tecnologia e Departamento de Ciência da Computação, Universidade de Helsinque

O aprendizado de máquina e o aprendizado profundo nos proporcionaram a exploração de uma era de pesquisa totalmente nova. À medida que mais dados e poder computacional se tornam disponíveis, eles têm sido implementados em diversas áreas e a demanda por inteligência artificial no campo da informática em saúde também está aumentando e podemos esperar ver os benefícios potenciais das aplicações de inteligência artificial na área da saúde. A aprendizagem profunda pode ajudar os médicos a diagnosticar doenças, identificar locais de câncer, identificar efeitos de medicamentos para cada paciente, compreender a relação entre genótipos e fenótipos, explorar novos fenótipos e prever surtos de doenças infecciosas com alta precisão. Em contraste com os modelos tradicionais, a sua abordagem não requer pré-processamento de dados específicos do domínio e espera-se que acabe por mudar muito a vida humana no futuro. Apesar das suas vantagens notáveis, existem alguns desafios nos dados (alta dimensionalidade, heterogeneidade, dependência do tempo, dispersão, irregularidade, falta de rótulo) e modelo (fiabilidade, interpretabilidade, viabilidade, segurança, escalabilidade) para uso prático. Este artigo apresenta uma revisão abrangente de pesquisas

aplicando aprendizagem profunda em informática em saúde com foco nos últimos cinco anos nas áreas de imagens médicas, registros eletrônicos de saúde, genômica, detecção e comunicação on-line em saúde, bem como desafios e direções promissoras para pesquisa futura. Destacamos pesquisas em andamento sobre abordagens populares e identificamos vários desafios na construção de modelos de aprendizagem profunda.

Conceitos de CCS: •**Metodologias computacionais** y **Abordagens de aprendizado de máquina**; **Aprendizado de máquina**; •**Temas sociais e profissionais** y **Política de informática/tecnologia**; Política de informação médica; •**Computação aplicada** y **Ciências da vida e médicas**; Sistemas de informação em saúde; Informática em saúde; Biologia Computacional ; Genômica; Bioinformática;

Palavras-chave e frases adicionais: aprendizado profundo, aprendizado de máquina, informática médica, informática em saúde , imagem médica, registros eletrônicos de saúde, genômica, biossensor, comunicação on-line, mídia social, medicina personalizada, atendimento clínico personalizado

## 1. INTRODUÇÃO

O aprendizado de máquina e o aprendizado profundo tornaram-se recentemente uma tendência e abriram uma nova era de pesquisa. Na verdade, eles foram implementados em vários campos. Entre os vários tipos de academia e indústria, a procura por inteligência artificial no domínio da informática em saúde aumentou , e os benefícios potenciais das aplicações de inteligência artificial nos cuidados de saúde também foram comprovados. Estudos anteriores tentaram ter o tratamento certo, entregue ao paciente certo, no momento certo, levando em consideração vários aspectos dos dados do paciente, incluindo variabilidade em características moleculares, imagens médicas, fatores ambientais, registros eletrônicos de saúde (EHRs) e estilo de vida [1 , 10, 58, 62, 76, 81, 88, 98, 142, 161, 164, 166, 169, 180, 193, 195, 216, 238, 238, 286, 293].

A informática em saúde e como a aprendizagem profunda pode ser usada na informática em saúde podem ser explicadas com a informática clínica e o apoio à decisão. Usando agregação e análise de dados de vários

Pré-impressão. Sob revisão.

fontes de dados, os pesquisadores treinam modelos para aprender o que os médicos fazem quando atendem os pacientes e permitem que eles produzam informações clínicas de apoio. Inclui como ler imagens clínicas, prever resultados, descobrir a relação entre genótipo e fenótipo ou fenótipo e doença, analisar a resposta ao tratamento, rastrear uma lesão ou alteração estrutural (por exemplo, diminuição do volume do hipocampo). A previsão de resultados (ex. doença) ou readmissões pode ser expandida para um sistema de alerta precoce com pontuação de risco. A identificação de correlações e padrões pode ser estendida à pesquisa de padrões globais e à saúde da população, como o fornecimento de tratamento preditivo para toda a população.

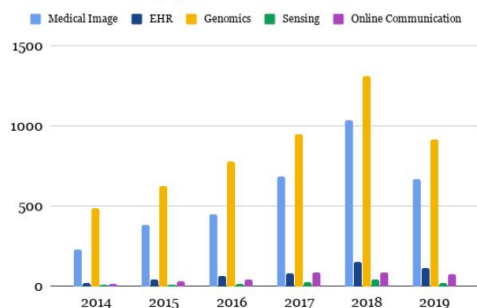
A aprendizagem profunda em informática em saúde tem muitas vantagens de poder ser treinada sem a priori, o que combate a falta de dados rotulados e a sobrecarga para os médicos. Por exemplo, imagens médicas lidavam com complexidade de dados, pontos-alvo de detecção sobrepostos e imagens médicas tridimensionais ou quadridimensionais. Os pesquisadores forneceram resultados mais sofisticados e elaborados com aumento de dados, aprendizagem não/semi-supervisionada, aprendizagem por transferência e arquiteturas multimodais [37, 186, 225, 285, 287]. Em segundo lugar, também foi estudado para descobrir relações não lineares entre variáveis e ajudar médicos e pacientes com uma definição objetiva e personalizada de doenças e soluções, uma vez que as decisões são basicamente feitas de dados em si e não de intervenção humana e os modelos dividem a coorte em subgrupos de acordo com suas informações clínicas. Na bioinformática, sequências de DNA ou RNA foram estudadas para identificar alelos genéticos e fatores ambientais que contribuem para doenças, investigar interações proteicas, compreender processos de nível superior (fenótipo), encontrar semelhanças entre dois fenótipos, projetar terapias personalizadas direcionadas e muito mais (149). Em particular, algoritmos de aprendizagem profunda foram implementados para prever a atividade de splicing dos exons, as especificidades das proteínas de ligação ao DNA/RNA e a metilação do DNA [5, 9, 284]. Em terceiro lugar, demonstra a sua utilidade, especialmente na previsão de doenças de desenvolvimento rápido, como a insuficiência renal aguda. Esperava-se que fosse suficiente para o uso da descoberta de novos fenótipos e subtipos, previsões de risco personalizadas em nível de paciente e previsão de nível em tempo real, em vez de exames de saúde programados regularmente e útil para orientar o tratamento [17, 64, 91, 112, 134, 210, 231, 255, 268]. Quarto, espera-se que seja amplamente utilizado para pacientes internados pela primeira vez, pacientes transferidos, pacientes com infraestrutura de saúde fraca e pacientes ambulatoriais sem informações de prontuários [18, 279]. Por exemplo, sinais neurofisiológicos portáteis, como eletroencefalograma (EEG), potenciais de campo locais (LFP), fotopletismografia (PPG) [123, 189], dados de acelerômetro acima do tornozelo e aplicativos móveis foram usados para monitorar o estado de saúde individual, para prever o congelamento de Doença de Parkinson, artrite reumatóide, doenças crônicas como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares para fornecer informações de saúde antes da admissão hospitalar e para preparar a intervenção de emergência. Além disso, tecnologias móveis de saúde para comunidades com poucos recursos e marginalizadas também foram estudadas com a leitura de imagens de raios X tiradas por um telefone celular [32]. As notas clínicas, incluindo estudos de resumo de notas de alta, tiveram como objetivo estudar como as notas de resumo expressam informações confiáveis, eficazes e precisas em tempo hábil, comparando as informações com os prontuários médicos. Finalmente, surtos de doenças, comportamento social, análise de revisão de medicamentos/tratamentos e pesquisas sobre sistemas de vigilância remota também foram estudados para prevenir doenças, prolongar a vida.

Entre vários métodos de observação, que vão desde projeções estatísticas comparativamente simples até algoritmos de aprendizado de máquina (ML) e aprendizado profundo (DL), diversas arquiteturas se destacaram em popularidade. Os pesquisadores começaram com um modelo de análise univariada de massa, como teste t, teste F e teste qui-quadrado para provar o contraste de uma hipótese nula e continuaram com métodos como extração de características, classificação, previsão e desidentificação. Por exemplo, Support Vector Machine (SVM) treinou um classificador para obter um valor máximo na margem de separação entre dois grupos [263]. Embora o SVM tenha oferecido aos pesquisadores muitas opções de experimentos, ele tem a desvantagem de exigir a seleção de recursos dos especialistas a partir de insights. E DL, um notável membro da família ML recordista em muitas áreas, resolveu esse problema. Algoritmo DL

é uma rede neural profunda com técnicas inspiradas em neuro para gerar pesos ideais, abstrair recursos de alto nível por conta própria e extrair fatores de informação de forma não manual, resultando em resultados de classificação mais objetivos e imparciais [146, 227, 244].

No sentido de confiança e expectativa, o número de artigos cresceu rapidamente, e isso é ilustrado pelo número de hospitais que adotaram pelo menos um sistema básico de EHR aumentou drasticamente na verdade, de acordo com o último relatório do Escritório do Coordenador Nacional de Tecnologia de Informação em Saúde (ONC), quase mais de 75% dos médicos baseados no escritório e 96% dos hospitais nos Estados Unidos que usam um sistema EHR, quase todos os consultórios têm um interesse imediato e prático em melhorar a eficiência e o uso de seus EHRs [24, 104]. Com o rápido desenvolvimento de tecnologias de imagem (ressonância magnética, PET, tomografia computadorizada), sensores vestíveis e tecnologias genômicas (microarranjos, sequenciamento de próxima geração), as informações sobre os pacientes podem agora ser adquiridas mais facilmente. até agora, arquiteturas de aprendizagem profunda foram desenvolvidas com suporte de poder computacional em Unidades de Processamento Gráfico (GPUs), o que teve um impacto significativo na aceitação prática e na aceleração da aprendizagem profunda. Portanto, muitos trabalhos experimentais implementaram modelos de aprendizagem profunda para informática em saúde, alcançando técnicas alternativas que têm sido utilizadas pela maioria dos médicos. No entanto, a aplicação da aprendizagem profunda à informática em saúde levanta uma série de desafios que precisam de ser resolvidos, incluindo a informatividade dos dados (alta dimensionalidade, heterogeneidade, multimodalidade), falta de dados (valores em falta, desequilíbrio de classe, rotulagem dispendiosa), dados credibilidade e integridade, interpretabilidade e fiabilidade do modelo (questões de acompanhamento e convergência, bem como overfitting), viabilidade, segurança e escalabilidade.

The number of papers



Percentage of most used deep learning methods

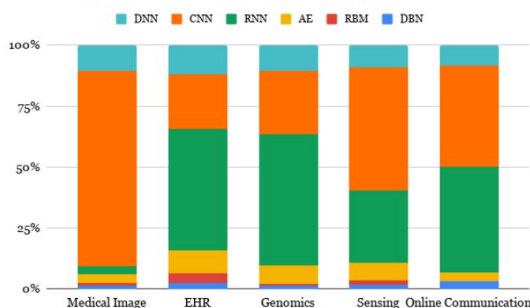


Figura 1. Le: Distribuição de artigos publicados que utilizam aprendizagem profunda em subáreas de informática em saúde do PubMed, À direita: Porcentagem de métodos de aprendizagem profunda mais utilizados em informática em saúde. (DNN: Rede Neural Profunda, CNN: Rede Neural Convolutacional, RNN: Rede Neural Recorrente, AE: Autoencoder, RBM: Máquina Boltzmann Restrita, DBN: Rede de Crenças Profundas)

Nas seções seguintes desta revisão, examinamos um rápido aumento de interesse em estudos recentes de informática em saúde, incluindo bioinformática, imagens médicas, registros eletrônicos de saúde, detecção e saúde de comunicação on-line, com implementações práticas, oportunidades e desafios.

## VISÃO GERAL DE 2 MODELOS

Esta seção analisa os modelos mais comuns usados nos estudos revisados neste artigo. Há uma variedade de arquiteturas disponíveis hoje, e elas foram desenvolvidas rapidamente, portanto apenas uma breve introdução aos principais modelos base aplicados à informática em saúde. Começamos apresentando alguns modelos comuns de aprendizagem não profunda usados em muitos estudos para comparar ou combinar com a aprendizagem profunda.

modelos. Posteriormente, são revisadas arquiteturas de aprendizagem profunda, incluindo CNN, RNN, AE, RBM, DBN e suas variantes com aprendizagem por transferência, aprendizagem por atenção e aprendizagem por reforço.

## 2.1 Máquina de Vetores de Suporte

O SVM visa definir um hiperplano ideal que possa distinguir grupos uns dos outros. Numa fase de treinamento, quando os próprios dados são linearmente separáveis [263], o SVM encontra um hiperplano com a maior distância entre os vetores de suporte de cada grupo (ex. caso de doença e grupo de controle saudável). Se os dados de treinamento não forem linearmente separáveis, o SVM pode ser estendido para um SVM de margem e métodos de truque de kernel [42, 236].

Para um SVM original, com dados de treinamento  $n$  pontos da forma  $\{x_i, y_i\}_{i=1, \dots, n}$ ,  $x_i \in \mathbb{R}^n$  e  $y_i \in \{-1, 1\}$ , onde  $y_i$  são 1 ou -1 e  $x_i$  é um vetor real  $n$ -dimensional, minimizando  $w$  é direcionado sujeito a

$$y_i(x_i w + b) \geq 1 \quad \text{para todo } i = 1, \dots, n.$$

Ao contrário de um algoritmo de margem rígida, um SVM estendido com margem so introduz um problema de minimização diferente (função de perda de dobradiça) com um parâmetro trade-o (Equação 2).

Ter um termo de regularização  $w$  e um parâmetro de valor pequeno faz com que os dados possam ser finalmente classificáveis linearmente.

$$\min_{w, b} \sum_{i=1}^n \max(0, 1 - y_i(x_i w + b)) + \frac{\gamma}{2} \|w\|^2 \quad (2)$$

Para outra opção para que dados classificáveis não linearmente se tornem linearmente separáveis, os métodos do kernel ajudam com um mapa de recursos  $\tilde{y}: X \rightarrow V$  que satisfaz  $k(x, x') = \tilde{y}(x) \cdot \tilde{y}(x')$  e dois dos popularmente os métodos usados são kernel polinomial  $k(x_i, x_j) = (x_i x_j)$  e kernel de base radial gaussiana  $k(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2)$ . Os métodos de truque do kernel buscam uma certa dimensão que ajuda os dados a serem linearmente separáveis.

## 2.2 Decomposição Matriz/Tensor

O tensor de ordem  $n$  é um elemento de um espaço vetorial de ordem  $n$ . Um tensor é uma matriz multidimensional. Mais formalmente, um  $n$ -caminho ou  $n$ -de um produto tensorial de  $n$  espaços vetoriais, cada um dos quais possui seu próprio sistema de coordenadas. Um tensor de primeira ordem é um vetor e um tensor de segunda ordem é uma matriz. Portanto, normalmente a decomposição de tensores de segunda ordem é chamada de decomposição de matrizes, e a decomposição de tensores de três ou mais ordens é chamada de decomposição de tensores. Uma das decomposições de tensores é a decomposição CANDECOMP/PARAFAC (CP), e um tensor de terceira ordem é fatorado em uma soma de tensores componentes de posto um, como mostrado na Fig. 2. Para um tensor de terceira ordem  $X \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times I_3}$  pode também ser declarado nas Equações 3 e 4 para  $a \in \mathbb{R}^{I_1}$ ,  $b \in \mathbb{R}^{I_2}$ ,  $c \in \mathbb{R}^{I_3}$  inteiro positivo  $R$  e  $r \in \mathbb{R}$ .

$$X \approx [A, B, C] \quad (3)$$

$$x_{ijk} = \sum_{r=1}^R a_{ir} b_{jr} c_{kr} \quad \text{ou } i = 1, \dots, I_1, j = 1, \dots, I_2, k = 1, \dots, I_3 \quad (4)$$

## 2.3 Incorporação de palavras

A incorporação de palavras é uma técnica para mapear palavras em vetores com números reais, e word2vec é um grupo de modelos para produzir incorporação de palavras [276]. É considerado porque permite que um modelo tenha características mais informativas e condensadas. Conceitualmente, com similaridade e co-ocorrência, as palavras são mapeadas primeiro para um espaço binário com muitas dimensões e depois para um vetor contínuo.

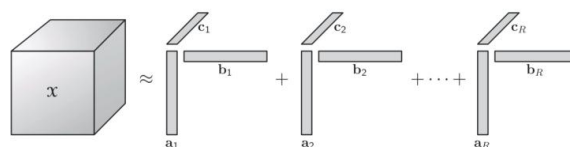


Figura 2. Decomposição CP de um arranjo de três vias [136].

espaço com uma dimensão muito menor. Word2vec é apresentado com duas representações distribuídas de palavras, como saco de palavras contínuas (CBOW) e skip-gram. CBOW prevê uma palavra atual com palavras de contexto circundantes, e skip-gram usa uma palavra atual para prever uma janela circundante de palavras de contexto, como na Figura 3 [176].

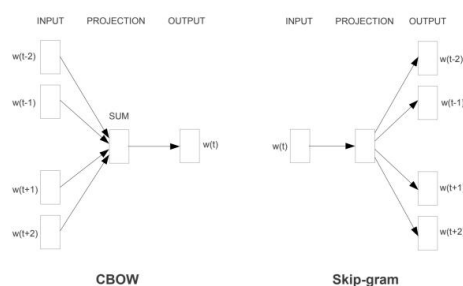


Figura 3. CBOW e Skip-grama [176].

## 2.4 Perceptron multicamadas

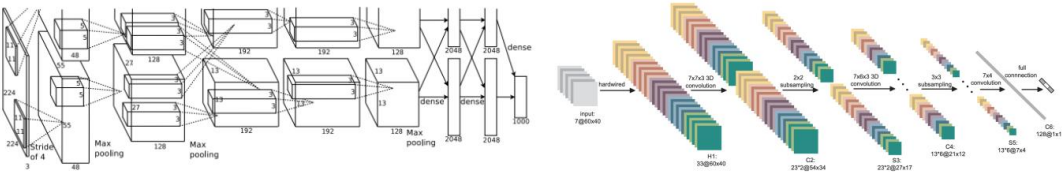
Perceptron é um algoritmo de ML que os pesquisadores chamam de o primeiro algoritmo de aprendizagem online. O perceptron multicamadas (MLP) é uma rede neural feedforward que possui perceptrons (neurônios) para cada camada [146]. Quando um modelo tem três camadas que são a quantidade mínima de camadas, a rede é chamada de rede neural vanilla ou superficial, e quando é mais profunda que três camadas, a rede é chamada de rede neural profunda (DNN). No caso de  $n$  camadas, a primeira camada é uma camada de entrada (quando dados 1-d são treinados, uma lista de intensidade de voxels corresponde a um dado de entrada), a última camada é uma camada de saída e  $n - 2$  camadas são camadas ocultas. Em contraste com o SVM, o MLP não requer seleção prévia de recursos, uma vez que combina alguns recursos e encontra os melhores por si só.

Como um algoritmo baseado em aprendizagem online que treina dados linha por linha (amostra por amostra), para cada amostra, o modelo compara o valor esperado e o valor rotulado. A diferença entre o valor esperado e o valor rotulado fornecido reflete o custo ou erro, e a quantidade e a direção dos pesos são alteradas com retropropagação, para minimizar o erro e evitar excesso com abandono [146, 221, 244].

## 2.5 Redes Neurais Convolucionais

A rede neural convolucional (CNN) é um algoritmo inspirado no processamento biológico do córtex visual animal [139, 146, 147]. Ao contrário da rede neural totalmente conectada original, o algoritmo eventualmente implementa como o córtex visual animal funciona, com camadas convolucionais que compartilham conjuntos de pesos bidimensionais para o caso CNN 2D que reconhecem a informação espacial e agrupam camadas para filtrar conhecimentos comparativamente mais importantes e apenas transmitir

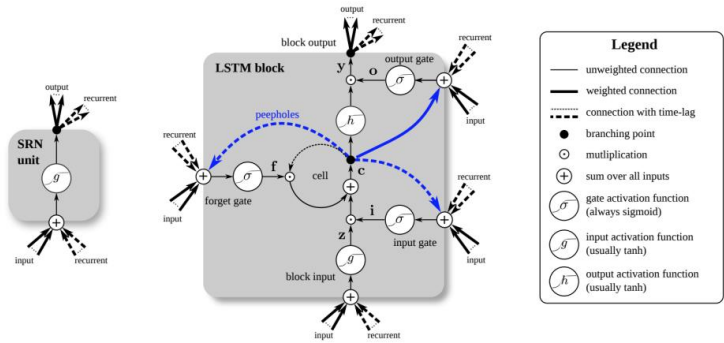
recursos concentrados (Fig. 4. Le) [116, 147]. Como outros algoritmos de aprendizado profundo têm uma maneira de evitar overing, a CNN classifica se as imagens têm rótulos específicos que procuram ou não com camadas convolucionais e de pooling. Para CNN 3D, são utilizados pesos tridimensionais (Fig. 4. À direita) [122], e para CNN 2.5D, são usados pesos bidimensionais com arquiteturas de aprendizagem multiângulo .



4. Le: A arquitetura da AlexNet (2D CNN), À direita: A arquitetura da CNN 3D [122, 139].

2.6 Redes Neurais Recorrentes

A rede neural recorrente (RNN) é uma classe de RNA especializada para fluxos de dados, como dados de séries temporais e linguagem natural [49, 59, 94, 277]. RNN opera atualizando sequencialmente um estado oculto com base na ativação da entrada atual  $x$  no momento e no estado oculto anterior  $h_{t-1}$ . Da mesma forma,  $h_{t+1}$  é atualizado de  $x_t$  e  $h_t$ , e cada valor de saída depende dos cálculos anteriores. Embora o RNN tenha mostrado desempenho significativo em dados temporais, o RNN tinha limitações em termos de gradiente de desaparecimento e gradiente de explosão [23]. Para isso, variantes RNN foram desenvolvidas, e alguns exemplos bem conhecidos são as redes Long Short-Term Memory (LSTM) e Gated Recurrent Units (GRU), que resolveram esses problemas capturando dependências de longo prazo (Fig. 5) [110].



5. Le: Esquema detalhado da unidade de Rede Recorrente Simples (SRN), À direita: A arquitetura de um bloco de memória de longo e curto prazo usado nas camadas ocultas de uma rede neural recorrente [94].

2.7 Codificadores automáticos

Quando as camadas nas redes neurais são muito profundas, a quantidade de atualização de peso é obtida pela multiplicação de pequenas descidas de gradiente e pode chegar a 0. Chamando o fenômeno de 'gradiente de desaparecimento', um treinamento ganancioso em camadas foi proposto para este problema que é uma base de autoencoders empilhados e redes de crenças profundas [107]. Autoencoder (AE) é um do

métodos de aprendizagem não supervisionados e consiste em um codificador  $\tilde{y} : X \rightarrow F$  e um decodificador  $\tilde{y} : F \rightarrow X$  que atua como geração de valor latente ou de alto nível e reconstrução de dados de entrada (Fig. 6). Seu objetivo é encontrar  $\tilde{y}$  e  $\tilde{y}$ , que podem fazer a diferença mínima entre os dados de entrada fornecidos e os dados de entrada reconstruídos  $\tilde{y}, \tilde{y} = \arg \min_{\tilde{y}, \tilde{y}} \|X - \tilde{y}(\tilde{y})\|^2$  [93].

Existem diversas variantes do modelo básico, com o objetivo de forçar as representações aprendidas de entrada a assumirem recursos úteis, que são autoencoders regularizados (esparsos, denoising, stacked denoising e autoencoders contrativos) e autoencoders variacionais [209, 217, 265, 266, 275]. Em particular, o autoencoder esparso (SAE) aprende representações permitindo que apenas um pequeno número de unidades ocultas estejam ativas e outras inativas por esparsidade, de modo que uma penalidade de esparsidade incentive o modelo a aprender com algumas áreas específicas da rede. O autoencoder de eliminação de ruído (DAE) é treinado para reconstruir a entrada corrompida após a primeira entrada de eliminação de ruído, minimizando a mesma perda de reconstrução entre uma entrada limpa e sua reconstrução a partir de recursos de representação ocultos. Finalmente, o autoencoder de eliminação de ruído empilhado é introduzido para criar uma rede profunda, de forma semelhante ao empilhamento de RBMs em redes de crenças profundas [107, 145, 265, 266], apenas corrompendo a entrada e usando a representação de saída de nível mais alto de cada autoencoder como outra entrada para o próximo a estudar, que pode ser encontrado na Figura 6. Ao contrário dos autoencoders clássicos, os autoencoders variacionais (VAEs) são modelos generativos, como Redes Adversariais Generativas (GANs) com codificadores que formam vetores latentes com a média e o desvio padrão das entradas amostradas e decodificadores para reconstruir/gerar os dados de treinamento.

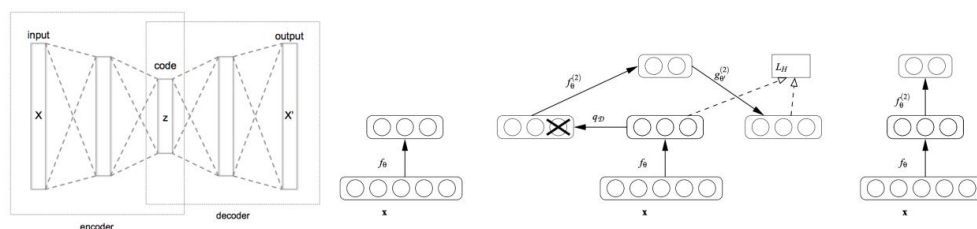


Fig. 6. Esquerda: Autoencoder, Direita: Stacking Denoising Autoencoder.

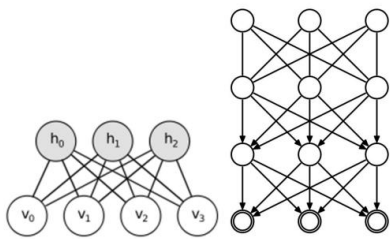
## 2.8 Redes de Crenças Profundas

A rede de crenças profundas (DBN) é composta por uma Máquina Boltzmann Restrita (RBM) empilhada e uma rede de crenças [106, 108, 197]. O RBM tem um conceito semelhante ao Autoencoder, mas o AE possui três camadas (camada de entrada, oculta e de saída) e é determinístico, e o RBM possui duas camadas (camada visível e oculta) e é estocástico. Como pré-treinamento, o primeiro RBM é treinado com uma amostra  $v$ , um vetor de ativação oculto  $h$ , uma reconstrução  $\tilde{v}$  e uma ativação oculta reamostrada  $\tilde{h}$  (amostragem de Gibbs) e o peso é atualizado com  $\tilde{y}W = \tilde{y}(vh - \tilde{v}h)$  (único- versão passo da divergência contrastiva) para obter uma probabilidade máxima de  $v$ . A camada oculta representa uma nova camada de entrada para o segundo RBM seguido pelo primeiro RBM e a rede pode começar aprendendo recursos de alto nível. Quando todos os RBMs empilhados são treinados, uma rede de crenças é adicionada à última camada oculta dos RBMs e treinada para fornecer um rótulo correspondente ao rótulo de entrada (Fig. 7) [106, 108, 224].

## 2.9 Aprendizado de Atenção O

O mecanismo de Atenção pode ser descrito mapeando uma consulta e um conjunto de pares de valores-chave para uma saída. A saída é calculada como a soma ponderada dos valores, e o peso atribuído a cada valor é calculado pela função de compatibilidade da consulta com aquela chave [264]. O mecanismo difere na forma do processo, incluindo atenção de produto escalar e atenção de múltiplas cabeças.





7. Left: Restricted Boltzmann Machine with four visible nodes and three hidden nodes, Right: Deep Belief Network of three layers [93, 106, 108, 224].

Bahdanau et al. [15] introduced Neural Machine Translation (NMT) with attention mechanisms to help memorize long original sentences. The authors proposed a neural machine translation, which consists of an RNN or a bidirectional RNN as an encoder with hidden states and a decoder with a sum of hidden states weighted by alignment scores to emulate a search through a source sentence during the decoding of a translation (Fig. 8).

Um RNN com atenção possui estados ocultos  $h_i$ , e um BIRNN com atenção possui estados ocultos forward  $h_i$  (ex.  $h_i = [h_T; h_T]$ ) e para trás  $h_i$  (ex.  $h_i = [h_T; h_T]$ ). Cada anotação  $h_i$  contém informações sobre toda a sequência de entrada com um forte foco nas partes que cercam a  $i$ -ésima palavra da sequência de entrada. A probabilidade  $y_i$  reflete a importância da anotação  $h_i$  em relação ao estado oculto anterior  $s_{i-1}$  e ao vetor de contexto  $c_i$ . O vetor de contexto  $c_i$  é calculado como uma soma ponderada das anotações ocultas  $h_i$ . E o peso  $y_i$  de cada anotação  $h_i$  é calculado pela forma como as entradas em torno da posição  $j$  e a saída na posição  $i$  correspondem [15]. A motivação é que o decodificador decide as palavras às quais prestar atenção. Com o vetor de contexto que tem acesso a toda a sequência de entrada, ao invés de forçar, o alinhamento entre entrada e saída é treinado e controlado pelo vetor de contexto.

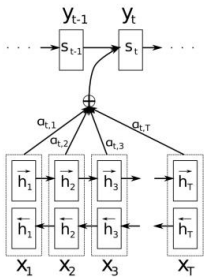


Figura 8. O modelo codificador-decodificador com mecanismo de atenção aditiva [15].

2.10 Aprendizagem por

**transferência** Na aprendizagem por transferência, uma rede base em um conjunto de dados base foi treinada primeiro e, em seguida, usando os recursos aprendidos, uma rede alvo também é treinada em um conjunto de dados alvo [20, 21, 34, 294]. Esse processo é geralmente significativo e apresenta uma melhoria significativa quando o conjunto de dados alvo é pequeno para treinar e os pesquisadores pretendem evitar excessos. Normalmente, após treinar uma rede base, as primeiras  $n$  camadas são copiadas e usadas para a rede alvo e as camadas restantes da rede alvo são inicializadas aleatoriamente. As camadas transferidas podem ser deixadas congeladas ou ajustadas, o que

significa bloquear as camadas para que não haja alterações durante o treinamento da rede alvo ou retropropagar os erros para as camadas copiadas e recém-inicializadas da rede alvo [294].

## 2.11 Aprendizagem por Reforço A

aprendizagem por reforço foi introduzida como uma política de aprendizagem do agente  $\gamma$  para agir no ambiente para maximizar recompensas cumulativas. A cada carimbo de tempo  $t$ , um agente observa um estado  $s_t$  de seu ambiente e executa uma ação no estado  $s_t$ . O ambiente e o agente então fazem a transição para um novo estado  $s_{t+1}$  com base no estado atual  $s_t$  e na ação escolhida, e fornece uma recompensa escalar  $r_{t+1}$  ao agente como feedback [250] (Fig. 9).

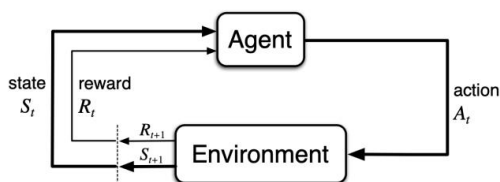


Figura 9. A interação agente-ambiente na aprendizagem por reforço [250].

O processo de decisão de Markov (MDP) é a formulação matemática do problema RL. e MDP formulação consiste em:

- um conjunto de estados  $S$  • um conjunto de ações  $A$  • uma função de transição  $P_a(s, s') = \Pr(s_{t+1} = s' | s_t = s, a_t = a)$  : de estados para estados sob ação  $a$
- uma recompensa após a transição  $R_a(s, s')$  : do estado  $s$  para o estado  $s'$  com ação  $a$  • um fator de desconto  $\gamma \in [0, 1]$

: valores mais baixos colocam mais ênfase em recompensas imediatas (ex.

$T \rightarrow 1$

$t \in \mathbb{N}$

$t=0$

$$\pi^* = \arg \max_{\pi} E[R | \pi] = \quad (5)$$

O objetivo do RL é encontrar a melhor política com o retorno máximo esperado, e a classe de algoritmo RL inclui métodos baseados em função de valor, baseados em pesquisa de política e baseados em ator-crítico usando ambos os anteriores [74, 95, 126]. A aprendizagem por reforço profundo (DRL) baseia-se na extensão do trabalho anterior de RL para problemas de dimensões superiores. A representação de recursos de baixa dimensão e a poderosa aproximação de função da rede neural permitem que o DRL lide com a maldição da dimensionalidade e otimize o retorno esperado por uma função estocástica [12, 22, 101, 228, 250].

### 3 APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE APRENDIZAGEM PROFUNDA

O uso do aprendizado profundo para a medicina é recente e não totalmente explorado. Para estimar o desempenho de algoritmos de aprendizagem profunda em cuidados de saúde, foi realizada uma pesquisa em várias bases de dados com a combinação de termos de pesquisa: ('deep learning' OR 'neural network' OR 'machine learning') e (i) imagens médicas (ii) EHR (iii) genômica (iv) detecção e saúde da comunicação online. Dentre os artigos encontrados, artigos significativamente relevantes em cada parte da aplicação de algoritmos de DL foram brevemente revisados.

### 3.1 Imagens Médicas As

primeiras aplicações de aprendizagem profunda em conjuntos de dados médicos foram imagens médicas, incluindo ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET), raios X, microscopia, ultrassom (EUA), mamografia (MG). ), Imagens Histológicas de Hematoxilina e Eosina (H&E), Imagens Ópticas e etc. PET scans mostram informações metabólicas regionais por meio de emissão de pósitrons, ao contrário de tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas, que revelam as informações estruturais de órgãos ou lesões dentro do corpo em perspectiva com ondas de rádio com Raios X e ímãs. A tecnologia de imagem médica foi escolhida para fins específicos e, em termos de riscos potenciais à saúde do corpo humano devido aos raios X, as tomografias computadorizadas de baixa dosagem também foram consideradas, mas apresentam desvantagens como qualidade de imagem e desempenho diagnóstico. As aplicações incluíam patologia, psiquiatria, cérebro, pulmões, abdômen, coração, mamas, etc., e foram estudadas em classificação de imagens (classificar doença presente/ausente), detecção de objetos (detectar doença com localização), segmentação de imagem (detectar doença e rotular pixels), registro de imagens (transformar um conjunto de imagens em outro conjunto de sistemas de coordenadas) e outras tarefas.

A classificação de imagens ainda é a abordagem preferida para pesquisa de imagens médicas, classificando uma ou mais classes para cada imagem. As suas limitações são, em particular, a falta de amostras de formação rotuladas, que foram abordadas pela aprendizagem por transferência e pela aprendizagem multi-stream. Para acompanhar a progressão da doença e fazer pleno uso dos dados 3D, também foi estudada uma combinação de RNN e CNN. O aprendizado profundo também foi implementado com extrema rapidez em todos os outros aspectos da análise de imagens médicas, como segmentação de imagens com base em pixels, bordas e regiões, estudos de desequilíbrio de classe, registro de imagens (por exemplo, registro de imagens de tomografia computadorizada/ressonância magnética do cérebro ou PET de corpo inteiro). /CT para localização de tumor), geração de imagens, reconstrução de imagens e etc.



10. Cortes de uma ressonância magnética de um paciente com DA, da esquerda para a direita: em vista axial, vista coronal e sagial [196].

#### 3.1.1 Classificação de Imagens e Detecção de Objetos.

Desde os relativamente superficiais LeNet e AlexNet [139, 147], tem havido uma exploração de novas arquiteturas como [99, 158, 242, 251, 282] que ainda são populares em dados médicos. Os pesquisadores treinaram o modelo com ou sem uma rede pré-treinada. No entanto, alguns dos problemas com o diagnóstico assistido por computador (CAD) utilizando imagens médicas ainda permanecem. O desafio é como utilizar todas as características de diferentes formas e intensidades dos pontos de detecção, mesmo dentro da mesma modalidade de imagem, pontos de detecção sobrepostos e imagens médicas 3D ou 4D.

Para lidar com essa complexidade de dados, foram utilizadas abordagens tradicionais de aprendizado de máquina ou aprendizado profundo usando extração de recursos projetada manualmente [11, 80, 186, 219, 223, 261, 285]. Em uma abordagem de aprendizagem profunda, a CNN aprende essencialmente a estrutura hierárquica de recursos cada vez mais complexos, para que possa trabalhar diretamente em manchas de imagem centradas em anormalidades. A classificação de doenças evoluiu para CNN 2D e 3D, transferência de aprendizagem por meio de extração de recursos com DBN e AE,

aprendizagem multiescala/multimodalidade, RCNN e f-CNN. Nos últimos anos, pode ser observada uma transição clara para abordagens de aprendizagem profunda, em particular, aprendizagem por transferência e aprendizagem multi-stream com imagens 3D e mecanismos de atenção visual, e a aplicação destes métodos é muito extensa, desde ressonância magnética cerebral até imagens da retina. e patologia digital à tomografia computadorizada (TC) pulmonar.

#### (1) Transferência de aprendizagem

A aprendizagem por transferência é um método popular no qual um modelo desenvolvido para uma tarefa é reutilizado como ponto de partida para um modelo em outras tarefas, para que os pesquisadores não iniciem o processo de aprendizagem do zero. O pré-processamento com imagens de distribuição semelhante ainda é uma etapa crucial que influencia o desempenho da classificação, mas o desempenho ainda é limitado devido à falta de dados verdadeiros/

anotados. O custo e o tempo para coletar e anotar manualmente imagens médicas por especialistas são enormes e a anotação manual também é subjetiva. Para aliviar as limitações do estudo, as estratégias podem ser identificadas em duas categorias: (i) usando redes pré-treinadas como extratores de características com métodos baseados em aprendizagem não supervisionada, e (ii) ajuste de redes pré-treinadas com imagens naturais ou outras. dados de domínio médico com métodos de aprendizagem supervisionados.

Para a primeira categoria, RBM, DBN, AE, VAE, SAE e CSAE [105–107, 132, 145, 209, 217, 265, 266] são arquiteturas não supervisionadas que constituem uma camada oculta com camadas de entrada ou visíveis e recursos latentes. vetores de representação. A comunidade de imagens médicas também se concentrou no aprendizado não supervisionado. Depois de treinar primeiro as camadas de aprendizagem não supervisionada, um classificador linear é adicionado à camada superior do algoritmo. Com uma combinação de aprendizado não supervisionado e classificador (ex. AE com regressão, AE com CNN), os métodos foram aplicados à extração automática de biomarcadores e superaram as abordagens tradicionais de CAD [28, 46, 207, 234, 247, 248, 262].

Além disso, em relação a evitar a falta de amostras de treinamento e overfitting, a aprendizagem por transferência via net-tuning foi proposta em aplicações de imagens médicas, usando um banco de dados de imagens naturais rotuladas ou outras imagens de campo médico rotuladas [37, 43, 188, 202, 225, 241, 252, 285]. O pré-treinamento das camadas de aprendizado supervisionado e a cópia das primeiras camadas no novo algoritmo com o conjunto de dados de destino devem ser feitos primeiro, e o ajuste líquido é realizado otimizando todo o algoritmo. Havia preocupação em usar conjuntos de dados de imagens médicas naturais ou de outros campos para ajuste de rede, uma vez que há uma diferença profunda entre eles. No entanto, estudos anteriores mostraram que a CNN, ajustada com base em imagens naturais/outras dados de campo médico, melhora o desempenho de algoritmos, como forma, bordas, etc. o conjunto de dados alvo é significativamente menor do que o conjunto de dados base, a aprendizagem por transferência provavelmente nos fornecerá um modelo poderoso sem excesso, em geral [188, 294]. Por exemplo, em [188], a CNN com e sem aprendizagem por transferência foi comparada com conjuntos de dados de imagens naturais para classificação entre nódulo benigno, câncer de pulmão primário e câncer de pulmão metastático, e o modelo pré-treinado superou outros com cerca de 13% de diferença de precisão. Embora principalmente a aprendizagem por transferência seja para combater a falta de dados com imagens naturais e imagens médicas, recentemente, Shan et al. [233] propuseram uma rede codificador-decodificador convolucional 3D para TC de baixa dose (LDCT) por meio de aprendizagem por transferência de uma rede treinada 2D. A LDCT recentemente tem sido utilizada no campo de imagens médicas devido ao risco à saúde, porém apresenta baixo desempenho diagnóstico. Os autores introduziram um codificador-decodificador convolucional baseado em caminho de transporte 3D para reduzir o ruído de LDCT para TC de dose normal. Colocando camadas convolucionais 2D treinadas no meio das camadas convolucionais 3D, eles incorporaram as informações espaciais 3D das fatias adjacentes de imagens, uma vez que um radiologista também precisa escanear fatias adjacentes para extrair informações patológicas com mais precisão.

## (2) Arquiteturas Multistream

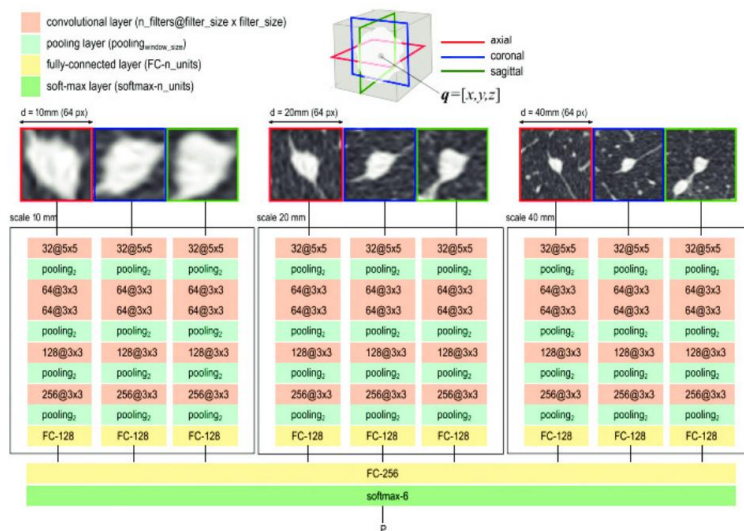
Enquanto a CNN é fundamentalmente projetada para imagens de tamanho fixo e um tipo de imagens 2D, as imagens médicas são inerentemente imagens 3D ou 4D, os tamanhos das imagens são variados, as técnicas de imagem produzem imagens diferentes e as coordenadas dos pontos de detecção são diferentes e comparativamente pequenas.

Problemas dimensionais podem ser resolvidos utilizando a própria imagem 3D. Na verdade, o Volume de Interesse 3D (VOI) foi inicialmente usado para problemas de classificação [111, 196]. Em geral, os pesquisadores desenvolveram kernel 3D ou camadas convolucionais e várias novas camadas que formaram a base de sua rede, e essas demonstraram superar os métodos existentes. No entanto, há uma carga computacional no processamento de exames médicos 3D e eles não são esquemas de treinamento densos, eficientes e eficientes. A diferença de tamanho de voxel pode ser resolvida por interpolação de dados, mas pode resultar em imagens gravemente desfocadas. Portanto, uma convolução dilatada e uma aprendizagem multifluxo (multiescala, multiângulo, multimodalidade) são sugeridas como outra solução. Para aprendizado multistream, a arquitetura CNN padrão é treinada e os canais podem ser mesclados em qualquer ponto da rede, mas na maioria dos casos, as camadas de recursos finais são concatenadas ou resumidas para tomar a decisão final sobre o classificador. Embora tenha havido alguns estudos, incluindo 3D Faster-RCNN [311] para detecção de nódulos com blocos 3D de caminho duplo e estruturas AE em forma de U-Net, as duas abordagens principais mais amplamente utilizadas foram análise multiescala e classificação 2.5D [47, 127, 129, 182, 186, 237, 243, 288, 290]. Tornou-se difundido na análise de imagens multi-stream, especialmente na localização, que muitas vezes requer análise de volumes 3D em imagens médicas e abordagens de cerveja para problemas de classificação e segmentação, seguindo o trabalho dos médicos de girar, ampliar/reduzir imagens 3D e verificar imagens adjacentes durante o diagnóstico.

Em primeiro lugar, a análise de imagens em múltiplas escalas detectou de forma confiável pontos de detecção para doenças de formato irregular com várias distribuições e densidades de intensidade [127, 129, 182, 220, 237, 243]. Por exemplo, Kamnitsas et al. [127] usaram CNN 3D multiescala com CRF totalmente conectado para segmentação precisa de lesões cerebrais. Em [129], a CNN de dois fluxos multi-resolução foi proposta com camadas híbridas pré-treinadas e treinadas com lesões cutâneas. Os autores primeiro treinaram as imagens originais e cada fluxo com as imagens de maior resolução e imagens de baixa resolução criadas por pooling médio e, em seguida, concatenaram as últimas camadas para previsão final. Em [57, 237], ambos usaram arquitetura CNN multiescala em múltiplos fluxos para classificação de nódulos pulmonares. Shen et al. [237] investigaram o problema da classificação diagnóstica de nódulos pulmonares, que se baseia principalmente na segmentação de nódulos para análise regional, e propuseram uma estrutura de aprendizagem hierárquica que usa CNNs multiescala para aprender características específicas de classe sem segmentação de nódulos. Em estudos recentes, os pesquisadores usaram o aprendizado por reforço para melhorar a eficiência e o desempenho da detecção [3, 89, 200]. Entre eles, Ghesu et al. [89] propuseram uma combinação de aprendizagem multiescala e por reforço, reformulando o problema de detecção como uma tarefa de aprendizagem comportamental para um agente na aprendizagem por reforço. Ou seja, o agente artificial foi treinado para distinguir o objeto anatômico alvo em 3D com o caminho e escala de navegação ideais.

Além disso, a classificação 2.5D deveria abordar a troca entre classificadores de imagens 2D e 3D [47, 57, 152, 288, 308]. O método utilizou Volume de Interesse 3D (VOI), mas fatias 2D foram treinadas como imagens de entrada, portanto, foi capaz de usar recursos 3D importantes sem comprometer a complexidade computacional. Ele cortou as informações espaciais 3D no meio para três ou mais de três visualizações ortogonais de uma imagem de entrada ou transformou imagens em tons de cinza em imagens coloridas.

Quando cortadas em três partes com base na intersecção de três planos axial, sagial e coronal, as três fatias 2D foram geralmente selecionadas, como mostrado na Fig. 11. Caso contrário, as fatias da imagem seriam



## 11. Arquitetura CNN multiangular e multiescala para classificação de nódulos pulmonares [57].

coletados de várias maneiras por meio de escala, tradução aleatória e rotação. Por exemplo, em [57], diferentes ângulos e escalas de imagens foram usadas para cada fluxo para 9 diferentes tipos de problemas de classificação de nódulos pulmonares perissurais. Sem fornecer informações sobre o tamanho do nódulo, cada fluxo foi treinado, seguido de uma concatenação das últimas camadas para classificadores incluindo SVM e KNN.

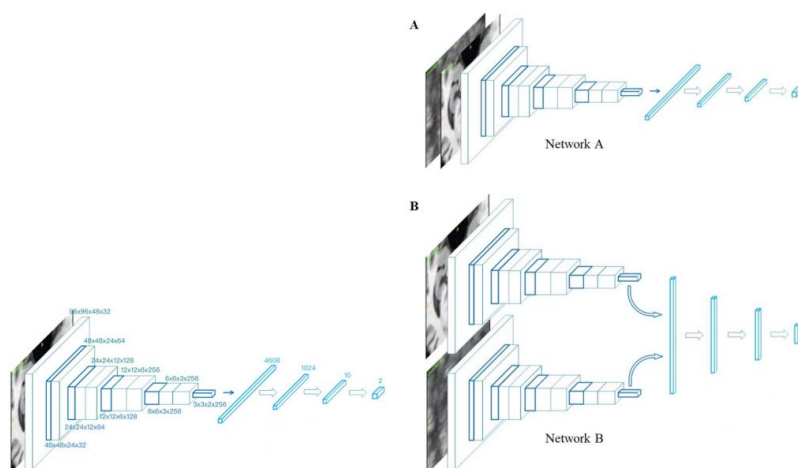


Fig. 12. A arquitetura da rede unimodal e multimodal para a doença de Alzheimer [115].

Em terceiro lugar, a multimodalidade também foi considerada para solucionar os problemas, uma vez que cada técnica de imagem médica apresenta diferentes vantagens. Em geral, o PET capta as informações metabólicas e a TC/RM capta as informações estruturais dos órgãos. Como as alterações metabólicas ocorrem antes de quaisquer alterações funcionais e estruturais nos tecidos, órgãos e corpos, a PET facilita a detecção precoce de doenças [115, 186, 254]. Em [115], os autores analisaram FDG-PET e T1-MRI emparelhados para capturar diferentes biomarcadores

para a doença de Alzheimer. PET indica a taxa metabólica cerebral regional de glicose para avaliar a atividade metabólica dos tecidos, e a ressonância magnética fornece informações estruturais de alta resolução do cérebro para medir as métricas estruturais, como espessura, volume e forma. Em particular, o estudo mediu o encolhimento dos córtices cerebrais (atrofia cerebral) e do hipocampo (relacionado à memória), o aumento dos ventrículos e a alteração na captação regional de glicose. Para usar imagens de diferentes modalidades juntas, foi necessário realizar o registro das imagens, e então os autores compararam modalidade única, multimodalidade (compartilhando pesos como CNN 3D) e multimodalidade (múltiplos fluxos sem compartilhar pesos) (Fig. 12).

### 3.1.2 Segmentação de Imagens.

A segmentação de imagens é um processo de particionamento de uma imagem em vários segmentos significativos (conjuntos de pixels) em uma abordagem crescente. E os modelos baseados em CNN ainda são os mais comumente usados para classificar cada pixel em uma imagem, e isso foi bem recebido pelos pesquisadores em termos de pesos compartilhados em comparação com uma rede totalmente conectada. No entanto, uma desvantagem desta abordagem são as enormes sobreposições de pixels vizinhos e cálculos repetidos das mesmas convoluções. Para se ter uma camada convolucional mais eficiente, os conceitos de camadas totalmente conectadas e redes neurais convolucionais foram combinados, e uma rede totalmente convolucional (fCNN) foi proposta para toda uma imagem de entrada de forma eficiente, reescrevendo as camadas totalmente conectadas como convoluções. Enquanto 'Shi-and-stitch' [165] foi proposto para aumentar o desempenho do fCNN, U-Net, uma arquitetura de segmentação de imagens, foi proposta para imagens biomédicas [218]. Inspirado pela fCNN, Ronneberger et al. [218] propuseram uma arquitetura U-Net com upsampling (camadas upconvolucional) e skip-connection, e fizeram uma saída de cerveja.

Uma abordagem semelhante foi estudada por alguns pesquisadores e houve uma variedade de algoritmos variantes [14, 56, 75, 177]. Mais especificamente, C<sub>ic</sub> et al. [56] expandiram a U-Net da arquitetura 2D para 3D com a introdução de casos de uso de (i) semi-anotação e (ii) anotação completa de conjuntos de treinamento. A anotação completa do volume 3D não é apenas difícil de obter, mas também leva a um treinamento rico. Portanto, os autores se concentraram em como gerar modelos 3D para aprender a segmentação de imagens com apenas algumas fatias 2D anotadas para treinamento. Em [177], os autores propuseram uma variante 3D da arquitetura U-Net, chamada V-net, realizando segmentação de imagens 3D usando camadas convolucionais 3D e otimização do coeficiente Dice. Como não é incomum haver um forte desequilíbrio entre o número de voxels de primeiro plano e de fundo, pesquisadores anteriores fizeram reponderação, mas os autores propuseram uma função objetivo baseada em coeficientes de dados. Drozdal et al. [75] investigaram o uso de conexões de salto curtas e longas do tipo ResNet, e Badrinarayanan et al. [14] propuseram um SegNet, que reutilizou índices de agrupamento dos decodificadores para realizar up-sampling dos mapas de recursos de baixa resolução. Este foi um dos elementos-chave mais importantes do SegNet, ganhando detalhes de alta frequência e reduzindo o número de parâmetros para treinar em decodificadores. Ainda assim, a arquitetura baseada na arquitetura U-Net também foi construída com a interpolação do vizinho mais próximo para amostragem ascendente, um bloco de construção residual de amostragem negativa e compressão e excitação (SE), núcleos convolucionais multiescala e 3D para imagens adjacentes rede [97, 153, 156, 310].

Embora essas arquiteturas de segmentação específicas ofereçam vantagens atraentes, muitos autores também alcançaram excelentes resultados de segmentação combinando RNN, MRF, CRF, RF, convoluções dilatadas e outros com algoritmos de segmentação [6, 8, 44, 138, 246, 283]. PK Poudel et al. [192] combinaram a arquitetura 2D U-Net com GRU para realizar segmentação 3D, e Chen et al. [44] aplicaram-no diversas vezes em múltiplas direções para incorporar informações bidirecionais de vizinhos. E fCNN 3D com soma em vez de operação de concatenação e LSTM 4D totalmente convolucional estruturado foi estudado [86, 296], e aqueles tiveram desempenho superior ao método 2D U-Net usando RNN.

Vários métodos de fCNN também foram testados, utilizando modelos gráficos como MRF e CRF, aplicados em

topo do mapa de probabilidade produzido pela CNN ou fCNN [2, 31, 55, 84, 85, 232, 312]. Finalmente, os pesquisadores mostraram camadas convolucionais dilatadas e mecanismos de atenção [45, 181, 271, 295]. Yu e Koltun [295] e Chen et al. [45] empregaram convolução dilatada para lidar com o problema de segmentar objetos em múltiplas escalas e agregar sistematicamente informações contextuais em múltiplas escalas. Wang et al. [271] propuseram sua segmentação automática da próstata em imagens de ultrassom transretal, usando rede neural profunda 3D equipada com módulos de atenção. O módulo de atenção foi utilizado para aproveitar seletivamente os recursos multiníveis integrados de diferentes camadas e refinar os recursos em cada camada individual. Além disso, Mishra et al. [181] usaram fCNN com módulo de atenção para a segmentação automática e precisa das imagens de ultrassom que ultrapassaram limites.

### 3.1.3 Outros (Desequilíbrio de Classes, Registro, Geração de Imagens e etc).

Um dos desafios na classificação/detecção/segmentação de imagens é o desequilíbrio de classes, uma vez que a maioria dos voxels/pixels na imagem são da classe não-doença e muitas vezes possuem um número diferente de imagens para cada doença. Os pesquisadores tentaram resolver este problema adaptando uma função de perda [29] e realizando aumento de dados em amostras positivas [127, 162, 198], e etc. A função de perda foi definida como um peso maior para a especificidade para torná-la menos sensível a desequilíbrio de dados.

Além disso, muitos cientistas tentaram usar imagens de múltiplos experimentos e múltiplas técnicas de tomografia, mas a resolução, a orientação e até mesmo a dimensionalidade do conjunto de dados não eram as mesmas. Os pesquisadores fizeram uso de algoritmos que buscam encontrar a melhor transformação de alinhamento de imagens (registro), geração, reconstrução e combinação de relatórios de imagem e texto [41, 128, 133, 157, 233, 239, 240, 270]. Liao et al. [157] apresentaram um método de registro de imagens médicas 3D junto com um agente treinado de ponta a ponta para realizar a tarefa de registro juntamente com uma estratégia hierárquica orientada por atenção, e Huang et al. [115] emparelharam FDG-PET e T1-MRI para dois biomarcadores diferentes para a doença de Alzheimer com registro de imagem e classificadores multimodalidade. Em [41, 233], os autores tentaram superar o baixo desempenho diagnóstico das imagens de TC de baixa dose e TC de feixe cônico (TCFC) de baixa dose. Para imagens de CBCT de baixa dose, eles desenvolveram um algoritmo de reconstrução estatística iterativa (SIR) usando CNN pré-treinada para superar o problema de deficiência de dados, o nível de ruído e a resolução das imagens. Para TC de baixa dose, eles propuseram tecnologia de segmentação para eliminar ruído de TCBD e gerar TC de dose normal.

## 3.2 Registros Eletrônicos de Saúde

Os termos “registro médico electrónico” e “registro médico electrónico” têm sido frequentemente utilizados de forma intercambiável. Os EMRs são uma versão digital dos prontuários em papel no consultório médico, com foco no histórico médico e de tratamento, e os EHRs são projetados para compartilhar informações totais de saúde dos pacientes com outros prestadores de cuidados de saúde, como laboratórios e especialistas. Como o EHR foi projetado principalmente para fins internos no hospital, já existe esquema de ontologias médicas, como a Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID) (Fig. 13), Terminologia Processual Atual (CPT), Nomes e Códigos de Identificadores de Observação Lógica (LOINC), Nomenclatura Sistematizada de Termos Clínicos de Medicina (SNOMED-CT), Unied Medical Language Systems (UMLS) e código de medicação RxNorm. Esses códigos podem variar de instituição para instituição e, mesmo na mesma instituição, o mesmo fenótipo clínico é representado de maneiras diferentes nos dados [238]. Por exemplo, no EHR, os pacientes com diagnóstico de lesão renal aguda podem ser identificados com um valor laboratorial de nível de creatinina sérica (sCr) 1,5 vezes ou 0,3 superior ao sCr basal, presença do código 584,9 CID-9, 'lesão renal aguda' mencionada nas notas clínicas em texto livre e assim

sobre.



Diseases Of The Genitourinary System 580-629
Nephritis, Nephrotic Syndrome, And Nephrosis 580-589
renal (kidney) failure 586 -
- acute 584.9
- necrosis cortical 584.6
- necrosis medullary 584.7
- necrosis tubular 584.5
- specified pathology NEC 584.8
- chronic 585.9

13. Códigos de diagnóstico de lesão renal aguda CID-9-CM.

subject_id	date	prescriptions					input events			labevents								
		Heparin Sodium	Nitroglycerin	Docusate Sodium	Insulin	...	vancomycin	vancomycin trough	...	Creatinine high	Creatinine normal	Creatinine low	Creatinine	Lymphocytes	CD8	WBC, CSF	WBC, Joint Fluid	...
1	2029.01.23 07:23:00	1	0	0	0		1	0		1	1	1	1	1	0	1	0	
2	2029.01.23 07:23:00	1	1	0	0		1	1		0	0	0	0	1	0	0	1	
1		0	0	1	0		1	1		1	1	1	1	0	0	1	1	

Figura 14. Amostra de dados de labevents pré-processados. Cada linha representa uma visita à clínica.

Os sistemas EHR incluem dados estruturados (dados demográficos, diagnósticos, exames físicos, medições de sensores, sinais vitais, testes laboratoriais, medicamentos prescritos ou administrados, medições laboratoriais, observações, equilíbrio de líquidos, códigos de procedimento, códigos de diagnóstico, tempo de internação hospitalar) e dados não estruturados (notas feitas por prestadores de cuidados, relatórios de imagem, observações, dados de sobrevivência e muito mais) (Fig. 14). Os desafios na pesquisa de EHR contêm alta dimensionalidade, heterogeneidade, dependência temporal, dispersão e irregularidade [81, 113, 121, 164, 166, 169, 180, 216, 238]. Os EHRs são compostos por variáveis numéricas como 1mg/dl, 5% e 5kg, data e hora como horário de admissão, data de nascimento e data de óbito e valores categóricos como sexo, etnia, seguro, códigos CID-9/10 (aprox. 68.000 códigos) e códigos de procedimento (aproximadamente 9.700 códigos) e texto livre de notas clínicas. Na verdade, os dados não são apenas heterogêneos, mas também muito diferentes na distribuição. Estudos anteriores aplicaram aprendizagem profunda em registros eletrônicos de saúde para previsão de doenças/admissões, extração de informações, representação, fenotipagem e desidentificação.

3.2.1 Previsão de Resultados.

Em estudos que utilizaram aprendizagem profunda para prever doenças, mortalidade e internações a partir de prontuários de pacientes, vários estudos mostraram que uma das principais contribuições foi a caracterização de características. Avati et al. [13] propuseram melhorar o sistema de cuidados paliativos com uma abordagem de aprendizagem profunda usando janela de observação e fatias. Os autores usaram DNN em dados de EHR de pacientes de anos anteriores para prever a mortalidade de pacientes no período seguinte de 3 a 12 meses. Por outro lado, os investigadores estão cada vez mais a utilizar incorporações de palavras em representações vectorizadas para prever os resultados. Choi et al. [52] propuseram um novo método usando skip-gram para representar conceitos médicos heterogêneos (ex. diagnósticos, medicamentos e procedimentos) com base na co-ocorrência e

insuficiência cardíaca com 4 classiers (LR, NN, SVM, K-vizinhos mais próximos). Porque as características clínicas de ordem superior podem ser intuitivamente significativas e reduzir a dimensão dos dados, mas não conseguem capturar algumas informações inerentes. E os dados brutos podem conter todas as informações importantes, mas ser representados por uma mistura heterogênea e não estruturada de elementos. Com base na ideia de que eventos relacionados ocorreriam em uma curta diferença de tempo, os autores usaram skip-gram para vetores de conceitos médicos e usaram o vetor paciente adicionando os vetores médicos ocorridos para usar na classe de insuficiência cardíaca. Usando esta representação proposta, a área sob a curva ROC (AUC) aumentou 23% de melhoria, em comparação com a representação vetorial de codificação one-hot. Nguyen et al. [185], Stojanovic et al. [245] e Liu et al. [163] também trataram dados médicos como entradas de modelos de linguagem. Liu et al. [163] descobriram que a incorporação do saco de palavras representava cerveja para seu caso de previsão de doenças crônicas. Nguyen et al. [185] também usaram CBOW com CNN que captura e explora a correlação espacial local das entradas (para imagens de entrada, os pixels são mais relevantes para pixels mais próximos do que para pixels distantes). Seu sistema, o Deepr, usou word2vec (CBOW) e CNN para prever readmissão não planejada e detecção. Eles não apenas previram códigos de eventos clínicos discretos como outros métodos que superaram o saco de palavras e os modelos de regressão logística, mas também mostraram o motivo clínico do filtro de convolução. Stojanovic et al. [245] geraram representação de pacientes internados com CBOW e skip-gram para cada diagnóstico e procedimento para prever indicadores importantes de qualidade dos cuidados de saúde (por exemplo, tempo de internação, encargos totais incorridos e taxas de mortalidade) com modelos de regressão e classificação. Houve estudos sobre RNNs, LSTMs e GRUs

para sinais de tempo contínuo, incluindo dados estruturados (exames físicos, sinais vitais, exames laboratoriais, medicamentos) e dados não estruturados (notas clínicas, resumo de alta), para a previsão automática de doenças e readmissão. Por exemplo, Pham et al. [201] e Xiao et al. [281] previram riscos futuros por meio da incorporação contextual profunda de conceitos clínicos. Em [201], a estrutura DeepCare usou a incorporação de palavras de conceito clínico com diagnósticos e intervenções (medicamentos, procedimentos) e demonstrou a eficácia do método baseado em LSTM para modelagem de progressão de doença, recomendação de intervenção e previsão de risco futuro com parametrizações de tempo para lidar com tempos irregulares. Em termos de diferentes taxas de progresso da doença para cada paciente, o modelo foi treinado com atenção recente (peso) por meio de agrupamento multiescala (12 meses, 24 meses, todo o histórico disponível). O esquema de atenção ponderou mais os eventos recentes do que os antigos. O estudo de previsão de readmissão foi seguido por Xiao et al. [281] por meio da incorporação contextual de conceitos clínicos e um modelo híbrido de Rede Neural Recorrente de Tópico (TopicRNN). A previsão de visitas ao pronto-socorro também foi estudada por Qiao et al. [211], com dois modelos não lineares (XGBoost, RNN) usando EHRs anuais. Esteban et al. [78, 79] estudaram a previsão de complicações relacionadas ao transplante renal com abordagens baseadas em RNN (RNN/LSTM/GRU). Eles converteram recursos estáticos e dinâmicos (dependentes do tempo), mas em formatos agrupados como baixo, normal ou alto, em variáveis latentes incorporadas, respectivamente, e depois combinados. Os modelos baseados em RNN, regressão logística, modelo de embeddings latentes temporais e modelos de predição aleatória foram utilizados para prever os três desfechos principais do transplante: (i) rejeição renal, (ii) perda renal e (iii) morte do paciente. Além disso, apontaram que foi decidido usar a codificação das medidas laboratoriais de forma binária, representando cada uma delas como alto/normal/baixo, em comparação com a imputação média ou mediana e normalização/padronização. Além disso, uma combinação de GRU e rede residual foi usada [222] para desenvolver um NN híbrido para previsão conjunta de afirmações presentes e de período de eventos médicos em notas clínicas. Eles usaram as notas clínicas (ex. resumos de alta e notas de progresso), e os resultados de predição foram afirmações de presença com seis categorias (ex. presente, ausente, possível, condicional, hipotético e não associado) e as afirmações de período incluindo quatro categorias (ex. atual, histórico, futuro e desconhecido).

Para resolver o problema dos valores faltantes, foram realizados três tipos de estudos: (i) imputação de valores faltantes, (ii) utilização da porcentagem de valores faltantes como entrada, e (iii) utilização de algoritmos baseados em agrupamento/similaridade. Weng et al. [273] analisaram a porcentagem de valores faltantes, como detalhes demográficos, estado de saúde, prescrições, resultados médicos agudos, registros hospitalares, fizeram imputação de valores faltantes e avaliaram se o aprendizado de máquina poderia melhorar a previsão de risco cardiovascular com LR, FR e NN. A coorte de pacientes tem entre 30 e 84 anos de idade na linha de base, com dados completos sobre oito variáveis básicas da linha de base (sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, tratamento da pressão arterial, colesterol total, colesterol HDL, diabetes) usadas no estabelecimento do modelo de previsão de risco de 10 anos ACC/AHA. Da mesma forma, Che et al. [40] realizaram experimentos em conjuntos de dados de UTI pediátrica para Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e propuseram uma arquitetura combinatória de modelos DNN e GRU em uma estrutura de aprendizagem mímica interpretável com imputação de valor ausente. A DNN deveria usar recursos de entrada estáticos, e o modelo GRU deveria usar recursos de entrada temporais. Depois de treinar um conjunto de 27 recursos estáticos, como informações demográficas e diagnóstico de admissão, e outro conjunto de 21 recursos temporais, como recursos de monitoramento e pontuações discretizadas feitas por especialistas com imputação simples de valor ausente, os autores mostraram seu desempenho com métodos básicos de aprendizado de máquina, como SVM Linear, Regressão Logística (LR), Árvores de Decisão (DT) e Árvores de Gradiente Boosting (GBT). Em estudos recentes, um classificador difuso hierárquico DFRBS foi proposto usando um classificador difuso baseado em regras profundas e imputação gaussiana para prever a mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI) [65], e Golas et al. [90] usaram uma nota de texto clínico para mostrar um modelo para prever a reinternação dentro de 30 dias de pacientes com insuficiência cardíaca com técnicas de interpolação. O modelo de previsão de risco foi baseado no modelo proposto de rede unida profunda (DUN) com unidades de atenção, uma nova estrutura de rede semelhante a uma malha de aprendizado profundo projetada para evitar excessos. Além disso, Che et al. [39] desenvolveram a rede GRU-D, que era uma variação da célula GRU recorrente para classificação da CID-9 e previsão de mortalidade. Para os valores faltantes, mediram o percentual deles e mostraram a correlação entre o percentual e a mortalidade. Com a demonstração da falta informativa, para abordar fundamentalmente o problema do valor faltante, os autores introduziram a imputação de valor faltante e as taxas de decaimento no GRU-D para utilizar a falta diretamente com os valores dos recursos de entrada e implicitamente nos estados RNN. O decaimento de entrada deveria usar a última observação com informações passadas no tempo, e o decaimento de estado oculto deveria capturar conhecimento mais rico.

### 3.2.2 Fenotipagem Computacional.

Com o desenvolvimento de registros eletrônicos de saúde, incluindo dados mais estruturados, somos capazes de reter um grande número de conjuntos de dados de pacientes e dados bem organizados. Isso nos permite reavaliar as definições/explicações tradicionais de doenças existentes e investigar mais de perto novas definições e subtipos de doenças. Embora as doenças existentes tenham sido definidas por especialistas clínicos juntamente com manuais, a fenotipagem computacional recentemente desenvolvida visa encontrar fenótipos e etiologia com uma abordagem de expansão baseada em dados. E ao obter novos clusters que possam representar novos fenótipos, espera-se compreender a estrutura e as relações entre as doenças e fornecer prescrições de cerveja e medicamentos com menos efeitos colaterais e doenças associadas.

Para descobrir e estratificar novos fenótipos ou subtipos, abordagens de aprendizagem não supervisionadas, incluindo EA e suas variantes, têm sido amplamente utilizadas. Por exemplo, Beaulieu-Jones et al. [19] sugeriram estratificação do fenótipo de autoencoders de denoising (DAEs) e classificação de floresta aleatória (RF). Eles simularam cenários de dados ausentes e não rotulados, o que é comum em EHR, bem como quatro métodos de rotulagem de casos/controles (todos os casos, um caso, caso percentual, caso baseado em regras). Eles corromperam os dados aleatoriamente e os inseriram no algoritmo DAE para extrair recursos significativos e classificadores treinados, incluindo RF com nós ocultos DAE. classier

o melhor algoritmo generalizado foi escolhido. Além disso, em termos de utilização de dados não rotulados e em falta, geraram esses dados e realizaram ensaios para ver a utilidade do algoritmo em estudos atuais baseados em EHR. Além disso, em DeepPatient [179], uma rede neural profunda que consiste em uma pilha de autoencoders de eliminação de ruído (SDA) foi usada para capturar a estrutura estável e o padrão regular nos dados EHR que representam os pacientes. Alguns detalhes demográficos gerais (idade, sexo, etnia), códigos CID-9, medicamentos, procedimentos e exames laboratoriais, bem como notas clínicas em texto livre, foram coletados e pré-processados, diferenciados por tipo de dados, utilizando o Open Biomedical Anotador e SNOMED-CT, UMLS, RxNorm, NegEx e etc. como outros pesquisadores [206]. Em seguida, a modelagem de tópicos e o SDA foram aplicados para generalizar as notas clínicas e melhorar o processamento automático. Em particular, variáveis latentes de notas clínicas foram produzidas com alocação de dirichlet latente (LDA) [26] como modelagem de tópicos, e a frequência de presença de diagnósticos, medicamentos, procedimentos e testes laboratoriais para extrair conceitos biomédicos resumidos e versões de dados normalizados foi calculada. Finalmente, o SDA foi usado para derivar uma representação geral do paciente para modelagem preditiva clínica, e o desempenho do DeepPatient foi avaliado por doença e nível do paciente. Pivovarov et al. [206] também apresentaram o Modelo de Fenômeno Não Supervisionado baseado em LDA (UPhenome), um modelo gráfico probabilístico para descoberta em larga escala de modelos computacionais de doenças ou fenótipos com notas, testes laboratoriais, medicamentos e códigos de diagnóstico.

	rs185393250			rs143225517			rs7518545			rs116013160		
Allele	AA	Aa	aa	AA	Aa	aa	AA	Aa	aa	AA	Aa	aa
Control 1	1	0	0	0.087	0.912	0.001	0	1	0	0	0.891	0.109
Control 2	1	0	0	0	0.033	0.067	0.998	0	0.002	0.963	0.036	0.001
...												
Case 1	0	1	0	0.999	0	0.001	0	1	0	0	1	0
Case 1298	0	1	0	0.998	0.002	0	0	1	0	0	1	0

Figura 15. Amostra da frequência de combinação de alelos. ex. 0,087 para AA (TT) e 0,912 para Aa (TC) ou aA (CT).  $p + q + r = 1$  para três alelos.

Por outro lado, houve estudos de fenótipos computacionais com abordagens diferentes das baseadas em EA, mas outros modelos de aprendizado de máquina. A pesquisa de associação entre variantes genéticas e fenótipos tem sido estudada. Zhao et al. [307] investigaram o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs10455872, que está associado ao aumento do risco de hiperlipidemia e doenças cardiovasculares (DCV), e a frequência alélica menor (MAF) do alelo G rs10455872 foi medida para o SNP (Fig. 15). Enquanto isso, os códigos CID-9 dos EHRs foram mapeados em fecódigos de doenças [272, 307] e os fecódigos foram usados como entrada para modelagem de tópicos. A modelagem de tópicos via fatoração de matriz não negativa (NMF) foi usada para extrair um conjunto de tópicos de dados fenotípicos de indivíduos. A associação entre tópico e SNP do LPA foi demonstrada com coeficiente de correlação de Pearson (PCC) e LR para descobrir o tópico mais relevante para o SNP e a doença. Houve pesquisas sobre fenotipagem computacional para produzir fenótipos clinicamente interessantes com fatoração de matriz/tensor, e Henderson J [102] incorporou informações auxiliares do paciente no processo de derivação do fenótipo e introduziu sua fenotipagem através da fatoração de tensor semi-supervisionada (PSST). Em particular, foram descritos tensores com três dimensões (pacientes, diagnósticos, medicação), e foi proposto agrupamento semissupervisionado usando pares de pontos de dados que devem ser agrupados e pares que não devem ser agrupados no mesmo cluster. Deliu et al. [71] e Seymour et al. [230] abordaram asma e sepse, um tipo de doença heterogênea que compreende vários subtipos e novos fenótipos, causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Eles ressaltaram que a identificação precisa de s

com fenótipos pode levar a abordagens terapêuticas e de prevenção mais precisas. Em particular, ambos consideraram agrupamento não hierárquico (k-means), mas Deliu et al. [71] consideraram adicionalmente agrupamento hierárquico, análise de classes latentes e modelagem de mistura. Ambos avaliaram os resultados com tamanho do fenótipo, separação clara (distância entre clusters, decisão difícil ou difícil) e análise de características com a distribuição. Semelhante a esses, van den Berge et al. [260] sugeriram log-verossimilhança e Kyeong et al. [143] propuseram análise de dados topológicos para subtipos de zumbido e transtorno de hiperatividade de Atenção (TDAH).

Algoritmos de fenotipagem foram implementados para identificar pacientes com fenótipos específicos de doenças com EHRs, e os métodos de seleção de características baseados não supervisionados foram amplamente sugeridos. No entanto, devido à falta de dados rotulados, alguns investigadores sugeriram uma seleção de recursos não supervisionada totalmente automatizada e robusta a partir de fontes de conhecimento médico, em vez de dados EHR. Yu et al. [297] sugeriram extração de características assistida por substituto (SAFE) para fenotipagem de alto rendimento de doença arterial coronariana, artrite reumatóide, doença de Crohn e colite ulcerativa, que normalmente era definida por procedimento de fenotipagem e especialistas de domínio. O SAFE continha coleta de conceitos, geração de dados de PNL, seleção de recursos e treinamento de algoritmos com Elastic-Net. Para a coleta de conceitos UMLS, eles usaram cinco fontes de conhecimento disponíveis publicamente, incluindo Wikipedia, Medscape, Merck Manuals Professional Edition, Mayo Clinic Diseases and Conditions e Medline- Plus Medical Encyclopedia, seguido de busca por menções de conceitos candidatos. Para seleção de recursos, eles usaram votação majoritária, controle de frequência e seleção substituta. A seleção substituta foi baseada no fato de que quando S se relaciona a um conjunto de características F apenas por meio de Y, é estatisticamente plausível inferir a previsibilidade de F para Y com base na previsibilidade de F para S. Usando limites baixo e alto para o principal Contagens de PNL e CID-9, os recursos foram selecionados e então treinados por meio de uma regressão logística penalizada Elastic-Net adaptativa. Além disso, SEmantics-Driven Feature Extraction (SEDFE) [187] mostrou o desempenho, em comparação com outros algoritmos baseados em EHR para cinco fenótipos, incluindo doença arterial coronariana, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa e hipertensão arterial pulmonar pediátrica, e algoritmos

Além disso, houve estudos para encontrar novos fenótipos e subfenótipos e melhorar os fenótipos atuais usando a abordagem de aprendizagem supervisionada. Por exemplo, Cheng et al. [48] usaram um modelo CNN de quatro camadas com fusão lenta temporal (funde lentamente informações temporais em toda a rede, de modo que as camadas superiores tenham acesso a informações progressivamente mais globais em dimensões temporais) para resolver um problema que ainda permanecia após o desempenho da matriz/tensor- algoritmos baseados, fenótipos extraídos e previsão de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Lipton et al. [160] e Che et al. [38] enquadraram o problema de fenotipagem como um problema de classificação multirótulo com LSTM e MLP. Che et al. A arquitetura pré-treinada de [38] com DAE também mostrou a utilidade com ontologias médicas estruturadas, especialmente para doenças raras com poucos casos de treinamento. Eles também desenvolveram um novo procedimento de treinamento para identificar os principais padrões de doenças circulatórias e choque séptico.

### 3.2.3 Extração de Conhecimento.

As notas clínicas contêm informações densas sobre o estado do paciente, e a extração de informações das notas clínicas pode ser um passo fundamental para a compreensão semântica dos EHRs. Pode ser iniciado com a rotulagem ou anotação da sequência, e modelos baseados em Campo Aleatório Condicional (CRF) foram amplamente propostos em estudos anteriores. No entanto, DNN foi sugerido recentemente por pesquisadores, e Jagannatha e Yu [119] foram o primeiro grupo a explorar estruturas RNN. Foi utilizado EHR de pacientes com câncer com diagnóstico de malignidade hematológica, e os eventos anotados para anotações foram amplamente divididos em dois: (i) medicação (nome do medicamento, dosagem, frequência, duração e via) e (ii) doença (eventos adversos a medicamentos, indicação, outro sinal, sintoma ou doença) e seu RNN

descobriu-se que a arquitetura baseada ultrapassou significativamente o modelo CRF. Wu et al. [280] também mostraram que o DNN superou os CRFs na visualização mínima de recursos, alcançando a pontuação F1 mais alta (0,93) para reconhecer entidades clínicas em documentos clínicos chineses. Eles desenvolveram uma rede neural profunda (DNN) para gerar incorporações de palavras a partir de um grande corpus não rotulado por meio de aprendizado não supervisionado e outra DNN para a tarefa de reconhecimento de entidade nomeada (NER). Ao contrário da estimativa de máxima verossimilhança baseada em palavras de probabilidade condicional com CRFs, o NER usou a abordagem de log-verossimilhança em nível de frase, que consistia em uma camada convolucional, uma camada não linear e camadas lineares. Por outro lado, Qiu et al. [213] implementaram a CNN para extrair códigos topográficos CID-O-3 de um corpus de relatórios de patologia de câncer de mama e de pulmão, usando o TF-IDF como modelo de linha de base. Consistentemente, a CNN superou o classificador baseado em TF-IDF, no entanto, não para classes bem populosas, mas para classes de baixa prevalência, o pré-treinamento com recursos de incorporação de palavras em corpora diferentes alcançou desempenho de cerveja. Além disso, Luo et al. [167] aplicaram fatoração de tensor não negativo aumentado de subgrafo (SANTF). Ou seja, os autores converteram sentenças de notas clínicas em uma representação gráfica e então identificaram subgráficos importantes. Os pacientes foram agrupados e, simultaneamente, grupos latentes de características de ordem superior de agrupamentos de pacientes foram identificados, como nas diretrizes clínicas, em comparação com os métodos amplamente utilizados de fatoração de matriz não negativa (NMF) e agrupamento k-means. Embora vários métodos de extração de informação já tenham sido introduzidos, Scheurwegs et al. [226] focaram no método dependente de anotação mínima com técnicas não supervisionadas e semissupervisionadas para a extração de expressões de múltiplas palavras que transmitiam um significado médico generalizável. Em particular, eles usaram corpus anotado e não anotado de texto clínico livre holandês e usaram um método de extração de paern linguístico baseado em informação mútua linguística pontual (LMI) e um método de mineração de paern bootstrapped (BPM), conforme introduzido por Gupta e Manning [96], comparando com uma abordagem baseada em dicionário (DICT), uma votação por maioria e uma abordagem com saco de palavras. O desempenho foi avaliado com impacto positivo na predição do código diagnóstico.

Ao contrário do que foi dito acima, em [83], os autores extraíram informações médicas relacionadas ao tempo (eventos e tempos correspondentes) de uma coleção de documentos de notas clínicas e patológicas da Clínica Mayo com uma abordagem conjunta baseada em inferência que superou o RNN, e então encontraram uma combinação de canonização de datas e regras de supervisão distante para encontrar relações temporais com eventos, usando a aplicação DeepDive de Stanford [300]. O sistema baseado em DeepDive criou as melhores entidades de rotulagem para codificar o conhecimento do domínio e a estrutura da sequência em um modelo gráfico probabilístico. Além disso, a relação temporal entre a menção de um evento e o tempo de criação do documento correspondente foi representada como um problema de classificação, atribuindo atributos de evento do conjunto de rótulos (antes, sobreposição, antes/sobreposição, aer).

Por mais que seja importante estudar como os conceitos médicos e eventos temporais podem ser explicados, a extração de relações em dados médicos, incluindo notas clínicas, artigos médicos, Wikipedia e quaisquer outros documentos médicos relacionados, também é uma etapa fundamental na construção do gráfico do conhecimento médico. Lv et al. [168] propuseram um modelo CRF para um modelo de classificação de relação e três modelos de aprendizagem profunda para otimizar características contextuais extraídas de conceitos. Entre os três modelos, foi escolhido o deepSAE, que foi desenvolvido para otimização de recursos contextuais com solução de autoencoder e solução de limitação de esparsidade. Eles dividiram as narrativas clínicas, como resumos de alta ou notas de progresso, em sintagmas nominais completos (NPs) e sintagmas adjetivos (APs), e a extração de relações teve como objetivo determinar o tipo de relacionamento, como 'o tratamento melhora o problema médico', 'o teste revela problema médico', e etc. Ling et al. [159] extraíram conceitos clínicos de narrativas clínicas gratuitas com recursos externos relevantes (Wikipedia, Mayo Clinic) e treinaram Deep Q-Network (DQN) com dois estados (conceitos clínicos atuais, conceitos candidatos de fontes externas

artigos) para otimizar a função de recompensa para extrair conceitos clínicos que melhor descrevem um diagnóstico correto.

Em [151], 9 tipos de entidades, como medicamentos, indicações e eventos adversos a medicamentos (ADEs), e 7 tipos de relações entre essas entidades são extraídos de notas de registros eletrônicos de saúde (EHR) por meio de processamento de linguagem natural (PNL). Eles usaram uma rede de campo aleatório condicional de memória bidirecional de longo prazo (BiLSTM) para reconhecer entidades e uma rede BiLSTM-Aention para extrair relações e, em seguida, propuseram aprendizado multitarefa para melhorar o desempenho (HardMTL, RegMTL e LearnMTL para parâmetros rígidos compartilhamento, regularização de parâmetros e aprendizagem de relação de tarefas na aprendizagem multitarefa, respectivamente). HardMTL melhorou ainda mais o modelo básico, enquanto RegMTL e LearnMTL não conseguiram aumentar o desempenho. Munkhdalai et al. [184] e Zhang et al. [306] também mostraram modelos para identificação de relações clínicas, especialmente para relações intersentenciais de longa distância. Munkhdalai et al. [184] exploraram modelos SVM, RNN e atenção para 9 entidades nomeadas (ex. medicação, indicação, gravidade, ADE) e 7 tipos diferentes de relações (ex. medicação-dosagem, medicação-ADE, gravidade-ADE). Eles mostraram que o modelo SVM alcançou a melhor pontuação média de F1 superando todas as variações de RNN, porém o modelo LSTM bidirecional com atenção obteve o melhor desempenho entre os diferentes modelos de RNN. Em [306], eles tiveram como objetivo reconhecer relações entre conceitos médicos descritos em EMRs chineses para permitir o processamento automático de textos clínicos, com um modelo de Rede Residual Profunda Baseada em Aention (ResNet). Embora eles usassem EMRs como dados de entrada em vez de notas para extração de informações, o modelo residual baseado em rede reduziu o impacto negativo do ruído do corpus no aprendizado de parâmetros, e a combinação do mecanismo de atenção à posição do carácter melhorou os recursos de identificação de diferentes tipos de entidades. Mais especificamente, o modelo consistia em uma camada de representação vetorial (incorporação de caracteres pré-treinada por word2vec, incorporação de posição), uma camada de convolução e uma camada de rede residual. De todos os outros métodos (modelos SVM, baseados em CNN, baseados em LSTM, baseados em Bi-LSTM e baseados em ResNet), o modelo obteve o melhor desempenho na pontuação F1 e na eficiência quando combinado com anotações de notas clínicas.

### 3.2.4 Aprendizagem de Representação.

Os sistemas EHR modernos contêm informações específicas do paciente, incluindo sinais vitais, medicamentos, medições laboratoriais, observações, notas clínicas, saldo de fluidos, códigos de procedimento, códigos de diagnóstico e etc. ontologias relevantes por médicos. No entanto, abordagens recentes de aprendizagem profunda tentaram projetar códigos discretos no espaço vetorial, obter semelhanças inerentes entre conceitos médicos, representar o estado dos pacientes com mais detalhes e realizar tarefas preditivas mais precisas. Em geral, os conceitos médicos e as representações dos pacientes têm sido estudados por meio de incorporação de palavras e aprendizagem não supervisionada (características temporais, redução de dimensão e variáveis latentes densas).

Para conceitos médicos, Choi et al. [54] mostraram incorporações de uma ampla gama de conceitos em medicina, incluindo doenças, medicamentos, procedimentos e testes laboratoriais. Os três tipos de conceitos médicos incorporados ao skip-gram foram aprendidos respectivamente em revistas médicas, alegações médicas e narrativas clínicas. O de revistas médicas foi usado como base para a incorporação de seus dois novos conceitos médicos. Eles identificaram parentesco médico e similaridade conceitual médica para embeddings e realizaram comparações entre os embeddings. Choi et al. [51] abordaram os desafios como (i) combinação de informações sequenciais e não sequenciais (visitas, códigos médicos e informações demográficas), (ii) representações interpretáveis de RNN, (iii) visitas frequentes e propôs Med2Vec baseado em skip-gram, em comparação com linhas de base populares, como skip-gram original, GloVe e autoencoder empilhado. Para cada visita, eles geraram a visita corres

representação com um perceptron multicamadas (MLP), concatenando as informações demográficas às informações de representação da visita. Da mesma forma, uma vez obtidos tais vetores, diagnósticos, procedimentos e medicamentos agrupados foram apresentados com análise qualitativa. Choi et al. [52, 53] também vetorizaram representações, mas usaram skip-gramas para conceitos clínicos, contando com a ordenação sequencial de códigos médicos. Em particular, representavam conceitos médicos heterogêneos, incluindo diagnósticos, medicamentos e procedimentos baseados na co-ocorrência, avaliavam se eram geralmente bem agrupados pelas suas categorias correspondentes e capturavam as relações entre medicamentos e procedimentos, bem como diagnósticos com similaridade. Com o mapeamento de conceitos médicos para vetores de conceitos semelhantes, eles previram insuficiência cardíaca com 4 classiers (ex. LR, rede neural (NN), SVM, K-vizinhos mais próximos) [52] e um modelo RNN com 12 a 18 meses janela de observação [53]. Henriksson et al. [103] propuseram abordagens com conjuntos de árvores aleatórias utilizando skip-gram para representações de eventos clínicos. Enquanto isso, Tran et al. [256] analisaram pacientes que tiveram pelo menos um encontro com os serviços hospitalares e uma avaliação de risco com suas máquinas Boltzmann restritas não negativas (eNRBM) acionadas por EMR para estratificação do risco de suicídio, usando duas restrições nos parâmetros do modelo: (i) coeficientes não negativos, e (ii) suavidade estrutural. Sua estrutura levou a representações conceituais médicas que facilitam visualizações intuitivas, fenótipos automatizados e estratificação de risco.

Da mesma forma, para representações de pacientes, os pesquisadores tentaram considerar a incorporação de palavras [50, 176, 185, 201, 281]. O sistema Deepr usou incorporação de palavras e CNN pré-treinada com word2vec (CBOW) para prever readmissão não planejada [185]. Eles se concentraram principalmente em diagnósticos e tratamentos (que envolvem procedimentos clínicos e medicamentos). Antes de aplicar a CNN em uma frase, palavras discretas eram representadas como vetores contínuos com informações de tempo irregular. Para isso, foram consideradas a codificação one-hot e a incorporação de palavras, e uma camada convolucional ficou no topo das camadas de incorporação de palavras. O sistema Deepr previu códigos de eventos clínicos discretos e mostrou o motivo clínico do filtro de convolução. Pham et al. [201] desenvolveram sua estrutura DeepCare para prever os próximos estágios da doença e a readmissão não planejada. Após os critérios de exclusão, eles tinham 243 diagnósticos, 773 procedimentos e 353 códigos de medicamentos no total, e deveriam ser incorporados em um espaço vetorial. Eles ampliaram um LSTM básico (i) parametrizando o tempo para permitir um timing irregular, (ii) incorporando intervenções para refletir sua influência direcionada no curso da doença e na progressão da doença, (iii) usando agrupamentos em múltiplas escalas ao longo do tempo (12 meses, 24 meses e todo o histórico disponível) e finalmente (iv) aumentar uma rede neural para inferir sobre resultados futuros. O sistema Doctor AI [50] utilizou sequências de pares (evento, tempo) que ocorrem na linha do tempo de cada paciente em múltiplas admissões como entrada para uma rede GRU. Os eventos clínicos observados pelos pacientes para cada registro de data e hora foram representados com incorporações skip-gram. E as informações vetorizadas dos pacientes foram inseridas em um modelo pré-treinado baseado em RNN, a partir do qual o status futuro dos pacientes poderia ser modelado e previsto. Xiao et al. [281] previram a readmissão por meio da incorporação contextual de conceitos clínicos e de um modelo híbrido TopicRNN.

Além da simples agregação vetorial com incorporação de palavras, também foi possível modelar diretamente as informações do paciente usando abordagens de aprendizagem não supervisionadas. Alguns métodos de aprendizagem não supervisionados foram usados para obter redução de dimensionalidade ou representação latente para o paciente, especialmente com palavras como CID-9, CPT, LOINC, NDC, códigos de procedimento e códigos de diagnóstico. Zhou et al. [309] analisaram dados de saúde de pacientes, usando uma estrutura de aprendizagem de recursos baseada em aprendizagem profunda (DFL) não supervisionada para aprender automaticamente representações compactas de dados de saúde de pacientes para uma tomada de decisão clínica eficiente. Mehrabi et al. [173] e Miao et al. [179] (Deep Patient) usou RBM empilhado e autoencoder de eliminação de ruído empilhado (SDA) treinados nos códigos de diagnóstico temporal de cada paciente para produzir representações latentes do paciente ao longo do tempo, respectivamente. Mehrabi et al.



[173] prestaram atenção especial aos aspectos temporais dos dados de EHR, construindo uma matriz de diagnóstico para cada paciente com códigos de diagnóstico distintos por um determinado intervalo de tempo.

Finalmente, em [249], a aprendizagem por similaridade foi proposta para a representação dos pacientes e cuidados de saúde personalizados. Com a CNN, eles capturaram informações locais importantes, classificaram a similaridade e, em seguida, fizeram previsão de doenças e agrupamento de pacientes para diabetes, obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

### 3.2.5 Desidentificação.

Os EHR, incluindo notas clínicas, contêm informações críticas para investigações médicas; no entanto, a maioria dos investigadores só pode aceder a registos não identificados, a fim de proteger a confidencialidade dos pacientes. Por exemplo, a Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguros de Saúde (HIPAA) define 18 tipos de informações de saúde protegidas (PHI) que precisam ser removidas nas notas clínicas. Uma entidade abrangida não deve ser individualmente identificável para o indivíduo ou para familiares, empregadores ou membros do agregado familiar do indivíduo e todas as informações, tais como nome, subdivisões geográficas, todos os elementos de datas, informações de contacto, números de segurança social, endereços IP, dados médicos números de registos, identificadores biométricos, números de beneficiários de planos de saúde, fotografias de rosto inteiro e quaisquer imagens comparáveis, números de contas, qualquer outro número de identificação exclusivo, característica ou código, exceto alguns que sejam necessários para reidentificação [238, 267]. A desidentificação leva à perda de informação que pode limitar a utilidade da informação de saúde resultante em determinadas circunstâncias. Assim, tem-se desejado cobrir entidades por meio de estratégias de desidentificação que minimizem tal perda [238], com métodos manuais, criptográficos e de aprendizado de máquina. Além do erro humano, quanto maior o EHR, mais algoritmos práticos, eficientes e confiáveis serão necessários para desidentificar os registos dos pacientes.

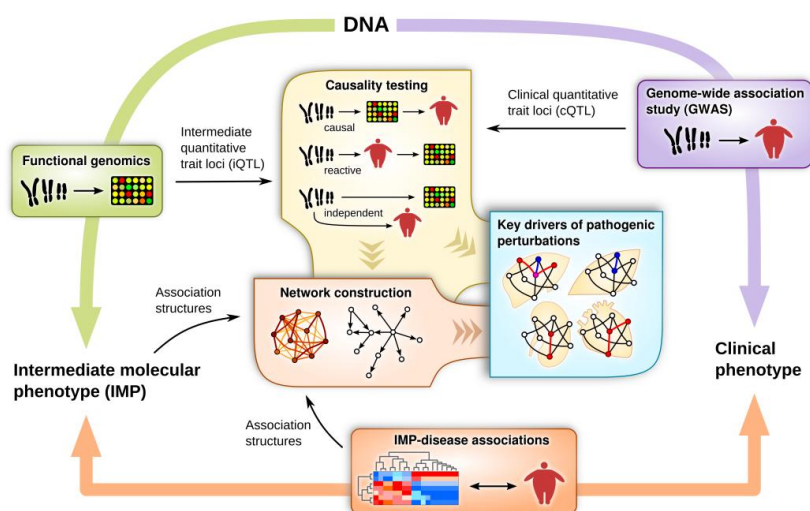
Li et al. [154] aplicaram o método de agrupamento hierárquico com base em vários tipos de documentos (por exemplo, resumos de alta, histórico e relatórios físicos e relatórios de radiologia) do Vanderbilt University Medical Center (VUMC) e resumos de descarga do conjunto de dados do desafio de desidentificação i2b2 2014. Em vez disso, Dernoncourt et al. [72] introduziram o sistema de desidentificação baseado em redes neurais artificiais (RNAs), comparando o desempenho do sistema com outros, incluindo modelos baseados em CRF em dois conjuntos de dados: o i2b2 e o MIMIC-III ('Medical Information Mart for Intensive Care' conjunto de dados de desidentificação. Sua estrutura consistia em uma rede LSTM bidirecional (Bi-LSTM), bem como a otimização da sequência de rótulos, utilizando incorporações de token e de caracteres. Recentemente, três métodos de conjunto, combinando vários modelos de desidentificação treinados a partir de aprendizagem profunda, aprendizagem superficial e abordagens baseadas em regras representaram que o conjunto de aprendizagem empilhado foi mais eficaz do que outros métodos para processamento de desidentificação por meio do conjunto de dados i2b2, e GAN também foi considerado para mostrar a possibilidade de desidentificar EHR com geração de linguagem natural [131, 148].

## 3.3 Genômica

Os dados genômicos humanos contêm grandes quantidades de dados. Em geral, tem como objetivo estudar a identificação dos próprios genes com a exploração da função e da estrutura da informação, a investigação de como os fatores ambientais afetam o fenótipo, a formação de proteínas, a interação sem modificação da sequência de DNA, a associação entre genótipo e fenótipo e a medicina personalizada com diferentes respostas a medicamentos [1, 10, 76, 88, 193]. Mais especificamente, as sequências de DNA são coletadas via microarray ou sequenciamento de próxima geração (NGS) para SNPs específicos apenas com base em uma sequência candidata ou total, conforme desejado. Para entender o próprio gene após a extração dos dados genéticos, foram estudados quais tipos de mutação podem ser feitos na replicação e splicing podem ser feitos na transcrição. É porque algumas mutações e splicings alternativos podem

fazem com que os humanos tenham sequências diferentes e estão associados a doenças. Na verdade, foi demonstrado que a ausência do gene *SMN1* em bebês está associada à atrofia muscular espinhal e à mortalidade na América do Norte [33]. Além disso, o fator ambiental não altera o genótipo, mas o fenótipo, como a metilação do DNA ou a modificação das histonas, e os dados do genótipo e do fenótipo podem ser usados para compreender os processos biológicos humanos e revelar os efeitos ambientais. Além disso, espera-se que a análise seja utilizada para permitir o diagnóstico de doenças e o desenho de terapias direcionadas [58, 76, 88, 149, 169, 174] (Fig. 16).

Os conjuntos de dados genéticos são extremamente dimensionais, heterogêneos e desequilibrados. Portanto, o pré-processamento e a extração de recursos eram frequentemente necessários para especialistas no domínio e, recentemente, abordagens de aprendizado de máquina e aprendizado profundo foram tentadas para resolver os problemas [130, 305]. Em termos de seleção de características e identificação de genes, o aprendizado profundo ajudou os pesquisadores a capturar características não lineares.



16. Estratégias de biologia de sistemas que integram fenótipos moleculares intermediários genéticos em larga escala e fenótipos de doenças [174].

### 3.3.1 Identificação Genética.

A genômica envolve a exploração do sequenciamento de DNA da função e da estrutura de informação dos genes, e leva os pesquisadores a compreender a criação de sequências de proteínas e a associação entre genótipo e fenótipo. A análise da identificação de genes ou alelos pode ajudar no diagnóstico de doenças e no desenho de terapias direcionadas (149). Após a extração de dados genéticos, para compreender o próprio gene, são estudadas mutações na replicação e splicings na transcrição. A mutação do DNA é uma alteração na sequência de nucleotídeos do genoma que pode ou não produzir alterações fenotípicas em um organismo. Pode ser causada por fatores de risco, como erros ou radiação durante a replicação do DNA. O splicing de genes é uma forma de processamento de modificação pós-transcricional, do qual o splicing alternativo é o splicing de um único gene em múltiplas proteínas. Durante o splicing do RNA, os íntrons (não codificadores) e os éxons (codificadores) são divididos e os éxons são unidos para serem transformados em um mRNA. Enquanto isso, splicing incomum pode acontecer, incluindo salto de éxons, união de íntrons, duplicação de éxons, back-splicing e etc., como mostrado na Fig.

mutações e emendas de padrões de código e identificação de variações genéticas são essenciais para moldar a base do julgamento clínico e classificar doenças [35, 114, 117, 144, 155, 178, 214, 253, 271, 299].

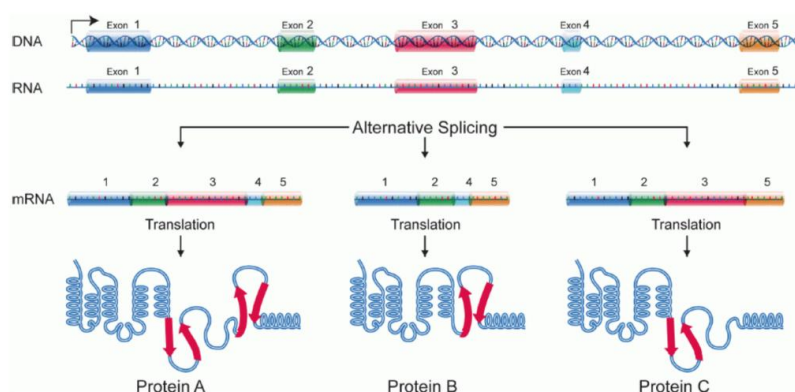


Figura 17. O splicing alternativo produz três isoformas de proteínas [274].

ang et al. [214] propuseram um modelo baseado em DNN e compararam o desempenho do modelo. A tradicional depleção dependente de anotação combinada (CANN) anotou variantes codificantes e não codificantes e treinou SVM para separar variantes genéticas observadas de variantes genéticas simuladas. Com o DANN baseado em DNN, eles se concentraram em capturar relacionamentos não lineares entre os recursos e reduziram a taxa de erro. Em [35, 253], os autores focaram no RNA circular, produzido por back-splicing e um dos focos de estudos científicos devido à sua associação com diversas doenças, incluindo o câncer. Chaabane et al. [35] distinguiram RNAs não codificantes de transcritos de genes codificadores de proteínas e separaram RNAs não codificantes curtos e longos para prever RNAs circulares de outros RNAs não codificantes longos (lncRNAs). Eles propuseram ACNN-BLSTM, que usava uma rede neural convolucional assimétrica que descrevia a sequência usando k-mer e uma abordagem de janela deslizante e depois Bi-LSTM para descrever a sequência, em comparação com outras arquiteturas baseadas em CNN e LSTM.

Para compreender a causa e o fenótipo da doença, foram utilizadas aprendizagem não supervisionada, aprendizagem ativa, aprendizagem por reforço, mecanismos de atenção, etc. Por exemplo, para diagnosticar a causa genética de doenças mendelianas raras, Li et al. [155] propuseram um método de pontuação de similaridade fenotípica altamente tolerante de ruído e imprecisão em fenótipos clínicos, usando a quantidade de conceitos de conteúdo de informação de termos fenotípicos. Zhao et al. [307] identificaram relações entre fenótipos que resultam da modelagem tópica com EHRs e a frequência alélica menor (MAF) do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs104455872 na lipoproteína que está associada ao aumento do risco de hiperlipidemia e doença cardiovascular (DCV). Baker et al. [16] focaram no desenvolvimento e expressão do sistema de dopamina do mesencéfalo, uma vez que os genes relacionados à dopamina são parcialmente responsáveis pela vulnerabilidade ao vício. Eles adotaram um método baseado em aprendizagem por reforço para preencher a lacuna entre os genes e o comportamento na dependência de drogas e encontraram uma relação entre o genótipo do receptor de dopamina DRD4-521T e o uso indevido de substâncias.

Enquanto isso, métodos baseados em AE foram aplicados para generalizar propriedades significativas e importantes da distribuição de insumos em todas as amostras de insumos. Em [63], os autores adotaram o SDAE para detectar características funcionais e capturar princípios biológicos chave e genes altamente interativos em dados de câncer de mama. Além disso, em [235], para prever o câncer de próstata, foram introduzidos dois DAEs com aprendizagem de transferência para extração de características de conjuntos de dados rotulados e não rotulados. Para capturar informações para dados rotulados e rotulados, eles treinaram dois DAEs separadamente e aplicaram a aprendizagem por transferência

preencher a lacuna entre eles. Além disso, Ibrahim et al. [117] propuseram um DBN com uma abordagem de aprendizagem ativa para encontrar os genes/miRNAs mais discriminativos para melhorar os classificadores de doenças e mitigar o problema da maldição da dimensionalidade. Considerando características de grupo em vez de individuais, eles mostraram a representação dos dados em múltiplos níveis de abstração, permitindo a discriminação entre diferentes classes. Seu método superou os métodos clássicos de seleção de características em carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão e câncer de mama. Além disso, Hu et al. [114] desenvolveram uma estrutura CNN baseada em atenção para integração do genoma do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) com sequências de DNA com e sem informação epigenética. Sua estrutura previu com precisão os locais conhecidos de integração do HIV na linha celular HEK293T, e o aprendizado baseado em atenção permitiu que eles determinassem quais sequências de 8 pb são importantes para prever os locais. E eles também calcularam o enriquecimento de motivos de ligação de proteínas conhecidas de ligação ao DNA de mamíferos para explorar ainda mais sequências importantes. Além da previsão dos fatores de transcrição, também foram estudadas estratégias de extração de motivos (144).

### 3.3.2 Epigenômica.

A epigenômica visa investigar as modificações epigenéticas no material genético, como o DNA ou as histonas de uma célula, que afetam a expressão gênica sem alterar a própria sequência do DNA. Compreender como os fatores ambientais e os processos de nível superior afetam os fenótipos e a formação de proteínas e prever suas interações, como interações proteína-proteína e composto-proteína em informações moleculares estruturais, são importantes. Isso ocorre porque se espera que eles realizem triagem virtual para descoberta de medicamentos, para que os pesquisadores sejam capazes de descobrir possíveis substâncias tóxicas e fornecer uma maneira de como certos medicamentos podem afetar certas células. A metilação do DNA e a modificação de histonas são um dos processos epigenéticos mais bem caracterizados. A metilação do DNA é o processo pelo qual grupos metil são adicionados a uma molécula de DNA, alterando a expressão gênica sem alterar a sequência. Além disso, as histonas não afetam as alterações de sequência, mas afetam o fenótipo. Tornou-se ainda mais possível, de acordo com o desenvolvimento da biotecnologia, reduzir o custo de coleta de sequenciamento do genoma e análise dos processos.

Em estudos anteriores, o DNN foi usado para prever estados de metilação do DNA a partir da sequência de DNA e perfis de metilação incompletos em células individuais, e eles forneceram insights com os parâmetros sobre o efeito da composição da sequência na variabilidade da metilação [9]. Da mesma forma, em [5], a CNN foi aplicada para prever especificidades de proteínas de ligação a DNA e RNA, marcas de cromatina da sequência de DNA e estados de metilação do DNA, e Koh et al. [135] aplicaram um algoritmo de remoção de ruído convolucional para aprender um mapeamento de dados de sequenciamento CHIP de histonas abaixo do ideal para dados de alta qualidade, que identificam a ligação com a imunoprecipitação da cromatina (ChIP).

Embora DNN e CNN tenham sido as arquiteturas mais utilizadas para extrair características de sequências de DNA, outras abordagens não supervisionadas foram propostas. Em [82], o agrupamento foi introduzido para identificar doenças de um único gene (Mendeliana), bem como subtipos de autismo e discernir assinaturas. Eles conduziram a pré-filtragem para os locais de metilação mais promissores, iteraram o agrupamento dos recursos para identificar locais covariantes para refinar ainda mais as assinaturas para construir uma estrutura de agrupamento eficaz. Enquanto isso, tendo em vista o fato de que as proteínas de ligação ao RNA (RBPs) são importantes na modificação pós-transcricional, Zhang et al. [305] desenvolveram a estrutura DBN multimodal para identificar as preferências das proteínas de ligação ao RNA (RBPs) e prever os locais de ligação delas. O DBN multimodal foi modelado com a distribuição conjunta da sequência de bases do RNA e perfis estruturais juntamente com seu rótulo (1D, 2D, 3D, rótulo), para prever locais de ligação candidatos e descobrir potenciais motivos de ligação.

### 3.3.3 Projeto de Medicamentos.

A identificação de genes abre a era para os pesquisadores permitirem o projeto de terapias direcionadas. Os indivíduos podem reagir de maneira diferente ao mesmo medicamento, e os medicamentos que supostamente atacam a origem da doença podem resultar em restrição metabólica e tóxica limitada. Portanto, a resposta de um indivíduo ao medicamento por diferenças nos genes tem sido estudada para projetar medicamentos de tratamento mais personalizados, reduzindo os efeitos colaterais e também desenvolver a triagem virtual treinando classificadores supervisionados para prever interações entre alvos e pequenas moléculas (149, 215).

Kearnes et al. [130] mostraram as informações estruturais, considerando uma estrutura molecular e suas ligações como gráfico e arestas. Embora seu modelo de convolução gráfica não tenha superado todos os métodos baseados em impressões digitais, eles representaram um novo paradigma potencial de pesquisa na descoberta de medicamentos. Enquanto isso, Segler et al. [229] e Yuan et al. [298] relataram seus estudos usando RNNs para gerar novas estruturas químicas. Em [229], eles empregaram o formato SMILES para obter sequências de letras únicas, strings ou palavras. Usando SMILES, os gráficos moleculares foram descritos de forma compacta como strings legíveis por humanos (ex. c1ccccc1), para inserir strings como entrada e obter strings como saída de três camadas LSTM empilhadas pré-treinadas. O modelo foi primeiro treinado em um grande conjunto de dados para um conjunto geral de moléculas e depois treinado novamente em um conjunto de dados menor de moléculas específicas. Em [298], seu método de geração de biblioteca foi descrito, Identificação baseada em máquina de moléculas dentro do espaço caracterizado (MIMICS) para aplicar a metodologia em aplicações de design de medicamentos.

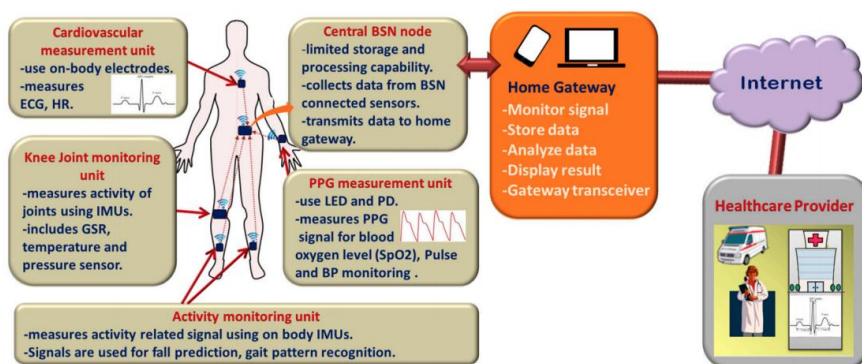
Por outro lado, houve estudos de outros métodos baseados em aprendizagem profunda em quimiinformática. Em [25, 73, 92, 125], foram aplicados modelos baseados em VAE, e entre eles, Gomez-Bombarelli et al. [92] geraram estruturas químicas de mapas (strings SMILES) no espaço latente e, em seguida, usaram o vetor latente para representar a estrutura molecular e transformaram novamente no formato SMILES. Em [73], sua estrutura foi apresentada para extrair variáveis latentes para extração de fenótipos usando VAEs para prever a resposta a centenas de medicamentos contra o câncer com base em dados de expressão gênica para leucemia mieloide aguda. Além disso, Jaques et al. [120] aplicaram aprendizagem por reforço com RNN para gerar altos rendimentos de moléculas semelhantes a drogas sinteticamente acessíveis com caracteres SMILES. Em [215], os autores examinaram vários aspectos da estrutura multitarefa para obter uma triagem virtual eficaz. Eles demonstraram que mais redes multitarefa melhoram o desempenho em relação aos modelos de tarefa única e que a quantidade total de dados contribui significativamente para o efeito multitarefa.

## 3.4 Sensoriamento e Saúde da Comunicação Online

Biossensores são dispositivos vestíveis, implantáveis e ambientais que convertem respostas biológicas em sinais eletro-ópticos e possibilitam o monitoramento contínuo da saúde e do bem-estar, mesmo com uma variedade de aplicativos móveis. Como os EHRs muitas vezes não possuem experiências autorrelatadas pelos pacientes, atividades humanas e sinais vitais fora das consultas clínicas, espera-se que o rastreamento contínuo melhore os resultados do tratamento, analisando de perto a condição do paciente [7, 124, 259, 292, 293]. Espera-se que os ambientes online, incluindo plataformas de mídia social e comunidades de saúde online, ajudem os indivíduos a compartilhar informações, conheçam seu estado de saúde e também proporcionem uma nova era de medicina de precisão, bem como doenças infecciosas e políticas de saúde [60, 170, 199, 205, 302–304].

### 3.4.1 Detecção.

Durante décadas, vários tipos de sensores foram usados para registro de sinais, detecção de sinais anormais e previsões mais recentes. Com o desenvolvimento de dispositivos vestíveis viáveis, eficazes e precisos, aplicativos de saúde eletrônica (eHealth) e saúde móvel (mHealth) e conceitos de telemonitoramento também foram recentemente incorporados ao atendimento ao paciente [32, 171, 195, 257, 286] (Fig. 18 ).



18. Visão geral esquemática do sistema de monitoramento remoto de saúde com os possíveis sensores mais usados, usados em diferentes locais (por exemplo, tórax, pernas ou dedos) [171].

Especialmente para pacientes idosos com doenças crônicas e cuidados intensivos, biossensores podem ser utilizados para rastrear sinais vitais, como pressão arterial, frequência respiratória e temperatura corporal. Ele pode detectar anormalidades nos sinais vitais para antecipar o estado de saúde extremo e fornecer informações de saúde antes da admissão hospitalar. Embora os sinais contínuos (EEG, ECG, EMG, etc.) variem de paciente para paciente e sejam difíceis de controlar devido a ruídos e artefatos, abordagens de aprendizagem profunda foram propostas para resolver os problemas. Além disso, também estavam sendo desenvolvidas aplicações de intervenção de emergência para acelerar a chegada de tratamentos relevantes [195, 286].

Por exemplo, Iqbal et al. [118] apontaram que algumas doenças cardíacas, como infarto do miocárdio (IM) e brilha atrial (Af), requerem atenção especial, e classificaram IM e Af com três etapas do aprendizado determinístico profundo (DDL). Primeiro, eles detectaram um pico R com base em valores limite fixos e extraíram recursos no domínio do tempo. As características extraídas foram utilizadas para reconhecer padrões e divididas em três classes com RNA e finalmente executadas para detectar MI e Af. Munir et al. [183] apresentaram uma técnica de detecção de anomalias, Fuse AD com streaming de dados. O primeiro passo foi prever modelos para o próximo carimbo de data/hora com média móvel integrada autoregressiva (ARIMA) e CNN em uma determinada série temporal. Os resultados previstos foram inseridos no módulo detector de anomalias para detectar se cada registro de data e hora era normal ou anormal.

Para monitorar os sintomas da doença de Parkinson, acelerômetro, giroscópio, gravações corticais e subcorticais com o aplicativo móvel têm sido usados para detectar tremor, congelamento da marcha, bradicinesia e discinesia. A doença de Parkinson (DP) surge com a morte de neurônios que produzem dopamina controlando o movimento do corpo. Assim, para detectar a anormalidade cerebral e diagnosticar precocemente a DP, 14 canais de EEG foram usados em [190] com CNN. À medida que os neurônios morrem, a quantidade de dopamina produzida no cérebro é reduzida e diferentes padrões são criados para cada canal para classificar os pacientes com DP. Em particular, Eskoer et al. [77] focaram especificamente na detecção de bradicinesia com CNN. Eles criaram segmentos não sobrepostos de 5 segundos a partir dos dados do sensor para cada paciente e usaram oito recursos padrão amplamente utilizados como um conjunto padrão (energia total do sinal, máximo, mínimo, média, variância, assimetria, curtose, conteúdo de frequência dos sinais) [18, 194]. Após normalização e classificação de treinamento, a CNN superou qualquer outra em termos de taxa de classificação. Para detecção de arritmia cardíaca, a abordagem baseada em CNN também foi usada por Yildırım et al. [291], com base na análise do sinal de ECG de longo prazo com sinais de ECG brutos de longa duração. Eles usaram segmentos de 10 segundos e treinaram o classificador para 13, 15 e 17 aulas de diagnósticos. Li et al. [150] usaram DBN pré-treinado para classificar dados de sensores hiperespectrais espaciais, com logística

regressão como classier. Amengual-Gual et al. [7] e Ulate-Campos et al. [259] também abordaram a potencialidade da detecção automática de crises com modalidades de detecção como acelerômetro, giroscópio, atividade eletrodérmica, sensores de maresse, eletromiografia de superfície, sistemas de detecção de vídeo e temperatura periférica.

A obesidade tem sido identificada como um dos crescentes problemas de saúde epidêmicos e tem sido associada a muitas doenças crônicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Sistemas baseados em smartphones e dispositivos vestíveis foram propostos para controlar a ingestão e emissões de calorias [109, 140, 175, 208]. Por exemplo, uma arquitetura de rede neural convolucional profunda, chamada NutriNet, foi proposta [175]. Eles alcançaram uma precisão de classificação de 86,72%, juntamente com uma precisão de 94,47% em um conjunto de dados de detecção, e também realizaram um teste do mundo real em conjuntos de dados de imagens autoadquiridas, combinadas com imagens de pacientes com doença de Parkinson, todas tiradas usando uma câmera do smartphone. Esperava-se que este modelo fosse utilizado na forma de um aplicativo móvel para avaliação dietética da doença de Parkinson, por isso era importante possibilitar situações reais para uso prático. Além disso, tecnologias móveis de saúde para comunidades com poucos recursos e marginalizadas também foram estudadas com a leitura de imagens de raios X tiradas por um telefone celular [32].

### 3.4.2 Saúde da Comunicação Online.

Com base em dados online que os pacientes ou seus pais escreveram sobre os sintomas, houve estudos que ajudaram os indivíduos, incluindo dor, fadiga, sono, alterações de peso, emoções, sentimentos, medicamentos e nutrição [67–69, 172, 191, 204, 278, 289, 302]. Para questões mentais, o estilo de escrita e linguístico e a frequência de postagem foram importantes para analisar sintomas e prever resultados.

O suicídio está entre as 10 causas mais comuns de morte, conforme avaliação da Organização Mundial da Saúde. Kumar et al. [141] e Coppersmith et al. [61] apontaram que as mídias sociais podem oferecer novos tipos de dados para compreender o comportamento e a difusão e prevenir quaisquer tentativas e suicídios em série. Ambos detectaram sinais quantificáveis sobre tentativas de suicídio e como as pessoas são afetadas por suicídios de celebridades com processamento de linguagem natural. Kumar et al. [141] usaram n-gram com modelagem de tópicos. Foram analisados os conteúdos antes e depois do suicídio de celebridades, com foco nas expressões de emoções negativas. A modelagem de tópicos com alocação latente de dirichlet (LDA) foi realizada em postagens compartilhadas durante duas semanas anteriores e posteriores aos eventos de suicídio de celebridades para medir o aumento de tópicos em períodos pós-suicídio. Em [61], eles inicializaram os embeddings GloVe pré-treinados do modelo, e sequências de vetores de palavras foram processadas por meio de uma camada LSTM bidirecional com o uso de conexões de salto em uma camada de autoatenção, para capturar informações contextuais entre palavras e aplicar pesos às mais subsequências informativas. Enquanto isso, como os pacientes tendem a discutir o diagnóstico em um estágio inicial [302], e a resposta emocional às postagens do paciente pode afetar as emoções de outras pessoas [30, 212, 301], os dados da mídia social podem ser usados para (i) analisar e identificar as características dos pacientes e (ii) ajudá-los a ter bons hábitos alimentares, estado de saúde estável com ingestão adequada de medicamentos e apoio mental [66, 100, 269].

Além disso, foi sugerida a investigação de doenças infecciosas como febre, gripe e síndrome de resposta imatéria sistêmica (SIRS) para descobrir fatores e subgrupos-chave, melhorar a precisão do diagnóstico, alertar o público com antecedência, sugerir estratégias adequadas de prevenção e controle [4, 27, 70, 258]. Por exemplo, em [36], os autores abordaram que os relatórios de doenças infecciosas podem ser incompletos e atrasados e utilizaram os dados dos motores de busca (tanto o motor de busca da área da saúde/medicina como o motor de busca de maior utilização), dados meteorológicos do Serviço Meteorológico da Coreia Portal aberto de informações meteorológicas da administração, Twier, e dados de doenças infecciosas do sistema de estatísticas da web sobre doenças infecciosas. Mostrou a possibilidade de que a aprendizagem profunda possa não só complementar os atuais sistemas de vigilância de doenças infecciosas, mas também prever tendências em doenças infecciosas, com respostas imediatas para minimizar os custos para a sociedade.

## 4 DESAFIOS E DIREÇÕES FUTURAS

O aprendizado profundo nos dá a exploração de uma nova era nos últimos anos em aprendizado de máquina e reconhecimento de padrões. E revisamos como o aprendizado profundo pode ser implementado para diferentes tipos de dados clínicos e informática em saúde. Apesar das vantagens notáveis, existem alguns desafios.

### 4.1 Dados

Os dados médicos descrevem as condições de saúde dos pacientes ao longo do tempo, no entanto, é um desafio identificar os verdadeiros sinais do contexto de longo prazo devido às associações complexas entre os eventos clínicos. Os dados são altamente dimensionais, heterogêneos, dependentes do tempo, esparsos e irregulares. Embora a quantidade de dados aumente, a falta de dados rotulados continua sendo um problema. Consequentemente, o pré-processamento de dados e a credibilidade e integridade dos dados também podem ser considerados.

#### 4.1.1 Falta de dados e dados rotulados.

Embora não existam diretrizes rígidas sobre o número mínimo de conjuntos de treinamento, mais dados podem produzir modelos estáveis e precisos. Porém, de modo geral, ainda não há um conhecimento completo das causas e da evolução da doença, e um dos motivos é a falta de dados. Em particular, o número de pacientes é limitado num cenário clínico prático para doenças raras, certas doenças relacionadas com a idade, ou no caso de identificação de pacientes com valores em falta.

Além disso, a informática em saúde exige especialistas no domínio, mais do que qualquer outro domínio, para rotular dados complexos e testar se o modelo funciona bem e é praticamente utilizável. Embora os rótulos geralmente ajudem a ter um bom desempenho dos resultados clínicos ou dos fenótipos reais da doença, a aquisição dos rótulos é cara. A base para atingir esse objetivo é a disponibilidade de

grandes quantidades de dados com diretrizes de sistema de armazenamento de dados bem estruturados. Além disso, precisamos tentar rotular os dados EHR implicitamente como aprendizagem não supervisionada, semissupervisionada e por transferência, como em artigos anteriores. Em geral, o paciente de primeira admissão, deficiente ou transferido pode estar em pior estado de saúde e em situação emergente, mas sem informações sobre alergia a medicamentos ou qualquer histórico. Se pudermos usar testes simples e calcular a similaridade dos pacientes para ver o potencial de cada fator de risco, as complicações e crises modificáveis serão reduzidas.

Além disso, para treinar a doença alvo usando dados de doenças diferentes, especialmente quando a doença apresenta desequilíbrio de classe, pode-se considerar a aprendizagem por transferência, a aprendizagem multitarefa, a aprendizagem por reforço e algoritmos generalizados. Além disso, a geração e reconstrução de dados podem ser outras soluções além de incorporar conhecimento especializado de biblias médicas, enciclopédias médicas on-line e revistas médicas.

#### 4.1.2 Pré-processamento de Dados.

Outro aspecto importante a levar em conta quando ferramentas de aprendizagem profunda são empregadas é o pré-processamento. Ressalta-se que a codificação de medições laboratoriais em EHRs é decidida para uso em formas binárias ou baixas/médias/altas ou mínimas/médias/máximas, interpolação de valores faltantes, normalização ou padronização é normalmente considerada para pré-processamento. Embora seja uma forma de representar os dados, especialmente quando os dados são de alta dimensão, esparsos, irregulares, tendenciosos e multiescala, nenhum dos modelos baseados em DNN, CNN e RNN com codificação one-hot ou AE ou fatoração de matriz/tensor resolveu totalmente o problema. Assim, pré-processamento, normalização ou mudança de domínio de entrada, balanceamento de classes e hiperparâmetros de modelos ainda são um processo de exploração cega.

Em particular, considerando dados temporais, modelos baseados em RNN/LSTM/GRU com entradas baseadas em vetores, bem como modelos de atenção já foram utilizados em estudos anteriores e espera-se que desempenhem um papel importante.



papel significativo para arquiteturas clínicas profundas de cerveja. No entanto, o que devemos salientar é que alguns pacientes com doenças agudas e crônicas têm diferentes escalas de tempo para investigação, e pode levar um tempo muito longo (5 anos) para detectar doenças crônicas. Além disso, dependendo dos requisitos, as variáveis são medidas com carimbos de data/hora diferentes (escala de tempo horária, mensal, anual), e precisamos entender como lidar com esses dados de escala de tempo irregulares.

#### 4.1.3 Informatividade dos dados (alta dimensionalidade, heterogeneidade, multimodalidade).

Para lidar com a falta de informação, dados esparsos e heterogêneos e imagens de radiação de baixa dose, foram propostas a aprendizagem não supervisionada para alta dimensionalidade e dispersão e a aprendizagem multitarefa para multimodalidade. Principalmente, no caso da multimodalidade, foram estudos que combinaram vários tipos de dados clínicos, como medicamentos e prescrições em eventos laboratoriais de EHR, tomografia computadorizada e ressonância magnética de imagens médicas. Embora a pesquisa de aprendizagem profunda baseada em tipos de dados mistos ainda esteja em andamento, até onde sabemos, poucas literaturas anteriores forneceram tentativas com diferentes tipos de dados médicos, e a pesquisa relacionada à multimodalidade será necessária no futuro, por mais razões.

Em primeiro lugar, mesmo que utilizemos registros médicos de longo prazo, por vezes não é suficiente para representar o estado dos pacientes. Pode ser devido ao carimbo de data e hora do registro, à alta hospitalar ou às características dos próprios dados (ex. binário, imagem de radiação de baixa dose, dados de fornecimento de informações de curto prazo). Além disso, mesmo para a mesma TC ou EHR, como os hospitais utilizam uma variedade de tecnologias, os dados coletados podem ser diferentes com base em equipamentos de TC e sistemas EHR básicos ou certificados. Além disso, a mesma doença pode aparecer de forma muito diferente, dependendo dos médicos de uma instituição, quando as imagens médicas são obtidas, os EHR são registrados e as notas clínicas (abreviaturas, ordenação, estilo de escrita) são escritas.

No que diz respeito ao acompanhamento ambulatorial e compartilhamento de informações sobre pacientes emergenciais e transferidos, acompanhamento do estado de saúde e resumo para a próxima internação hospitalar, é necessário obter mais informações sobre os pacientes para ter uma representação holística dos dados do paciente. No entanto, de fato, ainda não existem sistemas de armazenamento de dados estruturados e combinados, bem como modelos. Além disso, precisamos investigar se a aprendizagem multitarefa para diferentes tipos de dados é melhor do que aprendizagem de uma tarefa e, se for cerveja, até que ponto a divisão dos tipos e como combinar os resultados podem ser outras questões. Uma tentativa primária poderia ser uma abordagem de divisão e conquista ou hierárquica ou aprendizagem de reforço para lidar com esses dados de tipo misto para reduzir problemas de dimensionalidade e multimodalidade.

#### 4.1.4 Credibilidade e Integridade dos Dados.

Mais do que qualquer outra área, os dados de saúde são uma daquelas áreas heterogêneas, ambíguas, ruidosas e incompletas, mas que requerem muitos dados limpos e bem estruturados. Por exemplo, os dados de biossensores e os dados online estão em destaque, pois podem ser uma fonte de dados útil para rastrear continuamente as condições de saúde, mesmo fora das consultas clínicas, extrair o feedback e os sentimentos das pessoas e detectar sinais vitais anormais. Além disso, a investigação de doenças infecciosas também pode melhorar a precisão do diagnóstico, alertar o público com antecedência e sugerir estratégias adequadas de prevenção e gestão. Conseqüentemente, a credibilidade e a integridade dos dados provenientes de biossensores, aplicativos móveis e fontes on-line devem ser controladas.

Em primeiro lugar, se os pacientes recolherem dados e registarem os seus sintomas em websites e redes sociais, pode não valer a pena utilizá-los na previsão sem instruções e políticas de controlo adequadas. No ponto de geração e coleta de dados, os pacientes podem não conseguir coletar dados consistentes e podem ser afetados pelo ambiente. Pacientes com doenças crônicas podem precisar usar sensores

e registam os seus sintomas quase cronicamente, e é difícil esperar uma recolha de dados consistentemente limpa. Não apenas considerando como pode ser fácil usar dispositivos, coletar dados claros e combinar dados claros e pouco claros, mas também seria útil estudar como podemos educar os pacientes da maneira mais eficiente. Além disso, os dados da comunidade online podem ser escritos em linguagens não estruturadas, como erros ortográficos, piadas, metáforas, gírias, sarcasmo, etc. Apesar destes desafios, há necessidade de pesquisas que preencham a lacuna entre todos os tipos de informações clínicas coletadas em hospitais e pacientes. E espera-se que a análise dos dados capacite pacientes e médicos a proporcionar saúde e vida à cerveja para médicos e indivíduos.

Em segundo lugar, o facto de os sinais dos pacientes serem sempre detectáveis pode ser uma preocupação de privacidade. As pessoas podem não querer partilhar dados durante muito tempo, o que é uma das razões pelas quais a maior parte da investigação neste artigo utiliza alguns dados hospitalares desidentificados disponíveis publicamente ou o conjunto de dados disponível de forma privada da sua própria instituição. Além disso, para pacientes com doenças mentais, há uma limitação de que os pacientes que podem ou não querer divulgar os seus dados tenham pontos de partida diferentes. Em particular, ao utilizar a comunidade online e as redes sociais, os investigadores devem ter em conta os efeitos secundários. Pode ser muito mais fácil tentar utilizar informações e plataformas de forma abusiva para fins políticos e comerciais do que quaisquer outros dados.

## 4.2 Modelo

### 4.2.1 Interpretabilidade e Confiabilidade do Modelo.

Independentemente do tipo de dados, a credibilidade do modelo, a interpretabilidade e a forma como podemos aplicá-lo na prática será outro grande desafio. O modelo ou estrutura deve ser preciso, sem exageros, e interpretável com precisão para convencer os médicos e os pacientes a compreender e aplicar os resultados na prática. Especialmente, quando os dados de treinamento são pequenos, barulhentos e raros, um modelo pode ser facilmente enganado. Às vezes parece que um paciente tem que fazer uma cirurgia com 90% de certas doenças, mas o paciente é um caso incomum, pode não ter doença. No entanto, a abertura do corpo pode levar a uma alta mortalidade devido a complicações, carga cirúrgica e ao sistema imunológico. Por preocupações e garantias, houve estudos para utilizar aprendizagem multimodal e testar imagens normais treinando o modelo com imagens tiradas por pacientes com DP, para que o modelo pudesse ser preciso e também generalizado. A precisão é importante para convencer os usuários porque está relacionada ao custo, ao problema de vida ou morte, à confiabilidade e outros. Ao mesmo tempo, mesmo que a precisão da previsão seja superior a outros algoritmos, a interpretabilidade ainda é importante e deve ser cuidada.

Apesar dos trabalhos recentes sobre visualização com camadas convolucionais, clusters usando t-SNE, nuvem de palavras, mapas de calor de similaridade ou mecanismos de atenção, os modelos de aprendizagem profunda são frequentemente chamados de caixas pretas que não são interpretáveis. Mais do que quaisquer outros domínios determinísticos, nos cuidados de saúde, essa interpretabilidade do modelo está altamente relacionada com a possibilidade de um modelo ser utilizado na prática para medicamentos, internamentos hospitalares e operações, convencendo tanto os médicos como os pacientes. Seria um verdadeiro obstáculo se o fornecedor do modelo não explicasse completamente ao não-especialista porquê e como certos pacientes terão uma determinada doença com uma certa probabilidade numa determinada data. Portanto, a credibilidade, a interpretabilidade e a aplicação do modelo na prática devem ser igualmente importantes para as questões de saúde.

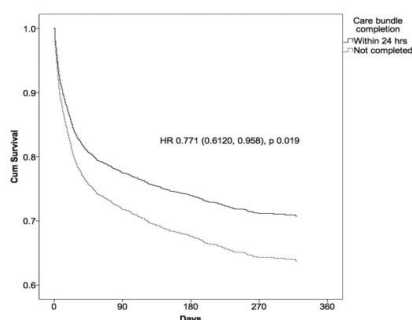
### 4.2.2 Viabilidade e Segurança do Modelo.

Construir modelos de aprendizagem profunda e compartilhar modelos com outras áreas de pesquisa importantes sem vazarem informações confidenciais dos pacientes será uma questão importante no futuro. Se um paciente concorda em partilhar dados com uma instituição clínica, mas não os disponibiliza publicamente para todas as instituições, a nossa próxima questão poderá ser como partilhar dados e em que medida. Em particular, sistemas baseados em aprendizagem profunda

para biossensores baseados em computação em nuvem e aplicativos para smartphones estão crescendo, e estamos enfatizando a importância da interpretabilidade do modelo. Pode ser uma preocupação real se for mais claro a leitura do modelo com parâmetros e houver ataques que violem o modelo e a privacidade. portanto, devemos considerar a investigação para proteger a privacidade dos modelos de aprendizagem profunda.

Para biossensores baseados em computação em nuvem e aplicativos de smartphones, onde e quando o modelo é treinado é outro desafio. O treinamento é um processo difícil e caro. Nosso biossensor e aplicativo móvel normalmente enviam solicitações aos serviços da Web junto com os dados recém-coletados, e o serviço armazena dados para treinar e responder com os resultados da previsão. No entanto, algumas doenças progridem rapidamente e os pacientes necessitam de cuidados clínicos imediatos para evitar a internação na unidade de terapia intensiva (UTI) (Fig. 19).

Existem estudos para aprendizagem profunda em dispositivos móveis, aprendizagem por reforço e computação de ponta que se concentram em aproximar a computação da fonte de dados, e devemos estudar como implementar este sistema na área da saúde, bem como o desenvolvimento de algoritmos para ambos agudos e casos crônicos.



19. Curva de sobrevivência ajustada estratificada pelo momento de conclusão do AKI Care Bundle [137].

#### 4.2.3 Escalabilidade do Modelo.

Finalmente, queremos enfatizar a oportunidade de abordar a escalabilidade do modelo. Na maioria dos estudos anteriores, foram utilizados alguns conjuntos de dados hospitalares desidentificados e disponíveis publicamente ou conjuntos de dados disponíveis de forma privada da sua própria instituição. No entanto, as condições de saúde e os dados dos pacientes em hospitais públicos ou clínicas de clínica geral (GP) ou hospitais para deficientes podem ser muito diferentes devido à acessibilidade ao hospital e outras razões. Em geral, estes hospitais podem ter menos informações de dados armazenadas nos hospitais, mas os pacientes podem estar numa emergência com maior potencial. Precisamos de considerar como o nosso modelo com hospitais privados ou um hospital ou um país pode ser alargado para uso global.

Para concluir, embora existam várias limitações, acreditamos que a informática em saúde com aprendizagem profunda pode, em última análise, mudar a vida humana. À medida que mais dados se tornam disponíveis, o sistema apoia, mais pesquisas estão em andamento, o aprendizado profundo pode abrir uma nova era de diagnóstico de doenças, localização de câncer, previsão da propagação de doenças infecciosas, exploração de novos fenótipos, previsão de acidentes vasculares cerebrais em pacientes ambulatoriais e etc. insights sobre o futuro da medicina de precisão personalizada e como implementar métodos de aprendizagem profunda para dados clínicos para apoiar a saúde e a vida da cerveja.

## REFERÊNCIAS

- [1] James A Diao, Isaac S Kohane e Arjun K Manrai. 2018. Informática Biomédica e Aprendizado de Máquina para Clínica Genômica. *Genética Molecular Humana* 27 (03 2018). [hps://doi.org/10.1093/hmg/ddy088](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy088)
- [2] Amir Alansary, Konstantinos Kamnitsas, Alice Davidson, Rostislav Khlebnikov, Martin Rajchl, Christina Malamateniou , Mary Rutherford, Joseph V Hajnal, Ben Glocker, Daniel Rueckert, et al. 2016. Segmentação rápida e totalmente automática da placenta humana a partir de ressonância magnética corrompida por movimento. Na Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador. Springer, 589–597.
- [3] Amir Alansary, Ozan Oktay, Yuanwei Li, Loic Le Folgoc, Benjamin Hou, Ghislain Vaillant, Konstantinos Kamnitsas, Athanasios Vlontzos, Ben Glocker, Bernhard Kainz e Daniel Rueckert. 2019. Avaliando Agentes de Aprendizagem por Reforço para Detecção de Marcos Anatômicos. *Análise de imagens médicas* (2019).
- [4] Ileyar Alimova, Elena Tutubalina, Julia Alferova e Guzel Gayatullina. 2017. Uma abordagem de aprendizado de máquina para Classificação de análises de medicamentos em russo. 64–69. [hps://doi.org/10.1109/ISPRAS.2017.00018](https://doi.org/10.1109/ISPRAS.2017.00018)
- [5] Babak Alipanahi, Andrew Delong, Mahew T Weirauch e Brendan J Frey. 2015. Prevendo as especificidades da sequência de proteínas de ligação a DNA e RNA por aprendizado profundo. *Biotecnologia da natureza* 33, 8 (2015), 831.
- [6] Md Zahangir Alom, Chris Yakopcic, Mst Shamima Nasrin, Tarek M Taha e Vijayan K Asari. 2019. Classificação do câncer de mama a partir de imagens histopatológicas com rede neural convolucional residual recorrente recorrente. *Jornal de imagem digital* (2019), 1–13.
- [7] Marta Amengual-Gual, Adriana Ulate-Campos e Tobias Loddenkemper. 2018. Prevenção do estado de mal epilético, monitoramento ambulatorial, detecção precoce de convulsões e previsão em pacientes de risco. *Apreensão* (2018).
- [8] Simon Anderma, Simon Pezold e Philippe Cain. 2016. Unidades recorrentes multidimensionais para segmentação de dados biomédicos 3D. Em *Deep Learning e Rotulagem de Dados para Aplicações Médicas*. Springer, 142–151.
- [9] Christof Angermueller, Heather J Lee, Wolf Reik e Oliver Stegle. 2016. Previsão precisa de DNA unicelular estados de metilação usando aprendizado profundo. *BioRxiv* (2016), 055715.
- [10] Christof Angermueller, Tanel Parnamaa, Leopold Parts e Oliver Stegle. 2016. Aprendizado profundo para computacional biologia. *Biologia de sistemas moleculares* 12, 7 (2016).
- [11] Marios Anthimopoulos, Stergios Christodoulidis, Lukas Ebner, Andreas Christe e Stavroula Mougiakakou. 2016. Classificação de padrões pulmonares para doenças pulmonares intersticiais usando uma rede neural convolucional profunda. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1207–1216.
- [12] Kai Arulkumaran, Marc Peter Deisenroth, Miles Brundage e Anil Anthony Bharath. 2017. Uma breve pesquisa de profundidade aprendizagem por reforço. Pré-impressão do arXiv arXiv:1708.05866 (2017).
- [13] Anand Avati, Kenneth Jung, Stephanie Harman, Lance Downing, Andrew Ng e Nigam H Shah. 2018. Melhorando os cuidados paliativos com aprendizagem profunda. *Informática médica BMC e tomada de decisão* 18, 4 (2018), 122.
- [14] Vijay Badrinarayanan, Alex Kendall e Roberto Cipolla. 2017. Segnet: Uma arquitetura codificadora-decodificadora convolucional profunda para segmentação de imagens. *Transações IEEE em análise de padrões e inteligência de máquina* 39, 12 (2017), 2481–2495.
- [15] Dzmitry Bahdanau, Kyunghyun Cho e Yoshua Bengio. 2014. Tradução automática neural aprendendo em conjunto a alinhar e traduzir. pré-impressão arXiv arXiv:1409.0473 (2014).
- [16] Travis E Baker, Tim Stockwell, Gordon Barnes, Roderick Haesevoets e Clay B Holroyd. 2016. Sensibilidade de recompensa do ACC como um fenótipo intermediário entre DRD4-521T e uso indevido de substâncias. *Jornal de neurociência cognitiva* 28, 3 (2016), 460–471.
- [17] Oluwatoyin Bamgbola. 2016. Revisão da toxicidade renal induzida pela vancomicina: uma atualização. *avanços erarapêuticos em endocrinologia e metabolismo* 7, 3 (junho de 2016), 136–147. [hps://doi.org/10.1177/2042018816638223](https://doi.org/10.1177/2042018816638223) [18] Jens Barth, Jochen Klucken, Patrick Kugler, Omas Kammerer, Ralph Steidl, Jurgen Winkler, Joachim Hornegger e Bjorn Eskoer. 2011. Análise biométrica e móvel da marcha para diagnóstico precoce e monitoramento terapêutico na doença de Parkinson. Em 2011, Conferência Internacional Anual da Sociedade IEEE de Engenharia em Medicina e Biologia. IEEE, 868–871.
- [19] Bre K Beaulieu-Jones, Casey S Greene, et al. 2016. Aprendizagem semissupervisionada do prontuário eletrônico para estratificação fenotípica. *Jornal de informática biomédica* 64 (2016), 168–178.
- [20] Yoshua Bengio. 2012. Aprendizagem profunda de representações para aprendizagem não supervisionada e por transferência. Em *Processo de Workshop do ICML sobre aprendizagem não supervisionada e por transferência*. 17–36.
- [21] Joshua Bengio, Frederic Bastien, Amaud Bergeron, Nicolas Boulanger-Lewandowski, Omas Breuel, Youssef Chherawala, Moustapha Cisse, Myriam Cot'e , Dumitru Erhan, Jeremy Eustache, et al . 2011. Os alunos profundos beneficiam mais de exemplos fora de distribuição. Nos *Anais da Décima Quarta Conferência Internacional sobre Inteligência Artificial e Estatística*. 164–172.
- [22] Yoshua Bengio, Aaron Courville e Pascal Vincent. 2013. Aprendizagem de representação: uma revisão e novas perspectivas. *Transações IEEE sobre análise de padrões e inteligência de máquina* 35, 8 (2013), 1798–1828.

- [23] Yoshua Bengio, Patrice Simard, Paolo Frasconi e outros. 1994. Aprender dependências de longo prazo com descida gradiente é difícil. *Transações IEEE em redes neurais* 5, 2 (1994), 157–166.
- [24] Guthrie S Birkhead, Michael Klompas e Nirav R Shah. 2015. Usos de registros eletrônicos de saúde para saúde pública vigilância para promover a saúde pública. *Revisão anual de saúde pública* 36 (2015), 345–359.
- [25] omas Blaschke, Marcus Olivecrona, Ola Engkvist, Jurgen Bajorath e Hongming Chen. 2018. Aplicação de autoencoder generativo em design molecular de novo. *Informática molecular* 37, 1-2 (2018), 1700123.
- [26] David M Blei, Andrew Y Ng e Michael I Jordan. 2003. Alocação latente de dirichlet. *Journal of machine Learning research* 3, janeiro (2003), 993–1022.
- [27] Todd Bodnar, Victoria C Barclay, Nilam Ram, Conrad S Tucker e Marcel Salathe. 2014. Validação no terreno do diagnóstico online com Twier e registos médicos. Nos *Anais da 23ª Conferência Internacional sobre World Wide Web*. ACM, 651–656.
- [28] Tom Brosch, Roger Tam, Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer, et al. 2013. Aprendizagem múltipla de ressonâncias magnéticas cerebrais por aprendizagem profunda. Na *Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 633–640.
- [29] Tom Brosch, Lisa YW Tang, Youngjin Yoo, David KB Li, Anthony Traboulsee e Roger Tam. 2016. Redes profundas de codificadores convolucionais 3D com atalhos para integração de recursos multiescala aplicadas à segmentação de lesões de esclerose múltipla. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1229–1239.
- [30] Ngot Bui, John Yen e Vasant Honavar. 2016. Análise de causalidade temporal da mudança de sentimento em um sobrevivente de câncer rede. *Transações IEEE em sistemas sociais computacionais* 3, 2 (2016), 75–87.
- [31] Yunliang Cai, Mark Landis, David T Laidley, Anat Kornecki, Andrea Lum e Shuo Li. 2016. Reconhecimento multimodal de vértebras usando rede de convolução profunda transformada. *Imagens e gráficos médicos computadorizados* 51 (2016), 11–19.
- [32] Yu Cao, Chang Liu, Benyuan Liu, Maria J Bruneel, Ning Zhang, Tong Sun, Peifeng Zhang, Jesus Peinado, Epifanio Sanchez Garavito, Leonid Lecca Garcia, et al. 2016. Melhorar o diagnóstico da tuberculose utilizando aprendizagem profunda e tecnologias móveis de saúde entre comunidades marginalizadas e com poucos recursos. Em 2016, *Primeira Conferência Internacional IEEE sobre Saúde Conectada: Aplicações, Sistemas e Tecnologias de Engenharia (CHASE)*. IEEE, 274–281.
- [33] Luca Cartegni e Adrian R Krainer. 2002. Interrupção de um intensificador de splicing exônico dependente de SF2/ASF em SMN2 causa atrofia muscular espinhal na ausência de SMN1. *Genética da natureza* 30, 4 (2002), 377.
- [34] Rico Caruana. 1995. Aprendendo muitas tarefas relacionadas ao mesmo tempo com retropropagação. Em *Avanços em neural sistemas de processamento de informações*. 657–664.
- [35] Mohamed Chaabane, Robert M Williams, Austin T Stephens e Juw Won Park. 2019. circDeep: Abordagem de aprendizagem profunda para classificação de RNA circular de outros RNAs não codificantes longos. *Bioinformática* (2019).
- [36] Sangwon Chae, Sungjun Kwon e Donghyun Lee. 2018. Predição de doenças infecciosas usando aprendizagem profunda e grande dados. *Jornal internacional de pesquisa ambiental e saúde pública* 15, 8 (2018), 1596.
- [37] Hang Chang, Ju Han, Cheng Zhong, Antoine M Snijders e Jian-Hua Mao. 2017. Aprendizagem por transferência não supervisionada por meio de codificação convolucional esparsa em múltiplas escalas para aplicações biomédicas. *Transações IEEE sobre análise de padrões e inteligência de máquina* 40, 5 (2017), 1182–1194.
- [38] Zhengping Che, David Kale, Wenzhe Li, Mohammad Taha Bahadori e Yan Liu. 2015. Fenotipagem computacional profunda. Nos *Anais da 21ª Conferência Internacional ACM SIGKDD sobre Descoberta de Conhecimento e Mineração de Dados*. ACM, 507–516.
- [39] Zhengping Che, Sanjay Purushotham, Kyunghyun Cho, David Sontag e Yan Liu. 2018. Redes neurais recorrentes para séries temporais multivariadas com valores ausentes. *Relatórios científicos* 8, 1 (2018), 6085.
- [40] Zhengping Che, Sanjay Purushotham, Robinder Khemani e Yan Liu. 2016. Modelos profundos interpretáveis para previsão de resultados em UTI. Nos *Anais do Simpósio Anual da AMIA*, Vol. 2016. Associação Americana de Informática Médica, 371.
- [41] Binbin Chen, Kai Xiang, Zaiwen Gong, Jing Wang e Shan Tan. 2018. Reconstrução estatística iterativa de TCFC baseado em rede neural. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 37, 6 (2018), 1511–1521.
- [42] Di-Rong Chen, Qiang Wu, Yiming Ying e Ding-Xuan Zhou. 2004. Máquina de vetores de suporte para classificadores de margem: erro de análise. *Journal of Machine Learning Research* 5, setembro (2004), 1143–1175.
- [43] Hao Chen, Dong Ni, Jing Qin, Shengli Li, Xin Yang, Tianfu Wang e Pheng Ann Heng. 2015. Localização do plano padrão em ultrassom fetal por meio de redes neurais profundas transferidas por domínio. *Jornal IEEE de informática biomédica e de saúde* 19, 5 (2015), 1627–1636.
- [44] Jianxu Chen, Lin Yang, Yizhe Zhang, Mark Alber e Danny Z Chen. 2016. Combinação de redes neurais totalmente convolucionais e recorrentes para segmentação de imagens biomédicas 3D. Em *Avanços em sistemas de processamento de informação neural*. 3036–3044.
- [45] Liang-Chieh Chen, George Papandreou, Florian Schro e Hartwig Adam. 2017. Repensando a convolução atroz para segmentação semântica de imagens. pré-impressão arXiv arXiv:1706.05587 (2017).

- [46] Jie-Zhi Cheng, Dong Ni, Yi-Hong Chou, Jing Qin, Chui-Mei Tiu, Yeun-Chung Chang, Chiun-Sheng Huang, Dinggang Shen e Chung-Ming Chen. 2016. Diagnóstico auxiliado por computador com arquitetura de aprendizagem profunda: aplicações a lesões mamárias em imagens de US e nódulos pulmonares em tomografias computadorizadas. *Relatórios científicos* 6 (2016), 24454.
- [47] Ruida Cheng, Holger R Roth, Le Lu, Shijun Wang, Baris Turkbey, William Gandler, Evan S McCreedy, Harsh K Agarwal, Peter Choyke, Ronald M Summers, et al. 2016. Modelo de aparência ativa e aprendizado profundo para segmentação mais precisa da próstata na ressonância magnética. Em *Imagens Médicas 2016: Processamento de Imagens*, Vol. 9784. Sociedade Internacional de Óptica e Fotônica, 978421.
- [48] Yu Cheng, Fei Wang, Ping Zhang e Jinyang Hu. 2016. Previsão de risco com registros eletrônicos de saúde: uma abordagem de aprendizagem profunda. Nos *Anais da Conferência Internacional SIAM 2016 sobre Mineração de Dados*. SIAM, 432–440.
- [49] Kyunghyun Cho, Bart Van Merriënboer, Caglar Gulcehre, Dzmitry Bahdanau, Fethi Bougares, Holger Schwenk e Yoshua Bengio. 2014. Aprendendo representações de frases usando codificador-decodificador RNN para tradução automática estatística. *Pré-impressão do arXiv arXiv:1406.1078* (2014).
- [50] Edward Choi, Mohammad Taha Bahadori, Andy Schuetz, Walter F Stewart e Jimeng Sun. 2016. Doctor ai: Predição de eventos clínicos por meio de redes neurais recorrentes. Na *Conferência de Aprendizado de Máquina para Saúde*. 301–318.
- [51] Edward Choi, Mohammad Taha Bahadori, Elizabeth Searles, Catherine Coey, Michael Ompon, James Bost, Javier Tejedor-Sojo e Jimeng Sun. 2016. Aprendizagem de representação multicamadas para conceitos médicos. Nos *Anais da 22ª Conferência Internacional ACM SIGKDD sobre Descoberta de Conhecimento e Mineração de Dados*. ACM, 1495–1504.
- [52] Edward Choi, Andy Schuetz, Walter F Stewart e Jimeng Sun. 2016. Representação de conceitos médicos aprendendo a partir de registros eletrônicos de saúde e sua aplicação na previsão de insuficiência cardíaca. *Pré-impressão do arXiv arXiv:1602.03686* (2016).
- [53] Edward Choi, Andy Schuetz, Walter F Stewart e Jimeng Sun. 2016. Uso de modelos de redes neurais recorrentes para detecção precoce do início da insuficiência cardíaca. *Jornal da Associação Americana de Informática Médica* 24, 2 (2016), 361–370.
- [54] Youngduck Choi, Chih-Yi Chiu e David Sontag. 2016. Aprendendo representações de baixa dimensão da medicina conceitos. *Cúpulas AMIA sobre Procedimentos Científicos Transacionais* 2016 (2016), 41.
- [55] Patrick Ferdinand Christ, Mohamed Ezzeldin A Elshaer, Florian Elinger, Sunil Tataavarty, Marc Bickel, Patrick Bilic, Markus Remper, Marco Armbruster, Felix Hofmann, Melvin D Anastasi, et al. 2016. Segmentação automática de fígado e lesões em TC usando redes neurais totalmente convolucionais em cascata e campos aleatórios condicionais 3D. Na *Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 415-423.
- [56] Ozgür C, İc, ek, Ahmed Abdulkadir, Soeren S Lienkamp, Omas Brox e Olaf Ronneberger. 2016. 3D U-Net: aprendendo segmentação volumétrica densa a partir de anotações esparsas. Na *conferência internacional sobre computação de imagens médicas e intervenção assistida por computador*. Springer, 424-432.
- [57] Francesco Ciampi, Kaman Chung, Sarah J Van Riel, Arnaud Arindra Farewell Setio, Paul K Gerke, Colin Jacobs, Ernst Scholten, Cornelia Schaefer-Prokop, Mathilde MW Wille, Alfonso Marchiano, et al. 2017. Rumo ao manejo automático de nódulos pulmonares no rastreamento do câncer de pulmão com aprendizado profundo. *Relatórios científicos* 7(2017), 46479.
- [58] Francis S Collins e Harold Varmus. 2015. Uma nova iniciativa em medicina de precisão. *Revista de medicina da Nova Inglaterra* 372, 9 (2015), 793–795.
- [59] Ronan Collobert, Jason Weston, Leon Boou, Michael Karlen, Koray Kavukcuoglu e Pavel P. Kuksa. 2011. Processamento de linguagem natural (quase) do zero. *CoRR abs/1103.0398* (2011). [arXiv:1103.0398](http://arxiv.org/abs/1103.0398) [hp://arxiv.org/abs/1103.0398](http://arxiv.org/abs/1103.0398) O impacto das mídias sociais no bem-estar sexual e social de adolescentes. *Jornal de ginecologia pediátrica e adolescente* 28, 1 (2015), 2–5.
- [60] Lisa M Cookingham e Ginny L Ryan. 2015.
- [61] Glen Coppersmith, Ryan Leary, Patrick Crutchley e Alex Fine. 2018. Processamento de linguagem natural de mídias sociais como triagem para risco de suicídio. *Insights de informática biomédica* 10 (2018), 1178222618792860.
- [62] Christopher V Cosgri, Leo Anthony Cell e David J Stone. 2019. Cuidados Críticos, Dados Críticos. *Engenharia Biomédica e Biologia Computacional* 10 (2019), 1179597219856564.
- [63] Padideh Danaee, Reza Ghaeini e David A Hendrix. 2017. Uma abordagem de aprendizagem profunda para detecção de câncer e identificação genética relevante. Em *SIMPÓSIO DO PACÍFICO SOBRE BIOCOMPUTING 2017*. World Scientific, 219–229.
- [64] Sharon E. Davis, Omas A. Lasko, Guanhua Chen, Edward D. Siew e Michael E. Matheny. 2017. Calibração de modelos de regressão e aprendizado de máquina para lesão renal aguda. *Journal of the American Medical Informatics Association* 24, 6 (novembro de 2017), 1052–1061. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx030>
- [65] Rachel Davoodi e filha de Mohammad Hassan. 2018. Predição de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI) usando um classificador fuzzy baseado em regras profundas. *Jornal de informática biomédica* 79 (2018), 48–59.
- [66] Munmun De Choudhury. 2015. Anorexia no tumblr: Um estudo de caracterização. Nos *Anais da 5ª edição internacional conferência sobre saúde digital* 2015. ACM, 43–50.
- [67] Munmun De Choudhury, Sco Counts e Eric Horvitz. 2013. Prever mudanças pós-parto nas emoções e no comportamento através das redes sociais. Nos *Anais da conferência SIGCHI sobre fatores humanos em sistemas de computação*. ACM, 3267–3276.
- [68] Munmun De Choudhury e Sushovan De. 2014. Discurso de saúde mental no reddit: auto-revelação, apoio social e anonimato. Na *Oitava Conferência Internacional da AAAI sobre Weblogs e Mídias Sociais*.

- [69] Munmun De Choudhury, Sanket S Sharma, Tomaz Logar, Wouter Eekhout e Rene Clausen Nielsen. 2017. Diferenças de gênero e interculturais nas divulgações de doenças mentais nas redes sociais. Nos Anais da conferência ACM de 2017 sobre trabalho cooperativo apoiado por computador e computação social. ACM, 353–369.
- [70] Ed de incey, eocharis Kyriacou e omas Pantin. 2016. #febre do feno; Um estudo longitudinal sobre tweets relacionados à febre do feno no Reino Unido. Nos Anais da 6ª Conferência Internacional sobre Conferência de Saúde Digital. ACM, 85–89.
- [71] Matea Deliu, Mahew Sperrin, Danielle Belgrave e Adnan Custovic. 2016. Identificação de subtipos de asma utilizando metodologias de agrupamento. Terapia pulmonar 2, 1 (2016), 19–41.
- [72] Franck Démoncourt, Ji Young Lee, Ozlem Uzuner e Peter Szolovits. 2017. Desidentificação de anotações de pacientes com redes neurais recorrentes. Jornal da Associação Americana de Informática Médica 24, 3 (2017), 596–606.
- [73] Ayse Berceste Dincer, Saye Celik, Naozumi Hiranuma e Su-In Lee. 2018. DeepProle: Aprendizagem profunda do câncer perfis moleculares para medicina de precisão. bioRxiv (2018), 278739.
- [74] Kenji Doya, Kazuyuki Samejima, Ken-ichi Katagiri e Mitsuo Kawato. 2002. Aprendizagem por reforço baseada em modelos múltiplos. Computação neural 14, 6 (2002), 1347–1369.
- [75] Michal Drozdal, Eugene Vorontsov, Gabriel Chartrand, Samuel Kadoury e Chris Pal. 2016. A importância das conexões saltadas na segmentação de imagens biomédicas. Em Deep Learning e Rotulagem de Dados para Aplicações Médicas. Springer, 179–187.
- [76] Gokcen Eraslan, Ziga Avsec, Julien Gagneur e Fabian J eis. 2019. Aprendizado profundo: nova modelagem computacional técnicas de genômica. Nature Reviews Genética (2019), 1.
- [77] Bjoern N Eskoer, Sunghoon I Lee, Jean-François Daneault, Fatemeh N Golabchi, Gabriela Ferreira-Carvalho, Gloria Vergara-Diaz, Stefano Sapienza, Gianluca Costante, Jochen Klucken, omas Kautz, et al. 2016. Avanços recentes de aprendizado de máquina na análise de mobilidade baseada em sensores: Aprendizado profundo para avaliação da doença de Parkinson. Em 2016, 38ª Conferência Internacional Anual da IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 655–658.
- [78] Cristobal Esteban, Danilo Schmidt, Denis Krompaß e Volker Tresp. 2015. Predição de sequências de eventos clínicos usando um modelo de incorporação latente temporal personalizado. Em 2015 Conferência Internacional sobre Informática em Saúde. IEEE, 130–139.
- [79] Cristobal Esteban, Oliver Staack, Stephan Baier, Yinchong Yang e Volker Tresp. 2016. Previsão de eventos clínicos combinando informações estáticas e dinâmicas usando redes neurais recorrentes. Em 2016, Conferência Internacional IEEE sobre Informática em Saúde (ICHI). IEEE, 93–101.
- [80] Andre Esteve, Bre Kuprel, Roberto A Novoa, Justin Ko, Susan M Sweer, Helen M Blau e Sebastian conrreem. 2017. Classificação do câncer de pele em nível de dermatologista com redes neurais profundas. Natureza 542, 7639 (2017), 115.
- [81] Andre Esteve, Alexandre Robicquet, Bharath Ramsundar, Volodymyr Kuleshov, Mark DePristo, Katherine Chou, Claire Cui, Greg Corrado, Sebastian run e Je Dean. 2019. Um guia para aprendizagem profunda em saúde. Medicina natural 25, 1 (2019), 24.
- [82] Mohammad Firouzi, Andrei Turinsky, Sanaa Choufani, Michelle T Siu, Rosanna Weksberg e Michael Brudno. 2018. Um método de aprendizagem não supervisionado para classificação de doenças com base em assinaturas de metilação do DNA. bioRxiv (2018), 492926.
- [83] Jason Alan Fries. 2016. Brundley em SemEval-2016 Tarefa 12: Redes Neurais Recorrentes vs. Inferência Conjunta para Extração de informações temporais clínicas. Em SemEval@NAACL-HLT.
- [84] Huazhu Fu, Yanwu Xu, Stephen Lin, Damon Wing Kee Wong e Jiang Liu. 2016. Deepvessel: Segmentação de vasos retiniais via aprendizagem profunda e campo aleatório condicional. Na conferência internacional sobre computação de imagens médicas e intervenção assistida por computador. Springer, 132–139.
- [85] Mingchen Gao, Ziyue Xu, Le Lu, Aaron Wu, Isabella Nogue, Ronald M. Summers e Daniel J. Mollura. 2016. Propagação de rótulos de segmentação usando redes neurais convolucionais profundas e campo aleatório condicional denso. 2016 IEEE 13º Simpósio Internacional de Imagens Biomédicas (ISBI) (2016), 1265–1268.
- [86] Yang Gao, Je M Phillips, Yan Zheng, Renqiang Min, Pomas Fletcher e Guido Gerig. 2018. Redes LSTM estruturadas totalmente convolucionais para segmentação conjunta de imagens médicas 4D. Em 2018, 15º Simpósio Internacional de Imagens Biomédicas do IEEE (ISBI 2018). IEEE, 1104–1108.
- [87] Venkata Rama Kiran Garimella, Abdulrahman Alfayad e Ingmar Weber. 2016. Análise de imagens em mídias sociais para saúde pública. Nos Anais da Conferência CHI 2016 sobre Fatores Humanos em Sistemas Computacionais. ACM, 5543–5547.
- [88] Erik Gawehn, Jan A Hiss e Gisbert Schneider. 2016. Aprendizado profundo na descoberta de medicamentos. Informática molecular 35, 1 (2016), 3–14.
- [89] Florin-Cristian Ghesu, Bogdan Georgescu, Yefeng Zheng, Sasa Grbic, Andreas Maier, Joachim Hornegger e Dorin Comaniciu. 2017. Aprendizado de reforço profundo em várias escalas para detecção de pontos de referência 3D em tempo real em tomografias computadorizadas. Transações IEEE sobre análise de padrões e inteligência de máquina 41, 1 (2017), 176–189.
- [90] Sara Bersche Golas, Takuma Shibahara, Stephen Agboola, Hiroko Otaki, Junpei Sato, Tatsuya Nakae, Toru Hisamitsu, Go Kojima, Jennifer Felsted, Sujay Kakarmath, e outros. 2018. Um modelo de aprendizado de máquina para prever o risco de readmissões em 30 dias em pacientes com insuficiência cardíaca: uma análise retrospectiva de dados de registros médicos eletrônicos. BMC médica

- informática e tomada de decisão 18, 1 (2018), 44.
- [91] Stuart L. Goldstein. 2017. Nefrotoxicidades. F1000Research 6 (janeiro de 2017), 55. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10192.1>
- [92] Rafael Gomez-Bombarelli, Jennifer N Wei, David Duvenaud, José e Miguel Hernandez-Lobato, Benjamin 'yn Sánchez- Lengeling, Dennis Sheberla, Jorge Aguilera-Iparraguirre, Timothy D Hirzel, Ryan P Adams e Alan Aspuru- Guzik. 2018. Projeto químico automático usando uma representação contínua de moléculas baseada em dados. Ciência central ACS 4, 2 (2018), 268–276.
- [93] Ian Goodfellow, Yoshua Bengio e Aaron Courville. 2016. Aprendizado profundo. Imprensa do MIT. <http://www.deeplearningbook.org>.
- [94] Klaus Gre, Rupesh K Srivastava, Jan Koutn'ýk, Bas R Steunebrink e Jurgen Schmidhuber. 2016. LSTM: Uma odisséia no espaço de busca. Transações IEEE em redes neurais e sistemas de aprendizagem 28, 10 (2016), 2222–2232.
- [95] Ivo Grondman, Lucian Busoni, Gabriel AD Lopes e Robert Babuska. 2012. Uma pesquisa sobre aprendizagem por reforço ator-crítico: gradientes de política padrão e natural. Transações IEEE sobre Sistemas, Homem e Cibernética, Parte C (Aplicações e Revisões) 42, 6 (2012), 1291–1307.
- [96] Sonal Gupta e Christopher Manning. 2014. Aprendizado de paern aprimorado para extração de entidade inicializada. Nos Anais da Décima Oitava Conferência sobre Aprendizagem de Linguagem Natural Computacional. 98–108.
- [97] SM Kamrul Hasan e Cristian A Linte. 2018. Uma rede convolucional U-Net modificada apresentando uma transformação elástica baseada em reamostragem do vizinho mais próximo para caracterização e segmentação de tecidos cerebrais. Em 2018, Workshop de Processamento de Imagens e Sinais do IEEE Western New York (WNYISPW). IEEE, 1–5.
- [98] Mohammad Havaei, Nicolas Guizard, Hugo Larochelle e Pierre-Marc Jodoin. 2016. Tendências de aprendizagem profunda para segmentação de patologia cerebral focal em ressonância magnética. Em Aprendizado de máquina para informática em saúde. Springer, 125-148.
- [99] Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren e Jian Sun. 2015. Aprendizado residual profundo para reconhecimento de imagem. CoRR abs/1512.03385 (2015). [arXiv:1512.03385](http://arxiv.org/abs/1512.03385) [hp://arxiv.org/abs/1512.03385](http://arxiv.org/abs/1512.03385)
- [100] Ling He e Jiebo Luo. 2016. O que torna uma hashtag pró-transstorno alimentar: Usando hashtags para identificar postagens pró-transstorno alimentar no Tumblr e usuários do Twier. Em 2016 Conferência Internacional IEEE sobre Big Data (Big Data). IEEE, 3977–3979.
- [101] Nicolas Heess, Gregory Wayne, David Silver, Timothy Lillicrap, Tom Erez e Yuval Tassa. 2015. Aprendendo políticas de controle contínuo por gradientes de valor estocásticos. Em Avanços em Sistemas de Processamento de Informação Neural. 2944–2952.
- [102] Malin BA Denny JC Kho AN Ghosh J Ho JC Henderson J, He H. 2018. Fenotipagem por meio de tensor semissupervisionado Fatoração (PSST). AMIA Annu Symp Proc (2018), 564–573.
- [103] Aron Henriksson, Jing Zhao, Hércules Dalianis e Henrik Bostrom. 2016. Conjuntos de árvores aleatórias usando diversas representações distribuídas de eventos clínicos. Informática médica BMC e tomada de decisão 16, 2 (2016), 69.
- [104] J Henry, Yuriy Pylypchuk, Talisha Searcy e Vaishali Patel. 2016. Adoção de sistemas de registros eletrônicos de saúde entre hospitais não federais de cuidados intensivos dos EUA: 2008-2015. Resumo de dados ONC 35 (2016), 1–9.
- [105] Georey E Hinton. 2012. Um guia prático para treinar máquinas Boltzmann restritas. Em redes neurais: truques de o comércio. Springer, 599-619.
- [106] Georey E Hinton, Simon Osindero e Yee-Whye Teh. 2006. Um algoritmo de aprendizagem rápida para redes de crenças profundas. Neural cálculo 18, 7 (2006), 1527–1554.
- [107] Georey E Hinton e Ruslan R Salakhutdinov. 2006. Reduzindo a dimensionalidade dos dados com redes neurais. ciência 313, 5786 (2006), 504–507.
- [108] Georey E Hinton, Terrence J Sejnowski, et al. 1986. Aprendizagem e reaprendizagem em máquinas Boltzmann. Processamento distribuído paralelo : Explorações na microestrutura da cognição 1, 282-317 (1986), 2.
- [109] Irit Hochberg, Guy Feraru, Mark Kozdoba, Shie Mannor, Moshe Tennenholtz e Elad Yom-Tov. 2016. Incentivar a atividade física em pacientes com diabetes por meio de feedback automático personalizado por meio de aprendizagem por reforço melhora o controle glicêmico. Computação neural 9, 8 (1997), 1735–1780.
- [110] Sepp Hochreiter e Jurgen Schmidhuber. 1997. Memória de longo prazo.
- [111] Ehsan Hosseini-Asl, Georgy Gimelfarb e Ayman El-Baz. 2016. Diagnóstico da doença de Alzheimer por um método profundamente rede convolucional 3D adaptável supervisionada. pré-impressão arXiv [arXiv:1607.00556](https://arxiv.org/abs/1607.00556) (2016).
- [112] Eric AJ Hoste, Kianoush Kashani, Noel Gibney, F. Perry Wilson, Claudio Ronco, Stuart L. Goldstein, John A. Kellum, Sean M. Bagshaw, e em nome do 15 Grupo de Consenso ADQI. 2016. Impacto do alerta eletrônico de lesão renal aguda: declarações do grupo de trabalho da 15ª Conferência de Consenso ADQI. Canadian Journal of Kidney Health and Disease 3, 1 (26 de fevereiro de 2016), 10. <https://doi.org/10.1186/s40697-016-0101-1> [113] George Hripcsak e David J Albers. 2012. Fenotipagem de próxima geração de registros eletrônicos de saúde. Diário do Associação Americana de Informática Médica 20, 1 (2012), 117–121.
- [114] Hailin Hu, An Xiao, Sai Zhang, Yangyang Li, Xuanling Shi, Tao Jiang, Lingi Zhang, Lei Zhang e Jianyang Zeng. 2018. DeepHINT: Compreendendo a integração do HIV-1 por meio de aprendizagem profunda com atenção. Bioinformática 35, 10 (2018), 1660-1667.



- [115] Yechong Huang, Jiahang Xu, Yuncheng Zhou, Tong Tong e Xiahai Zhuang. [nd]. Diagnóstico da doença de Alzheimer via rede neural convolucional 3D multimodal. CoRR abs/1902.09904 ([nd]). arXiv:1902.09904 [hp://arxiv.org/abs/1902.09904](http://arxiv.org/abs/1902.09904) [116] David H Hubel e Torsten N Wiesel. 1962. Campos receptivos, interação binocular e arquitetura funcional no córtex visual do gato. e *Journal of Physiology* 160, 1 (1962), 106–154.
- [117] Rania Ibrahim, Noha A Yousri, Mohamed A Ismail e Nagwa M El-Makky. 2014. Seleção de características genéticas/MiRNA multinível usando redes de crenças profundas e aprendizagem ativa. Em 2014, 36ª Conferência Internacional Anual da Sociedade IEEE de Engenharia em Medicina e Biologia. IEEE, 3957–3960.
- [118] Uzair Iqbal, Teh Wah, Muhammad Habib ur Rehman, Ghulam Mujtaba, Muhammad Imran e Muhammad Shoaib. 2018. Aprendizado Determinístico Profundo para Reconhecimento Paern de Diferentes Doenças Cardíacas por meio da Internet de Medicina. *Jornal de Sistemas Médicos* 42 (12 2018). [hps://doi.org/10.1007/s10916-018-1107-2](https://doi.org/10.1007/s10916-018-1107-2) [119] Abhyuday N Jagannatha e Hong Yu. 2016. Modelos de predição estruturados para rotulagem de sequência baseada em RNN em texto clínico. Em *Anais da conferência sobre métodos empíricos em processamento de linguagem natural. conferência sobre métodos empíricos em processamento de linguagem natural*, Vol. 2016. Acesso público do NIH, 856.
- [120] Natasha Jaques, Shixiang Gu, Dzmitry Bahdanau, José Miguel Hernández-Lobato, Richard E Turner e Douglas Eck. 2017. Tutor de sequência: ajuste conservador de modelos de geração de sequência com controle kl. Nos *Anais da 34ª Conferência Internacional sobre Aprendizado de Máquina - Volume 70. JMLR. organização*, 1645–1654.
- [121] Peter B Jensen, Lars J Jensen e Søren Brunak. 2012. Mineração de registros eletrônicos de saúde: rumo a aplicações de pesquisa de cerveja e atendimento clínico. *Nature Reviews Genética* 13, 6 (2012), 395.
- [122] Shuiwang Ji, Wei Xu, Ming Yang e Kai Yu. 2012. Redes neurais convolucionais 3D para reconhecimento de ação humana. *Transações IEEE sobre análise de padrões e inteligência de máquina* 35, 1 (2012), 221–231.
- [123] Vasu Jindal, Javad Birjandtalab, M Baran Pouyan e Mehrdad Nourani. 2016. Uma abordagem adaptativa de aprendizagem profunda para identificação baseada em PPG. Em 2016, 38ª Conferência Internacional Anual da Sociedade IEEE de Engenharia em Medicina e Biologia (EMBC). IEEE, 6401–6404.
- [124] Alistair EW Johnson, Mohammad M Ghassemi, Shamim Nemat, Katherine E Niehaus, David A Clion e Gari D Clion. 2016. Aprendizado de máquina e suporte à decisão em cuidados intensivos. *Anais do IEEE. Instituto de Engenheiros Elétricos e Eletrônicos* 104, 2 (2016), 444.
- [125] Artur Kadurin, Sergey Nikolenko, Kuzma Khrabrov, Alex Aliper e Alex Zhavoronkov. 2017. druGAN: um modelo avançado de autoencodificador adversário generativo para geração de novo de novas moléculas com propriedades moleculares desejadas in *silico. Farmacêutica molecular* 14, 9 (2017), 3098–3104.
- [126] Leslie Pack Kaelbling, Michael L Liman e Andrew W Moore. 1996. Aprendizagem por reforço: uma pesquisa. *Jornal de pesquisa de inteligência artificial* 4 (1996), 237–285.
- [127] Konstantinos Kamnitsas, Christian Ledig, Virginia FJ Newcombe, Joanna P Simpson, Andrew D Kane, David K Menon, Daniel Rueckert e Ben Glocker. 2017. CNN 3D multiescala eficiente com CRF totalmente conectado para segmentação precisa de lesões cerebrais. *Análise de imagens médicas* 36 (2017), 61–78.
- [128] Andrej Karpathy e Li Fei-Fei. 2015. Alinhamentos visual-semânticos profundos para geração de descrições de imagens. Em *Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões*. 3128–3137.
- [129] Jeremy Kawahara e Ghassan Hamarneh. 2016. CNN de trato multi-resolução com camadas híbridas pré-treinadas e treinadas para lesões cutâneas. No *Workshop Internacional sobre Aprendizado de Máquina em Imagens Médicas*. Springer, 164–171.
- [130] Steven Kearnes, Kevin McCloskey, Marc Berndl, Vijay Pande e Patrick Riley. 2016. Convoluções de gráficos moleculares: indo além das impressões digitais. *Jornal de design, molecular auxiliado por computador* 30, 8 (2016), 595–608.
- [131] Youngjun Kim, Paul Heider e Stephane Meystre. 2018. Métodos baseados em conjunto para melhorar a desidentificação de narrativas de registros eletrônicos de saúde. Nos *Anais do Simpósio Anual da AMIA, Vol. 2018. Associação Americana de Informática Médica*, 663.
- [132] Diederik P Kingma e Max Welling. 2013. Bayes variacionais de codificação automática. pré-impressão arXiv arXiv:1312.6114 (2013).
- [133] Pavel Kisilev, Eli Sason, Ella Barkan e Sharbell Hashoul. 2016. Descrição de imagens médicas usando perda multitarefa CNN. Em *Deep Learning e Rotulagem de Dados para Aplicações Médicas*. Springer, 121–129.
- [134] William A. Knaus e Richard D. Marks. 2019. Novos fenótipos para sepse. *JAMA* (maio de 2019). [hps://doi.org/10.1001/jama.2019.5794](https://doi.org/10.1001/jama.2019.5794)
- [135] Pang Wei Koh, Emma Pierson e Anshul Kundaje. 2017. Denoising histona ChIP-seq em todo o genoma com convoluções neurais convencionais. *Bioinformática* 33, 14 (2017), i225–i233.
- [136] Tamara Gibson Kolda. 2006. Operadores multilineares para decomposições de ordem superior. Relatório técnico. Sandia Nacional Laboratórios.
- [137] Nitin V Kolhe, David Staples, Timothy Reilly, Daniel Merrison, Christopher W McIntyre, Richard J Fluck, Nicholas M Selby e Maarten W Taal. 2015. Impacto da adesão a um pacote de cuidados nos resultados da lesão renal aguda: um estudo observacional prospectivo. *PLoS um* 10, 7 (2015), e0132279.

- [138] Bin Kong, Yiqiang Zhan, Min Shin, omas Denny e Shaoting Zhang. 2016. Reconhecimento de quadros de final de diástole e final de sístole por meio de rede de regressão temporal profunda. Na conferência internacional sobre computação de imagens médicas e intervenção assistida por computador. Springer, 264–272.
- [139] Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever e Georey E Hinton. 2012. Classificação Imagenet com redes neurais convolucionais profundas . Em Avanços em sistemas de processamento de informação neural. 1097–1105.
- [140] Pallavi Kuhad, Abdulsalam Yassine e Shervin Shimohammadi. 2015. Usando estimativa de distância e aprendizado profundo para simplificar a calibração na medição de calorias alimentares. Em 2015, Conferência Internacional IEEE sobre Inteligência Computacional e Ambientes Virtuais para Sistemas e Aplicações de Medição (CIVEMSA). IEEE, 1–6.
- [141] Mrinal Kumar, Mark Dredze, Glen Coppersmith e Munmun De Choudhury. 2015. Detectando mudanças no conteúdo suicida manifestado nas redes sociais após suicídios de celebridades. Nos Anais da 26ª Conferência ACM sobre Hipertexto e Mídia Social. ACM, 85–94.
- [142] Upendra Kumar, Esha Tripathi, Surya Prakash Tripathi e Kapil Kumar Gupta. 2019. Aprendizado profundo para biometria de saúde. Em Projeto e Implementação de Sistemas Biométricos de Saúde. IGI Global, 73–108.
- [143] Sunghyon Kyeong, Jae-Jin Kim e Eunjo Kim. 2017. Novos subgrupos de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade identificados pela análise de dados topológicos e suas organizações modulares de rede funcional. PloS um 12, 8 (2017), e0182603.
- [144] Jack Lanchantin, Ritambhara Singh, Zeming Lin e Yanjun Qi. 2016. Motivo profundo: Visualizando classificações de sequências genômicas. pré-impressão arXiv arXiv:1605.01133 (2016).
- [145] Hugo Larochelle, Yoshua Bengio, Jérôme Louradour e Pascal Lamblin. 2009. Explorando estratégias para treinamento profundo redes neurais. Journal of machine learning research 10, janeiro (2009), 1–40.
- [146] Yann LeCun, Yoshua Bengio e Georey Hinton. 2015. Aprendizagem profunda. natureza 521, 7553 (2015), 436.
- [147] Yann LeCun, Leon Boou, Yoshua Bengio, Patrick Haner, e outros . 1998. Aprendizagem baseada em gradiente aplicada ao reconhecimento de documentos. Processo. IEEE 86, 11 (1998), 2278–2324.
- [148] Sco Lee. 2018. Geração de linguagem natural para registros eletrônicos de saúde. Em npj Medicina Digital.
- [149] Michael KK Leung, Andrew Delong, Babak Alipanahi e Brendan J Frey. 2015. Aprendizado de máquina em medicina genômica: uma revisão de problemas computacionais e conjuntos de dados. Processo. IEEE 104, 1 (2015), 176–197.
- [150] Chenming Li, Yongchang Wang, Xiaoke Zhang, Hongmin Gao, Yao Yang e Jiawei Wang. 2019. Rede de crenças profundas para classificação espectral espacial de dados de sensores remotos hiperespectrais. Em Sensores.
- [151] Fei Li, Weisong Liu e Hong Yu. 2018. Extração de informações relacionadas a eventos adversos a medicamentos a partir de notas de registros eletrônicos de saúde: desenho de um modelo ponta a ponta baseado em aprendizagem profunda. Informática médica JMIR 6, 4 (2018), e12159.
- [152] Feng Li, Loc Tran, Kim-Han ung, Shuiwang Ji, Dinggang Shen e Jiang Li. 2015. Um modelo profundo e robusto para melhor classificação de pacientes com DA/CCL. Jornal IEEE de informática biomédica e de saúde 19, 5 (2015), 1610–1616.
- [153] Jiayun Li, Karthik V Sarma, Rei Chung Ho, Arkadiusz Gertych, Beatrice S Knudsen e Corey W Arnold. 2017. Uma u-net multiescala para segmentação semântica de imagens histológicas de prostatectomias radicais. Nos Anais do Simpósio Anual da AMIA , Vol. 2017. Associação Americana de Informática Médica, 1140.
- [154] David Carrell, John Aberdeen, Lynee Hirschman e Bradley A Malin. 2014. Desidentificação de narrativas clínicas por meio de medidas de complexidade da escrita. Jornal Internacional de Informática Médica 83, 10 (2014), 750–767.
- [155] Qigang Li, Keyan Zhao, Carlos D. Bustamante, Xin Ma e Wing H. Wong. 2019. Xrare: um método de aprendizado de máquina que modela conjuntamente fenótipos e evidências genéticas para diagnóstico de doenças raras. Genética na Medicina (01 2019). hps://doi.org/10.1038/s41436-019-0439-8
- [156] Zhang W Zhou H Xu X Qian TW Wan YJ Li MX, Yu SQ. 2019. Segmentação do fluido retinal com base em aprendizagem profunda: aplicação de redes neurais tridimensionais totalmente convolucionais em imagens de tomografia de coerência óptica. Int J Oftalmol (2019), 1012–1020.
- [157] Rui Liao, Shun Miao, Pierre de Tournemire, Sasa Grbic, Ali Kamen, Tommaso Mansi e Dorin Comaniciu. 2017. Um agente artificial para registro robusto de imagens. Na trigésima Primeira Conferência AAAI sobre Inteligência Artificial.
- [158] Tsung-Yi Lin, Piotr Dollar, Ross Girshick, Kaiming He, Bharath Hariharan e Serge Belongie. 2017. Apresentam redes em pirâmide para detecção de objetos. Em Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões. 2117–2125.
- [159] Yuan Ling, Sadid A Hasan, Vivek Datla, Ashequl Qadir, Kathy Lee, Joey Liu e Oladimeji Farri. 2017. Inferência diagnóstica através da melhoria da extração de conceitos clínicos com aprendizagem por reforço profundo: um estudo preliminar. Na Conferência de Aprendizado de Máquina para Saúde. 271–285.
- [160] Zachary C Lipton, David C Kale, Charles Elkan e Randall Wetzel. 2015. Aprendendo a diagnosticar com LSTM recorrente redes neurais. Pré-impressão do arXiv arXiv:1511.03677 (2015).
- [161] Geert Litjens, ijs Kooi, Babak Ehteshami Bejnordi, Arnaud Arindra Adiyoso Setio, Francesco Ciompi, Mohsen Ghafoorian, Jeroen Awn Van Der Laak, Bram Van Ginneken e Clara I Sanchez. 2017. Uma pesquisa sobre aprendizagem profunda em análise de imagens médicas. Análise de imagens médicas 42 (2017), 60–88.

- [162] Geert Litjens, Clara I Sanchez, Nadya Timofeeva, Meyke Hermesen, Iris Nagtegaal, Iring Kovacs, Christina Hulsbergen- Van De Kaa, Peter Bult, Bram Van Ginneken e Jeroen Van Der Laak. 2016. Aprendizado profundo como ferramenta para maior precisão e eficiência do diagnóstico histopatológico. *Relatórios científicos* 6 (2016), 26286.
- [163] Jingshu Liu, Zachariah Zhang e Narges Razavian. 2018. Deep ehr: previsão de doenças crônicas usando notas médicas. Pré-impressão do arXiv arXiv:1808.04928 (2018).
- [164] Siqi Liu, Kee Yuan Ngiam e Mengling Feng. [nd]. Aprendizado de Reforço Profundo para Apoio à Decisão Clínica: Uma Breve Pesquisa. arXiv e-prints, artigo arXiv:1907.09475 (julho [nd]), arXiv:1907.09475 páginas. arXiv:cs.LG/1907.09475 [165] Jonathan Long, Evan Shelhamer e Trevor Darrell. 2015. Redes totalmente convolucionais para segmentação semântica. Em *Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões*. 3431–3440.
- [166] Jake Luo, Min Wu, Deepika Gopukumar e Yiqing Zhao. 2016. Aplicação de big data em pesquisa biomédica e cuidados de saúde: uma revisão da literatura. *Insights de informática biomédica* 8 (2016), BII – S31559.
- [167] Yuan Luo, Yu Xin, Ephraim Hochberg, Rohit Joshi, Ozlem Uzuner e Peter Szolovits. 2015. Fatoração de tensor não negativo aumentado de subgrafo (SANTF) para modelagem de texto narrativo clínico. *Jornal da Associação Americana de Informática Médica* 22, 5 (2015), 1009–1019.
- [168] Xinbo Lv, Yi Guan, Jinfeng Yang e Jiawei Wu. 2016. Extração de relação clínica com aprendizagem profunda. *Internacional Journal of Hybrid Information Technology* 9, 7 (2016), 237–248.
- [169] Gary H Lyman e Harold L Moses. 2016. Testes de biomarcadores para terapias direcionadas molecularmente – a chave para desbloquear a medicina de precisão. *Jornal de medicina da Nova Inglaterra* 375, 1 (2016), 4.
- [170] Will WK Ma e Albert Chan. 2014. Compartilhamento de conhecimento e mídias sociais: altruísmo, motivação percebida no relacionamento online e comprometimento percebido no relacionamento online. *Computadores no Comportamento Humano* 39 (2014), 51–58.
- [171] Sumit Majumder, Tapas Mondal e M Deen. 2017. Sensores vestíveis para monitoramento remoto de saúde. *Sensores* 17, 1 (2017), 130.
- [172] Sarah A Marshall, Christopher C Yang, Qing Ping, Mengnan Zhao, Nancy E Avis e Edward H Ip. 2016. Grupos de sintomas em mulheres com câncer de mama: uma análise de dados de mídias sociais e um estudo de pesquisa. *ality of Life Research* 25, 3 (2016), 547–557.
- [173] Saeed Mehrabi, Sunghwan Sohn, Dingheng Li, Joshua J Pankratz, Terry Erneau, Jennifer L St Sauver, Hongfang Liu e Mathew Palakal. 2015. Padrão temporal e descoberta de associação de códigos de diagnóstico usando aprendizagem profunda. Em *2015 Conferência Internacional sobre Informática em Saúde*. IEEE, 408–416.
- [174] Mkinen VP. Luk H. et al. Meng, Q. 2013. Abordagens e aplicações da biologia de sistemas em obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Em *Curr Cardiovasc Risk Rep*.
- [175] Simon Mezgec e Barbara Korousiyc Seljak. 2017. NutriNet: um sistema de reconhecimento de imagens de alimentos e bebidas de aprendizagem profunda para avaliação dietética. *Nutrientes* 9, 7 (2017), 657.
- [176] Thomas Mikolov, Kai Chen, Greg Corrado e Jerrey Dean. 2013. Estimativa eficiente de representações de palavras no espaço vetorial. pré-impressão arXiv arXiv:1301.3781 (2013).
- [177] Fausto Milletari, Nassir Navab e Seyed-Ahmad Ahmadi. 2016. V-net: Redes neurais totalmente convolucionais para segmentação volumétrica de imagens médicas. Em 2016, Quarta Conferência Internacional sobre Visão 3D (3DV). IEEE, 565–571.
- [178] Xu Min, Wanwen Zeng, Ning Chen, Ting Chen e Rui Jiang. 2017. Previsão de acessibilidade da cromatina por meio de redes convolucionais de memória de longo curto prazo com incorporação de k-mer. *Bioinformática* 33, 14 (2017), i92–i101.
- [179] Riccardo Miao, Li Li, Brian A Kidd e Joel T Dudley. 2016. Paciente profundo: uma representação não supervisionada para prever o futuro dos pacientes a partir dos registros eletrônicos de saúde. *Relatórios científicos* 6 (2016), 26094.
- [180] Riccardo Miao, Fei Wang, Shuang Wang, Xiaoqian Jiang e Joel T Dudley. 2017. Aprendizagem profunda para cuidados de saúde: revisão, oportunidades e desafios. *Briengs em bioinformática* 19, 6 (2017), 1236–1246.
- [181] Deepak Mishra, Santanu Chaudhury, Mukul Sarkar e Arvinder Singh Soin. 2018. Segmentação de imagens de ultrassom: uma rede profundamente supervisionada com atenção aos limites. *Transações IEEE em Engenharia Biomédica PP* (10 2018), 1–1. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2877577>
- [182] Pim Moeskops, Max A Viergever, Adrienne M Mendrik, Linda S de Vries, Manon JNL Benders e Ivana I sgum. 2016. Segmentação automática de imagens cerebrais de RM com uma rede neural convolucional. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1252–1261.
- [183] Mohsin Munir, Shoaib Ahmed Siddiqui, Muhammad Ali Chaha, Andreas Dengel e Sheraz Ahmed. 2019. FuseAD: Detecção não supervisionada de anomalias em streaming de dados de sensores por meio da fusão de modelos estatísticos e de aprendizado profundo. *Sensores* 19, 11 (2019), 2451.
- [184] Tsendsuren Munkhdalai, Feifan Liu e Hong Yu. 2018. Extração de relação clínica para vigilância da segurança de medicamentos usando narrativas de registros eletrônicos de saúde: aprendizagem clássica versus aprendizagem profunda. *Saúde pública e vigilância JMIR* 4, 2 (2018), e29.
- [185] Phuoc Nguyen, Truyen Tran, Nilmini Wickramasinghe e Svetha Venkatesh. 2016. Deepr: uma rede convolucional para registros médicos. *Jornal IEEE de informática biomédica e de saúde* 21, 1 (2016), 22–30.

- [186] Dong Nie, Han Zhang, Ehsan Adeli, Luyan Liu e Dinggang Shen. 2016. Aprendizado profundo 3D para previsão do tempo de sobrevivência guiada por imagens multimodais de pacientes com tumor cerebral. Na Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador. Springer, 212–220.
- [187] Wenxin Ning, Stephanie Chan, Andrew Beam, Ming Yu, Alon Geva, Katherine Liao, Mary Mullen, Kenneth D. Mandl, Isaac Kohane, Tianxi Cai e Sheng Yu. 2019. Extração de características para fenotipagem a partir de recursos semânticos e de conhecimento. *Journal of Biomedical Informatics* 91 (2019), 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103122> [188] Mizuho Nishio, Osamu Sugiyama, Masahiro Yakami, Syoko Ueno, Takeshi Kubo, Tomohiro Kuroda e Kaori Togashi . 2018. Diagnóstico auxiliado por computador de classificação de nódulo pulmonar entre nódulo benigno, câncer de pulmão primário e câncer de pulmão metastático em tamanho de imagem diferente usando rede neural convolucional profunda com aprendizagem de transferência. *PloS um* 13, 7 (2018), e0200721.
- [189] Ewan Nurse, Benjamin S Mashford, Antonio Jimeno Yepes, Isabell Kiral-Kornek, Stefan Harrer e Dean R Freestone. 2016. Decodificação de sinais EEG e LFP usando aprendizado profundo: rumo TrueNorth. Nos Anais da Conferência Internacional ACM sobre Fronteiras da Computação. ACM, 259–266.
- [190] Shu Lih Oh, Yuki Hagiwara, U Raghavendra, Rajamanickam Yuvaraj, N Arunkumar, M Murugappan e U Rajendra Acharya. 2018. Uma abordagem de aprendizagem profunda para o diagnóstico da doença de Parkinson a partir de sinais de EEG. *Computação Neural e Aplicações* (2018), .
- 1–7. [191] omas Opitz, Jer’ome Az e, Sandra Bringay, Cyrille Joutard, Christian Lavergne e Caroline Mollevi. 2014. Câncer de mama e qualidade de vida: extração de informações médicas de fóruns de saúde. Em *MIE: Informática Médica Europa*. 1070–1074.
- [192] Rudra PK Poudel, Pablo Lamata e Giovanni Montana. 2017. Redes Neurais Totalmente Convolucionais Recorrentes para Segmentação Cardíaca de RM Multi-Slice. *Notas de aula em Ciência da Computação* 10129, 83–94. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-52280-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-52280-7_8)
- [193] Lucas Pastur-Romay, Francisco Cedrón, Alejandro Pazos e Ana Porto-Pazos. 2016. Redes neurais artificiais profundas e chips neuromórficos para análise de big data: aplicações farmacêuticas e bioinformáticas. *Jornal internacional de ciências moleculares* 17, 8 (2016), 1313.
- [194] Shyamal Patel, Konrad Lorincz, Richard Hughes, Nancy Huggins, John Growdon, David Standaert, Metin Akay, Jennifer Dy, Ma Welsh e Paolo Bonato. 2009. Monitoramento de flutuações motoras em pacientes com doença de Parkinson usando sensores vestíveis. *Transações IEEE sobre tecnologia da informação em biomedicina* 13, 6 (2009), 864–873.
- [195] Shyamal Patel, Hyung-Soon Park, Paolo Bonato, Leighton Chan e Mary Rodgers. 2012. Uma revisão de sensores e sistemas vestíveis com aplicação em reabilitação. *Jornal de neuroengenharia e reabilitação* 9 (04 2012), 21. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-21>
- [196] Adrien Payan e Giovanni Montana. 2015. Predição da doença de Alzheimer: um estudo de neuroimagem com convolução 3D redes neurais convencionais. *Pré-impressão do arXiv arXiv:1502.02506* (2015).
- [197] Pérpla da Judéia. 2014. Raciocínio probabilístico em sistemas inteligentes: redes de inferência plausível. Elsevier.
- [198] Sérgio Pereira, Adriano Pinto, Victor Alves e Carlos A Silva. 2016. Segmentação de tumor cerebral usando redes neurais convolucionais em imagens de ressonância magnética. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1240–1251.
- [199] Andrew Perrin. 2015. Uso de mídias sociais: 2005-2015. (2015).
- [200] Emanuele Pesce, Petros-Pavlos Ypsilantis, Samuel Withey, Robert Bakewell, Vicky Goh e Giovanni Montana. 2017. Aprendendo a detectar radiografias de tórax contendo nódulos pulmonares usando redes de atenção visual. *pré-impressão arXiv arXiv :1712.00996* (2017).
- [201] Trang Pham, Truyen Tran, Dinh Phung e Svetha Venkatesh. 2016. Deepcare: Um modelo de memória dinâmica profunda para medicina preditiva. Na Conferência Pacífico-Ásia sobre Descoberta de Conhecimento e Mineração de Dados. Springer, 30-41.
- [202] Ha Tran Hong Phan, Ashnil Kumar, Jinman Kim e Dagan Feng. 2016. Transferência de aprendizagem de uma rede neural convolucional para classificação de imagens de células HEP-2. Em 2016, 13º Simpósio Internacional de Imagens Biomédicas do IEEE (ISBI). IEEE, 1208–1211.
- [203] NhatHai Phan, Dejing Dou, Brigie Piniewski e David Kil. 2015. Máquina boltzmann com restrição social: previsão do comportamento humano em redes sociais de saúde. Nos Anais da Conferência Internacional IEEE/ACM 2015 sobre Avanços na Análise e Mineração de Redes Sociais 2015. ACM, 424–431.
- [204] Qing Ping, Christopher C Yang, Sarah A Marshall, Nancy E Avis e Edward H Ip. 2016. Clusters de sintomas de câncer de mama derivados de mídias sociais e dados de estudos de pesquisa usando cluster k-medoid aprimorado. *Transações IEEE em sistemas sociais computacionais* 3, 2 (2016), 63–74.
- [205] Mahew Piman e Brandon Reich. 2016. Redes sociais e solidão: por que uma foto do Instagram pode valer a pena mais de mil palavras Twier. *Computadores no Comportamento Humano* 62 (2016), 155–167.
- [206] Rimma Pivovarov, Adler J Peroe, Edouard Grave, John Angiulillo, Chris H Wiggins e Noemie Elhadad. 2015. Aprendendo fenótipos probabilísticos a partir de dados heterogêneos de EHR. *Jornal de informática biomédica* 58 (2015), 156–165.
- [207] Sergey M Plis, Devon R Hjelm, Ruslan Salakhutdinov, Elena A Allen, Henry J Bockholt, Jerrey D Long, Hans J Johnson, Jane S Paulsen, Jessica A Turner e Vince D Calhoun. 2014. Aprendizado profundo para neuroimagem: uma validação

- estudar. *Fronteiras na neurociência* 8 (2014), 229.
- [208] Parisa Pouladzadeh, Pallavi Kuhad, Sri Vijay Bharat Peddi, Abdulsalam Yassine e Shervin Shirmohammadi. 2016. Medição de calorias alimentares usando rede neural de aprendizado profundo. Em 2016, Procedimentos da Conferência Internacional de Instrumentação e Tecnologia de Medição do IEEE. IEEE, 1–6.
- [209] Christopher Poultney, Sumit Chopra, Yann L Cun, et al. 2007. Aprendizagem eficiente de representações esparsas com um modelo baseado em energia. Em *Avanços em sistemas de processamento de informação neural*. 1137–1144.
- [210] Prendecki M, Blacker E, Sadeghi-Alavijeh O, Edwards R, Montgomery H, Gillis S e Harber M. 2016. Melhorando os resultados em pacientes com lesão renal aguda: o impacto dos alertas automatizados de LRA baseados em hospitais. *Postgraduate Medical Journal* 92, 1083 (2016), 9–13. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133496> arXiv:<https://pmj.bmj.com/content/92/1083/9.full.pdf> [211] Zhi Qiao, Ning Sun, Xiang Li, Eryu Xia, Shiwan Zhao e Yong Qin. 2018. Uso de abordagens de aprendizado de máquina para previsão de visitas a pronto-socorros com base em dados de registros eletrônicos de saúde. *Estudos em tecnologia e informática em saúde* 247 (01 2018), 111–115.
- [212] Baojun Qiu, Kang Zhao, Prasenjit Mitra, Dinghao Wu, Cornelia Caragea, John Yen, Greta E Greer e Kenneth Portier. 2011. Obtenha suporte on-line, sinta a análise e a dinâmica do sentimento da cerveja em uma comunidade on-line de sobreviventes do câncer. Em 2011, a Terceira Conferência Internacional IEEE sobre Privacidade, Segurança, Risco e Confiança e a Terceira Conferência Internacional IEEE sobre Computação Social de 2011. IEEE, 274–281.
- [213] John X Qiu, Hong-Jun Yoon, Paul A Fearn e Georgia D Tourassi. 2017. Aprendizado profundo para extração automatizada de locais primários de relatórios de patologia oncológica. *Jornal IEEE de informática biomédica e de saúde* 22, 1 (2017), 244–251.
- [214] Daniel ang, Yifei Chen e Xiaohui Xie. 2014. DANN: uma abordagem de aprendizagem profunda para anotar a patogenicidade de variantes genéticas. *Bioinformática* 31, 5 (2014), 761–763.
- [215] Bharath Ramsundar, Steven Kearnes, Patrick Riley, Dale Webster, David Konerding e Vijay Pande. 2015. Massivamente redes multitarefa para descoberta de medicamentos. *Pré-impressão do arXiv* arXiv:1502.02072 (2015).
- [216] Daniel Rav'yi, Charence Wong, Fani Deligianni, Melissa Berthelot, Javier Andrew-Perez, Benny Lo e Guang-Zhong Yang. 2016. Aprendizado profundo para informática em saúde. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 21, 1 (2016), 4–21.
- [217] Salah Rifai, Pascal Vincent, Xavier Muller, Xavier Glorot e Yoshua Bengio. 2011. Codificadores automáticos contrativos: invariância explícita durante a extração de recursos. Nos *Anais da 28ª Conferência Internacional sobre Conferência Internacional sobre Aprendizado de Máquina*. Omnipress, 833–840.
- [218] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer e Omas Brox. 2015. U-net: Redes convolucionais para segmentação de imagens biomédicas. Na *Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 234–241.
- [219] Holger R Roth, Christopher T Lee, Hoo-Chang Shin, Ari Se, Lauren Kim, Jianhua Yao, Le Lu e Ronald M Summers. 2015. Classificação específica da anatomia de imagens médicas usando redes convolucionais profundas. *Pré-impressão do arXiv* arXiv:1504.04003 (2015).
- [220] Holger R Roth, Le Lu, Jiamin Liu, Jianhua Yao, Ari Se, Kevin Cherry, Lauren Kim e Ronald M Summers. 2015. Melhorando a detecção auxiliada por computador usando redes neurais convolucionais e agregação de visualização aleatória. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2015), 1170–1181.
- [221] David E Rumelhart, Georey E Hinton, Ronald J Williams, et al. 1988. Aprendendo representações por retropropagação erros. *Modelagem cognitiva* 5, 3 (1988), 1.
- [222] Li Rumeng, N Jagannatha Abhyuday e Yu Hong. 2017. Um modelo de rede neural híbrida para previsão conjunta de presença e afirmações de período de eventos médicos em anotações clínicas. Nos *Anais do Simpósio Anual da AMIA*, Vol. 2017. Associação Americana de Informática Médica, 1149.
- [223] Tanzila Saba. [nd]. Detecção automatizada de nódulos pulmonares e classificação baseada em múltiplas classificações : [/doi.org/votando](https://doi.org/votando). Pesquisa e Técnica de Microscopia 0, 0 ([nd]). arXiv:<https://doi.org/10.1002/jemt.23326> [onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jemt.23326](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jemt.23326)
- [224] Ruslan Salakhutdinov e Georey Hinton. 2009. Máquinas Boltzmann profundas. Em *Inteligência artificial e estatística*. 448–455.
- [225] Ravi K Samala, Heang-Ping Chan, Lubomir Hadjiiski, Mark A Helvie, Jun Wei e Kenny Cha. 2016. Detecção de massa na tomossíntese digital da mama: rede neural convolucional profunda com transferência de aprendizagem da mamografia. *Física Médica* 43, 12 (2016), 6654–6666.
- [226] Elyne Scheurwegs, Kim Luyckx, Leon Luyten, Bart Goethals e Walter Daelemans. 2017. Atribuição de códigos clínicos com representação de conceito baseada em dados em texto clínico livre holandês. *Jornal de informática biomédica* 69 (2017), 118–127.
- [227] Jürgen Schmidhuber. 2015. Aprendizado profundo em redes neurais: uma visão geral. *Redes Neurais* 61 (2015), 85–117.
- [228] John Schulman, Nicolas Heess, Eophane Weber e Pieter Abbeel. 2015. Estimativa de gradiente usando estocástico gráficos de computação. Em *Avanços em Sistemas de Processamento de Informação Neural*. 3528–3536.

- [229] Marwin HS Segler, Jerry Kogej, Christian Tyrchan e Mark P Waller. 2017. Gerando bibliotecas de moléculas focadas para descoberta de medicamentos com redes neurais recorrentes. *Ciência central ACS* 4, 1 (2017), 120–131.
- [230] Christopher W Seymour, Jason N Kennedy, Shu Wang, Chung-Chou H Chang, Corrine F Ellio, Zhongying Xu, Sco Berry, Gilles Clermont, Gregory Cooper, Hernando Gomez, et al. 2019. Derivação, validação e possíveis implicações no tratamento de novos fenótipos clínicos para sepse. *Jama* 321, 20 (2019), 2003–2017.
- [231] Christopher W. Seymour, Jason N. Kennedy, Shu Wang, Chung-Chou H. Chang, Corrine F. Ellio, Zhongying Xu, Sco Berry, Gilles Clermont, Gregory Cooper, Hernando Gomez, David T. Huang, John A Kellum, Qi Mi, Steven M. Opal, Victor Talisa, Tom van der Poll, Shyam Visweswaran, Yoram Vodovotz, Jeremy C. Weiss, Donald M. Yealy, Sachin Yende e Derek C. Angus. 2019. Derivação, validação e possíveis implicações no tratamento de novos fenótipos clínicos para sepse. *Jama* (2019). <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791> [232] Mahsa Shakeri, Stavros Tsogkas, Enzo Ferrante, Sarah Lippe, Samuel Kadoury, Nikos Paragios e Iasonas Kokkinos. 2016. Segmentação da estrutura cerebral subcortical usando F-CNN's. Em 2016, 13º Simpósio Internacional de Imagens Biomédicas do IEEE (ISBI). IEEE, 269–272.
- [233] Hongming Shan, Yi Zhang, Qingsong Yang, Uwe Kruger, Mannudeep K Kalra, Ling Sun, Wenxiang Cong e Ge Wang. 2018. Rede codificador-decodificador convolucional 3-D para TC de baixa dose por meio de aprendizagem por transferência de uma rede treinada 2-D. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 37, 6 (2018), 1522–1534.
- [234] Juan Shan e Lin Li. 2016. Um método de aprendizagem profunda para detecção de microaneurismas em imagens de fundo de olho. Em 2016, Primeira Conferência Internacional IEEE sobre Saúde Conectada: Aplicações, Sistemas e Tecnologias de Engenharia (CHASE). IEEE, 357–358.
- [235] Hossein Shari-Noghabi, Yang Liu, Nicholas Erho, Raunak Shrestha, Mohammed Alshalalfa, Elai Davicioni, Colin C Collins e Martin Ester. 2019. Deep Genomic Signature para previsão precoce de metástases em câncer de próstata. *BioRxiv* (2019), 276055.
- [236] John Shawe-Taylor e Nello Cristianini. 2000. Máquinas de vetores de suporte. Uma introdução às máquinas de vetores de suporte e outros métodos de aprendizagem baseados em kernel (2000), 93–112.
- [237] Wei Shen, Mu Zhou, Feng Yang, Caiyun Yang e Jie Tian. 2015. Redes neurais convolucionais multiescala para classificação de nódulos pulmonares. Na Conferência Internacional sobre Processamento de Informação em Imagens Médicas. Springer, 588–599.
- [238] B. Shickel, PJ Tighe, A. Bihorac e P. Rashidi. 2018. Deep EHR: Uma Pesquisa de Avanços Recentes em Técnicas de Aprendizado Profundo para Análise de Registro Eletrônico de Saúde (EHR). *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 22, 5 (setembro de 2018), 1589–1604. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2017.2767063>
- [239] Hoo-Chang Shin, Le Lu, Lauren Kim, Ari Se, Jianhua Yao e Ronald M Summers. 2015. Mineração profunda de texto/imagem intercalada em um banco de dados radiológico de grande escala. Em Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões. 1090–1099.
- [240] Hoo-Chang Shin, Kirk Roberts, Le Lu, Dina Demner-Fushman, Jianhua Yao e Ronald M Summers. 2016. Aprendendo a ler radiografias de tórax: modelo de cascata neural recorrente para anotação automatizada de imagens. Em Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões. 2497–2506.
- [241] Hoo-Chang Shin, Holger R Roth, Mingchen Gao, Le Lu, Ziyue Xu, Isabella Nogue, Jianhua Yao, Daniel Mollura e Ronald M Summers. 2016. Redes neurais convolucionais profundas para detecção auxiliada por computador: arquiteturas CNN, características de conjuntos de dados e aprendizagem por transferência. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1285–1298.
- [242] Karen Simonyan e Andrew Zisserman. 2014. Redes convolucionais muito profundas para reconhecimento de imagens em grande escala. pré-impressão arXiv arXiv:1409.1556 (2014).
- [243] Youyi Song, Ling Zhang, Siping Chen, Dong Ni, Baiying Lei e Tianfu Wang. 2015. Segmentação precisa de citoplasma e núcleos cervicais com base em rede convolucional multiescala e particionamento gráfico. *Transações IEEE em Engenharia Biomédica* 62, 10 (2015), 2421–2433.
- [244] Nitish Srivastava, Georey Hinton, Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever e Ruslan Salakhutdinov. 2014. Dropout: uma maneira simples de evitar o excesso de redes neurais. e jornal de pesquisa de aprendizado de máquina 15, 1 (2014), 1929–1958.
- [245] Jelena Stojanovic, Djordje Gligorijevic, Vladan Radosavljevic, Nemanja Djuric, Mihajlo Grbovic e Zoran Obradovic. 2017. Modelagem da qualidade da saúde por meio de representações compactas de registros eletrônicos de saúde. *Transações IEEE/ACM em Biologia Computacional e Bioinformática (TCBB)* 14, 3 (2017), 545–554.
- [246] Marijn F Stollenga, Wonmin Byeon, Marcus Liwicki e Juergen Schmidhuber. 2015. LSTM multidimensional paralelo , com aplicação para segmentação rápida de imagens volumétricas biomédicas. Em Avanços em sistemas de processamento de informação neural. 2998–3006.
- [247] Heung-Il Suk, Seong-Whan Lee, Dinggang Shen, Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer, et al. 2014. Representação hierárquica de características e fusão multimodal com aprendizagem profunda para diagnóstico de AD/MCI. *Neuroimagem* 101 (2014), 569–582.
- [248] Heung-Il Suk e Dinggang Shen. 2013. Representação de recursos baseada em aprendizagem profunda para classificação AD/MCI. Na Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador. Springer, 583–590.

- [249] Qiuling Suo, Fenglong Ma, Ye Yuan, Mengdi Huai, Weida Zhong, Jing Gao e Aidong Zhang. 2018. Paciente profundo aprendizagem por similaridade para cuidados de saúde personalizados. *Transações IEEE sobre nanobiociência* 17, 3 (2018), 219–227.
- [250] Richard S Suon, Andrew G Barto, et al. 1998. *Introdução à aprendizagem por reforço*. Vol. 2. MIT pressiona Cambridge.
- [251] Christian Szegedy, Wei Liu, Yangqing Jia, Pierre Sermanet, Sco Reed, Dragomir Anguelov, Dumitru Erhan, Vincent Vanhoucke e Andrew Rabinovich. 2015. Indo mais fundo nas convoluções. Em *Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões*. 1–9.
- [252] Nima Tajbakhsh, Jae Y Shin, Suryakanth R Gurudu, R Todd Hurst, Christopher B Kendall, Michael B Gotway e Jianming Liang. 2016. Redes neurais convolucionais para análise de imagens médicas: treinamento completo ou ajuste fino? *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1299–1312.
- [253] Deirdre C Tatomer e Jeremy E Wilusz. 2017. Uma jornada inexplorada para ribossomos: circunavegação circular RNAs para produzir proteínas. *Célula molecular* 66, 1 (2017), 1–2.
- [254] Atsushi Teramoto, Hiroshi Fujita, Osamu Yamamuro e Tsuneo Tamaki. 2016. Detecção automatizada de nódulos pulmonares em imagens PET/CT: conjunto de redução falso-positiva usando uma técnica de rede neural convolucional. *Física médica* 43, 6Part1 (2016), 2821–2827.
- [255] Nenad Tomasev, Xavier Glorot, Jack W Rae, Michal Zielinski, Harry Askham, Andre Saraiva, Anne Moram, Clemens Meyer, Suman Ravuri, Ivan Protsyuk, et al. 2019. Uma abordagem clinicamente aplicável para a previsão contínua de futura lesão renal aguda. *Natureza* 572, 7767 (2019), 116.
- [256] Truyen Tran, Tu Dinh Nguyen, Dinh Phung e Svetha Venkatesh. 2015. Aprendendo representação vetorial de objetos médicos por meio de máquinas Boltzmann restritas não negativas acionadas por EMR (eNRBM). *Jornal de informática biomédica* 54 (2015), 96–105.
- [257] Tran ang Trung e Nae-Eung Lee. 2016. Plataformas integradas de sensores físicos flexíveis e extensíveis para monitoramento de atividades humanas vestíveis e cuidados de saúde pessoais. *Materiais avançados* 28, 22 (2016), 4338–4372.
- [258] Suppawong Tuarob, Conrad S Tucker, Marcel Salathe e Nilam Ram. 2014. Uma metodologia de classificação heterogênea para descobrir conhecimentos relacionados à saúde em mensagens de mídia social. *Jornal de informática biomédica* 49 (2014), 255–268.
- [259] A Ulate-Campos, F Coughlin, M Ga'ynza-Lein, I Sanchez Fernández, PL Pearl e T Loddenkemper. 2016. Sistemas automatizados de detecção de crises e sua eficácia para cada tipo de crise. *Apreensão* 40 (2016), 88–101.
- [260] Minke JC van den Berge, Rolien H Free, Rosemarie Arnold, Emile de Kleine, Rutger Hofman, J Marc C van Dijk e Pim van Dijk. 2017. Análise de cluster para identificar possíveis subgrupos em pacientes com zumbido. *Fronteiras em neurologia* 8 (2017), 115.
- [261] Mark JJP Van Grinsven, Bram van Ginneken, Carel B Hoyng, omas eelen e Clara I Sanchez. 2016. Treinamento rápido de rede neural convolucional usando amostragem seletiva de dados: Aplicação à detecção de hemorragia em imagens coloridas de fundo de olho. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1273–1284.
- [262] Gijs van Tulder e Marleen de Bruijne. 2016. Combinando aprendizagem de representação generativa e discriminativa para análise de tomografia computadorizada de pulmão com máquinas boltzmann restritas convolucionais. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1262–1272.
- [263] V Vapnik. 1995. Máquina de vetores de suporte. *Mach. Aprenda* 20 (1995), 273297.
- [264] Ashish Vaswani, Noam Shazeer, Niki Parmar, Jakob Uszkoreit, Llion Jones, Aidan N Gomez, Lukasz Kaiser e Illia Polosukhin. 2017. Atenção é tudo que você precisa. Em *Avanços em sistemas de processamento de informação neural*. 5998–6008.
- [265] Pascal Vincent, Hugo Larochelle, Yoshua Bengio e Pierre-Antoine Manzagol. 2008. Extrair e compoendo recursos robustos com autoencoders de eliminação de ruído. Nos *Anais da 25ª Conferência Internacional sobre Aprendizado de Máquina*. ACM, 1096–1103.
- [266] Pascal Vincent, Hugo Larochelle, Isabelle Lajoie, Yoshua Bengio e Pierre-Antoine Manzagol. 2010. Autoencoders de eliminação de ruído empilhados: Aprendendo representações úteis em uma rede profunda com um critério de eliminação de ruído local. *Journal of machine learning research* 11, dezembro (2010), 3371–3408.
- [267] Veronika Vincze e Richard Farkas. 2014. Desidentificação no processamento de linguagem natural. 2014 37ª Convenção Internacional sobre Tecnologia de Informação e Comunicação, Eletrônica e Microeletrônica (MIPRO) (2014), 1300–1303.
- [268] Lu Wang, Wei Zhang, Xiaofeng He e Hongyuan Zha. 2018. Aprendizagem por reforço supervisionada com rede neural recorrente para recomendação de tratamento dinâmico. Nos *Anais da 24ª Conferência Internacional ACM SIGKDD sobre Descoberta de Conhecimento e Mineração de Dados*. ACM, 2447–2456.
- [269] Tao Wang, Markus Brede, Antonella Ianni e Emmanouil Mentzakis. 2017. Detectando e caracterizando comunidades de transtornos alimentares nas redes sociais. Nos *Anais da Décima Conferência Internacional ACM sobre Pesquisa na Web e Mineração de Dados*. ACM, 91–100.
- [270] Xiaosong Wang, Le Lu, Hoo-chang Shin, Lauren Kim, Isabella Noguees, Jianhua Yao e Ronald Summers. 2016. Descoberta de categoria não supervisionada por meio de otimização profunda de pseudotarefas em loop usando um banco de dados de imagens radiológicas em grande escala. *pré-impressão arXiv arXiv:1603.07965* (2016).

- [271] Yi Wang, Haoran Dou, Xiaowei Hu, Lei Zhu, Xin Yang, Ming Xu, Jing Qin, Pheng-Ann Heng, Tianfu Wang e Dong Ni. 2019. Recursos profundos de atenção para segmentação de próstata em ultrassom transretal 3D. *IEEE transações em imagens médicas* (2019).
- [272] Wei-Qi Wei, Lisa A. Bastarache, Robert J. Carroll, Joy E. Marlo, Travis J. Osterman, Eric R. Gamazon, Nancy J. Cox, Dan M. Roden e Joshua C. Denny. 2017. Avaliação de fecódigos, software de classificação clínica e códigos CID-9-CM para estudos de associação de todo o fenômeno no registro eletrônico de saúde. *PLOS UM* 12, 7 (07 2017), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175508> [273] Stephen F Weng, Jenna Reys, Joe Kai, Jonathan M Garibaldi e Nadeem reshi. 2017. A aprendizagem automática pode melhorar a previsão do risco cardiovascular utilizando dados clínicos de rotina? *PloS um* 12, 4 (2017), e0174944.
- [274] Colaboradores da Wikipédia. [e] Emenda alternativa - enciclopédia SpeedyLook <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Emenda alternativa e antigamente=900663821> [Online; acessado em 12 de agosto-].
- [275] Colaboradores da Wikipédia. [e] Autoencoder - enciclopédia SpeedyLook <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Autoencoder&old=907982276> [On-line; acessado em 11 de agosto-].
- [276] Colaboradores da Wikipédia. [e] Word2vec - enciclopédia SpeedyLook <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Word2&oldtime=909500488> [Online; acessado em 11 de agosto-].
- [277] Ronald J Williams e David Zipser. 1989. Um algoritmo de aprendizagem para execução contínua de redes neurais totalmente recorrentes. *redes. Computação neural* 1, 2 (1989), 270–280.
- [278] Max L Wilson, Susan Ali e Michel F Valstar. 2014. Encontrando informações sobre saúde mental em plataformas de microblogging: um estudo de caso de depressão. *Nos Anais do 5º Simpósio de Interação de Informações em Contexto. ACM*, 8–17.
- [279] Stephen Wilson, Warwick Ruscoe, Margaret Chapman e Rhona Miller. 2002. Comunicações clínico-hospitalar: uma revisão dos resumos de alta. *Jornal de qualidade na prática clínica* 21 (01 2002), 104–8. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1762.2001.00430.x> [280] Yonghui Wu, Min Jiang, Jianbo Lei e Hua Xu. 2015. Reconhecimento de entidade nomeada em texto clínico chinês usando profundidade rede neural. *Estudos em tecnologia e informática em saúde* 216 (2015), 624.
- [281] Cao Xiao, Tengfei Ma, Adji B Dieng, David M Blei e Fei Wang. 2018. Previsão de readmissão via contexto profundo incorporação de conceitos clínicos. *PloS um*, 13, 4 (2018), e0195024.
- [282] Saining Xie, Ross Girshick, Piotr Dollar, Zhuowen Tu e Kaiming He. 2017. Transformações residuais agregadas para redes neurais profundas. *Em Anais da conferência IEEE sobre visão computacional e reconhecimento de padrões*. 1492–1500.
- [283] Yuanpu Xie, Zizhao Zhang, Manish Sapkota e Lin Yang. 2016. Rede neural recorrente de relógio espacial para segmentação do perímio muscular. *Na Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 185-193.
- [284] Hui Y Xiong, Babak Alipanahi, Leo J Lee, Hannes Bretschneider, Daniel Merico, Ryan KC Yuen, Yimin Hua, Serge Gueroussov, Hamed S Najafabadi, Timothy R Hughes, et al. 2015. e o código de splicing humano revela novos insights sobre os determinantes genéticos das doenças. *Ciência* 347, 6218(2015), 1254806.
- [285] Tao Xu, Han Zhang, Xiaolei Huang, Shaoting Zhang e Dimitris N Metaxas. 2016. Aprendizado profundo multimodal para diagnóstico de displasia cervical. *Na Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 115-123.
- [286] Michal Yablowitz e David Schwartz. 2018. Uma estrutura de revisão e avaliação para aplicativos de intervenção de emergência baseados em dispositivos móveis. *Computação. Pesquisas* 51 (01 2018), 1–32. <https://doi.org/10.1145/3145846>
- [287] Zhennan Yan, Yiqiang Zhan, Zhigang Peng, Shu Liao, Yoshihisa Shinagawa, Shaoting Zhang, Dimitris N Metaxas e Xiang Sean Zhou. 2016. Aprendizado profundo em várias instâncias: descubra anatomias locais discriminativas para reconhecimento de partes do corpo. *Transações IEEE sobre imagens médicas* 35, 5 (2016), 1332–1343.
- [288] Dong Yang, Shaoting Zhang, Zhennan Yan, Chaowei Tan, Kang Li e Dimitris Metaxas. 2015. Detecção automatizada de marcos anatômicos na superfície distal do fêmur usando rede neural convolucional. *Em 2015, 12º Simpósio Internacional IEEE sobre Imagens Biomédicas (ISBI). IEEE*, 17–21.
- [289] Fu-Chen Yang, Anthony JT Lee e Sz-Chen Kuo. 2016. Mineração de mídias sociais de saúde com análise de sentimento. *Diário de sistemas médicos* 40, 11 (2016), 236.
- [290] Wei Yang, Yingyin Chen, Yunbi Liu, Liming Zhong, Genggeng Qin, Zhentai Lu, Qianjin Feng e Wufan Chen. 2017. Cascata de redes neurais convolucionais multiescala para supressão óssea de radiografias de tórax no domínio gradiente. *Análise de imagens médicas* 35 (2017), 421–433.
- [291] Ozal Yildırmı, Paweł P Iawiak, Ru-San Tan e U Rajendra Acharya. 2018. Detecção de arritmia usando rede neural convolucional profunda com sinais de ECG de longa duração. *Computadores em biologia e medicina* 102 (2018), 411–420.
- [292] Zhijun Yin, Bradley Malin, Jeremy Warner, Pei-Yun Hsueh e Ching-Hua Chen. 2017. O poder da voz do paciente : aprendendo indicadores de adesão ao tratamento a partir de um fórum on-line sobre câncer de mama. *Na Décima Primeira Conferência Internacional da AAAI sobre Web e Mídia Social*.



- [293] Zhijun Yin, Lina M Suleiman e Bradley A Malin. 2019. Uma revisão sistemática da literatura sobre aprendizado de máquina em dados pessoais de saúde online. *Jornal da Associação Americana de Informática Médica* 26, 6 (2019), 561–576.
- [294] Jason Yosinski, Je Clune, Yoshua Bengio e Hod Lipson. 2014. Quão transferíveis são os recursos em neural profundo redes?. Em *Avanços em sistemas de processamento de informação neural*. 3320–3328.
- [295] Fisher Yu e Vladlen Koltun. 2015. Agregação de contexto multiescala por convoluções dilatadas. pré-impressão arXiv arXiv :1511.07122 (2015).
- [296] Lequan Yu, Xin Yang, Hao Chen, Jing Qin e Pheng Ann Heng. 2017. Redes volumétricas com conexões residuais mistas para segmentação automatizada da próstata a partir de imagens de ressonância magnética 3D. Na primeira conferência da AAAI sobre inteligência artificial.
- [297] Sheng Yu, Abhishek Chakraborty, Katherine P Liao, Tianrun Cai, Ashwin N Ananthakrishnan, Vivian S Gainer, Susanne E Churchill, Peter Szolovits, Shawn N Murphy, Isaac S Kohane, et al. 2016. Extração de recursos assistida por substitutos para fenotipagem de alto rendimento. *Jornal da Associação Americana de Informática Médica* 24, e1 (2016), 2016. e143–e149.
- [298] William Yuan, Dadi Jiang, Dhanya K Nambiar, Lydia P Liew, Michael P Hay, Joshua Bloomstein, Peter Lu, Brandon Turner, ynh-u Le, Robert Tibshirani, et al. 2017. Mimetismo do espaço químico para descoberta de medicamentos. *Journal of Chemical Information and Modeling* 57, 4 (2017), 875–882.
- [299] Haoyang Zeng, Mahew D Edwards, Ge Liu e David K Giord. 2016. Arquiteturas de redes neurais convolucionais para prever a ligação DNA-proteína. *Bioinformática* 32, 12 (2016), i121–i127.
- [300] Ce Zhang. 2015. DeepDive: um sistema de gerenciamento de dados para construção automática de base de conhecimento. Universidade de Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin (2015).
- [301] Shaodian Zhang, Erin Bantum, Jason Owen e Noemie Elhadad. 2014. A participação sustentada numa comunidade de saúde online afeta o sentimento?. Nos *Anais do Simpósio Anual da AMIA, Vol. 2014*. Associação Americana de Informática Médica, 1970.
- [302] Shaodian Zhang, Edouard Grave, Elizabeth Sklar e Noemie Elhadad. 2017. Análise longitudinal de tópicos de discussão em uma comunidade on-line sobre câncer de mama usando redes neurais convolucionais. *Jornal de informática biomédica* 69 (2017), 1–9.
- [303] Shaodian Zhang, Tian Kang, Lin Qiu, Weinan Zhang, Yong Yu e Noemie Elhadad. 2017. Catalogação de tratamentos discutidos e usados em comunidades online de autismo. Nos *Anais da 26ª Conferência Internacional sobre World Wide Web*. Comitê Diretor de Conferências Internacionais da World Wide Web, 123–131.
- [304] Shaodian Zhang, Erin O'Carroll Bantum, Jason Owen, Suzanne Bakken e Noemie Elhadad. 2017. Comunidades online de cancro como intervenção informática de apoio social: conceptualização, caracterização e impacto. *Jornal da Associação Americana de Informática Médica* 24, 2 (2017), 451–459.
- [305] Sai Zhang, Jingtian Zhou, Hailin Hu, Haipeng Gong, Ligong Chen, Chao Cheng e Jianyang Zeng. 2015. Uma estrutura de aprendizagem profunda para modelar características estruturais de alvos proteicos de ligação ao RNA. *Pesquisa de ácidos nucleicos* 44, 4 (2015). ), e32–e32.
- [306] Zhichang Zhang, Tong Zhou, Yu Zhang e Yali Pang. 2019. Rede de aprendizagem residual profunda baseada em Aention para extração de relações de entidade em EMRs chineses. *Informática médica BMC e tomada de decisão* 19, 2 (2019), 55.
- [307] Juan Zhao, QiPing Feng, Patrick Wu, Jeremy L. Warner, Joshua C. Denny e Wei-Qi Wei. [nd]. Usando modelagem de tópicos via fatoração de matriz não negativa para identificar relações entre variantes genéticas e fenótipos de doenças: Um estudo de caso de Lipoproteína (a) (LPA). *PLOS UM* 14, 2 (02 [nd]), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212112> [308] Yefeng Zheng, David Liu, Bogdan Georgescu, Hien Nguyen e Dorin Comaniciu. 2015. Aprendizado profundo 3D para detecção eficiente e robusta de pontos de referência em dados volumétricos. Na *Conferência Internacional sobre Computação de Imagens Médicas e Intervenção Assistida por Computador*. Springer, 565–572.
- [309] Chongyu Zhou, Jia Yao e Mehul Motani. 2018. Otimizando Autoencoders para Aprender Representações Profundas de Dados de Saúde. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics PP* (07 2018), 1–1. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2856820>
- [310] Wentao Zhu, Yufang Huang, Liang Zeng, Xuming Chen, Yong Liu, Zhen Qian, Nan Du, Wei Fan e Xiaohui Xie. 2019. AnatomyNet: Aprendizado profundo para segmentação de volume total rápida e totalmente automatizada da anatomia da cabeça e pescoço. *Física médica* 46, 2 (2019), 576–589.
- [311] Wentao Zhu, Chaochun Liu, Wei Fan e Xiaohui Xie. 2018. Deeplung: Redes profundas de caminho duplo em 3D para detecção e classificação automatizada de nódulos pulmonares. Em 2018, *Conferência de Inverno IEEE sobre Aplicações de Visão Computacional (WACV)*. IEEE, 673–681.
- [312] Wentao Zhu, Xiang Xiang, Trac D Tran, Gregory D Hager e Xiaohui Xie. 2018. Redes estruturadas profundas adversárias para segmentação em massa de mamografias. Em 2018, *15º Simpósio Internacional de Imagens Biomédicas do IEEE (ISBI 2018)*. IEEE, 847–850.