

# **Trabalho de Avaliação de Tecnologias da Saúde**

## **Sistema de Apoio ao Diagnóstico da Doença de Alzheimer para Dispositivos Móveis**

**Aluno: Raul Sena Ferreira**

**Professora: Rosimary Terezinha de Almeida**

## Introdução

Este trabalho procura ajudar a estruturar e avaliar uma pergunta de pesquisa dentro da área da saúde, no meu caso, uma pergunta de dissertação de mestrado, onde busco contribuir na área da saúde utilizando mineração de dados e inteligência artificial.

Este relatório utiliza como base a estrutura contida no livro *Systematic reviews to support evidence-based medicine*[Khan et al, 2011], onde este se divide em cinco partes, a saber:

- 1) Questões Estruturais
- 2) Identificando literatura relevante
- 3) Avaliando a qualidade da literatura
- 4) Resumo das evidências
- 5) Interpretando os resultados

O tema sugerido para este trabalho é o desenvolvimento de um sistema de suporte a decisão aplicado ao diagnóstico da doença de Alzheimer, que possa ser usado em dispositivos móveis.

A motivação para um sistema de apoio a decisão nessa área é que no Brasil existem pouquíssimos trabalhos onde se usa sistemas de inteligência artificial para ajudar no diagnóstico clínico, além de existir uma certa necessidade em se automatizar alguns processos na tomada de decisão, que poderiam ser úteis para o especialista, tirando a sobrecarga de tempo gasto em processos que poderiam ser automatizados e proporcionando assim maior tempo livre para que o especialista possa atender seu paciente.

Já o motivo de se investir em um sistema que funcione em dispositivos móveis é exatamente a facilidade e flexibilidade que este tem em ser usado em ambientes diversos, além de ser de fácil transporte, o que tornaria mais fácil a adoção da ferramenta, além de ser prático em um possível uso diário.

Algumas questões mais técnicas, no que diz respeito ao método computacional que será empregado, a arquitetura do sistema, a interface do sistema e o método de armazenamento e consulta dos dados será omitido, em um primeiro momento, para não fugir do escopo principal do trabalho e também por alguns desses itens ainda estarem em fase de estudo.

A seguir, serão apresentados um modelo de PTC (Parecer Técnico Científico) descrevendo a tecnologia, as alternativas, o problema e a metodologia de pesquisa empregado. Depois serão mostrados os resultados que obtidos até o momento, seguindo a estrutura do livro mencionado acima, e no final, as referências de materiais que foram consultados, tanto para escrever este trabalho, quanto para formular a pergunta da dissertação (que por sua vez ainda não está definitivamente fechada).

## Parecer Técnico Científico

### Tecnologia utilizada

A interface do sistema será desenvolvido utilizando o *framework* PhoneGap (<http://phonegap.com/>) que é uma plataforma para desenvolvimento de aplicativos que funcionam nos sistemas operacionais mais usados como, iphone, android e windows phone. Além disso, também será desenvolvido uma versão *web* em uma linguagem de programação ainda a ser definida.

A mineração de dados – principal atividade do processo de descoberta de conhecimento (Knowledge Discovery in Databases - KDD) – consiste na aplicação de algoritmos com a finalidade de extrair conhecimento de bases de dados [Fayyad et al. 1996]. Esta descoberta de conhecimento pode ser realizada com diversas técnicas, tais como: agrupamentos, hipóteses, regras de associação, árvores de decisão, redes neurais, redes bayesianas, dentre outras.

O algoritmo de previsão de diagnóstico será desenvolvido provavelmente em python ou julia, devido a essas duas linguagens de programação serem especialmente empregadas no uso de algoritmos de mineração de dados e aprendizado de máquina. Ainda não foi decidido se o modelo de predição será com um modelo estatístico ou computacional, provavelmente será usado um modelo computacional e este será confrontado com o modelo estatístico.

O sistema aprenderá de acordo com a entrada que é recebida, quanto mais dados de pacientes for enviado para o sistema, melhor será o treinamento do mesmo e consequentemente esperam-se melhores resultados em termos de acurácia.

### Trabalhos relacionados

Em relação a sistemas de suporte à decisão podemos citar [Menezes, 2014] que propõe um sistema de suporte à decisão para apoio ao diagnóstico médico utilizando inteligência computacional e dispositivos móveis (smartphones e tablets) denominado InteliMED, no qual o modelo utilizado para fazer a mineração dos dados foi uma árvore de decisão, onde este algoritmo era executado no programa WEKA (*Waikato Environment for Knowledge Analysis*), que possui implementações de vários algoritmos de mineração de dados [Hall et al. 2009].

Enquanto [Seixas, 2013] utilizou redes bayesianas como algoritmo base em seu trabalho, que consistiu em construir um sistema de apoio a decisão voltado para o diagnóstico da doença de Alzheimer.

Já em [Dal, 2014] é apresentado um estudo de caso na zona rural da cidade de Saskatchewan, no Canadá, onde são levantados vários aspectos importantes no desenvolvimento de um sistema remoto de apoio clínico a doentes com Alzheimer como, quais tipos de sistemas são mais carentes neste tipo de região, quais tipos de

sistemas seriam mais facilmente adotados, quais os desafios em desenvolver e adotar este tipo de tecnologia, entre outros.

Em [Nirjon, 2014], foi proposto e desenvolvido um sistema para dispositivos móveis, denominado “MOBI-COG” que basicamente serve para que o profissional possa realizar um teste cognitivo e obter a respectiva pontuação do teste na tela.

Ao tratarmos do problema do diagnóstico precoce da doença com métodos computacionais podemos citar diversos métodos empregados entre eles [L. Sun et al. 2006] que apresenta um modelo denominado “BIOPATTERN” onde é utilizado o conceito de *grid computing* em um estudo de caso de uma iniciativa europeia de combate a doença.

## **Motivação**

[Nitrini, 1999] fez um primeiro grande estudo epidemiológico sobre a doença de Alzheimer, no qual este constatou que a doença de Alzheimer (DA) transformou-se, a partir dos anos 70, de uma forma considerada relativamente rara de demência em uma das doenças mais frequentes e que mais preocupações têm despertado na população.

Segundo outro estudo realizado no Brasil por [Teixeira et al. 2015] a doença de Alzheimer corresponde a 60% dos quadros demenciais, sendo a mais prevalente no mundo todo. Atualmente, 35,6 milhões de pessoas convivem com a doença e a estimativa é de que esse número praticamente dobre a cada 20 anos, chegando a 65,7 milhões em 2030. É a principal causa de dependência funcional, institucionalização e mortalidade entre a população idosa.

A doença já é a sexta maior causadora de morte no mundo segundo a [Alzheimer’s Association, 2015] causando um gasto anual de mais de \$217 Bilhões de dólares. Além disso, a doença é de difícil diagnóstico e quando o paciente é diagnosticado o mesmo já se encontra por vezes em um estágio moderado a avançado da doença, que por sua vez, traz diversas complicações neurológicas e motoras ao paciente, desde perdas de memória até dificuldade de locomoção, de deglutição até o estado quase vegetativo e posterior morte.

Sendo assim, torna-se importante o diagnóstico precoce da doença para que tão logo seja iniciado o tratamento e desta forma, o paciente possa ter uma qualidade de vida melhor, já que os resultados do tratamento são melhor aproveitados enquanto a doença não está em estágio avançado.

De acordo com [Carrillo et al. 2009], o uso da computação aplicado ao contexto do Alzheimer possui grande e amplo interesse por parte dos pesquisadores pois possui inúmeras aplicações, e dentre elas estão os sistemas de suporte à diagnóstico, que por sua vez, pode ser desenvolvido com uma abordagem móvel, pois esta abordagem possui vantagens como: 1) simplificação do acesso e da atualização das informações; 2) fortalecimento da medicina baseada em evidências

através de sistemas de apoio à decisão; e 3) diminuição de erros e inconsistências [Menezes Jr. et al. 2011]

Conforme apresentado por [Menezes Jr. et al. 2011], em uma análise comparativa entre sistemas móveis para saúde, observou-se que boa parte destes sistemas são disponibilizados para PDA (Personal Digital Assistant) e utilizam tecnologia J2ME (Plataforma Java 2 Micro Edition), o que por sua vez é defasado em termos de tecnologia se comparados aos *smartphones* desenvolvidos em Android, iPhone e Windows Phone.

Alguns experimentos mostraram que existe carência em sistemas móveis aplicados na área da saúde, principalmente em áreas remotas como as áreas rurais por exemplo [Dal, 2014], e o uso descentralizado de sistemas computacionais poderia trazer inúmeros benefícios como, 1) banco de dados de pacientes e sintomas, o que permite uma análise muito mais fundamentada; 2) facilidade para o profissional poder avaliar pacientes quando estes profissionais tiverem de ir até a casa do paciente; 3) maior facilidade e menor erro na coleta dos dados entre outros.

## QUESTÕES BASEADAS NO LIVRO DA DISCIPLINA

### 1) Questões Estruturais

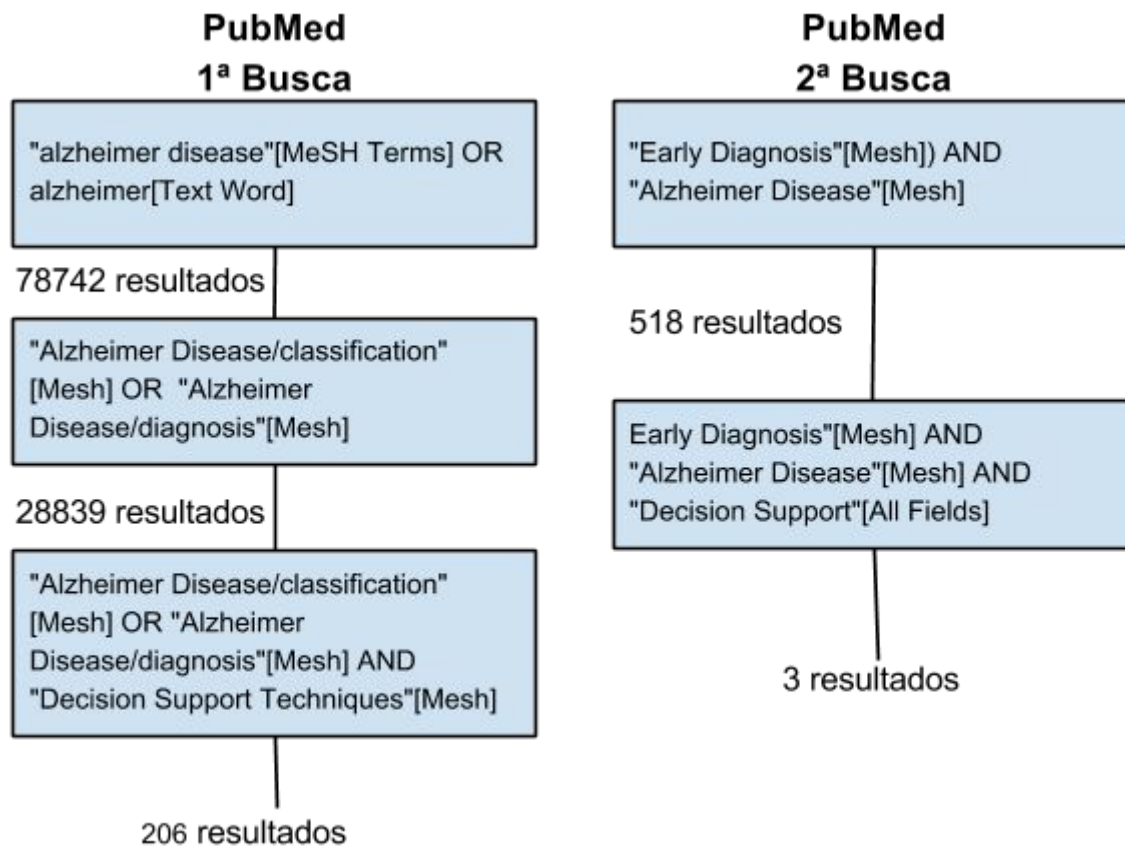
**População:** Adultos com mais de 40 anos com transtornos cognitivos leves.

**Intervenção:** Aplicação de testes cognitivos e levantamento de informações do paciente (fatores de risco conhecidos como, diabetes, histórico familiar e etc).

**Desfechos:** Verificar “diagnóstico” recebido

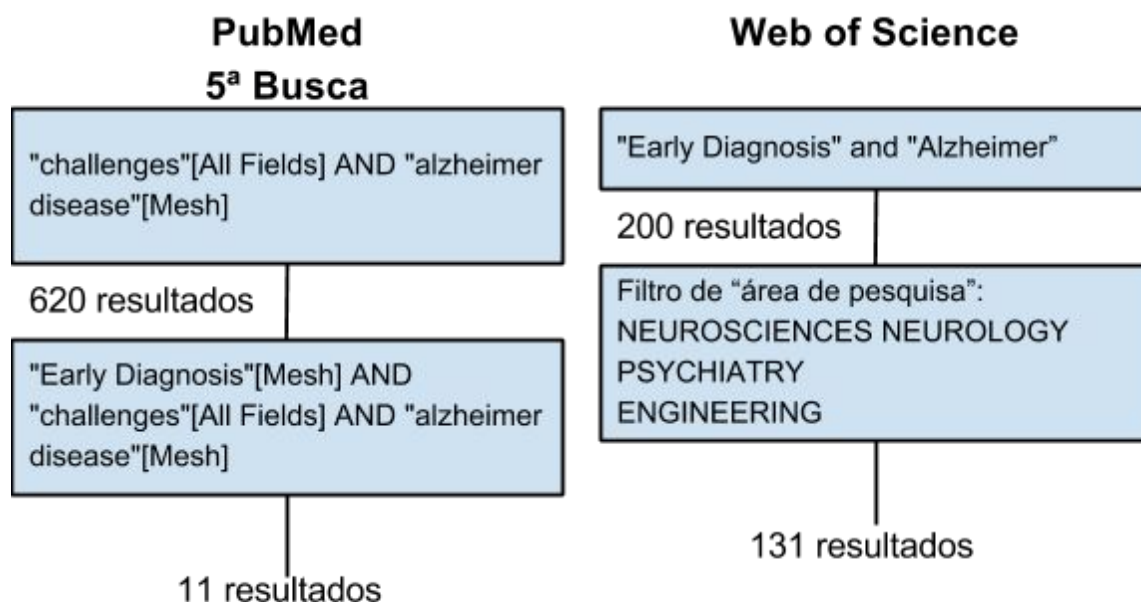
### 2) Identificando literatura relevante

O **anexo 1** traz com maiores detalhes os vários processos de buscas nas diferentes bases de dados consultadas (PubMed, ACM, IEEE Xplore e Web of Science). Abaixo as **figuras 1, 2 e 3** apresentam o fluxograma da estratégia de busca:

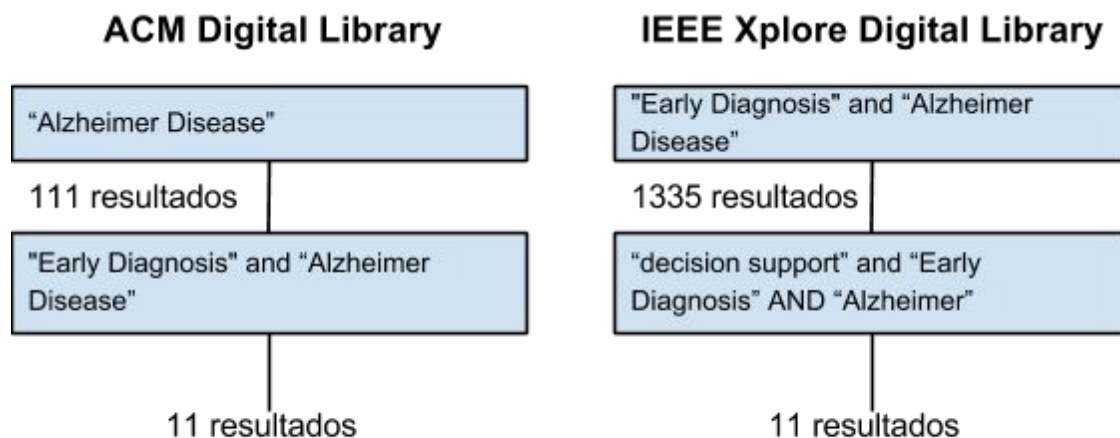


**Figura 1: Consultas na base do PubMed**

Duas buscas foram desconsideradas em um primeiro momento (Terceira e Quarta buscas do anexo 1) por se tratar de uma busca com um escopo mais aberto, e por tanto demandaria um tempo maior para o seu melhor aproveitamento. Por essa razão, seus respectivos fluxogramas não foram incluídos neste relatório.



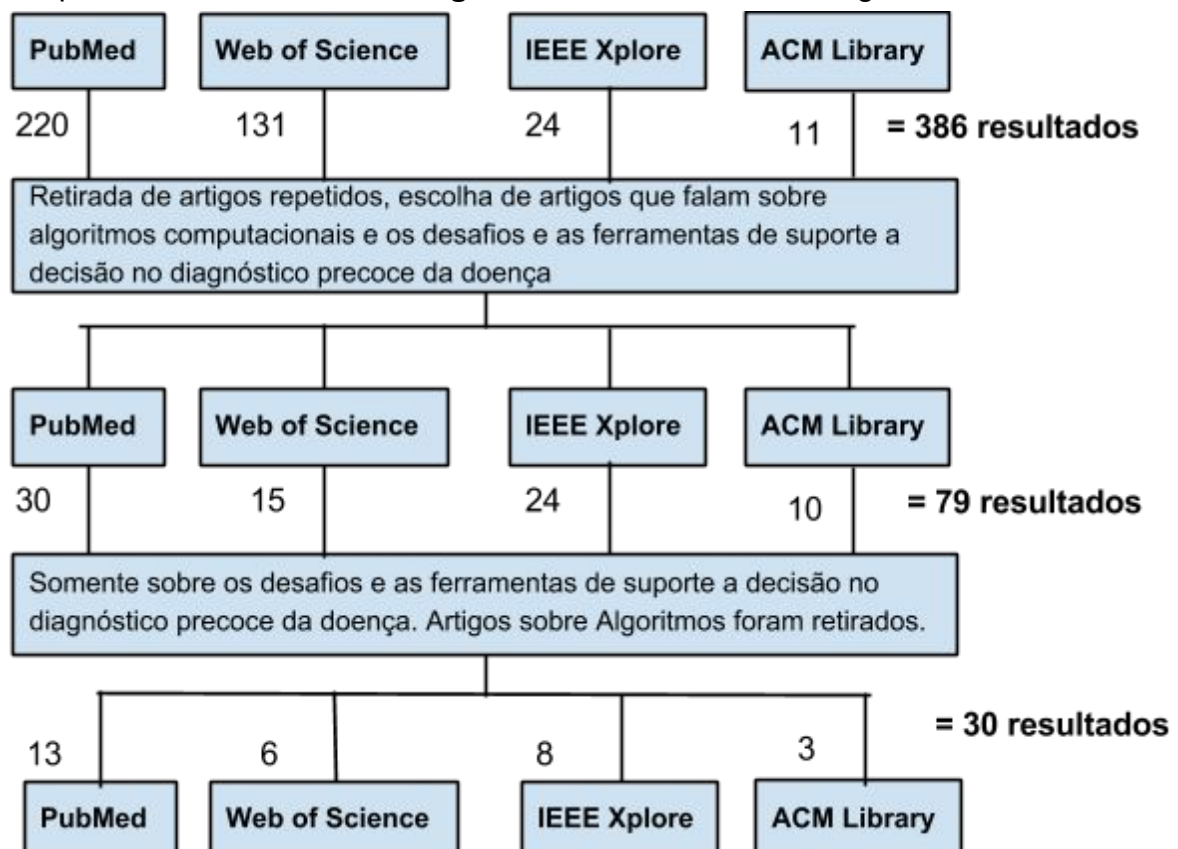
**Figura 2: Busca na base de dados do PubMed e do Web of Science**



**Figura 3: Busca nas bases digitais da ACM e IEEE**

Em linhas gerais, foram separados ao todo, para posterior leitura, 79 artigos, dos quais 30 foram escolhidos para uma leitura prioritária enquanto os outros 49 foram guardados para uma leitura posterior.

O critério para a seleção desses 30 primeiros artigos foi o fato de abordarem sobre as ferramentas de apoio a decisão e sobre os desafios na área do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, bem como os desafios na adoção de ferramentas de apoio a decisão na área. A **figura 4** abaixo mostra o fluxograma final da busca:



**Figura 4: Resultado final da busca**

Os 30 primeiros artigos já foram lidos e ajudaram a “fechar” melhor o tema da pergunta bem como afunilar para um grupo menor de algoritmos a serem escolhidos para posterior implementação.

Dentre os artigos destaca-se [Sperling et al, 2013] por trazer vários insights sobre os desafios no pré-diagnóstico da doença, como a questão dos biomarkers serem considerados no diagnóstico.

[Schiff, 2008] traz um debate sobre a importância do feedback por parte dos especialistas no intuito de diminuir o erro de diagnóstico, assunto importante e que ajudou a pensar em soluções dentro da perspectiva deste estudo.

[Fargo, 2014] fala sobre o plano nacional de do governo norte americano contra o Alzheimer, e me ajudou a encontrar outras ótimas referências de artigos e mostrou os passos que foram, que estão sendo e que serão tomados pelos EUA em relação a doença.

Outro artigo interessante é o apresentado por [Yang, 2009] no qual é mostrado uma pesquisa sobre testes cognitivos e de imagem combinados para o diagnóstico precoce da doença bem como o futuro da área.

### 3) Avaliando a qualidade da literatura

No **anexo 2** foi utilizado o modelo CASP de avaliação e entre os modelos existentes foi escolhido o modelo “Prediction Rules” por se encaixar melhor com a temática desta pesquisa. O estudo submetido na avaliação foi um dos trabalhos relacionados ao tema desta pesquisa, desenvolvido pela UFF, cujo o tema é: “A Bayesian network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment” [Seixas, 2011]

### 4) Resumo das evidências

O resumo foi feito em cima de 5 artigos (até o momento), na tabela foram colocados os algoritmos usados nos artigos e seus respectivos tipos de testes:

**Artigo 1:** MOBI-COG: A Mobile Application for Instant Screening of Dementia Using the Mini-Cog Test

**Artigo 2:** A Bayesian network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

**Artigo 3:** Classification of Alzheimer Diagnosis from ADNI Plasma Biomarker Data

**Artigo 4:** EARLY ALZHEIMER'S DISEASE DIAGNOSIS USING PARTIAL LEAST SQUARES AND RANDOM FORESTS

**Artigo 5:** Multimodal EEG, MRI and PET Data Fusion for Alzheimer's Disease Diagnosis



	MiniCog Test	MMSE Test	Fatores de risco	BioMarkers	Scan cerebral
Redes Neurais					
Redes Bayesianas		Artigo 2	Artigo 2		
k-NN	Artigo 1				
Linear SVM				Artigo 3	
Naive Bayes				Artigo 3	
Regressão logística				Artigo 3	
Perceptron				Artigo 3	
Multilayer Perceptron		Artigo 5		Artigo 5	Artigo 5
Árvore de decisão				Artigo 3	
PCA				Artigo 3	
partial least square					Artigo 4
Random Forests					Artigo 4

### Resumo das Evidências: Tabela Comparativa entre os artigos estudados

## 5) Interpretando os resultados

**Artigo 1:** Acurácia = 99%; Precision = 97%; Recall = 97%

**Artigo 2:** AUC = 0.82; F1 score = 0.86; MSE = 0.23; MXE = 0.23

**Artigo 3:** Acurácia = 0.86; Sensibilidade = 0.87; Especificidade = 0.78; AUC = 0.89

**Artigo 4:** Acurácia = 96.9%; Sensibilidade = 100%; Especificidade = 92.7%

**Artigo 5:** Acurácia = 82.94%

## Conclusões

A conclusão tirada deste trabalho é a melhor possível, no início da busca a pergunta de pesquisa tudo o que se tinha era apenas um desejo de contribuir ao diagnóstico precoce da doença usando técnicas de mineração de dados, porém, com uma busca na literatura realizada e avaliada de maneira mais profunda, foi possível conhecer outros trabalhos relacionados, inúmeras técnicas empregadas e identificar algumas lacunas ainda não preenchidas ou pouco exploradas. Com isso,

foi possível “fechar” melhor o tema de pesquisa e um material rico para estudo foi formado.

Como trabalho futuro, pretende-se seguir aprofundando na pesquisa com o objetivo de afunilar mais ainda a pergunta final e poder contribuir, quem sabe, com alguma solução computacional ainda inexplorada na área da doença de Alzheimer aqui no Brasil e porque não no mundo.

## Referências Bibliográficas

Khan, Khalid, et al. *Systematic reviews to support evidence-based medicine*. CRC Press, 2011.

Menezes Jr, Júlio, and Cristine Gusmão. "InteliMED—Proposta de Sistema de Apoio ao Diagnóstico Médico para Dispositivos Móveis." *iSys-Revista Brasileira de Sistemas de Informação* 6 (2014): 44-61.

Seixas, Flavio Luiz, Aura Conci, and Debora Christina Muchaluat Saade. "Sistema de Apoio à Decisão aplicado ao Diagnóstico de Demência, Doença de Alzheimer e Transtorno Cognitivo Leve." *Jornal Brasileiro de TeleSaúde* 2.4 (2013): 143-144.

Fayyad, Usama, Gregory Piatetsky-Shapiro, and Padhraic Smyth. "From data mining to knowledge discovery in databases." *AI magazine* 17.3 (1996): 37.

Hall, Mark, et al. "The WEKA data mining software: an update." *ACM SIGKDD explorations newsletter* 11.1 (2009): 10-18.

Dal Bello-Haas, V. P. M., et al. "Rural and remote dementia care challenges and needs: perspectives of formal and informal care providers residing in Saskatchewan, Canada." *Rural and remote health* 14.2747 (2014): 2003-2004.

Nirjon, Shahriar, et al. "MOBI-COG: A Mobile Application for Instant Screening of Dementia Using the Mini-Cog Test." *Proceedings of the Wireless Health 2014 on National Institutes of Health*. ACM, 2014.

Nitrini, Ricardo. "Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil." *Rev Psiquiatr Clín* 26.5 (1999): 1-10.

Teixeira, Jane Blanco, et al. "Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009 Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009 Enfermedad de Alzheimer: estudio de la." *Cad. Saúde Pública* 31.4 (2015): 1-12.

Alzheimer's, Association. "2015 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 11.3 (2015): 332.

Sun, Lingfen, et al. "Bioprofiling over grid for early detection of dementia." *Proceedings of the 1st international conference on Scalable information systems*. ACM, 2006.

Carrillo, Maria C., Eric Dishman, and Tim Plowman. "Everyday technologies for Alzheimer's disease care: Research findings, directions, and challenges." *Alzheimer's & Dementia* 5.6 (2009): 479-488.

Sperling, Reisa A., Jason Karlawish, and Keith A. Johnson. "Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead." *Nature Reviews Neurology* 9.1 (2013): 54-58.

Schiff, Gordon D. "Minimizing diagnostic error: the importance of follow-up and feedback." *The American journal of medicine* 121.5 (2008): S38-S42.

Fargo, Keith N., et al. "2014 Report on the Milestones for the US National Plan to Address Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 10.5 (2014): S430-S452.

Yang, Jiajia, Yong Shen, and Jinglong Wu. "Early diagnosis of Alzheimer's disease with cognitive neuropsychological tests." *Complex Medical Engineering, 2009. CME. ICME International Conference on*. IEEE, 2009.

# ANEXO 1 - RELATÓRIO DE BUSCAS NA LITERATURA

## Relatório da busca nas bases de dados do PubMed

*Legendas: verde = busca por artigos, dentro dos resultados, realizada;  
vermelho = busca por artigos, dentro dos resultados, ainda não realizada.*

### Primeira busca:

"alzheimer disease"[MeSH Terms] OR alzheimer[Text Word]

Foram apresentados outros 32 termos que podem ser usados como:

- Alzheimer Sclerosis
- Alzheimer Type Senile Dementia
- Alzheimer Dementia (AD)

entre outros.

Para a busca foi escolhido "Alzheimer Disease", a busca se deu em todas as bases:

"alzheimer disease"[MeSH Terms] OR alzheimer[Text Word]

Resultados encontrados em 30 bases diferentes, entre eles:

- 78742 resultados somente no PubMed

"Alzheimer Disease/classification"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/diagnosis"[Mesh]

- NLM Catalog 144 resultados
- PubMed 28839 resultados
- PubMed Central 4928 resultados

"Alzheimer Disease/classification"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/diagnosis"[Mesh]  
AND "Decision Support Techniques"[Mesh]

- PubMed 206 resultados
- PubMed Central 54 resultados

### Segunda Busca:

"Early Diagnosis"[Mesh] AND "Alzheimer Disease"[Mesh]

Resultados encontrados em 10 bases diferentes, dentre eles:

- Books 55 resultados
- PubMed 518 resultados
- PubMed Central 98 resultados

"Early Diagnosis"[Mesh] AND "Alzheimer Disease"[Mesh] AND "Decision Support"[All Fields]

- PubMed 3 resultados
- PubMed Central 1 resultado

### Terceira Busca:

mild[All Fields] AND ("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields]) AND impairment[All Fields]

- 6733 resultados somente no PubMed

mild[All Fields] AND ("cognition"[MeSH Terms] OR "cognition"[All Fields] OR "cognitive"[All Fields] ) AND impairment[All Fields] AND "Decision Support Techniques"[Mesh]

- PubMed 153 resultados
- PubMed Central 248 resultados
- PubMed Health 12 resultados
- NLM Catalog 1 resultado

### Quarta Busca:

"preclinical"[Text Word] AND "alzheimer disease"[Mesh]:

- PubMed 1796 resultados
- PubMed Central 6988 resultados

"preclinical"[Text Word] AND "alzheimer disease"[Mesh] AND "Decision Support Techniques"[Mesh]

- PubMed 2 resultados
- PubMed Central 16 resultados

### Quinta Busca:

"challenges"[All Fields] AND "alzheimer disease"[Mesh]:

- PubMed 620 resultados

"Early Diagnosis"[Mesh] AND "challenges"[All Fields] AND "alzheimer disease"[Mesh]:

- 11 resultados

## **Relatório da busca nas bases de dados da ACM Digital Library**

### **Primeira busca:**

"Alzheimer Disease"

- 111 resultados

"Early Diagnosis" and "Alzheimer Disease"

- 11 resultados

## **Relatório da busca nas bases de dados da IEEE Xplore Digital Library**

### **Primeira busca:**

"Early Diagnosis" and "Alzheimer Disease"

- 1335 resultados

"challenges" and "Early Diagnosis" AND "Alzheimer"

- 10 results

"decision support" and "Early Diagnosis" AND "Alzheimer"

- 11 results

## **Relatório da busca nas bases de dados do Web of Science**

### **Primeira busca:**

"Early Diagnosis" and "Alzheimer"

- 200 resultados

## ANEXO 2 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ESTUDO

### Disciplina ATS: CASP Prediction Rules

OBS: A avaliação foi feita com um trabalho desenvolvido na UFF, cujo o tema é:  
*“A Bayesian network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment”*

#### **SECTION A (Are the results of the study valid?):**

**1) Is the CPR clearly defined?**

Sim. A população está bem definida, assim como as variáveis a serem consideradas. O resultado também parece relevante.

**2) The population from which the rule was derived included an appropriate spectrum of patients?**

Sim. Parece que a população é representativa, apesar de ser uma população específica de um instituto.

**3) Was the rule validated in a different group of patients?**

Não sei dizer. Pois parece que dados de outras instituições vai ser usado porém não é mencionado que outros diferentes grupos de pacientes foram submetidos na validação do método.

**4) Were the predictor variables and the outcome evaluated in a blinded fashion?**

Não. As pessoas que avaliaram sabiam as variáveis que estavam sendo consideradas no modelo.

**5) Were the predictor variables and the outcome evaluates in the whole sample selected initially?**

Não.

**6) Are the statistical methods used to construct and validate the rule clearly described?**

Sim. A teoria usada foi rede bayesiana e as regras de associação montadas através de um especialista da área do estudo.

#### **SECTION B (What are the results?):**

**7) Can the performance of the rule be calculated?**

Sim. Foi medido a acurácia, usando o MSE.

- 8) How precise was the estimate of the treatment effect? Did they try to refine the rule with other variables to see whether the precision could be improved or the rule simplified?**

Boa acurácia porém o modelo não foi confrontado pois levou-se em consideração que o modelo, as variáveis e as suas hierarquias foram obtidas através da avaliação dos especialistas clínicos.

**SECTION C (Will the results help locally?):**

- 9) Would the prediction rule be reliable and the results interpretable if used for your patient?**

Não sei dizer. (Os resultados foram bons em casos controlados mas ainda não foi aplicado em cenário maior e real)

- 10) Is the rule acceptable in your case?**

Sim. O modelo estatístico parece fácil de ser avaliado por um especialista.

- 11) Would the results of the rule modify your decision about the management of the patient or the information you can give to him/her?**

Não sei dizer. Pois a intenção final é conseguir criar um sistema de apoio a decisão pra ser usado nas clínicas, o que parece ser muito útil, porém não dá pra dizer como será a aceitação.