



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS  
CÂMPUS UNIVERSITÁRIO DE PALMAS  
CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO**

**RAPHAEL SALES DE SOUZA**

**AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO  
LEVE POR MEIO DE ANÁLISE DE IMAGENS**

**PALMAS (TO)**

**2025**

**Raphael Sales de Souza**

**Auxílio ao Diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve por meio de  
Análise de Imagens**

Trabalho de Conclusão de Curso I apresentado  
à Universidade Federal do Tocantins para  
obtenção do título de Bacharel em Ciência da  
Computação.

Orientador: Dra. Glenda Michele Botelho

PALMAS (TO)

2025

**Raphael Sales de Souza**

**Auxílio ao Diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve por meio de  
Análise de Imagens**

Trabalho de Conclusão de Curso I apresentado à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas, Curso de Ciência da Computação foi avaliado para a obtenção do título de Bacharel e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: 0 / 0 / 2025

Banca Examinadora:

---

Profª. Dra. Glenda Michele Botelho

---

Prof. Dr. Alexandre Tadeu Rossini

---

Prof. Dr. Ary Henrique Moraes de Oliveira

“Enquanto o espaço durar e  
enquanto os seres sencientes  
permanecerem, que eu também  
possa permanecer para ajudar a  
dissipar a miséria do mundo.”

*Shantideva, Bodhicharyavatara,*

*Cap. 10, v. 55*

## AGRADECIMENTOS

Compreendo o privilégio que foi trilhar todos os anos da minha graduação, ciente de que muitos filhos desta mesma pátria não tiveram a mesma oportunidade. Essa caminhada só foi possível graças ao passado rijo e à dedicação incansável dos meus pais.

A eles, minha mais profunda e eterna gratidão — por cada oportunidade que me foi concedida, por cada gesto de apoio silencioso ou declarado, e, sobretudo, por acreditarem nos meus sonhos mais altos. Agradeço sinceramente aos meus amigos — tanto os de longa data quanto aqueles que tive o privilégio de conhecer ao longo da minha trajetória universitária — pelo apoio, pelas conversas e pela companhia constante. Em especial, expresso minha profunda gratidão ao meu namorado, que esteve ao meu lado em todos os momentos, oferecendo apoio e se mostrando um companheiro extraordinário, tanto na vida quanto nos estudos.

## RESUMO

O envelhecimento populacional tem ocasionado um aumento significativo na prevalência de doenças neurodegenerativas, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais comum, representando aproximadamente 60% a 70% de todos os casos de demência no mundo. A DA é caracterizada por uma deterioração progressiva das funções cognitivas, impactando a memória, a linguagem e o comportamento. Neste cenário, o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), ou *Mild Cognitive Impairment* (MCI), surge como uma condição intermediária entre o envelhecimento normal e a demência, sendo considerado um importante estágio de transição e uma janela crítica para intervenção precoce.

Diante disso, este trabalho tem como objetivo principal desenvolver uma abordagem computacional para o diagnóstico do CCL, utilizando algoritmos de aprendizado de máquina aplicados a imagens de ressonância magnética estrutural (sMRI). Os dados utilizados foram obtidos do banco público OASIS e processados com o *software* FreeSurfer, que permite a extração automatizada de métricas morfológicas cerebrais como volume, espessura cortical e área de superfície. Tais métricas foram utilizadas como atributos de entrada em modelos de aprendizado de máquina para classificar indivíduos com CCL e controles saudáveis.

A metodologia proposta inclui etapas de pré-processamento das imagens, extração de características morfológicas, treinamento e validação cruzada de modelos supervisionados, como redes neurais e florestas aleatórias. Os resultados obtidos indicam que medidas morfológicas específicas, especialmente em regiões como o hipocampo e o córtex entorrinal, contribuem significativamente para a acurácia da classificação.

Diante da escassez de métodos clínicos objetivos e da heterogeneidade do CCL, esta pesquisa reforça o potencial das ferramentas de neuroinformática para aprimorar a triagem e o diagnóstico precoce de condições neurodegenerativas, promovendo avanços na medicina de precisão e no suporte à tomada de decisão clínica.

**Palavra-chave:** Análise de Imagens. Aprendizado de Máquina. Ressonância Magnética. Diagnóstico Precoce. Comprometimento Cognitivo Leve.

## ABSTRACT

The aging population has led to a significant increase in the prevalence of neurodegenerative diseases, with Alzheimer's Disease (AD) being the most common, accounting for approximately 60% to 70% of all dementia cases worldwide. AD is characterized by a progressive deterioration of cognitive functions, affecting memory, language, and behavior. In this context, Mild Cognitive Impairment (MCI) emerges as an intermediate condition between normal aging and dementia, considered an important transitional stage and a critical window for early intervention.

This study aims to develop a computational approach for diagnosing MCI using machine learning algorithms applied to structural magnetic resonance imaging (sMRI). The data used were obtained from the public OASIS database and processed with FreeSurfer software, which enables the automated extraction of brain morphological metrics such as volume, cortical thickness, and surface area. These metrics were used as input features in machine learning models to classify individuals with MCI and healthy controls.

The proposed methodology includes preprocessing steps for the images, extraction of morphological features, and training and cross-validation of supervised models such as neural networks and random forests. The results indicate that specific morphological measures, especially in regions such as the hippocampus and entorhinal cortex, significantly contribute to classification accuracy.

Given the lack of objective clinical methods and the heterogeneity of MCI, this research reinforces the potential of neuroinformatics tools to enhance the screening and early diagnosis of neurodegenerative conditions, promoting advances in precision medicine and supporting clinical decision-making.

**Keywords:** Mild Cognitive Impairment. Magnetic Resonance Imaging. Machine Learning. FreeSurfer. Early Diagnosis.

## LISTA DE SIGLAS

ADI Alzheimer's Disease International

AI Artificial Intelligence

APOE Apolipoproteína E

ASL Arterial Spin Labeling

AT(N) Modelo de biomarcadores: Amiloide (A), Tau (T), Neurodegeneração (N)

BOLD Blood Oxygenation Level Dependent

CCL Comprometimento Cognitivo Leve

CDR Clinical Dementia Rating

CNN Convolutional Neural Network

CNN 3D Rede Neural Convolucional Tridimensional

DA Doença de Alzheimer

DL Deep Learning

DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

DTI Diffusion Tensor Imaging

fMRI Functional Magnetic Resonance Imaging

FSL FMRI Software Library

GPU Graphics Processing Unit

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LCR Líquido Cefalorraquidiano

MCI Mild Cognitive Impairment



ML Machine Learning

MRI Magnetic Resonance Imaging

MTA Medial Temporal Atrophy

OASIS Open Access Series of Imaging Studies

PET Positron Emission Tomography

RM Ressonância Magnética

sMRI Structural Magnetic Resonance Imaging

SPM Statistical Parametric Mapping

SUVR Standardized Uptake Value Ratio

SVM Support Vector Machine

VBM Voxel-Based Morphometry

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Retrato de Alois Alzheimer. . . . .	18
Figura 2 – Auguste Deter, primeira paciente documentada. . . . .	19
Figura 3 – Exemplo de segmentação automática de núcleos cerebrais utilizando o FreeSurfer em imagem de ressonância magnética. Imagem adaptada de: Rossi (2017). . . . .	27
Figura 4 – Análise 3D-SSP de PET-FDG no software Cortex ID mostra hipometabolismo no cíngulo posterior em paciente com CCL amnésico e PET amiloide positivo (A+N+), sugerindo neurodegeneração inicial. Imagem adaptada de: aprahamian2024, p. 134. . . . .	28
Figura 5 – Exemplo de arquitetura de uma Rede Neural Convolucional (CNN). Imagem retirada de: Sakurai (2020). . . . .	41
Figura 6 – Exemplo de normalização espacial de uma imagem PET. Imagem retirada de: Shan et al. (2010). . . . .	46
Figura 7 – Pipeline de processamento do FreeSurfer. Imagem retirada de: Gao et al. (2020). . . . .	47
Figura 8 – Imagem de ressonância magnética estrutural T1 da base OASIS-1. . . . .	55
Figura 9 – Fluxograma do pipeline metodológico para análise de imagens e modelagem preditiva. . . . .	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Taxa de conclusão do ensino por volta de 2019 (%) . . . . .	4
Tabela 2 – Comparação entre estudos sobre diagnóstico de CCL com ML e neuroimagem. . . . .	15
Tabela 3 – Comparação dos estudos quanto às métricas de desempenho e tipos de atributos utilizados . . . . .	16
Tabela 4 – Detalhes da arquitetura da Rede Neural Convolucional 3D implementada. . . . .	44
Tabela 5 – Cronograma de Atividades Proposto para TCC I e TCC II – Ano 2025	59

## SUMÁRIO

<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>0</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>2</b>
1.1 Delimitação do Problema	3
1.1.1 Hipóteses	4
1.1.2 Justificativa	4
1.2 Objetivos	6
1.2.1 Objetivo Geral	6
1.2.2 Objetivos Específicos	6
1.3 Organização do Trabalho	6
<b>2 ESTADO DA ARTE</b>	<b>8</b>
2.1 Diagnóstico Precoce de Alzheimer e MCI com Aprendizado de Máquina e Imagens de RM (Givian et al., 2025)	8
2.2 Revisão Sistemática de Algoritmos de Aprendizado de Máquina com Neuroimagem (Grueso & Viejo-Sobera, 2021)	9
2.3 Diagnóstico de CCL com Redes Neurais Convolucionais em Regiões Cerebrais Específicas (Islam et al., 2023)	10
2.4 Diagnóstico Precoce de CCL com Análise Local de Regiões Cerebrais (Pilot Study, 2021)	10
2.5 Diagnóstico Automatizado com DWT e Aprendizado de Máquina (Sivarajini & Sujatha, 2020)	11
2.6 Revisão Sistemática sobre Predição da Conversão de CCL para Alzheimer (Grueso & Viejo-Sobera, 2021)	12
2.7 Fusão Multimodal com Aprendizado Profundo: Modelo DMFNet (Zhang et al., 2019)	14

<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Aspectos Históricos e Neuropatológicos da Doença de Alzheimer</b>	<b>17</b>
<b>3.2</b>	<b>Relevância Epidemiológica e Impacto Global . . . . .</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Demência . . . . .</b>	<b>22</b>
3.3.1	Fatores Não Modificáveis . . . . .	22
3.3.2	Fatores Modificáveis . . . . .	23
<b>3.4</b>	<b>Comprometimento Cognitivo Leve (CCL): Uma Fase Pré-Clínica</b>	<b>24</b>
<b>3.5</b>	<b>Técnicas de Neuroimagem e Biomarcadores . . . . .</b>	<b>26</b>
3.5.1	Ressonância Magnética Estrutural (MRI) . . . . .	26
3.5.2	Técnicas Funcionais e Avançadas de RM . . . . .	27
3.5.3	Integração Multimodal e Perspectivas Futuras . . . . .	29
<b>3.6</b>	<b>Ressonância Magnética Estrutural na Avaliação do CCL . . . . .</b>	<b>29</b>
3.6.1	Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) . . . . .	30
<b>3.7</b>	<b>Importância da Detecção Precoce . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>3.8</b>	<b>Abordagem Computacional para o Diagnóstico do CCL . . . . .</b>	<b>32</b>
3.8.1	Processamento de Imagens aplicado à Ressonância Magnética . . . . .	33
3.8.1.1	Segmentação . . . . .	33
3.8.1.2	Extração de Características da Superfície . . . . .	34
3.8.1.3	Normalização de Intensidade . . . . .	35
3.8.1.4	Classificação por Atlas . . . . .	36
3.8.1.5	Progresso do Pipeline de Processamento com FreeSurfer . . . . .	37
3.8.2	Panorama Histórico da Inteligência Artificial . . . . .	37
3.8.3	Modelos de Aprendizado de Máquina Aplicados a Dados Morfológicos .	38
3.8.4	Redes Neurais Convolucionais (CNN) e sua aplicação em Imagens Médicas	40
3.8.5	Arquitetura e Justificativa da CNN 3D . . . . .	42
3.8.5.1	Estrutura da Rede . . . . .	42
3.8.5.2	Estratégia de Treinamento . . . . .	45

3.8.6	Pré-processamento de Dados e Normalização . . . . .	45
3.8.7	Extração de Atributos Morfológicos com FreeSurfer . . . . .	47
3.8.8	Estratégia Experimental e Pipeline de Modelagem . . . . .	49
3.8.8.1	Preparação e Particionamento do Dataset . . . . .	49
3.8.8.2	Seleção de Atributos (Feature Selection) . . . . .	49
3.8.8.3	Treinamento e Otimização de Hiperparâmetros . . . . .	49
3.8.8.4	Avaliação Final e Interpretação dos Resultados . . . . .	50
3.8.9	Validação e Avaliação dos Modelos . . . . .	50
<b>3.9</b>	<b>Considerações . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA . . . . .</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Métodos . . . . .</b>	<b>53</b>
	Classificação da Pesquisa . . . . .	53
4.1.1	Fonte de Dados Utilizada . . . . .	54
4.1.2	Ferramentas e Processamento das Imagens . . . . .	55
<b>4.2</b>	<b>Fluxo de Processamento das Imagens . . . . .</b>	<b>56</b>
4.2.0.1	Configuração Experimental . . . . .	58
<b>4.3</b>	<b>Cronograma de Atividades . . . . .</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>60</b>

## GLOSSÁRIO

**ADI** Alzheimer’s Disease International — Organização internacional dedicada à Doença de Alzheimer

**AI** Artificial Intelligence — Inteligência Artificial

**APOE** Apolipoprotein E — Gene associado ao risco de Alzheimer

**ASL** Arterial Spin Labeling — Técnica de RM para perfusão cerebral

**AUC** Area Under the Curve — Área sob a curva ROC

**BOLD** Blood Oxygenation Level Dependent — Técnica funcional de RM baseada em oxigenação

**CDR** Clinical Dementia Rating — Score Clínico de Demência

**CNN** Convolutional Neural Network — Rede Neural Convolucional

**DL** Deep Learning — Aprendizado Profundo

**DSM-5** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition — Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

**DTI** Diffusion Tensor Imaging — Imagem por Tensor de Difusão

**FSL** FMRIB Software Library — Conjunto de ferramentas para análise de neuroimagem

**FreeSurfer** — Software para segmentação e análise morfológica de imagens de neuroimagem estrutural

**fMRI** Functional Magnetic Resonance Imaging — Ressonância Magnética Funcional

**GPU** Graphics Processing Unit — Unidade de Processamento Gráfico

**MCI** Mild Cognitive Impairment — Comprometimento Cognitivo Leve

**ML** Machine Learning — Aprendizado de Máquina

**MRI** Magnetic Resonance Imaging — Ressonância Magnética

**MNI** Montreal Neurological Institute — Instituto Neurológico de Montreal, usado como referência espacial padrão

**OASIS** Open Access Series of Imaging Studies — Conjunto Aberto de Estudos de Imagens

**PET** Positron Emission Tomography — Tomografia por Emissão de Pósitrons

**ROI** Region of Interest — Região de Interesse

**SPM** Statistical Parametric Mapping — Mapeamento Estatístico Paramétrico

**SUVR** Standardized Uptake Value Ratio — Razão de captação padronizada em PET

**sMRI** Structural Magnetic Resonance Imaging — Ressonância Magnética Estrutural

**SVM** Support Vector Machine — Máquina de Vetores de Suporte

**VBM** Voxel-Based Morphometry — Morfometria Baseada em Voxel



## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional tem ocasionado um aumento significativo na prevalência de doenças neurodegenerativas, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais comum, representando aproximadamente 60% a 70% de todos os casos de demência no mundo (World Health Organization, 2023). A DA é caracterizada por uma deterioração progressiva das funções cognitivas, impactando a memória, a linguagem e o comportamento. Neste cenário, o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), ou *Mild Cognitive Impairment* (MCI), surge como uma condição intermediária entre o envelhecimento normal e a demência, sendo considerado um importante estágio de transição e uma janela crítica para intervenção precoce (RALLABANDI; TULPUL; GATTU, 2020).

A detecção precoce do CCL, sobretudo daqueles casos com maior propensão à conversão para DA, é um desafio clínico significativo. Métodos tradicionais de diagnóstico baseados em avaliações neuropsicológicas podem ser subjetivos e apresentam limitações em termos de sensibilidade. Assim, o uso de biomarcadores estruturais obtidos por exames de neuroimagem, como a ressonância magnética estrutural (sMRI), tem-se tornado uma alternativa promissora na avaliação de alterações cerebrais associadas à progressão da DA (FILIPOVYCH; DAVATZIKOS, 2011).

Nesse contexto, bases de dados públicas como a OASIS (*Open Access Series of Imaging Studies*) vêm desempenhando um papel fundamental ao disponibilizar conjuntos de imagens cerebrais de indivíduos saudáveis, com CCL e com DA, viabilizando pesquisas comparativas e o treinamento de modelos computacionais com grande volume de dados. Paralelamente, ferramentas como o FreeSurfer têm sido amplamente utilizadas na segmentação e extração automática de medidas morfológicas do cérebro, como volume cortical, espessura e área de superfície, essenciais para estudos de diagnóstico (ZHANG; SHI, 2020).

Nos últimos anos, técnicas de inteligência artificial, especialmente aquelas baseadas em aprendizado de máquina e aprendizado profundo, têm sido amplamente investigadas na área de diagnóstico por imagem, com resultados promissores na classificação automatizada entre indivíduos saudáveis, pacientes com MCI e com DA (ZAMANI; SADR; JAVADI, 2022; VLONTZOU et al., 2025).

Diante disso, o presente trabalho apresenta uma abordagem computacional para o diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Leve utilizando algoritmos de aprendizado de máquina aplicados a imagens estruturais de ressonância magnética, com dados obtidos do banco público OASIS e pré-processados com a ferramenta FreeSurfer. Dentro deste contexto, este trabalho procura fazer uma contribuição na área de neuroinformática, ao propor a integração de métodos computacionais, dados públicos e ferramentas de análise

morfológica para a estratificação automatizada de CCL com base em imagens cerebrais.

## 1.1 Delimitação do Problema

O comprometimento cognitivo leve representa uma condição intermediária entre o envelhecimento saudável e a demência, especialmente a Doença de Alzheimer. Embora já existam diversos estudos que buscam caracterizar biomarcadores para esse estágio, o diagnóstico clínico ainda é desafiador, principalmente devido à sobreposição de sintomas com o envelhecimento normal e à subjetividade dos métodos tradicionais.

A neuroimagem estrutural, especialmente a ressonância magnética ponderada em T1, tem-se mostrado promissora na detecção precoce de alterações cerebrais associadas ao CCL. No entanto, a complexidade dos dados, a dificuldade de análise manual e a necessidade de especialistas tornam o processo de diagnóstico lento e suscetível a erros (FILIPOVYCH; DAVATZIKOS, 2011).

Com o avanço da ciência de dados e das técnicas de inteligência artificial, surge a oportunidade de automatizar essa análise, utilizando algoritmos de aprendizado de máquina e ferramentas como o FreeSurfer para extração precisa de características morfológicas cerebrais. Apesar das contribuições já existentes (ZAMANI; SADR; JAVADI, 2022; BEHESHTI; DEMIREL; MATSUDA, 2017), ainda não há um consenso sobre os melhores conjuntos de variáveis ou abordagens para distinguir com precisão os diferentes estágios da cognição prejudicada.

A literatura neurológica indica que o diagnóstico precoce do CCL é muitas vezes dificultado pela ausência de marcadores clínicos específicos e pela grande sobreposição de sintomas com o envelhecimento normal (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024). Segundo Rowland e Pedley (2017), alterações funcionais iniciais do hipocampo e do córtex entorri-  
nal são comuns mesmo antes da manifestação de sintomas mais evidentes, o que justifica o investimento em técnicas de análise de imagens capazes de identificar essas alterações estruturais mínimas.

Além disso, estudos epidemiológicos apontam que a prevalência de CCL é elevada entre idosos latino-americanos, em parte devido à menor escolaridade média, fator que influencia a reserva cognitiva (GREENBERG, 2022). A Tabela 1 apresenta a taxa bruta de conclusão dos ensinos secundário e terciário por região, com destaque para a América Latina e Caribe (ALC). Na ALC, a taxa de conclusão do ensino superior é de apenas 25,1%, cerca de 15 p.p. abaixo da média da OCDE. Os dados foram obtidos do relatório Arias et al. (2023) e validados com a base estatística da UNESCO Statistics (2025). Além disso, no Brasil, a escassez de centros especializados em neurologia e a falta de profissionais treinados na detecção precoce da DA ampliam a necessidade de ferramentas automatizadas que contribuam com a triagem inicial de indivíduos com suspeita de CCL.

**Tabela 1 – Taxa de conclusão do ensino por volta de 2019 (%)**

<b>Região</b>	<b>Ensino Secundário</b>	<b>Ensino Terciário</b>
América Latina e Caribe	65,0%	25,1%
OCDE	80,0%	40,0%

Por essas razões, este trabalho busca explorar uma abordagem baseada em aprendizado de máquina para identificar padrões morfológicos em imagens de ressonância magnética, a fim de contribuir com a prática clínica e com o avanço da neuroinformática diagnóstica.

### 1.1.1 Hipóteses

Este estudo parte da hipótese de que informações morfológicas extraídas de imagens de ressonância magnética T1 ponderadas, processadas com o FreeSurfer, podem ser usadas por algoritmos de aprendizado de máquina para auxiliar de forma eficaz e precoce no diagnóstico do comprometimento cognitivo leve (CCL).

Espera-se que métricas como volume do hipocampo, espessura cortical e área de superfície aumentem a acurácia de modelos preditivos, como redes neurais e florestas aleatórias, superando métodos clínicos tradicionais (ZHANG; SHI, 2020; VLONTZOU et al., 2025). Também se considera que alterações sutis em regiões como o córtex entorrinal e o giro parahipocampal podem ser detectadas antes do declínio funcional significativo com o uso de segmentação automática (GREENBERG, 2022).

Presume-se, ainda, que a combinação de múltiplos preditores morfológicos e algoritmos de classificação supervisionada possa oferecer uma abordagem mais robusta e reprodutível para a identificação do CCL, reduzindo a subjetividade de avaliações clínicas (ROWLAND; PEDLEY, 2017). Como hipótese secundária, espera-se que a análise automatizada de grandes bancos de dados públicos possa contribuir significativamente para a triagem populacional precoce.

### 1.1.2 Justificativa

O diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo leve (CCL) é um dos maiores desafios da neurociência clínica contemporânea (CHEN et al., 2022; KANG et al., 2020). A literatura destaca que intervenções terapêuticas são significativamente mais eficazes quando aplicadas nas fases iniciais do processo neurodegenerativo, antes que danos estruturais extensos e declínios funcionais irreversíveis se instalem (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024; ROWLAND; PEDLEY, 2017). Assim, a identificação confiável do CCL representa uma oportunidade crítica para alterar o curso clínico da Doença de Alzheimer (DA) e de outras formas de demência.

Neste contexto, torna-se essencial o desenvolvimento de metodologias que otimizem a detecção precoce. A ressonância magnética estrutural ponderada em T1 é reconhecida como uma ferramenta robusta para visualizar alterações anatômicas sutis em regiões cerebrais associadas à memória e cognição, como o hipocampo e o córtex entorrinal (ZHANG; SHI, 2020; BEHESHTI; DEMIREL; MATSUDA, 2017). A aplicação de ferramentas automatizadas como o FreeSurfer permite a segmentação padronizada de estruturas cerebrais, garantindo a extração reprodutível de medidas morfológicas relevantes, como volume, espessura cortical e área de superfície. Estes biomarcadores são fundamentais para a estratificação de indivíduos em risco e têm sido validados em estudos populacionais de larga escala (GREENBERG, 2022).

A utilização de algoritmos de aprendizado de máquina agrega uma camada adicional de objetividade e escalabilidade ao processo de diagnóstico. Modelos preditivos, como redes neurais artificiais e florestas aleatórias, têm demonstrado desempenho promissor na classificação entre indivíduos saudáveis, pacientes com CCL e aqueles com DA (VLONTZOU et al., 2025; ZAMANI; SADR; JAVADI, 2022). Essas abordagens reduzem a dependência de avaliações clínicas subjetivas e possibilitam análises rápidas e precisas mesmo em ambientes com carência de especialistas treinados.

Ademais, padronizar a análise morfológica cerebral por meio de *softwares* específicos minimiza a variabilidade entre observadores e assegura maior uniformidade nos critérios diagnósticos, como enfatizado por Aprahamian e Brucki (2024). A integração de biomarcadores estruturais em pipelines automatizados favorece a reprodutibilidade científica e contribui para o avanço da medicina de precisão no contexto das doenças neurodegenerativas.

A seleção do banco de dados OASIS para esta pesquisa fundamenta-se em sua ampla utilização acadêmica e no acesso a imagens de ressonância magnética com alta qualidade, associadas a dados demográficos e clínicos bem documentados (BRAINS, 2023). A segmentação dessas imagens via FreeSurfer e a posterior análise morfométrica possibilitarão a identificação de padrões estruturais relevantes para a distinção entre CCL e envelhecimento saudável.

A proposta de treinar e validar modelos de aprendizado de máquina com dados derivados dessa análise objetiva alcançar acurácia, sensibilidade e especificidade adequadas, utilizando validação cruzada como método de avaliação interna. Posteriormente, os resultados obtidos serão comparados aos achados de estudos prévios da literatura, assegurando a contextualização e o rigor científico das conclusões.

Finalmente, ao abordar o CCL sob uma perspectiva computacional e biomarcadora, este trabalho pretende oferecer uma contribuição concreta para o rastreamento precoce de condições demenciais, com implicações importantes para a prática clínica, para o planejamento de políticas públicas de saúde e para o desenvolvimento de tecnologias assistivas na neurociência aplicada.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma abordagem computacional para auxiliar no diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo leve (CCL), utilizando dados morfológicos extraídos de imagens de ressonância magnética T1 ponderadas e processadas pelo FreeSurfer.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

Para atender ao objetivo geral, os seguintes objetivos específicos precisam ser alcançados:

1. Coletar e organizar um conjunto de dados do banco público OASIS com imagens de ressonância magnética T1 ponderadas de indivíduos com CCL e controle saudável;
2. Aplicar o pipeline completo do FreeSurfer para segmentação e extração de medidas morfológicas cerebrais;
3. Visualizar e validar os dados anatômicos extraídos utilizando o *software* FreeView;
4. Implementar e treinar modelos de aprendizado de máquina com base nos dados morfológicos para classificar indivíduos com CCL;
5. Avaliar a acurácia, sensibilidade e especificidade dos modelos preditivos utilizando validação cruzada;
6. Comparar os resultados obtidos com os encontrados na literatura.

## 1.3 Organização do Trabalho

A organização deste trabalho foi estruturada de modo a garantir uma progressão lógica e coerente entre os capítulos, refletindo a complexidade do tema abordado e a interdisciplinaridade envolvida na aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina ao diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). A definição clara de objetivos, a divisão de tarefas analíticas, o uso criterioso de ferramentas computacionais e o rigor metodológico foram elementos centrais para assegurar um desenvolvimento eficiente e reproduzível desta pesquisa. Baseado neste contexto, o trabalho foi organizado da seguinte forma.

O Capítulo **Introdução** apresenta a motivação do estudo, contextualizando o problema do CCL no cenário das doenças neurodegenerativas e destacando a importância de métodos computacionais no diagnóstico precoce. A seção ainda explicita a delimitação do problema, as hipóteses de pesquisa e os objetivos geral e específicos, os quais orientaram todas as etapas do trabalho.

O Capítulo **Estado da Arte** reúne e analisa criticamente estudos recentes que utilizaram algoritmos de aprendizado de máquina aplicados a dados de neuroimagem para diagnóstico de CCL e Alzheimer. A seção enfatiza as abordagens metodológicas, as bases de dados utilizadas, os tipos de atributos extraídos (como volume, espessura cortical e textura) e as métricas de avaliação (acurácia, sensibilidade, AUC, entre outras), estabelecendo uma base comparativa sólida para os procedimentos adotados neste trabalho.

O Capítulo **Referencial Teórico** aprofunda os conceitos clínicos, biológicos e computacionais relacionados ao CCL, incluindo aspectos neuropatológicos da Doença de Alzheimer, fatores de risco, técnicas de neuroimagem, biomarcadores estruturais e funcionais, bem como fundamentos de aprendizado de máquina e redes neurais convolucionais (CNNs). Esta seção oferece o suporte teórico necessário para a compreensão dos métodos empregados.

O Capítulo **Metodologia** descreve detalhadamente os métodos adotados para a execução do projeto, contemplando a seleção da base de dados (OASIS), as etapas de pré-processamento e segmentação com o FreeSurfer, a extração de atributos morfológicos, a aplicação dos modelos de aprendizado supervisionado e os critérios de validação e avaliação. Esta seção também delimita o escopo da pesquisa, suas ferramentas computacionais e o ambiente de execução.

Essa organização visa não apenas cumprir os objetivos da pesquisa de forma sistemática, mas também facilitar a compreensão dos leitores, promovendo a reprodutibilidade científica e a aplicabilidade clínica dos resultados obtidos.

## 2 ESTADO DA ARTE

O avanço das tecnologias de neuroimagem aliado às técnicas de aprendizado de máquina tem promovido grandes transformações no campo do diagnóstico precoce de distúrbios neurodegenerativos, como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer (DA). Diversos estudos têm explorado a combinação de algoritmos computacionais com dados estruturais obtidos por ressonância magnética (MRI), visando identificar padrões morfológicos e funcionais associados ao declínio cognitivo. Este capítulo apresenta uma revisão dos principais trabalhos científicos que se destacam na aplicação dessas abordagens, discutindo os métodos, resultados e contribuições relevantes para o desenvolvimento de sistemas de apoio ao diagnóstico clínico.

### 2.1 Diagnóstico Precoce de Alzheimer e MCI com Aprendizado de Máquina e Imagens de RM (Givian et al., 2025)

O estudo de (GIVIAN; CALBIMONTE, 2025) destaca a importância do diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (AD) e do Comprometimento Cognitivo Leve (MCI) utilizando imagens de ressonância magnética (MRI) associadas a algoritmos de aprendizado de máquina. Os autores empregaram cinco classificadores — *K-Nearest Neighbor* (KNN), *Support Vector Machine* (SVM), *Random Forest* (RF), *Decision Tree* (DT) e *Multi-Layer Perceptron* (MLP) — para discriminar entre diferentes grupos clínicos: cognitivamente normais (CN), AD, MCI precoce (EMCI) e MCI tardio (LMCI).

As características extraídas incluíram medidas da área do hipocampo (HC), ventrículo lateral (LV), substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal, além de estatísticas de textura (como entropia e homogeneidade), idade, peso e score cognitivo dos pacientes. A SVM apresentou as melhores acurácias médias, chegando a 95% em algumas comparações, com desempenhos máximos de até 100% para determinadas classificações, especialmente entre CN e AD.

Além das classificações, os autores calcularam correlações entre as características extraídas e as classes diagnósticas, evidenciando a importância das propriedades morfológicas e texturais do HC e LV na diferenciação entre os estágios da doença. O estudo também reforça a viabilidade do uso de imagens 2D-MRI associadas a algoritmos de ML, como uma alternativa acessível e eficaz em contextos clínicos onde imagens 3D podem não estar disponíveis.

**Conclusão:** Este trabalho mostra que abordagens baseadas em ML e em características extraídas de MRI 2D são promissoras para o diagnóstico precoce de AD e MCI, destacando o potencial de SVM e RF como ferramentas robustas na prática clínica.

## 2.2 Revisão Sistemática de Algoritmos de Aprendizado de Máquina com Neuroimagem (Grueso & Viejo-Sobera, 2021)

O estudo realizado por (GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021a) apresenta uma revisão sistemática abrangente sobre o uso de aprendizado de máquina (AM) para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência, com foco na análise de neuroimagem. A pesquisa tem como base 116 estudos, seguindo os critérios PRISMA para identificação, seleção e avaliação da qualidade metodológica.

A análise concentra-se nos diferentes tipos de características extraídas das imagens, nas técnicas de validação aplicadas e nos algoritmos utilizados. As características mais utilizadas foram os volumes cerebrais totais (presentes em 70 estudos) e as medidas de intensidade de metabolismo da glicose em exames PET (em 31 estudos). Outras variáveis frequentes incluíram o genótipo APOE4, resultados de testes neuropsicológicos e dados demográficos como idade e gênero.

Entre os métodos de classificação, os algoritmos de Máquina de Vetores de Suporte (SVM) foram os mais utilizados, sendo empregados em 60 dos estudos revisados. O SVM mostrou-se eficaz na discriminação entre pacientes com Alzheimer, CCL e sujeitos saudáveis, alcançando acurácias superiores a 90% em alguns trabalhos, especialmente quando combinados múltiplos tipos de dados como ressonância magnética estrutural (sMRI), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e medidas de fluido cerebrospinal (CSF).

As regiões cerebrais mais relevantes para o diagnóstico foram o hipocampo, a amígdala, o córtex entorrinal, o precuneus e áreas do giro do cíngulo e do lobo frontal medial. A análise revelou que as técnicas multivariadas são mais eficazes do que abordagens univariadas para discriminar pacientes em estágios iniciais de neurodegeneração.

O estudo destaca ainda a diversidade de métodos de validação utilizados, incluindo validação cruzada *k-fold* (com ênfase em *10-fold*) e partições fixas de treino/teste (como 75/25), além do uso de bases de dados públicas como o ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*). O rigor metodológico e o controle de viés foram avaliados, apontando para uma tendência de baixa a média nos riscos de viés entre os estudos selecionados.

Esta revisão demonstra o avanço significativo no uso de AM para diagnósticos precoces de CCL, com ênfase na acurácia, reprodutibilidade e padronização dos métodos. No entanto, os autores alertam para a necessidade de maior transparência e reprodutibilidade, propondo diretrizes para futuros trabalhos com base em boas práticas de ciência aberta.



### 2.3 Diagnóstico de CCL com Redes Neurais Convolucionais em Regiões Cerebrais Específicas (Islam et al., 2023)

O estudo conduzido por (ISLAM et al., 2023) propõe uma abordagem para a classificação do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) utilizando redes neurais convolucionais (CNNs) aplicadas a regiões específicas do cérebro extraídas de imagens de ressonância magnética estrutural (sMRI). O artigo foca na construção de modelos de *deep learning* baseados em CNNs, treinados com imagens 2D recortadas de regiões de interesse (ROIs) obtidas a partir de imagens tridimensionais completas. Os autores destacam que o pré-processamento cuidadoso e a segmentação precisa dessas ROIs são cruciais para o bom desempenho da rede.

O método desenvolvido utilizou imagens do banco ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), com segmentações automáticas realizadas por meio do *software* FreeSurfer. Foram extraídas quatro regiões cerebrais comumente associadas à Doença de Alzheimer e ao CCL: hipocampo, amígdala, precuneus e cíngulo posterior. Essas regiões foram processadas como entradas individuais em uma CNN para avaliação da eficácia na discriminação entre controles saudáveis (CN) e pacientes com CCL.

A arquitetura da CNN foi composta por quatro camadas convolucionais intercaladas com camadas de *pooling* e ativação ReLU, seguidas por camadas densas e uma *softmax* final. As imagens foram tratadas como fatias bidimensionais, padronizadas em tamanho e intensidade. Além disso, os autores aplicaram estratégias de validação cruzada (*10-fold*) e técnicas de balanceamento de dados para evitar viés na classificação.

Os resultados demonstraram que a acurácia da classificação variou entre 75% e 83% dependendo da região cerebral analisada, com destaque para a amígdala e o hipocampo, que apresentaram as melhores performances. A análise dos mapas de ativação sugeriu que as regiões discriminantes estavam concentradas nas bordas das estruturas segmentadas, o que indica a importância de detalhes morfológicos sutis para o diagnóstico precoce.

O estudo conclui que o uso de CNNs aplicadas a ROIs específicas pode ser uma estratégia promissora para a detecção automatizada de CCL, reduzindo o custo computacional em comparação com abordagens que utilizam imagens tridimensionais completas. Ademais, o trabalho abre espaço para investigações futuras que explorem a fusão de múltiplas regiões cerebrais ou a incorporação de dados clínicos auxiliares no processo de classificação.

### 2.4 Diagnóstico Precoce de CCL com Análise Local de Regiões Cerebrais (Pilot Study, 2021)

O estudo intitulado *A Novel Early Diagnosis System for Mild Cognitive Impairment Based on Local Region Analysis: A Pilot Study* propõe um sistema inovador para o

diagnóstico precoce do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) baseado na análise local de regiões cerebrais extraídas de imagens de ressonância magnética (RM). O trabalho parte da premissa de que alterações estruturais em regiões específicas do cérebro podem ser identificadas de forma automatizada e estatisticamente significativa em estágios iniciais da doença.

O conjunto de dados utilizado neste estudo foi extraído do banco *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), contendo imagens de RM de pacientes classificados como saudáveis, com CCL e com Alzheimer. O pré-processamento das imagens incluiu normalização espacial, segmentação e registro anatômico, seguido de um processo de rotulagem cerebral com base em atlas padrão.

A principal inovação metodológica consiste na extração de características baseadas em detecção de regiões de interesse locais (blobs) que indicam mudanças volumétricas anormais. A técnica de detecção foi combinada com análise estatística para identificar regiões discriminantes entre os grupos analisados. Em seguida, essas características foram submetidas a um classificador para avaliação do desempenho diagnóstico.

Os resultados obtidos indicaram que a análise localizada de regiões cerebrais permite distinguir de forma robusta indivíduos com CCL daqueles com envelhecimento normal. A metodologia apresentou resultados promissores com acurácia e especificidade competitivas em relação a abordagens baseadas em volume global. Os autores ressaltam que esse método pode ser especialmente útil como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce, uma vez que concentra-se em alterações estruturais finas e localizadas que podem passar despercebidas em análises convencionais.

Em suma, este trabalho destaca a importância de abordagens baseadas em regiões específicas do cérebro no diagnóstico de CCL, contribuindo significativamente para a literatura ao oferecer uma alternativa à análise volumétrica global, com potencial de ser integrada a sistemas clínicos automatizados de triagem neurológica.

## **2.5 Diagnóstico Automatizado com DWT e Aprendizado de Máquina (Sivarajini & Sujatha, 2020)**

O estudo conduzido por (SIVARANJINI; SUJATHA, 2020) propõe um modelo de diagnóstico para Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) baseado na integração de dados de neuroimagem com técnicas de aprendizado de máquina. A abordagem principal consiste na aplicação de algoritmos de classificação apoiados em imagens de ressonância magnética estrutural (sMRI), com o objetivo de identificar padrões morfológicos cerebrais que permitam distinguir entre indivíduos saudáveis e aqueles com CCL.

O principal objetivo do estudo é desenvolver uma metodologia eficaz e automatizada para auxiliar no diagnóstico precoce de CCL. Para isso, o trabalho foca na extração de características relevantes de imagens cerebrais e na utilização de classificadores su-

pervisionados, como forma de prever o estado cognitivo dos pacientes. A proposta visa contribuir para o avanço de ferramentas computacionais aplicáveis na prática clínica neurológica.

A metodologia adotada é composta por diversas etapas estruturadas:

- **Pré-processamento de imagens:** inclui normalização, segmentação e alinhamento espacial das imagens obtidas por sMRI.
- **Extração de características:** foram utilizadas métricas morfométricas, como espessura cortical, volume regional e área superficial de regiões de interesse (ROIs), combinadas a transformadas por wavelet discreta (DWT).
- **Classificação:** os algoritmos de aprendizado de máquina aplicados incluem *Support Vector Machine* (SVM), *K-Nearest Neighbor* (KNN) e redes neurais artificiais (ANN), com validação cruzada para verificar o desempenho.
- **Avaliação:** a eficácia dos modelos foi medida por meio de métricas como acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC (AUC).

Os resultados demonstraram que a combinação de múltiplas métricas cerebrais e a DWT permitiram alcançar elevados níveis de acurácia no diagnóstico de CCL. Em particular, o classificador SVM apresentou desempenho robusto, com valores de AUC superiores a 0,90 em alguns conjuntos de dados.

Este estudo reforça a importância de métodos automatizados baseados em neuroimagem e aprendizado de máquina para auxiliar no diagnóstico precoce de distúrbios cognitivos. A principal contribuição reside na validação de um pipeline de processamento que pode ser integrado a sistemas clínicos automatizados. O trabalho também evidencia a relevância da seleção apropriada de características morfométricas, demonstrando que essas métricas podem captar alterações cerebrais sutis associadas à progressão para demência.

A pesquisa apresentada dialoga diretamente com os objetivos deste TCC, tanto pela utilização de dados de ressonância magnética quanto pela aplicação de modelos de aprendizado de máquina para fins diagnósticos. Os achados respaldam a escolha de ferramentas computacionais como o FreeSurfer para extração de características, bem como o uso de classificadores supervisionados como o SVM.

## 2.6 Revisão Sistemática sobre Predição da Conversão de CCL para Alzheimer (Grueso & Viejo-Sobera, 2021)

O estudo de (GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021b) também apresenta uma revisão sistemática, com foco específico nas abordagens de aprendizado de máquina aplicadas à

predição da conversão de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) para demência do tipo Alzheimer. A pesquisa investiga o desempenho de diferentes algoritmos quando aplicados a dados de neuroimagem, especialmente ressonância magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), combinados com variáveis clínicas, cognitivas e genéticas.

O principal objetivo é reunir e analisar criticamente os métodos de aprendizado de máquina utilizados para prever se pacientes com CCL irão progredir para demência. A motivação central da pesquisa reside na criação de subsídios para o desenvolvimento de ferramentas clínicas automatizadas que auxiliem na tomada de decisão médica em estágios iniciais da doença.

O artigo segue as diretrizes PRISMA e realiza uma revisão sistemática de 452 estudos, dos quais 116 foram incluídos na análise qualitativa. Os critérios de inclusão exigem que os estudos utilizem dados de neuroimagem aliados a algoritmos de aprendizado de máquina para a predição da progressão de CCL para Alzheimer. A progressão foi definida com base em critérios diagnósticos clínicos aplicados durante um período de acompanhamento, utilizando escalas como MMSE (Mini-Mental State Examination) e CDR (Clinical Dementia Rating).

- **Base de dados:** a maioria dos estudos utiliza dados do banco público ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*).
- **Modalidades de imagem:** MRI e PET, com algumas aplicações de magnetoencefalografia.
- **Algoritmos aplicados:** SVM, CNN, árvores de decisão, florestas aleatórias e modelos baseados em aprendizado profundo.

A análise revelou que classificadores baseados em redes neurais convolucionais (CNN) apresentaram acurácia média de 78,5%, enquanto o SVM obteve média de 75,4%. Os estudos que integraram múltiplas modalidades de imagem (MRI + PET) obtiveram os melhores desempenhos. Abordagens que combinaram dados de imagem com medidas cognitivas e genéticas demonstraram maior potencial de generalização e aplicabilidade clínica.

A revisão destaca a importância das abordagens multimodais e do uso de dados complementares (como avaliações clínicas e genéticas) para o aumento da acurácia dos modelos preditivos. Também enfatiza a necessidade de validação cruzada rigorosa e maior reprodutibilidade científica, propondo boas práticas para pesquisas futuras nessa área.

Este estudo corrobora diretamente a proposta deste TCC ao evidenciar a eficácia de modelos supervisionados, como SVM e CNN, treinados com dados de neuroimagem para a identificação de padrões cerebrais associados à progressão do CCL. Além disso, reforça a relevância do uso de bases públicas como o ADNI e da adoção de pré-processamentos criteriosos com ferramentas como o FreeSurfer.

## 2.7 Fusão Multimodal com Aprendizado Profundo: Modelo DMFNet (Zhang et al., 2019)

O estudo de (ZHANG et al., 2019)) propõe um modelo inovador denominado *Deep Multi-modal Fusion Network* (DMFNet), voltado ao diagnóstico precoce do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e da Doença de Alzheimer (DA). O objetivo principal do estudo é explorar técnicas de fusão multimodal baseadas em aprendizado profundo para extrair informações complementares de duas modalidades de imagem: ressonância magnética estrutural (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET). A motivação reside no fato de que essas imagens oferecem diferentes perspectivas sobre a estrutura e o metabolismo cerebral, sendo sua combinação promissora para diagnósticos mais precisos.

O modelo DMFNet é estruturado em três ramificações principais: uma dedicada às imagens de MRI, outra às de PET, e uma terceira que integra ambas. A rede utiliza um mecanismo de atenção hierárquico em cada estágio, o que permite:

- Ajustar dinamicamente a contribuição de cada modalidade;
- Reforçar ou suprimir canais de características relevantes para a classificação;
- Promover a sinergia entre diferentes níveis de características extraídas (baixa e alta abstração).

Os dados utilizados no estudo provêm do banco ADNI, com um total de 500 sujeitos classificados entre controle normal (NC), CCL leve inicial (EMCI), CCL leve tardio (LMCI) e Alzheimer (AD). As imagens foram submetidas a processos de normalização espacial, correção de ruído e segmentação anatômica antes de serem inseridas na rede.

Os experimentos realizados demonstraram que o DMFNet supera significativamente modelos tradicionais de fusão precoce ou tardia, apresentando:

- Acurácia superior na diferenciação entre NC, EMCI, LMCI e AD;
- Melhoria nos índices de AUC e sensibilidade, especialmente nos estágios iniciais da progressão da doença;
- Maior robustez frente a variações de volume cerebral e artefatos de imagem.

A principal inovação do trabalho está na introdução do mecanismo de atenção hierárquico, que possibilita uma fusão mais eficaz e adaptativa das modalidades. Ao contrário das abordagens convencionais, o DMFNet explora a complementaridade entre MRI e PET de forma granular, permitindo a captura de padrões clínicos sutis e heterogêneos — o que é fundamental para o diagnóstico precoce.

Este artigo fundamenta o uso de redes neurais profundas na análise multimodal de neuroimagens, sendo altamente relevante para este TCC. Sua proposta de integração

entre diferentes modalidades de imagem e a aplicação de CNNs com mecanismos de atenção oferecem bases conceituais e técnicas que podem inspirar experimentos futuros que combinem dados estruturais e funcionais.

**Tabela 2 – Comparação entre estudos sobre diagnóstico de CCL com ML e neuroimagem.**

Autores	Ano	Modalidade de Imagem	Algoritmos / Técnicas	Base de Dados	Principais Resultados
(GIVIAN; CALBI-MONTE, 2025)	2025	MRI 2D	SVM, RF, KNN, DT, MLP	ADNI	SVM com até 100% de acurácia na distinção CN vs. AD. Características morfológicas e texturais altamente relevantes.
(GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021a)	2021	MRI, PET, CSF	Revisão sistemática com foco em SVM, RF, ensemble	Vários (incluindo ADNI)	SVM mais usado e eficaz; maior acurácia com dados combinados. Necessidade de padronização metodológica.
(ISLAM et al., 2023)	2023	MRI 2D ROIs	CNN específica por região cerebral	ADNI	Acurácia entre 75–83%. Amígdala e hipocampo com melhor desempenho. Detalhes morfológicos locais são discriminantes.
(ZHANG et al., 2017)	2017	MRI 3D	Detecção de blobs + análise estatística + classif. supervisionada	ADNI	Método baseado em regiões específicas superou volume global em acurácia. Sensível a alterações iniciais.
(SIVARANJINI; SUJATHA, 2020)	2020	MRI + DWT	SVM, KNN, ANN	ADNI	SVM alcançou AUC > 0.90 com métricas combinadas. Pipeline automático viável para triagem clínica.
(GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021b)	2021	MRI, PET, testes cognitivos	ML supervisionado (SVM, RF, ensemble)	Múltiplas fontes	Análise preditiva de progressão para Alzheimer. Alta acurácia com fusão multimodal.
(ZHANG et al., 2019)	2019	MRI + PET	Deep CNN Fusion (DMFNet)	ADNI	Fusão hierárquica com atenção obteve melhores resultados. Alta robustez nos estágios iniciais.

**Tabela 3 – Comparação dos estudos quanto às métricas de desempenho e tipos de atributos utilizados**

<b>Autores</b>	<b>Tipo de Atributos</b>	<b>Métricas Reportadas</b>	<b>Melhor Resultado</b>	<b>Classificador / Rede</b>
(GIVIAN; CALBIMONTE, 2025)	Volume de HC, LV, substância cinzenta e branca; textura (entropia, homogeneidade); dados demográficos	Acurácia, AUC, sensibilidade, especificidade	Acurácia até 100% (CN vs. AD); SVM com melhor média geral	SVM, RF, MLP, KNN, DT
(GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021a)	Volume cerebral total, metabolismo PET, APOE4, idade, testes cognitivos	Acurácia, AUC	Acima de 90% em estudos com dados combinados	SVM (revisão sistemática)
(ISLAM et al., 2023)	Volume local de ROIs (hipocampo, amígdala, cíngulo, precuneus) extraído por FreeSurfer	Acurácia, sensibilidade	Acurácia de 83% (amígdala)	CNN regional
(ZHANG et al., 2017)	Deteção de blobs em regiões locais + análise estatística	Acurácia, especificidade	Acurácia competitiva vs. volume global	Classificador supervisionado não especificado
(SIVARANJINI; SUJATHA, 2020)	Espessura cortical, volume regional, área superficial, + DWT (wavelet)	Acurácia, AUC, sensibilidade, especificidade	AUC > 0.90 com SVM	SVM, KNN, ANN
(GRUESO; VIEJO-SOBERA, 2021b)	Volume, metabolismo, demografia, PET, MRI, CSF, APOE4	Acurácia, sensibilidade, especificidade	Alta acurácia com abordagem multimodal	SVM, RF, ensembles
(ZHANG et al., 2019)	Atributos multimodais (MRI + PET): volumetria + metabolismo cerebral	Acurácia, AUC, sensibilidade	Alta acurácia com fusão hierárquica (DMFNet)	Deep CNN com atenção (DMFNet)

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo apresenta os fundamentos teóricos que sustentam a proposta metodológica deste trabalho, com ênfase nas abordagens computacionais aplicadas ao diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) por meio de dados de neuroimagem. São discutidas as principais técnicas de processamento de imagens, extração de atributos morfológicos e modelagem preditiva, com base na literatura científica atual. Além disso, são explorados os avanços no uso de aprendizado de máquina e redes neurais convolucionais (CNNs) na análise automatizada de imagens médicas tridimensionais, ressaltando sua aplicabilidade e limitações. Esse levantamento bibliográfico serve de base para justificar as escolhas técnicas e experimentais adotadas no presente estudo.

#### 3.1 Aspectos Históricos e Neuropatológicos da Doença de Alzheimer

Nos dias atuais, observa-se a utilização dos termos “demência” e “doença de Alzheimer” como se estes tivessem o mesmo significado, embora essa equiparação não seja tecnicamente precisa. Em diversos contextos, como em políticas públicas e associações dedicadas ao tema, é comum referir-se à doença de Alzheimer (DA), quando o termo mais adequado seria “demência” ou “comprometimento neurocognitivo maior”, conforme a classificação do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5). Essa imprecisão decorre, em grande parte, de dados epidemiológicos que apontam a DA como causa predominante de demências em idosos, representando cerca de 70% dos casos. Embora o termo “doença de Alzheimer” tenha sido introduzido na literatura apenas em 1910, o reconhecimento do declínio cognitivo severo em idosos remonta a períodos muito anteriores (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024).

Estudos históricos demonstram que, embora a doença de Alzheimer só tenha sido descrita clinicamente no início do século XX, manifestações de deterioração cognitiva em idosos já eram reconhecidas desde a Antiguidade. Escritos médicos da tradição greco-romana, datados entre 500 a.C. e 500 d.C., já relatavam alterações cognitivas relacionadas ao envelhecimento. Autores como Celsus e Galeno mencionavam condições que hoje poderiam ser associadas à demência, embora não houvesse um conceito unificado ou sistematizado da doença como se tem atualmente (KARENBERG; FÖRSTL, 2006).

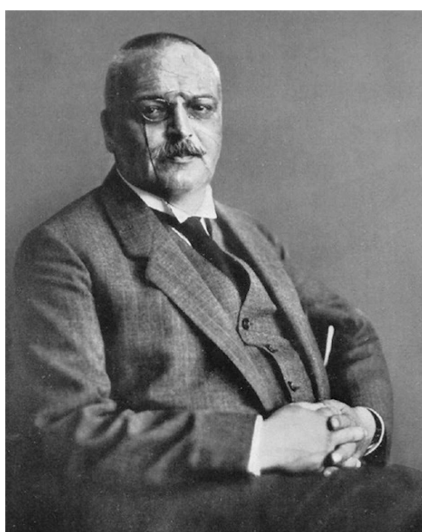
Anteriormente, na década de 1960, acreditava-se amplamente que a demência era consequência direta de alterações arterioscleróticas cerebrais. A condição era frequentemente referida como “esclerose cerebral” e atribuída à redução difusa do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, com os avanços nos estudos de fluxo cerebral e neuropatologia, essa hipótese foi refutada. Em 1974, Hachinski e colaboradores demonstraram que a chamada “calcificação das artérias do cérebro” provavelmente constituía um dos diagnósticos



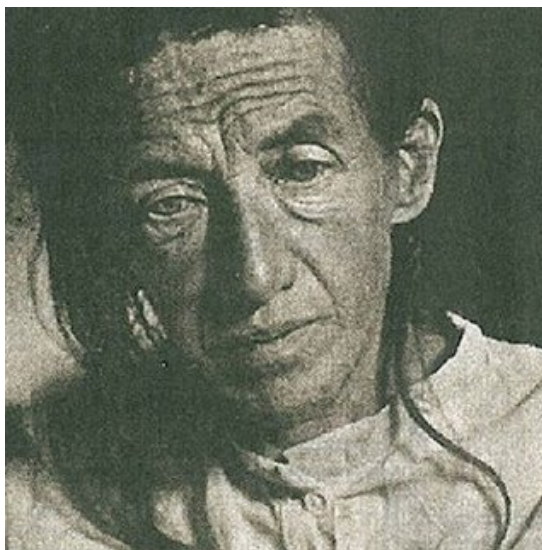
equivocados mais comuns à época (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024).

Em 1901, o médico Alois Alzheimer, então com 37 anos, avaliou pela primeira vez uma paciente chamada Auguste Deter, de 51 anos, que apresentava um quadro clínico progressivo havia aproximadamente seis meses, caracterizado inicialmente por delírios de ciúmes, declínio progressivo da memória, dificuldades em tarefas domésticas, desorientação espacial e receio de pessoas próximas. Durante a avaliação clínica, Alzheimer documentou alterações significativas na linguagem, discalculia, agnosia visual e apraxia. Posteriormente, em 1906, Alzheimer descreveu publicamente as alterações neuropatológicas encontradas nesse caso, incluindo atrofia cerebral, perda neuronal, presença de emaranhados neurofibrilares e placas extracelulares. Embora tenha detalhado cuidadosamente esses achados inéditos durante uma apresentação no congresso de psiquiatria em Tübingen, intitulada “Sobre um processo patológico peculiar e grave do córtex cerebral”, a comunicação, curiosamente, não despertou qualquer reação imediata ou debate entre seus colegas presentes (MAURER; MAURER, 2003; GOEDERT; GHETTI, 2007).

As figuras a seguir apresentam os protagonistas dessa descoberta. A Figura 1 mostra o retrato de Alois Alzheimer, médico alemão que descreveu o primeiro caso da doença. A Figura 2 mostra a paciente Auguste Deter, que representa o primeiro caso documentado de Alzheimer.



**Figura 1 – Retrato de Alois Alzheimer.**



**Figura 2 – Auguste Deter, primeira paciente documentada.**

Emil Kraepelin (1856–1926), amplamente reconhecido como o pai da psiquiatria moderna, foi um dos primeiros estudiosos a estabelecer a psiquiatria como uma disciplina médica científica. Kraepelin considerava essencial a integração de laboratórios de neuropatologia aos hospitais psiquiátricos, compreendendo que o entendimento dos transtornos mentais dependia diretamente do estudo das alterações biológicas e morfológicas do cérebro humano. Seus livros, utilizados extensivamente por estudantes e médicos, pavimentaram o caminho para os sistemas modernos de classificação diagnóstica, como o DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Alzheimer, à época chefe do laboratório de neuropatologia da Clínica Psiquiátrica de Munique, dirigida por Kraepelin, desempenhou papel determinante na observação e descrição de um tipo peculiar de demência, distinta da então prevalente demência senil. Com base no estudo de Alzheimer, especialmente no caso da paciente Auguste Deter, Kraepelin introduziu na edição de 1910 de sua obra psiquiátrica o termo “doença de Alzheimer”, inicialmente descrita como uma forma pré-senil de demência com sintomas predominantes de memória, linguagem, agnosia e apraxia (KRAEPELIN, 1987).

Na década de 1970, a doença de Alzheimer ainda era considerada uma condição pré-senil e relativamente incomum. Inicialmente, houve uma controvérsia sobre se a demência senil e a doença de Alzheimer seriam manifestações da mesma patologia, embora evidências neuropatológicas já sugerissem essa hipótese. Com novos estudos neuropatológicos realizados nesse período, fortaleceu-se a ideia de que as formas pré-senil e senil eram, na realidade, a mesma doença. Inicialmente, propôs-se o termo “demência senil do tipo Alzheimer”, mas ao longo do tempo, passou-se a utilizar a denominação “doença de Alzheimer”, independentemente da faixa etária de início. Essa mudança conceitual marcou uma significativa expansão do entendimento sobre a doença, tornando-a uma das mais prevalentes na neuropsiquiatria contemporânea (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024).

Nos últimos cinquenta anos, avanços substanciais ampliaram o conhecimento da doença de Alzheimer, incluindo a identificação das proteínas beta-amiloide e tau hiperfosforilada como constituintes centrais das placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares, respectivamente. Foram também descobertas mutações genéticas em formas raras e autossômicas dominantes da doença, além da influência de fatores de risco genéticos como o gene da apolipoproteína E (*APOE*). A identificação recente de biomarcadores, detectáveis em líquido cefalorraquidiano (LCR), exames de neuroimagem e, mais recentemente, no plasma sanguíneo, permitiu a detecção precoce da doença em fases pré-clínicas, o que é fundamental para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes e estratégias preventivas futuras (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024).

### 3.2 Relevância Epidemiológica e Impacto Global

A população mundial está passando por um processo de envelhecimento acelerado, especialmente em países de renda média e baixa, o que tem levado a um aumento substancial no número de indivíduos com mais de 65 anos de idade. Projeções indicam que, até 2050, essa faixa etária representará 16,4% da população mundial, 18,8% na América Latina e cerca de 22% no Brasil, conforme dados do IBGE. Nesse cenário, as doenças crônicas não transmissíveis passam a ocupar papel central nos desafios enfrentados pelos sistemas de saúde desses países.

Entre os idosos, é comum a ocorrência de múltiplas doenças concomitantes, o que inclui não apenas enfermidades físicas, mas também transtornos mentais e neurocognitivos. As demências, nesse contexto, ganham destaque por seu impacto significativo na autonomia funcional dos indivíduos, embora ainda não recebam atenção proporcional nas políticas públicas de saúde. A subnotificação desses quadros é elevada, principalmente em países de menor poder aquisitivo, onde frequentemente são vistas como parte natural do envelhecimento. No Brasil, estima-se que até 77% dos casos de demência não sejam diagnosticados adequadamente, o que agrava o impacto social da doença ao restringir possibilidades terapêuticas e sobrecarregar os cuidadores e familiares envolvidos nos cuidados dos pacientes (ECONOMIC; AFFAIRS, 2022; (IBGE), 2022; LANG et al., 2017; NAKAMURA et al., 2015).

Apesar do aumento expressivo das pesquisas epidemiológicas voltadas para a demência em países de baixa e média renda, observa-se que tais estudos ainda são sub-representados na literatura científica internacional. Essa lacuna é evidenciada em análises globais recentes, que buscam mapear a situação da demência em diferentes regiões do mundo. A Alzheimer's Disease International (ADI), entidade que congrega mais de cem associações voltadas à Doença de Alzheimer ao redor do mundo, estimou no seu Relatório Mundial de 2015 que cerca de 46,8 milhões de pessoas viviam com demência naquele ano, com projeções de duplicação do número de casos a cada duas décadas (PRINCE et al.,

2015). Tais estimativas foram reforçadas por instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS), que divulgou, em 2021, um relatório de monitoramento global, e pelo estudo *Global Burden of Disease* (GBD), que calculou uma prevalência de 57,4 milhões de pessoas com demência em 2019. Além disso, o GBD projetou que esse número deverá alcançar 152,8 milhões até 2050, representando um aumento de 166% ao longo de três décadas (World Health Organization, 2021; COLLABORATORS, 2022).

De modo geral, os dados apontam que a prevalência da demência aumenta substancialmente com o avanço da idade, dobrando aproximadamente a cada cinco anos após os 65 anos. Observa-se também uma predominância feminina entre os acometidos, bem como o fato de que a maior parte da população com demência reside em países de renda média e baixa, o que impõe desafios significativos aos seus sistemas de saúde e infraestrutura social (COLLABORATORS, 2022).

O impacto econômico da demência tem se tornando cada vez mais expressivo em nível global. Em 2019, o custo total estimado ultrapassou 1 trilhão de dólares, sendo que cerca de 75% desse montante foi registrado em países de alta renda. Curiosamente, a maioria das pessoas com demência vive em países de baixa e média renda, onde há escassez de dados sobre os custos e onde o acesso a cuidados especializados é limitado (World Health Organization, 2021).

Nos países mais ricos, os altos custos estão atrelados a taxas mais elevadas de diagnóstico, tratamento e institucionalização. Já nos países menos desenvolvidos, a maior parte do cuidado com pacientes com demência é realizada de forma informal, por familiares, o que representa de 58% a 65% do custo total nesses contextos, comparado a cerca de 40% nos países desenvolvidos (PRINCE et al., 2012; HONYASHIKI et al., 2011). No Brasil, por exemplo, um estudo conduzido em um ambulatório acadêmico da Universidade de São Paulo demonstrou que quase dois terços dos custos totais relacionados à demência decorrem de cuidados informais prestados por familiares, notadamente mulheres — esposas ou filhas — que precisam interromper atividades profissionais ou acadêmicas para se dedicarem integralmente ao cuidado do familiar (FERRETTI et al., 2018).

Além do impacto econômico, os cuidadores enfrentam desafios significativos em termos de saúde mental. Estima-se que um em cada três cuidadores possa desenvolver sintomas depressivos como consequência da sobrecarga associada ao cuidado contínuo e não remunerado (SALLIM et al., 2015).

Apesar da importância da demência para os indivíduos, famílias e sistemas de saúde, o conhecimento sobre a doença ainda é limitado, tanto entre o público geral quanto entre profissionais da saúde. Isso contribui para taxas elevadas de subdiagnóstico, atrasando intervenções que poderiam melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Estudos recentes indicam que a prevalência e o número de mortes por demência têm aumentado nas últimas décadas, particularmente em países de baixa e média renda, como o Brasil. No entanto, parte desse crescimento pode ser evitado por meio de ações de

promoção do envelhecimento saudável e controle de fatores de risco modificáveis. Campanhas de conscientização, investimentos em vigilância epidemiológica e formulação de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce, cuidado contínuo e suporte aos cuidadores são medidas urgentes e necessárias para reduzir os impactos da demência nas próximas décadas (PRINCE et al., 2015).

### 3.3 Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Demência

O desenvolvimento da demência está relacionado a uma combinação de fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Embora o envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida contribuam significativamente para o crescimento da prevalência global de demência, há uma parcela considerável de risco que pode ser atribuída a fatores passíveis de intervenção (NICHOLS et al., 2022; Alzheimer’s Disease International and McGill University, 2021; LIVINGSTON et al., 2020).

#### 3.3.1 Fatores Não Modificáveis

Entre os fatores não modificáveis, a idade se destaca como o mais significativo. Estudos epidemiológicos demonstram claramente que a prevalência de demência aumenta exponencialmente com o avanço da idade, praticamente dobrando a cada cinco anos após os 65 anos de idade. Em idosos com mais de 90 anos, cerca de 30% apresentam algum tipo de demência, com a doença de Alzheimer (DA) representando aproximadamente 60% dos casos, enquanto a demência vascular (DV) constitui cerca de 16% das ocorrências (LOBO et al., 2000).

O sexo também desempenha papel relevante como fator não modificável, sendo que as mulheres, particularmente após os 80 anos, demonstram taxas mais elevadas de demência. Essa diferença possivelmente decorre da maior expectativa de vida das mulheres após o diagnóstico inicial de demência, resultando em maior prevalência da condição em idade avançada (OTT et al., 1998).

Outro fator determinante é o histórico familiar. A presença de parentes de primeiro grau diagnosticados com demência aumenta o risco tanto para casos de início precoce (antes dos 65 anos) quanto tardio (após 65 anos), refletindo uma combinação de predisposições genéticas e ambientais compartilhadas (LOEFFLER, 2021).

Os fatores genéticos desempenham um papel crucial, destacando-se o gene da apolipoproteína E (*ApoE*), particularmente o alelo  $\varepsilon 4$ , que tem sido consistentemente associado a um risco significativamente maior de desenvolver a DA. Em contrapartida, o alelo  $\varepsilon 2$  do mesmo gene aparenta exercer um efeito protetor contra a doença. A variação no impacto do alelo  $\varepsilon 4$  entre diferentes populações é notável, sendo menor entre afro-americanos e hispânicos e mais pronunciado em populações asiáticas, como os japoneses (SERRANO-POZO; DAS; HYMAN, 2021).

Pesquisas recentes sugerem que outros genes além do ApoE também influenciam o desenvolvimento da DA, tais como APP, PSEN1, PSEN2 e TREM2, associados a formas familiares ou autossômicas dominantes da doença. No entanto, essas variantes genéticas são relativamente raras e explicam apenas uma fração mínima dos casos totais observados (LOEFFLER, 2021).

### 3.3.2 Fatores Modificáveis

Ao contrário dos fatores sociodemográficos e genéticos, os fatores de risco modificáveis representam oportunidades concretas para a prevenção da demência, especialmente nos países de baixa e média renda, onde a prevalência desses fatores tende a ser mais alta. Segundo dados recentes, até 56% dos casos de demência na América Latina poderiam ser evitados com intervenções adequadas (MUKADAM et al., 2019).

Dentre os principais fatores modificáveis, destacam-se:

- **Baixa escolaridade**, sobretudo durante a infância, reduz a reserva cognitiva, tornando os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de demências ao longo da vida (LEE et al., 2018; BERTOLA et al., 2021).
- **Hipertensão arterial sistêmica** na meia-idade aumenta significativamente o risco de demência por meio de lesões vasculares e redução da perfusão cerebral. Embora o controle adequado da pressão arterial possa reduzir esses riscos, a relação direta entre tratamento anti-hipertensivo e prevenção de demência ainda é incerta (MCGRATH et al., 2017).
- **Obesidade e diabetes mellitus tipo 2** também são fortemente associados ao risco aumentado de demência, sendo comuns em contextos de baixa e média renda. A obesidade, especialmente na meia-idade, é claramente associada a um risco aumentado de demência tardia (ALBANESE et al., 2017; CHATTERJEE et al., 2016).
- **Tabagismo** é reconhecido por aumentar significativamente o risco de demência. Entretanto, cessar o hábito de fumar pode reverter parcialmente esse risco, destacando-se como uma importante intervenção preventiva (CHOI; CHOI; PARK, 2018).
- **Inatividade física e isolamento social** têm sido consistentemente ligados ao aumento do risco de demência, possivelmente por reduzirem a reserva cognitiva e aumentarem o risco de doenças cardiovasculares associadas à demência vascular (LIVINGSTON et al., 2020; SOMMERLAD et al., 2018).
- **Depressão**, especialmente na fase tardia da vida, tem sido associada ao aumento do risco de demência, embora ainda existam debates sobre a causalidade reversa — se a depressão é uma consequência precoce ou um fator de risco independente (SINGH-MANOUX et al., 2017).

- **Deficiência auditiva** é um fator emergente importante, aumentando o risco de comprometimento cognitivo e demência em cerca de 20 a 30%, sobretudo quando não tratada (LOUGHREY et al., 2018).
- **Consumo excessivo de álcool** está associado a um maior risco de comprometimento cognitivo grave e demência, especialmente em padrões crônicos e intensos de consumo (LIVINGSTON et al., 2020).
- **Traumatismo craniano**, particularmente repetido ou grave, aumenta significativamente o risco de desenvolvimento posterior de demências neurodegenerativas (HUANG et al., 2018).
- **Poluição do ar** é um fator ambiental relativamente novo e com evidências crescentes, mostrando associações com lesões neurodegenerativas, como aumento da deposição de proteínas relacionadas à DA (LIVINGSTON et al., 2020).

Esses fatores destacam a importância de intervenções públicas voltadas para a educação, estilo de vida saudável, acesso a cuidados médicos adequados e medidas ambientais para reduzir o risco global de demência. Considerando que muitos desses fatores são influenciados por condições socioeconômicas, políticas eficazes devem incluir estratégias para reduzir desigualdades sociais e melhorar o acesso geral a recursos preventivos e tratamentos eficazes (RESENDE; GUERRA; MILLER, 2019).

Portanto, intervenções eficazes sobre esses fatores modificáveis têm um potencial significativo para reduzir substancialmente o impacto global da demência, melhorando a qualidade de vida dos idosos, reduzindo a carga econômica e social associada à doença.

### 3.4 Comprometimento Cognitivo Leve (CCL): Uma Fase Pré-Clínica

Segundo (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024, p. 51), "a Doença de Alzheimer (DA) é uma entidade clínico-biológica caracterizada por um fenótipo clínico próprio associado à evidência in vivo da patologia de Alzheimer, enquanto a demência de Alzheimer refere-se a uma fase da DA na qual o prejuízo cognitivo é suficientemente grave para impactar no funcionamento sócio-ocupacional do sujeito. A patologia da DA é caracterizada pela presença de pelo menos um dos seguintes critérios: redução da substância amiloide A-beta-42 ou alteração da razão A-beta-40/A-beta-42 no líquido cefalorraquidiano (LCR); aumento da retenção de marcador em tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide; aumento da proteína tau fosforilada no LCR; aumento do marcador em PET tau (em ambiente de pesquisa); ou pela presença de mutação autossômica dominante em PSEN1, PSEN2 ou APP."

O comprometimento cognitivo leve é caracterizado pela presença de um déficit subjetivo de memória, percebido pelo próprio paciente ou por terceiros, sendo confirmado

por avaliação neuropsicométrica com desempenho de valor 1,5 do desvio padrão abaixo do esperado para idade e escolaridade. Apesar do déficit, a autonomia e a capacidade para realizar as atividades de vida diária permanecem preservadas. Essa condição manifesta-se de forma heterogênea, podendo ser classificada em subtipos, como o amnésico (com comprometimento de memória recente confirmado por terceiros), o não amnésico de único domínio (prejuízo isolado em uma função cognitiva que não seja memória) e o de múltiplos domínios (déficit em duas ou mais funções cognitivas, amnésticas ou não) (APRAHAMIAN; BRUCKI, 2024).

O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) representa um estágio intermediário e crucial entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência, sendo considerado, muitas vezes, um precursor da Doença de Alzheimer (DA). Essa condição é caracterizada por um declínio cognitivo superior ao esperado para a idade e escolaridade do indivíduo, sem que haja prejuízo funcional significativo nas atividades de vida diária. A patogênese do CCL, especialmente no contexto da DA, envolve o acúmulo precoce de placas de beta-amiloide ( $A\beta$ ) e a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau, que são as principais características neuropatológicas da DA. De acordo com a hipótese da cascata amiloide, a deposição de  $A\beta$  seria o evento inicial, desencadeando posteriormente a hiperfosforilação da proteína tau, levando à disfunção sináptica, à morte neuronal e, por fim, ao declínio cognitivo progressivo.

Diversos estudos demonstram que indivíduos com CCL já apresentam alterações biológicas compatíveis com a DA, tais como a redução dos níveis de  $A\beta_{42}$  no líquido, elevação de tau total e tau fosforilada, além de evidências de deposição de  $A\beta$  no cérebro detectadas por meio de técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Essas alterações são mais evidentes em regiões como o córtex entorrinal, área cerebral precocemente afetada pela patologia da DA. Contudo, a relação entre a presença de  $A\beta$  e tau no CCL é complexa: enquanto a deposição de  $A\beta$  parece ser um evento inicial, a quantidade e distribuição da patologia tau correlacionam-se mais diretamente com o grau de atrofia cerebral e o declínio cognitivo observado clinicamente.

Além da fisiopatologia clássica envolvendo  $A\beta$  e tau, a heterogeneidade do CCL é influenciada por outros processos patológicos concomitantes, como doenças cerebrovasculares e a presença de corpos de Lewy, que também podem contribuir para a progressão do quadro clínico e para a variabilidade na apresentação dos sintomas. Essa diversidade etiológica destaca a importância de uma avaliação diagnóstica abrangente e multifatorial para o CCL. Assim, compreender a interação entre as patologias amiloide, tau e outras co-morbidades é essencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e estratégias de intervenção precoce que possam retardar ou impedir a conversão para demência plena (SANTANA et al., 2018; ANDERSON, 2019; MCCOLLUM et al., 2021; SAITO; YAMAMOTO; IHARA, 2015; BENNETT et al., 2005; INSEL et al., 2018; CHANG et al., 2022).



O estudo aprofundado do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é de extrema importância porque representa uma janela crítica para a intervenção terapêutica antes que o comprometimento cognitivo se torne irreversível. Como o CCL frequentemente precede o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) e outras demências, a identificação precoce de seus sinais e a compreensão de seus mecanismos subjacentes podem oferecer oportunidades valiosas para retardar a progressão da neurodegeneração. Intervenções nessa fase inicial — seja por meio de estratégias farmacológicas, cognitivas ou de mudança de estilo de vida — podem preservar a qualidade de vida dos indivíduos, reduzir o impacto social e econômico associado à demência e melhorar a eficácia de tratamentos que visem modificar o curso da doença.

Além disso, ao se concentrar no CCL, a pesquisa médica e tecnológica pode aprimorar significativamente os métodos diagnósticos, promovendo o desenvolvimento de biomarcadores mais sensíveis e específicos. A combinação de avanços em técnicas de neuroimagem, análise de biomarcadores no líquido e sangue, e algoritmos de inteligência artificial para detecção de padrões anatômicos e funcionais, torna o diagnóstico do CCL mais acessível, preciso e reprodutível. Esta abordagem multidimensional possibilita não apenas a identificação dos indivíduos em risco, mas também o entendimento mais amplo da heterogeneidade clínica do CCL, diferenciando casos que evoluirão para DA daqueles que permanecerão estáveis ou progredirão para outras formas de demência. Assim, trabalhar com o CCL não só antecipa cuidados clínicos mais adequados como também impulsiona avanços científicos na luta contra as doenças neurodegenerativas.

### **3.5 Técnicas de Neuroimagem e Biomarcadores**

A Doença de Alzheimer (DA) e o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) têm sido alvo de diversas abordagens de imagem cerebral com o objetivo de melhorar o diagnóstico precoce, o estadiamento da doença e a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes. As técnicas de neuroimagem estrutural e funcional, particularmente a Ressonância Magnética (RM), desempenham papel central na identificação de biomarcadores morfológicos, hemodinâmicos e metabólicos associados à neurodegeneração. A seguir, são descritas as principais técnicas baseadas em RM aplicadas à investigação da DA e do CCL, bem como suas contribuições na detecção precoce e acompanhamento da progressão da doença.

#### **3.5.1 Ressonância Magnética Estrutural (MRI)**

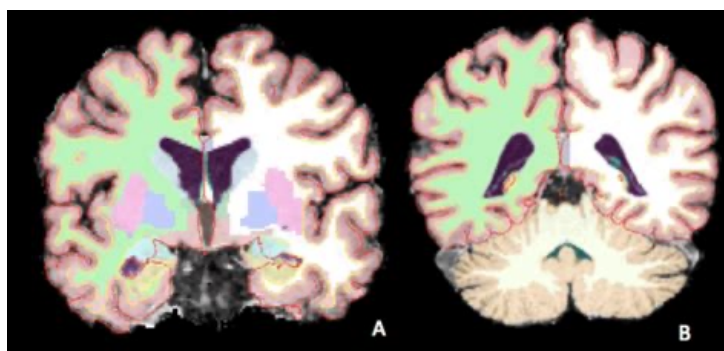
A Ressonância Magnética Estrutural (MRI) desempenha um papel importante na avaliação da atrofia cerebral, particularmente no lobo temporal medial, que é crucial para o diagnóstico da DA. O lobo temporal medial, incluindo o hipocampo, é uma das primeiras regiões a apresentar atrofia na DA, e essa atrofia correlaciona-se com o declínio cognitivo

(LOMBARDI et al., 2020; MOONIS et al., 2020; BURTON et al., 2009).

A RM estrutural, juntamente com a tomografia computadorizada (TC), é amplamente utilizada na avaliação de doenças neurodegenerativas. Ambas permitem a detecção de redução volumétrica global ou regional do parênquima cerebral, sendo que a RM apresenta maior acurácia e resolução espacial em comparação à TC (MONTAL et al., 2018). Embora a TC seja útil em contextos com recursos limitados, sua capacidade de identificar alterações neurodegenerativas precoces é inferior, sendo mais indicada para excluir causas estruturais alternativas, como hematomas, tumores ou infartos (HARPER et al., 2016).

A análise visual da RM, utilizando escalas como a de Scheltens para avaliação da atrofia do lobo temporal medial, é amplamente validada e recomendada na prática clínica (HARPER et al., 2016). Entretanto, com o avanço dos métodos de pós-processamento, tornou-se possível extrair medidas quantitativas de forma automatizada e reproduzível.

Um exemplo dessa abordagem automatizada é ilustrado na Figura 3, que apresenta a segmentação cerebral realizada pelo software FreeSurfer. Esse tipo de análise permite obter medidas como volume do hipocampo, espessura cortical e área da superfície cortical, aprimorando a precisão diagnóstica (MONTAL et al., 2018).



**Figura 3 – Exemplo de segmentação automática de núcleos cerebrais utilizando o FreeSurfer em imagem de ressonância magnética.**  
Imagem adaptada de: Rossi (2017).

Tais abordagens quantitativas têm demonstrado acurácia comparável à da tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (PET-FDG), permitindo a caracterização de padrões regionais específicos de atrofia relacionados a diferentes subtipos de demência (HARPER et al., 2016).

### 3.5.2 Técnicas Funcionais e Avançadas de RM

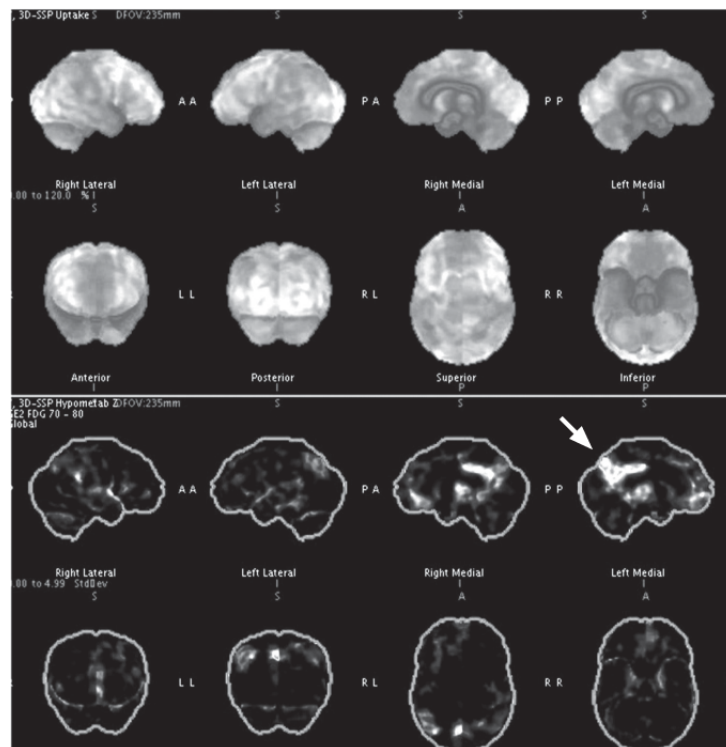
Além das análises morfológicas, a RM também oferece modalidades funcionais que enriquecem a avaliação do comprometimento cognitivo. A técnica de *arterial spin labeling* (ASL) permite estimar a perfusão cerebral de maneira não invasiva, identificando áreas hipoperfundidas compatíveis com processos neurodegenerativos (HALLER et al., 2016). A imagem por tensor de difusão (DTI), por sua vez, avalia a integridade dos

tratos de substância branca, fornecendo informações microestruturais úteis na detecção de alterações precoces não visualizadas por técnicas convencionais (HAGMANN et al., 2006).

Outro recurso promissor é a espectroscopia por RM de prótons, que permite a quantificação de metabólitos cerebrais como N-acetilaspártato, colina e mio-inositol. Esses compostos têm sido associados a processos de degeneração e inflamação neural, sendo considerados potenciais biomarcadores moleculares para a DA (MONTAL et al., 2021).

A RM funcional (fMRI), baseada no efeito BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*), também tem sido explorada para avaliar a conectividade funcional cerebral em estado de repouso. Alterações nos padrões de conectividade entre estruturas como o hipocampo, córtex cingulado posterior e córtex pré-frontal medial têm sido relatadas em indivíduos com CCL, mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos evidentes (HALLER et al., 2016).

A Figura 4 ilustra uma análise funcional de neuroimagem realizada com PET-FDG, onde se observa hipometabolismo no cíngulo posterior de um paciente com CCL e PET amiloide positivo — um achado compatível com neurodegeneração incipiente.



**Figura 4 – Análise 3D-SSP de PET-FDG no software Cortex ID mostra hipometabolismo no cíngulo posterior em paciente com CCL amnésico e PET amiloide positivo (A+N+), sugerindo neurodegeneração inicial.**

Imagem adaptada de: aprahamian2024, p. 134.

### 3.5.3 Integração Multimodal e Perspectivas Futuras

A integração de modalidades estruturais e funcionais da RM com técnicas moleculares, como PET amiloide e PET tau, tem se mostrado uma estratégia promissora para aumentar a sensibilidade e especificidade diagnóstica. Além disso, o uso de aprendizado de máquina aplicado a essas imagens possibilita a extração de padrões complexos e a construção de modelos preditivos de alto desempenho.

Essa abordagem multimodal e automatizada poderá, no futuro, personalizar intervenções terapêuticas, refinar critérios diagnósticos e permitir o monitoramento mais preciso da progressão da doença (MONTAL et al., 2018; HARPER et al., 2016; HALLER et al., 2016; HAGMANN et al., 2006; MONTAL et al., 2021).

## 3.6 Ressonância Magnética Estrutural na Avaliação do CCL

A ressonância magnética estrutural (RM estrutural) é uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento cognitivo leve (CCL), especialmente na detecção da atrofia cerebral no lobo temporal medial, área crucial para o diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA) e para a exclusão de outras causas de demência (LOMBARDI et al., 2020; MOONIS et al., 2020). O lobo temporal medial, que inclui o hipocampo, é uma das primeiras regiões a apresentar atrofia na DA, sendo essa perda volumétrica associada ao declínio cognitivo observado clinicamente (LOMBARDI et al., 2020; MOONIS et al., 2020).

Em indivíduos com CCL, a RM estrutural pode auxiliar na identificação daqueles com maior risco de progressão para a DA, detectando padrões de atrofia típicos da doença. Avaliações do volume hipocampal e do lobo temporal medial mostram que essas regiões exibem atrofas significativas em indivíduos que evoluem de CCL para DA, em comparação àqueles que permanecem estáveis ou que progridem para outros tipos de demência (LOMBARDI et al., 2020; SIDDIQUI et al., 2020). No entanto, a sensibilidade e especificidade da RM estrutural para o diagnóstico de DA em pacientes com CCL são consideradas moderadas, e por isso ela não é recomendada como ferramenta diagnóstica isolada (LOMBARDI et al., 2020; MOONIS et al., 2020).

Para quantificar a atrofia, utilizam-se escalas de avaliação visual, como a *Medial Temporal Atrophy* (MTA), e técnicas automatizadas de volumetria. Esses métodos permitem diferenciar pacientes com CCL propensos a desenvolver DA daqueles que poderão evoluir para outras formas de demência, como a demência com corpos de Lewy (SIDDIQUI et al., 2020). Adicionalmente, o score de atrofia do córtex entorrinal (ERICA) tem-se mostrado uma ferramenta valiosa tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico em CCL, fornecendo capacidade preditiva comparável às medidas volumétricas automatizadas (TRASCHÜTZ et al., 2020).

Portanto, embora a RM estrutural seja útil na avaliação da atrofia cerebral no CCL, seu principal papel ainda reside na exclusão de outras causas de demência, como a

demência vascular ou anomalias intracranianas, em vez de realizar o diagnóstico direto da DA (MOONIS et al., 2020). A combinação da RM estrutural com outros biomarcadores, como o PET-FDG ou os níveis de proteína tau no líquido, pode aprimorar a precisão diagnóstica e fornecer uma avaliação mais completa da neurodegeneração (MOONIS et al., 2020).

### 3.6.1 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)

O uso de traçadores de tau para PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) ainda não está amplamente incorporado na prática clínica, mesmo nos grandes centros mundiais especializados em doenças neurodegenerativas. Contudo, seu papel na pesquisa é extremamente relevante, havendo fortes indicações de que esses métodos poderão, em um futuro próximo, substituir outras técnicas de imagem molecular na rotina clínica (VOGEL et al., 2019). Segundo Coutinho et al. (2020), "os exames de PET amiloide são em geral dicotômicos e classificados como A+ ou A-. O exame se torna positivo (estadiamento A+) muitas vezes décadas antes do início de sintomas e não tem relação direta com a evolução clínica do paciente. Exames negativos (A-), por outro lado, excluem a possibilidade de DA. Cerca de 25 a 30% dos indivíduos diagnosticados clinicamente com DA apresentam exames negativos (A-), com mínimas variações entre os centros de estudo e com resultados concordantes em nosso meio, o que demonstra a limitação do diagnóstico exclusivamente clínico da doença."

A primeira geração de traçadores tau, exemplificada pelo radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FAV1451 (também conhecido como  $^{18}\text{F}$ -T807 ou comercialmente como  $^{18}\text{F}$ -flortaucipir), apresentava alta afinidade específica para filamentos helicoidais 3R/4R de proteína tau, que são típicos da Doença de Alzheimer (DA) (LAGARDE et al., 2019). Esses traçadores eram particularmente eficazes para detectar indivíduos com acúmulo patológico de tau (T+) e para estadiar a progressão da doença, seguindo o conhecido estadiamento neuropatológico de Braak e Braak para a DA. Apesar de sua utilidade, essas moléculas apresentavam limitações, não sendo capazes de detectar tauopatias 4R associadas a outras doenças, como a degeneração lobar frontotemporal, a degeneração corticobasal e a paralisia supranuclear progressiva (LAGARDE et al., 2019).

Para superar essas limitações, surgiram os traçadores de segunda geração, como o  $^{18}\text{F}$ -MK6240 e o  $^{18}\text{F}$ -PI2620, que demonstraram maior especificidade e capacidade de diferenciar a DA de outras tauopatias (BRENDDEL et al., 2020; AGUERO et al., 2019). Esses novos agentes não apenas identificam os depósitos de tau 3R/4R, mas também oferecem informações sobre a distribuição espacial e a intensidade de captação, com padrões muito mais intensos na DA do que nas demais doenças, permitindo diagnósticos diferenciais mais precisos (TAGAI et al., 2021).

Uma vez plenamente validados e aprovados para uso clínico, esses traçadores de segunda geração terão potencial não apenas para confirmar o status patológico do pa-

ciente — já que indivíduos fortemente positivos para tau (T+) frequentemente também apresentam positividade para beta-amiloide (A+) — mas também para estadiar a doença e orientar condutas terapêuticas. Dessa maneira, eles se tornarão instrumentos fundamentais na prática clínica moderna, integrando-se ao arsenal diagnóstico para doenças neurodegenerativas.

Quanto aos biomarcadores de neurodegeneração no contexto do modelo AT(N), destacam-se a redução volumétrica cerebral e o hipometabolismo como principais indicadores de perda neuronal (VOGEL et al., 2019). Embora esses biomarcadores não sejam específicos para a Doença de Alzheimer, já que podem ser observados em diversas outras patologias neurodegenerativas e não neurodegenerativas, a literatura reconhece seu valor diagnóstico. De fato, a própria estrutura do AT(N) Framework admite essa limitação, salientando que exames como a PET-FDG podem sugerir padrões cerebrais típicos tanto da DA quanto de outras condições (VOGEL et al., 2019).

Assim, a combinação de biomarcadores de imagem estruturais e funcionais, incluindo técnicas avançadas de PET-tau, promete revolucionar o diagnóstico e o acompanhamento clínico das demências, oferecendo maior acurácia, estadiamento mais refinado e, futuramente, suporte para decisões terapêuticas individualizadas.

### 3.7 Importância da Detecção Precoce

A detecção precoce da Doença de Alzheimer (DA) é essencial por diversos motivos, incluindo a possibilidade de intervenção oportuna com terapias modificadoras da doença, melhor manejo dos pacientes e maior compreensão da progressão patológica. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) desempenha um papel fundamental nessa detecção precoce, permitindo a visualização das patologias amiloide e tau, que são centrais na fisiopatologia da DA (NASRALLAH et al., 2025; WANG; ROSA-NETO; GAUTHIER, 2023).

A PET amiloide tem sido instrumental para identificar a presença de placas de beta-amiloide ( $A\beta$ ), uma das primeiras alterações patológicas da DA. Esse método de imagem facilitou o desenvolvimento de critérios diagnósticos baseados em biomarcadores e foi crucial para a aprovação de terapias anti-amiloide, como aducanumabe, lecanemabe e donanemabe, determinando a janela terapêutica ideal (NASRALLAH et al., 2025; WANG; ROSA-NETO; GAUTHIER, 2023). Entretanto, a acumulação de amiloide tende a estabilizar-se com a progressão da doença, tornando-a menos útil para monitoramento longitudinal (OOSTVEEN; LANGE, 2021).

Por outro lado, a PET tau fornece informações sobre a deposição de emaranhados neurofibrilares, que se correlacionam mais diretamente com o comprometimento clínico e a progressão da doença. A PET tau é considerada essencial para rastrear a progressão da DA e monitorar intervenções terapêuticas em ensaios clínicos (WANG; ROSA-NETO;

GAUTHIER, 2023; JOHNSON et al., 2016). A deposição elevada de tau, especialmente no giro temporal inferior, está fortemente associada ao declínio cognitivo, tornando a PET tau uma ferramenta valiosa para estadiamento e monitoramento da DA (JOHNSON et al., 2016).

A integração da imagem PET na prática clínica revolucionou o campo da pesquisa em DA e o desenvolvimento terapêutico, oferecendo uma compreensão mais abrangente da patologia e das respostas ao tratamento (NASRALLAH et al., 2025; TRIUMBARI et al., 2024). Embora a utilização da PET deva ser complementada por biomarcadores líquidos (LCR e sangue), seu papel permanece fundamental, especialmente com o avanço dos estudos de novos alvos, como neuroinflamação e disfunção sináptica (TRIUMBARI et al., 2024).

De forma geral, a utilização da PET para detecção precoce, diagnóstico e monitoramento da DA fornece *insights* críticos sobre as patologias amiloide e tau, facilitando o desenvolvimento de terapias direcionadas e melhorando os desfechos clínicos dos pacientes (NASRALLAH et al., 2025; CHOULIARAS; O'BRIEN, 2023; JOHNSON et al., 2016).

### 3.8 Abordagem Computacional para o Diagnóstico do CCL

O diagnóstico precoce do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) por meio de dados de neuroimagem tem se beneficiado significativamente do avanço de abordagens computacionais baseadas em aprendizado de máquina. Para que esses métodos sejam eficazes, é essencial que as imagens de ressonância magnética estrutural (RM) passem por um rigoroso processo de pré-processamento e extração de características morfológicas. Esse processo visa representar, de forma quantitativa e padronizada, estruturas cerebrais relevantes associadas a alterações cognitivas e neurodegenerativas.

O processamento de imagens de RM envolve diversas etapas coordenadas, desde a segmentação dos tecidos cerebrais até a classificação anatômica por meio de atlas. Inicialmente, a segmentação permite isolar automaticamente os principais tecidos — substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal — possibilitando a quantificação de estruturas anatômicas críticas. Em seguida, realiza-se a reconstrução da superfície cortical para a extração de medidas refinadas, como espessura cortical, curvatura e área superficial, reconhecidas como biomarcadores sensíveis ao envelhecimento e à neurodegeneração.

Paralelamente, a normalização de intensidade é aplicada para corrigir variações artificiais no sinal de imagem causadas por diferenças entre equipamentos ou artefatos de aquisição. Essa padronização é essencial para garantir a reprodutibilidade e robustez dos dados em análises intersujeitos. Posteriormente, a classificação por atlas anatômicos, como os de Desikan-Killiany e Destrieux, permite rotular automaticamente as regiões cerebrais, padronizando a localização e facilitando a extração de métricas morfométricas por região.

Para a execução automatizada dessas etapas, ferramentas especializadas como o *FreeSurfer* têm sido amplamente utilizadas. Este *software* integra algoritmos de última geração para segmentação, reconstrução cortical, correção de não homogeneidade e rotulagem anatômica, produzindo uma base estruturada de medidas morfológicas por sujeito. No presente trabalho, o pipeline com o **recon-all** já foi parcialmente executado com sucesso, gerando arquivos de saída compatíveis com análises posteriores.

### 3.8.1 Processamento de Imagens aplicado à Ressonância Magnética

O processamento de imagens de ressonância magnética (RM) desempenha um papel crucial na análise quantitativa e qualitativa de estruturas cerebrais, permitindo a extração de informações morfológicas úteis para o diagnóstico precoce de doenças neurológicas, como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer. A ressonância magnética estrutural fornece imagens com alta resolução espacial, possibilitando a visualização precisa de diferentes tecidos cerebrais, como substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal.

O objetivo do processamento dessas imagens é transformar os dados brutos obtidos nos exames em informações estruturadas que possam ser analisadas estatisticamente e utilizadas em modelos computacionais de predição. Para isso, é necessário realizar uma série de etapas que visam melhorar a qualidade das imagens, extrair características anatômicas relevantes e padronizar os dados para comparação entre indivíduos e coortes. Entre as principais etapas do processamento estão a segmentação dos tecidos, a extração de medidas da superfície cortical, a normalização de intensidade e a classificação de regiões anatômicas com base em atlas cerebrais.

Ferramentas automatizadas como o FreeSurfer, o FSL e o ANTs têm sido amplamente utilizadas na comunidade científica para executar essas tarefas, empregando algoritmos de última geração baseados em modelos estatísticos, aprendizado de máquina e técnicas de otimização. A padronização do processamento é essencial para garantir a reprodutibilidade dos estudos e a confiabilidade dos resultados, especialmente em pesquisas multicêntricas ou que envolvem grandes bancos de dados públicos, como o OASIS.

As subseções a seguir descrevem em maior detalhe cada uma das principais etapas do processamento de imagens de RM utilizadas neste trabalho.

#### 3.8.1.1 Segmentação

A segmentação é uma das etapas mais fundamentais do processamento de imagens de ressonância magnética, pois consiste na separação automática ou semiautomática dos diferentes tecidos cerebrais, como substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e fluido cerebrospinal (Líquor). Essa distinção permite a quantificação e a análise de estruturas anatômicas com alto grau de precisão, viabilizando estudos morfométricos que



investigam variações volumétricas e estruturais relacionadas ao envelhecimento, a doenças neurodegenerativas e a distúrbios cognitivos.

Na prática, a segmentação busca atribuir um rótulo a cada voxel da imagem, classificando-o com base em suas características de intensidade, localização e vizinhança. Essa tarefa é desafiadora devido à presença de ruídos, artefatos de imagem, variações individuais da anatomia cerebral e sobreposição de intensidades entre tecidos adjacentes.

Ferramentas avançadas como o *FreeSurfer* empregam algoritmos robustos para segmentação, incluindo modelos de classificação baseados em máxima verossimilhança, modelos de Markov ocultos (HMM) e regularização espacial para garantir a coerência topológica das estruturas identificadas. Além disso, essas ferramentas utilizam atlas anatômicos e informações probabilísticas previamente treinadas com dados rotulados manualmente, o que aumenta a acurácia da segmentação automatizada.

O resultado da segmentação inclui mapas volumétricos e modelos tridimensionais das estruturas corticais e subcorticais, que são posteriormente utilizados na extração de medidas morfométricas, como volume, espessura cortical e área superficial. Essas medidas são fundamentais para estudos que buscam identificar biomarcadores associados à progressão de doenças como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer.

A precisão e a qualidade da segmentação influenciam diretamente as análises subsequentes, sendo, portanto, uma etapa crítica para garantir a validade dos resultados extraídos das imagens de ressonância magnética.

### 3.8.1.2 Extração de Características da Superfície

Após a etapa de segmentação, é realizada a reconstrução da superfície cortical, um processo que permite a modelagem tridimensional da interface entre a substância cinzenta e a substância branca, bem como da superfície pial. Essa reconstrução é essencial para a extração de características morfológicas refinadas, como a espessura cortical, a área superficial, a curvatura local e a profundidade sulcal. Tais medidas são amplamente reconhecidas como biomarcadores sensíveis a alterações estruturais associadas ao envelhecimento cerebral, ao Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e à Doença de Alzheimer.

A espessura cortical, por exemplo, é definida como a distância entre a superfície pial (externa) e a superfície branca (interna) em cada ponto da malha tridimensional, e sua redução está frequentemente associada à neurodegeneração. A área superficial, por sua vez, reflete o grau de expansão ou contração regional do córtex cerebral, enquanto a curvatura permite identificar padrões anatômicos como giros e sulcos, importantes para a análise funcional e estrutural do cérebro.

Ferramentas como o *FreeSurfer* utilizam algoritmos de deformação topologicamente controlada para gerar superfícies trianguladas contínuas e com topologia esférica, garantindo maior precisão na reconstrução anatômica. O método inclui etapas de suaviza-

ção, inflamento e mapeamento em superfície esférica, possibilitando análises intersujeitos por meio da correspondência de vértices entre diferentes indivíduos, independentemente de suas diferenças anatômicas naturais.

Essas características extraídas da superfície são utilizadas em análises estatísticas que visam detectar regiões com atrofia cortical, frequentemente imperceptível em avaliações visuais convencionais. Além disso, a análise baseada em superfície (*surface-based analysis*) oferece vantagens em relação às abordagens baseadas em voxel (*voxel-based morphometry*), por permitir maior resolução espacial e melhor alinhamento entre estruturas homólogas.

Portanto, a extração de características da superfície constitui uma etapa essencial para a obtenção de medidas morfométricas detalhadas, contribuindo significativamente para a identificação precoce de alterações neuroanatômicas relacionadas a distúrbios cognitivos.

### 3.8.1.3 Normalização de Intensidade

A normalização de intensidade é uma etapa essencial no pré-processamento de imagens de ressonância magnética (RM), especialmente em estudos que envolvem múltiplos sujeitos ou que utilizam dados oriundos de diferentes centros de aquisição. Essa etapa visa corrigir variações não biológicas nas intensidades dos voxels, que podem ser introduzidas por fatores extrínsecos, como diferenças nos parâmetros de escaneamento, variações entre equipamentos, campos magnéticos não homogêneos e ruídos eletrônicos.

Tais variações afetam diretamente a acurácia das etapas subsequentes, como a segmentação e a extração de características morfológicas, pois os algoritmos muitas vezes assumem uma distribuição de intensidade consistente entre sujeitos e estruturas anatômicas. Sem essa normalização, um mesmo tecido pode apresentar intensidades diferentes entre imagens, comprometendo a confiabilidade das análises comparativas e a reprodutibilidade dos resultados.

Entre os métodos mais utilizados para normalização de intensidade está o ajuste por histogramas, que busca alinhar as distribuições de intensidade entre diferentes imagens, e a correção de *bias field* (ou não homogeneidade de intensidade), que remove gradientes lentos e artificiais causados pela variação do campo magnético. Essa correção é frequentemente realizada por meio de algoritmos como o N3 (*Nonparametric Nonuniform intensity Normalization*) e sua versão aprimorada, o N4ITK, ambos amplamente utilizados em pipelines automatizados.

Além disso, ferramentas como o *FreeSurfer* incorporam procedimentos internos de correção de intensidade que são aplicados automaticamente durante o processamento das imagens T1, garantindo maior homogeneidade dos dados e melhor desempenho dos algoritmos de segmentação e reconstrução da superfície.

A padronização das intensidades torna-se ainda mais relevante em contextos de

aprendizado de máquina, onde variações não controladas podem introduzir vieses e reduzir a capacidade generalizável dos modelos. Assim, a normalização de intensidade contribui não apenas para a qualidade dos dados, mas também para a robustez e validade estatística das inferências realizadas a partir das imagens processadas.

#### 3.8.1.4 Classificação por Atlas

A classificação por atlas refere-se à rotulagem automática das estruturas cerebrais com base em mapas anatômicos padronizados, conhecidos como atlas. Essa técnica permite atribuir etiquetas anatômicas consistentes a diferentes regiões do cérebro, com o objetivo de padronizar a localização das estruturas entre indivíduos e coortes distintas. Trata-se de uma etapa crucial em estudos de neuroimagem, pois viabiliza a extração e comparação de métricas morfológicas (como volume, área, espessura e curvatura) de regiões específicas com alta precisão e reprodutibilidade.

A rotulagem anatômica é realizada com base na correspondência entre a morfologia cerebral individual e modelos populacionais previamente definidos, levando em consideração tanto a geometria da superfície cortical quanto propriedades estatísticas associadas à localização dos giros e sulcos. No contexto do presente trabalho, essa etapa é realizada com o auxílio da ferramenta *FreeSurfer*, que incorpora diversos atlas validados cientificamente. Entre os atlas mais utilizados estão:

- **Atlas de Desikan-Killiany:** Segmenta o córtex cerebral em 34 regiões por hemisfério com base em características geométricas macroscópicas, como sulcos e giros, sendo amplamente empregado em estudos clínicos e populacionais. Foi desenvolvido a partir de uma amostra manualmente rotulada por especialistas em neuroanatomia, garantindo alta confiabilidade interobservador.
- **Atlas de Destrieux:** Oferece uma subdivisão mais refinada do córtex, com cerca de 74 regiões por hemisfério, sendo ideal para análises de alta resolução e estudos que requerem maior detalhamento anatômico. Esse atlas também considera propriedades morfológicas de curvatura, profundidade e continuidade de sulcos.
- **Atlas Subcortical:** Utilizado para rotular automaticamente estruturas profundas do cérebro, como hipocampo, amígdala, tálamo, putâmen, núcleo caudado, entre outras. A classificação é feita com base em modelos probabilísticos treinados a partir de amostras rotuladas manualmente.

O processo de classificação por atlas no *FreeSurfer* envolve a projeção da superfície cerebral individual em um espaço esférico padronizado, onde as etiquetas do atlas são transferidas para o sujeito com base na correspondência geométrica e estatística. Essa abordagem permite uma comparação ponto a ponto entre diferentes cérebros, mesmo quando há variações morfológicas significativas.

Além de facilitar análises intersujeitos e meta-análises, a classificação por atlas permite integrar dados morfométricos a modelos de aprendizado de máquina, contribuindo para o desenvolvimento de ferramentas computacionais voltadas ao diagnóstico precoce e à estratificação de risco em condições como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer.

#### 3.8.1.5 Progresso do Pipeline de Processamento com FreeSurfer

Até o presente momento, o pipeline de processamento de imagens de ressonância magnética estrutural utilizando o *software FreeSurfer* já foi parcialmente implementado com sucesso. As imagens T1 do banco de dados OASIS foram convertidas do formato DICOM para NIfTI utilizando a ferramenta `dcm2niix`, e os arquivos resultantes foram organizados em diretórios compatíveis com a estrutura esperada pelo FreeSurfer.

Posteriormente, foi iniciado o processamento automático com o comando `recon-all`, que executa uma série de etapas padronizadas, incluindo:

- Correção de não homogeneidade de intensidade (bias field);
- Remoção do crânio (*skull stripping*);
- Segmentação volumétrica das estruturas subcorticais;
- Reconstrução da superfície cortical;
- Classificação das regiões anatômicas com base nos atlas de *Desikan-Killiany* e *Destrieux*;
- Extração de medidas morfométricas, como volume, área superficial, curvatura e espessura cortical.

Os diretórios de saída foram gerados com sucesso para os sujeitos processados, contendo arquivos `.mgz`, malhas tridimensionais, tabelas de métricas e visualizações anatômicas. A validação visual dos resultados foi iniciada utilizando a ferramenta `freeview`, e os arquivos de medidas anatômicas foram organizados para futura análise estatística e treinamento de modelos de aprendizado de máquina.

### 3.8.2 Panorama Histórico da Inteligência Artificial

A Inteligência Artificial (IA) surgiu como campo formal de estudo na década de 1950, a partir da proposta de Alan Turing sobre a possibilidade de máquinas simular o comportamento inteligente humano, culminando no célebre teste de Turing. O termo "Inteligência Artificial" foi cunhado por John McCarthy em 1956 durante a conferência de Dartmouth, considerada o marco inaugural da área (RUSSELL; NORVIG, 2010). Nos

primeiros anos, os pesquisadores focaram na construção de sistemas baseados em regras (sistemas especialistas), capazes de realizar inferências lógicas em domínios restritos.

Nas décadas de 1980 e 1990, a área passou por ciclos de entusiasmo e frustração conhecidos como "invernos da IA", devido a limitações computacionais e falta de dados. A virada ocorreu a partir dos anos 2000, com o avanço do poder computacional, a popularização de grandes bases de dados e o surgimento de novos paradigmas, como o aprendizado de máquina (*machine learning*) — no qual os algoritmos aprendem padrões a partir dos dados em vez de seguir regras pré-programadas.

Mais recentemente, o surgimento das Redes Neurais Artificiais Profundas (*Deep Learning*), especialmente as Redes Neurais Convolucionais (CNNs), revolucionou o campo da visão computacional e da análise de imagens médicas. Esses métodos se tornaram ferramentas fundamentais para aplicações em neuroimagem, permitindo a detecção automatizada de padrões morfológicos associados a doenças como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer (DA).

Este contexto histórico demonstra que a aplicação de IA na medicina é o resultado de um processo contínuo de evolução técnica e teórica, que agora possibilita abordagens diagnósticas mais precisas, personalizadas e escaláveis.

### 3.8.3 Modelos de Aprendizado de Máquina Aplicados a Dados Morfológicos

A aplicação de modelos de aprendizado de máquina (*Machine Learning* - ML) representa uma fronteira promissora e em rápida evolução para auxiliar no diagnóstico precoce, na classificação de subtipos e na previsão de prognóstico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). A complexidade e a sutileza das alterações cerebrais nos estágios iniciais de declínio cognitivo tornam a análise visual de neuroimagens desafiadora, e é nesse contexto que os algoritmos de ML demonstram seu potencial (SILVA et al., 2022). Diversos estudos indicam que esses algoritmos podem ser treinados para identificar padrões multidimensionais em dados morfológicos cerebrais, frequentemente obtidos por meio de técnicas de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética (RM) de alta resolução.

A análise computacional foca em diversas características morfológicas quantitativas. Métricas derivadas da morfometria baseada em voxel (VBM), por exemplo, permitem comparar a densidade ou volume local de substância cinzenta entre grupos ou indivíduos, após normalização espacial das imagens para um *template* comum (SAVIO et al., 2009; KEHOE et al., 2014). Outras abordagens analisam o volume de estruturas cerebrais específicas, como o hipocampo e o córtex entorrinal, conhecidos por sofrerem atrofia precoce na Doença de Alzheimer (DA) e no CCL amnésico, ou ainda o tálamo e outras estruturas subcorticais (ZHANG et al., 2023). A espessura cortical, medida em diversas regiões do cérebro, também se mostrou um biomarcador relevante, com padrões específicos de afinamento associados ao CCL e sua progressão (ZHANG et al., 2023). Essas métricas,

isoladas ou combinadas, fornecem uma rica fonte de dados para os modelos de ML.

Pesquisas recentes têm explorado uma variedade de algoritmos para essa finalidade. As Máquinas de Vetores de Suporte (*Support Vector Machines* - SVM) são amplamente utilizadas devido à sua robustez em espaços de alta dimensionalidade, sendo eficazes na classificação de pacientes com CCL versus controles saudáveis ou na previsão de conversão para DA, utilizando dados de VBM ou volumes regionais (MYSZKOWSKA et al., 2020; ZHANG et al., 2018; SAVIO et al., 2009). O algoritmo *Random Forest*, um método de conjunto baseado em árvores de decisão, também tem sido aplicado com sucesso, demonstrando boa performance na identificação de CCL ao integrar múltiplas métricas morfológicas, como volume de substância cinzenta, densidade Jacobiana e espessura cortical (GAO et al., 2019). Redes Neurais, incluindo abordagens de Aprendizado Profundo (*Deep Learning*) como as Redes Neurais Convolucionais (CNNs), são cada vez mais investigadas por sua capacidade de aprender representações hierárquicas complexas diretamente das imagens, embora frequentemente exijam grandes conjuntos de dados (SIGNAEVSKY et al., 2019; SILVA et al., 2022).

A capacidade desses modelos vai além da simples classificação binária. Eles podem ajudar a diferenciar subtipos de CCL (e.g., amnésico versus não amnésico, estágio inicial versus tardio) ou prever quais pacientes com CCL têm maior probabilidade de progredir para DA em um determinado período, o que é crucial para o planejamento terapêutico e ensaios clínicos (ZHANG et al., 2023; MYSZKOWSKA et al., 2020). Além disso, a integração de dados morfológicos com outras modalidades de dados – como informações clínicas (testes neuropsicológicos), dados genéticos (e.g., APOE4), biomarcadores de fluidos (líquor, sangue) ou dados de outras técnicas de imagem (PET) – em modelos multimodais de ML é uma área de investigação ativa, com potencial para aumentar significativamente a precisão diagnóstica e prognóstica no CCL (KEHOE et al., 2014; MYSZKOWSKA et al., 2020). A validação rigorosa desses modelos em coortes independentes e diversificadas é fundamental para garantir sua robustez e translação para a prática clínica.

Para a modelagem supervisionada, será adotado um *pipeline* em **Python** utilizando as bibliotecas **scikit-learn** e **pandas**. Inicialmente, os dados extraídos do FreeSurfer serão particionados em conjunto de treinamento (70%) e teste (30%), mantendo a proporção entre as classes (CCL vs. controle). Técnicas de seleção de atributos, como *Recursive Feature Elimination* (RFE) com validação cruzada, serão aplicadas para reduzir a dimensionalidade e identificar as regiões cerebrais com maior poder discriminativo.

Cada modelo será treinado com **GridSearchCV** para otimização de hiperparâmetros, utilizando validação cruzada estratificada com 5 *folds*. As métricas de desempenho avaliadas incluirão acurácia, sensibilidade, especificidade, *F1-score* e área sob a curva ROC (AUC). A análise de importância dos atributos será utilizada para interpretação clínica dos resultados, destacando as regiões morfológicas mais relevantes para o diagnóstico de CCL.

### 3.8.4 Redes Neurais Convolucionais (CNN) e sua aplicação em Imagens Médicas

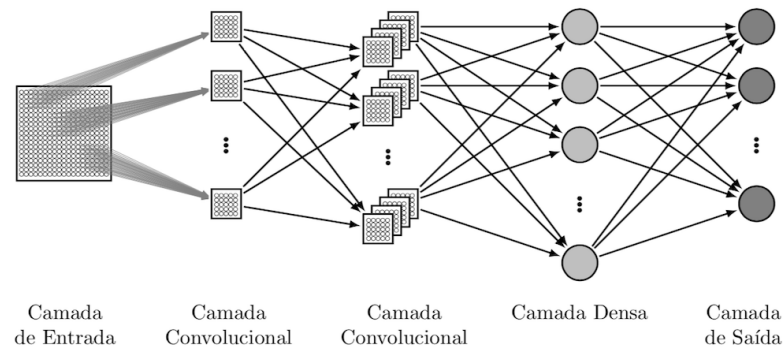
As Redes Neurais Convolucionais (*Convolutional Neural Networks* - CNNs), uma classe poderosa de algoritmos de Aprendizado Profundo (*Deep Learning*), emergiram como uma ferramenta fundamental na análise de imagens médicas, demonstrando notável sucesso no auxílio ao diagnóstico e prognóstico de condições neurodegenerativas como o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer (DA) (SILVA et al., 2022).

A arquitetura das Redes Neurais Convolucionais (CNNs) é intrinsecamente adequada para processar dados com estrutura de grade, como pixels em imagens 2D ou voxels em volumes 3D. Elas utilizam camadas convolucionais que aplicam filtros (*kernels*) para aprender hierarquias de características espaciais diretamente dos dados brutos da imagem. Essas características vão desde padrões simples (bordas, texturas) nas camadas iniciais até representações mais complexas e abstratas (formas, objetos, padrões patológicos específicos) nas camadas mais profundas (LIN et al., 2020).

As principais camadas de uma CNN incluem:

- **Camadas convolucionais**, que extraem automaticamente características locais da imagem por meio da aplicação de filtros;
- **Camadas de *pooling***, que reduzem a dimensionalidade espacial das representações e aumentam a robustez às variações locais;
- **Camadas totalmente conectadas**, responsáveis pela combinação das características extraídas para realizar a classificação ou regressão;
- **Camada de saída**, que fornece a previsão final do modelo, como a probabilidade de um diagnóstico.

A Figura 5 apresenta um exemplo de arquitetura de uma Rede Neural Convolucional (CNN), mostrando camadas de entrada, convolução, *pooling*, totalmente conectadas e saída.



**Figura 5 – Exemplo de arquitetura de uma Rede Neural Convolucional (CNN).**

**Imagem retirada de: Sakurai (2020).**

No contexto da neuroimagem para CCL e DA, as CNNs são frequentemente aplicadas a dados de ressonância magnética (RM) estrutural. Arquiteturas de CNNs 3D são particularmente vantajosas, pois podem processar diretamente os volumes de RM tridimensionais, capturando informações espaciais contextuais em todas as três dimensões, o que pode ser crucial para detectar alterações morfológicas sutis associadas à neurodegeneração (LIN et al., 2020; WEN et al., 2021). Essas redes podem ser treinadas para classificar automaticamente imagens cerebrais inteiras ou regiões de interesse, distinguindo entre indivíduos com CCL, DA e controles cognitivamente normais com alta acurácia (JO; NHO; SAYKIN, 2019; SALEHI et al., 2024). Além da classificação diagnóstica, as CNNs têm sido usadas para prever a conversão de CCL para DA, analisando biomarcadores de imagem longitudinais ou de linha de base (LIU et al., 2018). Modelos baseados em CNN também podem discriminar entre subtipos de CCL, como CCL estável (s-MCI) versus CCL progressivo (c-MCI) (JO; NHO; SAYKIN, 2019).

A capacidade das CNNs de aprender características relevantes diretamente dos dados minimiza a necessidade de pré-seleção manual de características ou segmentação explícita de estruturas, embora um pré-processamento cuidadoso das imagens (como correção de intensidade e registro) ainda seja importante. Além da RM estrutural, as CNNs também foram aplicadas a outras modalidades de imagem, como RM funcional (fMRI) para analisar padrões de conectividade, Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) para avaliar metabolismo de glicose ou deposição de amiloide, e até mesmo imagens de retina (OCT, OCTA), explorando a hipótese da retina como uma janela para o cérebro (SILVA et al., 2022; LIU et al., 2023). Abordagens multimodais, que integram dados de diferentes tipos de imagem ou combinam imagem com dados clínicos e genéticos dentro de uma arquitetura CNN, também estão sendo desenvolvidas para melhorar ainda mais a precisão



diagnóstica (QIU et al., 2019). A interpretabilidade dos modelos CNN, ou seja, entender quais características da imagem o modelo utiliza para tomar suas decisões (por exemplo, através de mapas de saliência), é uma área de pesquisa ativa e crucial para a confiança e aceitação clínica dessas ferramentas (WEN et al., 2021).

### 3.8.5 Arquitetura e Justificativa da CNN 3D

Esta arquitetura é capaz de processar diretamente os volumes de ressonância magnética (MRI) no formato  $128 \times 128 \times 128$  voxels, permitindo que o modelo aprenda características espaciais hierárquicas diretamente dos dados brutos. O objetivo é detectar padrões morfológicos sutis associados ao Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) que podem não ser capturados por métricas regionais agregadas.

A escolha da dimensão de entrada  $128 \times 128 \times 128$  voxels foi feita com o intuito de alcançar um equilíbrio entre a preservação da resolução espacial das imagens e a viabilidade computacional do treinamento. Volumes com essa resolução são suficientemente detalhados para permitir a detecção de padrões morfológicos relevantes no tecido cerebral, ao mesmo tempo em que reduzem significativamente o consumo de memória em comparação com imagens de resolução total. Tal configuração é especialmente importante ao trabalhar com dados tridimensionais e arquiteturas profundas, que exigem grandes quantidades de memória de GPU. Assim, essa decisão técnica visa assegurar a viabilidade prática do treinamento do modelo em ambientes com recursos computacionais limitados, sem comprometer a capacidade da rede de aprender representações úteis.

A proposta de utilizar uma CNN tridimensional para a análise de volumes de ressonância magnética é fundamentada em abordagens previamente validadas na literatura científica. Estudos como o de Hosseini-Asl et al. (2016) e Suk et al. (2014) demonstraram que arquiteturas 3D-CNN são capazes de capturar padrões espaciais complexos e fornecer desempenhos superiores em tarefas de classificação associadas à Doença de Alzheimer e ao Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), ao processarem diretamente o volume completo das imagens de neuroimagem, sem necessidade de segmentações prévias ou extração manual de atributos regionais.

A arquitetura, desenvolvida com a biblioteca `PyTorch`, segue um padrão de blocos convolucionais sequenciais que progressivamente reduzem a dimensionalidade espacial e aumentam a profundidade dos mapas de características, conforme detalhado na Tabela 4.

#### 3.8.5.1 Estrutura da Rede

A rede é composta por um módulo de extração de características e um módulo classificador:

- **Módulo de Extração de Características:** Consiste em três blocos convolucionais. Cada bloco utiliza um kernel de  $3 \times 3 \times 3$ , uma escolha padrão que captura

informações espaciais locais eficientemente. A função de ativação **ReLU** (***Rectified Linear Unit***) é aplicada para introduzir não-linearidade, sendo computacionalmente eficiente e ajudando a mitigar o problema do desaparecimento do gradiente. A **Normalização em Lote** (**BatchNorm3D**) é usada após cada convolução para estabilizar e acelerar o treinamento. Ao final de cada bloco, uma camada de **MaxPool3D** reduz a resolução espacial pela metade, tornando a rede mais robusta a pequenas variações de posição e reduzindo o custo computacional.

A operação de convolução tridimensional aplicada ao volume de entrada pode ser expressa matematicamente como:

$$y(i, j, k) = \sum_{m=0}^{M-1} \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{p=0}^{P-1} x(i+m, j+n, k+p) \cdot w(m, n, p) + b \quad (1)$$

Em seguida, a função de ativação **ReLU** é aplicada elemento a elemento para introduzir não-linearidade, conforme a equação:

$$f(x) = \max(0, x) \quad (2)$$

- **Módulo Classificador:** Após a extração, os mapas de características são "achatsados" em um vetor unidimensional e processados por um Perceptron Multicamadas (MLP). Uma camada de **Dropout** com probabilidade  $p = 0,5$  é inserida como uma forte técnica de regularização para prevenir o sobreajuste do modelo aos dados de treinamento. A camada de saída utiliza uma função de ativação **Sigmoide** para produzir uma probabilidade entre 0 e 1, indicando a chance do sujeito pertencer à classe CCL. A Tabela 4 apresenta a arquitetura detalhada da rede neural convolucional tridimensional (3D-CNN) empregada neste estudo. A estrutura segue um padrão típico de redes profundas aplicadas à análise de imagens médicas, composta por três blocos convolucionais seguidos por um classificador denso.

Cada bloco convolucional contém uma camada **Conv3D**, seguida por normalização em lote, ativação ReLU e uma operação de **MaxPool3D**, responsável por reduzir progressivamente a dimensão espacial do volume. A profundidade dos filtros aumenta a cada bloco, permitindo à rede capturar representações hierárquicas mais complexas. O volume final é convertido em um vetor unidimensional por meio de uma operação de **Flatten**, sendo posteriormente processado por camadas totalmente conectadas (**Linear**) no módulo classificador. Técnicas como **Dropout** são incorporadas para mitigar o risco de sobreajuste. Por fim, a função de ativação sigmoide produz uma saída probabilística binária.

**Tabela 4 – Detalhes da arquitetura da Rede Neural Convolutacional 3D implementada.**

Camada	Parâmetros	Dimensão de Saída
<i>Entrada de Imagem</i>		
Input	-	(1, 128, 128, 128)
<i>Bloco Convolutacional 1</i>		
Conv3D	32 filtros, kernel=3, stride=1	(32, 128, 128, 128)
BatchNorm3d	-	(32, 128, 128, 128)
ReLU	-	(32, 128, 128, 128)
MaxPool3D	kernel=2	(32, 64, 64, 64)
<i>Bloco Convolutacional 2</i>		
Conv3D	64 filtros, kernel=3, stride=1	(64, 64, 64, 64)
BatchNorm3d	-	(64, 64, 64, 64)
ReLU	-	(64, 64, 64, 64)
MaxPool3D	kernel=2	(64, 32, 32, 32)
<i>Bloco Convolutacional 3</i>		
Conv3D	128 filtros, kernel=3, stride=1	(128, 32, 32, 32)
BatchNorm3d	-	(128, 32, 32, 32)
ReLU	-	(128, 32, 32, 32)
MaxPool3D	kernel=2	(128, 16, 16, 16)
<i>Classificador (MLP)</i>		
Flatten	-	(524,288)
Linear	512 neurônios	(512)
ReLU	-	(512)
Dropout	p = 0,5	(512)
Linear	128 neurônios	(128)
ReLU	-	(128)
Linear	1 neurônio	(1)
Sigmoid	-	(1)

### 3.8.5.2 Estratégia de Treinamento

Em tarefas de classificação binária aplicadas a imagens médicas tridimensionais, é comum empregar a função de perda **Binary Cross Entropy** para guiar a otimização dos pesos da rede. Entre os otimizadores mais utilizados na literatura, destaca-se o **Adam**, conhecido por combinar eficiência computacional e boa convergência mesmo em conjuntos de dados limitados.

Dada a alta complexidade dos dados volumétricos, o treinamento de redes convolucionais 3D normalmente exige o uso de tamanhos de lote reduzidos, a fim de contornar limitações de memória da GPU. Além disso, técnicas como **parada antecipada** (*early stopping*) são frequentemente adotadas para mitigar o sobreajuste, monitorando métricas de desempenho — como a AUC — no conjunto de validação e interrompendo o treinamento quando não há melhoria significativa ao longo das épocas.

As escolhas específicas de parâmetros e configurações adotadas neste trabalho são detalhadas na Seção 4.1.

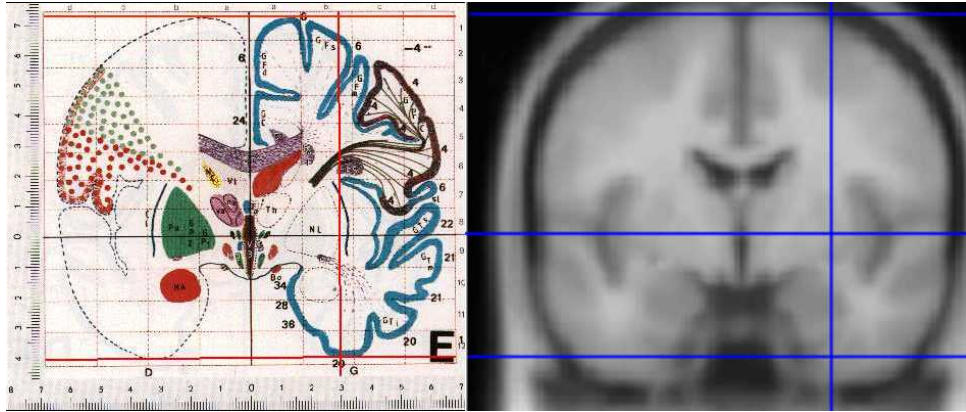
### 3.8.6 Pré-processamento de Dados e Normalização

O pré-processamento e a normalização dos dados de neuroimagem constituem uma etapa fundamental e indispensável na pipeline de análise computacional para o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e Doença de Alzheimer (DA). A variabilidade inerente às aquisições de imagens médicas, proveniente de diferentes equipamentos, protocolos, ou mesmo de fatores fisiológicos do paciente (como movimento), pode obscurecer as alterações patológicas sutis ou introduzir vieses significativos nos modelos de aprendizado de máquina. Portanto, um pré-processamento rigoroso é essencial para harmonizar os dados, aumentar a relação sinal-ruído e garantir a comparabilidade entre diferentes sujeitos e estudos (FONOV et al., 2011; MANJÓN et al., 2010).

Diversas técnicas são comumente aplicadas. A correção de artefatos é frequentemente um dos primeiros passos, incluindo a remoção de ruído (*denoising*), que pode ser realizada com filtros espaciais ou métodos mais avançados, e a correção de não uniformidade do campo de intensidade (*bias field correction*), especialmente relevante em imagens de RM (MANJÓN et al., 2010). O alinhamento ou registro de imagens (*registration*) é crucial, tanto para corrigir movimentos da cabeça dentro de uma mesma aquisição quanto para alinhar imagens de diferentes modalidades (e.g., PET com RM estrutural) ou de diferentes momentos no tempo (estudos longitudinais) (KLEIN et al., 2009; ASHBURNER, 2007).

A normalização espacial é um passo crítico que transforma as imagens cerebrais individuais para um espaço estereotáxico padrão, como o template MNI (*Montreal Neurological Institute*) ou Talairach. Esse processo permite comparar estruturas cerebrais entre diferentes indivíduos ao alinhar anatomicamente os volumes.

A Figura 6 ilustra um exemplo de normalização espacial de uma imagem PET para um atlas cerebral de ressonância magnética, utilizando diferentes modelos de transformação.



**Figura 6 – Exemplo de normalização espacial de uma imagem PET.**  
Imagem retirada de: Shan et al. (2010).

A normalização espacial permite a comparação direta de localizações anatômicas entre diferentes cérebros, que variam em tamanho e forma, e facilita análises em nível de grupo ou baseadas em voxel (ASHBURNER, 2007; FONOV et al., 2011; KARAS et al., 2007). Métodos como os implementados em *softwares* como SPM (*Statistical Parametric Mapping*) ou FSL (*FMRIB Software Library*) são amplamente utilizados para realizar essa transformação não linear (ASHBURNER, 2007; KARAS et al., 2007).

A normalização de intensidade visa padronizar a escala de valores de intensidade dos voxels/pixels entre diferentes imagens, que podem variar devido a fatores técnicos da aquisição. Para RM, técnicas como a equalização de histograma ou a normalização baseada em pontos de referência (e.g., intensidade da substância branca) podem ser usadas. Para imagens PET, especialmente FDG-PET, a normalização é frequentemente realizada calculando o *Standardized Uptake Value Ratio* (SUVR), onde a intensidade de cada voxel é dividida pela intensidade média de uma região de referência que se assume ter metabolismo relativamente estável (e.g., cerebelo, ponte, ou mesmo a média global cerebral, embora esta última possa ser afetada pela própria doença) (YAKUSHEV et al., 2017; LANDAU et al., 2020). A escolha da região de referência ótima é um tópico de pesquisa ativa (LANDAU et al., 2020; MOSCONI et al., 2009).

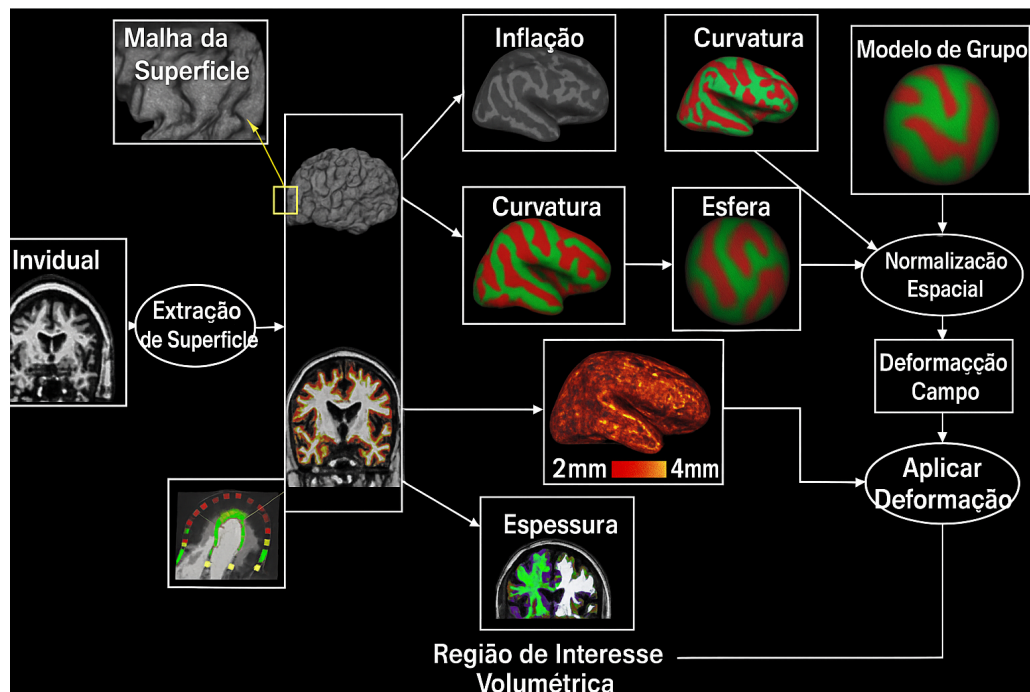
Finalmente, a segmentação de tecidos, que classifica os voxels da imagem em diferentes tipos (substância cinzenta, substância branca, líquido cefalorraquidiano), é frequentemente realizada após a normalização espacial e de intensidade. Isso permite a análise específica de cada compartimento tecidual, como na Morfometria Baseada em Voxel (VBM) que analisa diferenças locais no volume ou concentração de substância cinzenta (ASHBURNER; FRISTON, 2000). A qualidade e a consistência de todas essas etapas de pré-processamento impactam diretamente a sensibilidade e a especificidade dos bio-

marcadores de imagem derivados e o desempenho dos modelos diagnósticos subsequentes (FONOV et al., 2011; KARAS et al., 2007).

### 3.8.7 Extração de Atributos Morfológicos com FreeSurfer

No contexto deste trabalho, as imagens *T1-weighted* obtidas da base OASIS serão processadas utilizando o comando `recon-all`, que executa automaticamente as etapas do *pipeline* do FreeSurfer. Após a segmentação, serão extraídas métricas morfológicas quantitativas de interesse, incluindo espessura cortical por região (`aparc.stats`), volume de estruturas subcorticais (`aseg.stats`) e área de superfície.

Essas métricas serão posteriormente organizadas em uma base tabular estruturada, utilizando *scripts* personalizados em *Python* para leitura dos arquivos `.stats` e transformação dos dados em vetores de atributos para entrada dos modelos de aprendizado de máquina. A padronização dos nomes das colunas e a normalização estatística (*Z-score*) dos valores serão aplicadas para reduzir o impacto de variabilidades interindividuais e preparar os dados para a modelagem supervisionada. Na Figura 7 é exibido o *Pipeline* de processamento do FreeSurfer, ilustrando as etapas de extração da superfície cerebral, segmentação volumétrica e cortical, cálculo de espessura, curvatura e normalização espacial para análises de grupo.



**Figura 7 – Pipeline de processamento do FreeSurfer.**  
Imagem retirada de: Gao et al. (2020).

Desenvolvido para processar imagens de ressonância magnética estrutural (MRI), o FreeSurfer permite a extração automática e padronizada de uma variedade de métricas

anatômicas, como volume de regiões subcorticais, espessura cortical e área de superfície, fundamentais para o estudo de alterações cerebrais em diferentes estágios da doença.

De acordo com Su et al. (SU et al., 2013), o FreeSurfer possibilita a segmentação automatizada de imagens de ressonância magnética e a definição precisa de regiões de interesse (ROIs), que podem ser empregadas para análises quantitativas da carga amiloide em exames de PET. Esse procedimento automatizado demonstrou alta concordância com métodos tradicionais de delineamento manual, ao mesmo tempo em que oferece maior reprodutibilidade, reduz a variabilidade interobservador e viabiliza estudos em larga escala. Além disso, a utilização de ROIs padronizadas permite comparações mais robustas entre diferentes cortes e estudos multicêntricos, uma necessidade crescente na pesquisa translacional sobre a DA.

No contexto da patologia tau, Mishra et al. (MISHRA et al., 2017) exploraram a utilização de ROIs derivadas do FreeSurfer para a análise de imagens de tau-PET. O estudo destacou regiões como o córtex entorrinal, o córtex temporal inferior, a amígdala e o córtex occipital lateral como áreas altamente informativas para a detecção de níveis elevados de tau. A identificação precisa dessas regiões é fundamental, uma vez que o acúmulo de emaranhados neurofibrilares de tau correlaciona-se diretamente com o declínio cognitivo observado na progressão da DA. Assim, a segmentação automatizada realizada pelo FreeSurfer contribui para a localização anatômica refinada dos depósitos patológicos, oferecendo *insights* importantes para o diagnóstico precoce e o monitoramento longitudinal da doença.

Além da quantificação de biomarcadores específicos, o FreeSurfer fornece uma plataforma para a análise longitudinal de alterações cerebrais, permitindo o acompanhamento da progressão da atrofia em intervalos temporais distintos. Tal capacidade é particularmente relevante para ensaios clínicos que buscam avaliar a eficácia de terapias modificadoras da doença, uma vez que mudanças estruturais mínimas podem ser detectadas de forma mais sensível do que pelas avaliações clínicas tradicionais.

A integração dos dados morfológicos extraídos pelo FreeSurfer com imagens moleculares de PET representa uma abordagem poderosa para entender a fisiopatologia da DA em múltiplos níveis. Enquanto a PET revela os padrões de deposição de proteínas anômalas, a morfometria cerebral evidencia os efeitos estruturais resultantes desses processos. Dessa forma, a utilização do FreeSurfer não apenas fortalece a análise quantitativa de biomarcadores, mas também impulsiona a neuroinformática aplicada, promovendo o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e personalizáveis.

Portanto, o FreeSurfer se consolida como uma ferramenta central na pesquisa contemporânea em neurociência, especialmente no estudo de transtornos neurodegenerativos como a Doença de Alzheimer, viabilizando avanços tanto na compreensão dos mecanismos patológicos quanto no aprimoramento das estratégias de intervenção precoce.

### 3.8.8 Estratégia Experimental e Pipeline de Modelagem

Para construir e avaliar os modelos de classificação de forma robusta e reproduzível, será implementado um *pipeline* experimental em **Python**, utilizando principalmente as bibliotecas **scikit-learn**, **pandas** e **numpy**. Este *pipeline* é composto pelas seguintes etapas sequenciais:

#### 3.8.8.1 Preparação e Particionamento do Dataset

Após a extração e compilação das métricas morfológicas do FreeSurfer, o *dataset* final será particionado em dois conjuntos distintos: um conjunto de **treinamento (80% dos dados)** e um conjunto de **teste (20% dos dados)**. Essa divisão será realizada de forma estratificada para garantir que a proporção de indivíduos com CCL e controles saudáveis seja a mesma em ambos os conjuntos. O conjunto de teste será mantido isolado e utilizado uma única vez, ao final do processo, para a avaliação imparcial do desempenho do modelo final. Todas as etapas de otimização e seleção de atributos ocorrerão exclusivamente no conjunto de treinamento.

#### 3.8.8.2 Seleção de Atributos (Feature Selection)

O conjunto de dados extraído do FreeSurfer contém um grande número de atributos (mais de 100 métricas de volume e espessura cortical), o que pode levar ao problema da “maldição da dimensionalidade” e ao sobreajuste (*overfitting*) dos modelos. Para mitigar esse risco e identificar o subconjunto de biomarcadores mais informativo, será aplicada uma técnica de seleção de atributos.

Será utilizada a **Eliminação Recursiva de Atributos com Validação Cruzada (RFECV)**. Este método funciona da seguinte forma:

1. Um modelo supervisionado (e.g., SVM) é treinado com todos os atributos;
2. A importância de cada atributo é calculada;
3. O atributo menos importante é removido;
4. O processo é repetido recursivamente até que reste o subconjunto de atributos que maximiza a performance em uma validação cruzada interna.

A RFECV foi escolhida por sua capacidade de avaliar subconjuntos de atributos considerando as interações entre eles, em vez de avaliar cada atributo de forma isolada.

#### 3.8.8.3 Treinamento e Otimização de Hiperparâmetros

Com o subconjunto de atributos otimizado, os modelos de aprendizado de máquina (SVM, Random Forest, etc.) serão treinados. Para encontrar a melhor configuração



de cada algoritmo, será empregada a técnica de **Busca em Grade com Validação Cruzada** (*Grid Search with Cross-Validation*). Este processo testará sistematicamente múltiplas combinações de hiperparâmetros, utilizando validação cruzada estratificada de 5 ou 10 *folds* dentro do conjunto de treinamento.

Os principais hiperparâmetros a serem otimizados serão:

- **Para o SVM:** o parâmetro de regularização **C** e o coeficiente do *kernel* **gamma**;
- **Para o Random Forest:** o número de árvores na floresta (**n\_estimators**) e a profundidade máxima de cada árvore (**max\_depth**).

#### 3.8.8.4 Avaliação Final e Interpretação dos Resultados

Após a otimização, o modelo final de cada algoritmo será treinado com os melhores hiperparâmetros em todo o conjunto de treinamento e, então, avaliado no conjunto de teste (os 20% de dados reservados). As métricas de desempenho (Acurácia, Precisão, *Recall*, *F1-Score* e AUC) serão calculadas para comparar objetivamente os modelos.

Além da performance preditiva, será realizada uma análise da **importância dos atributos** a partir do modelo *Random Forest* final. Isso permitirá ranquear as regiões cerebrais morfológicas (e.g., volume do hipocampo direito, espessura do córtex entorrinal esquerdo) que mais contribuíram para a classificação, fornecendo uma interpretação clínica e neuroanatômica dos resultados do modelo.

#### 3.8.9 Validação e Avaliação dos Modelos

A validação rigorosa e a avaliação objetiva do desempenho são etapas críticas e indispensáveis no desenvolvimento e na implementação clínica de modelos de aprendizado de máquina (ML) para o diagnóstico ou prognóstico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) baseado em neuroimagem. Sem uma validação adequada, corre-se o risco de desenvolver modelos superajustados (*overfitting*) aos dados de treinamento, que apresentam bom desempenho aparente mas falham em generalizar para novos pacientes, tornando-os clinicamente inúteis (ARBABSHIRANI et al., 2017; VAROQUAUX, 2018).

Uma estratégia fundamental para mitigar o *overfitting* e obter uma estimativa mais realista do desempenho do modelo é a validação cruzada (*cross-validation*). A forma mais comum é a validação cruzada *k-fold*, onde o conjunto de dados é dividido aleatoriamente em 'k' subconjuntos (*folds*) de tamanho aproximadamente igual. O modelo é treinado 'k' vezes, cada vez usando k-1 *folds* para treinamento e o *fold* restante para teste. As métricas de desempenho são calculadas em cada *fold* de teste e depois agregadas (e.g., pela média) para fornecer uma estimativa mais robusta do desempenho esperado do modelo em dados não vistos (KOHAVI, 1995; ARBABSHIRANI et al., 2017). Variações como *leave-one-out cross-validation* (onde k é igual ao número de amostras) também são usadas,

especialmente em conjuntos de dados menores, embora possam ser computacionalmente mais caras (KOHAVI, 1995).

Além da validação cruzada, a avaliação final do modelo deve, idealmente, ser realizada em um conjunto de teste completamente independente (*independent test set* ou *hold-out set*). Este conjunto de dados não deve ter sido utilizado de forma alguma durante o treinamento ou a otimização dos hiperparâmetros do modelo. A validação em um conjunto independente, preferencialmente proveniente de uma coorte diferente (validação externa), fornece a evidência mais forte da capacidade de generalização do modelo (WEN et al., 2021; PINTO et al., 2021).

A avaliação do desempenho do modelo é realizada utilizando um conjunto de métricas quantitativas apropriadas para a tarefa de classificação. As métricas mais comuns incluem:

- **Acurácia (*Accuracy*):** Proporção geral de classificações corretas. Pode ser enganosa em conjuntos de dados desbalanceados.
- **Sensibilidade (*Sensitivity/Recall/True Positive Rate*):** Proporção de casos positivos (e.g., pacientes com CCL) corretamente identificados.
- **Especificidade (*Specificity/True Negative Rate*):** Proporção de casos negativos (e.g., controles saudáveis) corretamente identificados.
- **Precisão (*Precision/Positive Predictive Value*):** Proporção de classificações positivas que são verdadeiramente positivas.
- **Valor Preditivo Negativo (*Negative Predictive Value*):** Proporção de classificações negativas que são verdadeiramente negativas.
- **F1-Score:** Média harmônica entre precisão e sensibilidade, útil para dados desbalanceados.
- **Área Sob a Curva ROC (AUC - *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve*):** Mede a capacidade do modelo de distinguir entre classes em diferentes limiares de decisão. Um valor de AUC próximo a 1 indica excelente discriminação, enquanto 0.5 indica desempenho aleatório (FAWCETT, 2006).

A escolha das métricas mais relevantes depende do objetivo clínico específico (e.g., triagem vs. confirmação diagnóstica) e das consequências de diferentes tipos de erro (falsos positivos versus falsos negativos) (ARBABSHIRANI et al., 2017). A comparação com *benchmarks* ou modelos existentes, bem como a análise da interpretabilidade do modelo (explicabilidade), também são aspectos importantes da avaliação (WEN et al., 2021).

A avaliação dos modelos será feita comparando os desempenhos das abordagens baseadas em atributos (FreeSurfer + SVM/RF) e a CNN 3D. Para cada abordagem, será utilizada a mesma partição dos dados (estratificada), assegurando comparabilidade. A significância estatística entre as curvas ROC será analisada com teste de DeLong, e o *confusion matrix* será analisado para avaliar os erros sistemáticos. Também serão calculadas métricas complementares como *balanced accuracy* e *Matthews Correlation Coefficient* (MCC), particularmente úteis em conjuntos desbalanceados.

### 3.9 Considerações

A presente fundamentação teórica permitiu estabelecer os principais conceitos e evidências científicas que sustentam a investigação proposta neste trabalho. Inicialmente, foram abordados os aspectos históricos e neuropatológicos da Doença de Alzheimer (DA), evidenciando sua relevância clínica e o processo de construção diagnóstica ao longo do tempo. Em seguida, foi discutida a importância epidemiológica da DA, destacando seu impacto crescente nas populações envelhecidas, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil.

Foram também analisados os principais fatores de risco, tanto modificáveis quanto não modificáveis, com ênfase nas possibilidades de prevenção primária por meio de políticas públicas e intervenções no estilo de vida. O comprometimento cognitivo leve (CCL), enquanto fase intermediária entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência, foi apresentado como uma janela crítica para intervenções precoces, sendo reforçada a importância de sua detecção precisa.

A revisão das técnicas de neuroimagem, com foco na ressonância magnética estrutural (RM) e na tomografia por emissão de pósitrons (PET), evidenciou o potencial diagnóstico dessas ferramentas na identificação precoce da neurodegeneração. Paralelamente, foi discutida a evolução dos biomarcadores e sua integração ao modelo AT(N), fornecendo um arcabouço moderno e multidimensional para o diagnóstico da DA.

Na abordagem computacional, foram detalhados os processos de extração de atributos com o FreeSurfer, técnicas de pré-processamento e normalização de dados de neuroimagem, bem como os principais algoritmos de aprendizado de máquina e redes neurais convolucionais (CNNs) aplicados à classificação e predição do CCL. Os benefícios do uso de modelos automatizados para análise de imagens médicas, especialmente no contexto de diagnóstico precoce e suporte à decisão clínica, foram amplamente discutidos.

Com isso, estabelece-se uma base sólida para a próxima etapa desta pesquisa, que visa aplicar técnicas de aprendizado profundo a imagens estruturais de ressonância magnética com o objetivo de diagnosticar o comprometimento cognitivo leve de forma automatizada e precisa. A seguir, será detalhada a metodologia empregada, abrangendo a seleção e preparação dos dados, os modelos utilizados e os procedimentos de avaliação.

## 4 METODOLOGIA

Este capítulo descreve, de forma sistemática e detalhada, os procedimentos metodológicos adotados para o desenvolvimento da pesquisa. São apresentados os métodos utilizados para a coleta, processamento e análise dos dados de neuroimagem, bem como as abordagens computacionais aplicadas ao diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). A definição do tipo de pesquisa, os critérios de seleção da amostra, o fluxo de pré-processamento das imagens, as técnicas de extração de atributos morfológicos e os modelos de aprendizado de máquina empregados são discutidos com base em referenciais teóricos e práticas consolidadas na literatura científica.

### 4.1 Métodos

A seção a seguir apresenta a caracterização metodológica da pesquisa, abordando desde sua classificação teórica até os procedimentos práticos adotados para a realização do estudo. São descritos o tipo de pesquisa, a natureza dos dados utilizados, as ferramentas computacionais empregadas e as etapas envolvidas no processamento e análise das imagens de ressonância magnética estrutural. O objetivo é fornecer uma visão abrangente e fundamentada das estratégias adotadas para responder à hipótese proposta neste trabalho.

#### Classificação da Pesquisa

A metodologia adotada para a condução deste trabalho foi delineada a partir de uma classificação que considera a natureza da pesquisa, os objetivos propostos, a abordagem do problema e os procedimentos técnicos empregados. A classificação aqui apresentada toma como base as definições de Marconi e Lakatos (2003).

- **Quanto à natureza:** A pesquisa é classificada como **aplicada**. Conforme Marconi e Lakatos (2003), a pesquisa aplicada visa gerar conhecimentos para aplicação prática, direcionados à solução de problemas específicos. O objetivo deste trabalho — desenvolver um método para o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) por meio da análise de imagens — enquadra-se diretamente nessa definição, pois busca uma aplicação direta na área da saúde.
- **Quanto aos objetivos:** A pesquisa pode ser classificada como **explicativa**. A pesquisa explicativa, segundo os autores, busca identificar os fatores que determinam ou contribuem para a ocorrência dos fenômenos, explicando o porquê das coisas. Este estudo se propõe a identificar e analisar características em imagens que possam

servir como indicadores para o diagnóstico de CCL, estabelecendo uma relação de causa e efeito entre os padrões visuais e a condição clínica.

- **Quanto à abordagem do problema:** A abordagem adotada é **quantitativa**. Esta abordagem se caracteriza pelo emprego de ferramentas estatísticas e dados quantificáveis para analisar o problema. Neste trabalho, a análise de imagens médicas envolverá a extração de métricas e características numéricas que serão processadas e analisadas para se chegar a um diagnóstico, o que é inerentemente um processo quantitativo.
- **Quanto aos procedimentos técnicos:** A pesquisa é classificada como **bibliográfica e documental**.
  - **Bibliográfica:** Realizou-se um levantamento aprofundado de materiais já publicados, como artigos científicos, livros e teses, para fornecer a fundamentação teórica sobre o Comprometimento Cognitivo Leve, as técnicas de neuroimagem e os métodos de aprendizado de máquina aplicados ao diagnóstico (MARCONI; LAKATOS, 2003).
  - **Documental:** A pesquisa utiliza fontes de dados que não receberam ainda um tratamento analítico, como é o caso das imagens médicas que compõem o conjunto de dados. A análise dessas imagens como fonte primária de dados caracteriza o procedimento como documental.

Finalmente, no que tange ao método de abordagem, que representa a linha de raciocínio lógico da pesquisa, este trabalho segue o método **hipotético-dedutivo**. Parte-se da hipótese de que é possível diagnosticar o CCL por meio da análise de características específicas em imagens médicas. Logo, por meio de procedimentos dedutivos, busca-se testar e validar essa hipótese com dados concretos.

#### 4.1.1 Fonte de Dados Utilizada

A base de dados utilizada neste trabalho é o **OASIS-1** (Open Access Series of Imaging Studies) (MARCUS et al., 2007), um repositório público amplamente referenciado na literatura científica. O conjunto fornece imagens de ressonância magnética estrutural T1-ponderada de **416 participantes**, com idades entre **18 e 96 anos**, incluindo adultos jovens, indivíduos de meia-idade e idosos. Dentre os participantes, **100 indivíduos com idade superior a 60 anos** foram clinicamente diagnosticados com Doença de Alzheimer em estágios muito leves a moderados, com base em avaliações clínicas padronizadas.

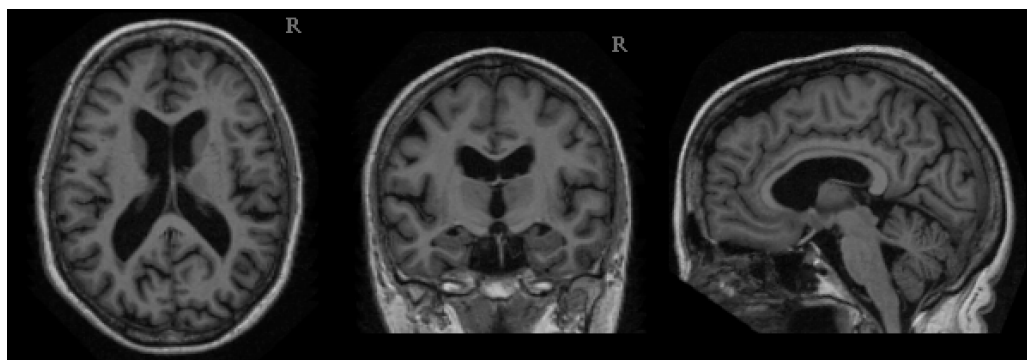
Cada sujeito da base possui dados complementares como idade, sexo, escolaridade, score CDR (*Clinical Dementia Rating*) e status cognitivo, o que possibilita a estratificação clínica. Para este estudo, serão selecionados apenas sujeitos com:

- **CDR = 0**, representando indivíduos cognitivamente normais (grupo controle); e
- **CDR = 0.5**, comumente associado ao estágio de Comprometimento Cognitivo Leve (grupo de interesse).

As imagens no banco estão originalmente no formato **DICOM**, padrão internacional de imagens médicas. Para permitir a análise computacional com ferramentas como o FreeSurfer, essas imagens serão convertidas para o formato **NIftTI** (.nii), amplamente adotado em neuroimagem por sua compatibilidade com algoritmos de análise volumétrica e morfométrica.

Essa seleção e padronização visam garantir contraste clínico relevante e um fluxo de dados adequado à proposta de diferenciação automatizada entre os grupos, utilizando aprendizado de máquina com foco na etapa pré-clínica da Doença de Alzheimer.

Para ilustrar o tipo de dado empregado nesta pesquisa, a Figura 8 apresenta uma imagem de ressonância magnética estrutural T1-ponderada em três planos ortogonais — axial, coronal e sagital — conforme extraída da base OASIS-1 após conversão para o formato NIftTI. Esse tipo de imagem é utilizado como entrada no processo de segmentação automatizada via FreeSurfer.



**Figura 8 – Imagem de ressonância magnética estrutural T1 da base OASIS-1.**

#### 4.1.2 Ferramentas e Processamento das Imagens

O processamento das imagens será realizado com o **FreeSurfer**, um pacote de *software* desenvolvido pelo *Martinos Center for Biomedical Imaging*, amplamente utilizado na análise morfológica automatizada de imagens de ressonância magnética estrutural. O FreeSurfer pode ser acessado gratuitamente via: <<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>>.

O FreeSurfer implementa rotinas robustas de pré-processamento e segmentação, incluindo:

- Correção de movimento intraescaneamento;
- Normalização de intensidade;
- *Skull stripping* (remoção do crânio);

- Segmentação volumétrica de estruturas subcorticais;
- Reconstrução das superfícies cortical interna e externa;
- Parcellização cortical com base em atlas anatômicos, como o de Desikan-Killiany.

A partir dessas rotinas, o *software* extrai automaticamente métricas morfológicas quantitativas, como:

- **Volumes** de estruturas subcorticais (e.g., hipocampo, amígdala, tálamo, ventrículos laterais);
- **Espessura cortical** média e regional;
- **Área da superfície cortical** por região anatômica;
- **Curvatura cortical**;
- **Índices globais** como volume intracraniano (ICV) e volume cerebral total.

Essas métricas serão organizadas em uma matriz de dados estruturada, onde cada linha representa um participante e cada coluna, uma variável morfológica. Essa matriz servirá de entrada para os algoritmos de aprendizado de máquina, com o objetivo de treinar modelos capazes de classificar corretamente os indivíduos quanto ao seu estado cognitivo.

Além do FreeSurfer, serão utilizados:

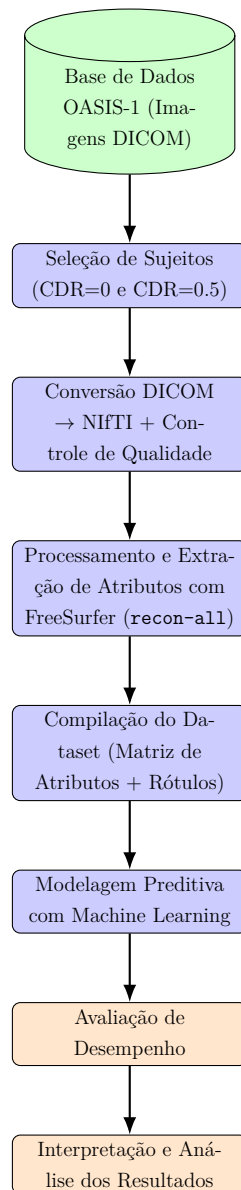
- **Scripts em bash**, para automatização do pipeline de pré-processamento em ambiente Linux;
- **Scripts em Python**, para manipulação de dados, geração de atributos e visualizações;
- **Bibliotecas Python** como *pandas*, *numpy*, *matplotlib*, *seaborn* e *scikit-learn*, utilizadas para análise estatística, visualização e modelagem supervisionada.

A escolha dessas ferramentas deve-se à sua ampla aceitação na comunidade científica, suporte contínuo, integração eficiente e forte reprodutibilidade, conferindo robustez às análises e modelos preditivos desenvolvidos.

## 4.2 Fluxo de Processamento das Imagens

A Figura 9 apresenta um fluxograma que ilustra as principais etapas do pipeline metodológico adotado neste trabalho, desde a aquisição das imagens até a geração dos modelos preditivos e a avaliação de desempenho.

**Figura 9 – Fluxograma do pipeline metodológico para análise de imagens e modelagem preditiva.**



**Métricas Extraídas:**

- Volumes subcorticais (hipocampo)
- Espessura e área cortical
- Curvatura e volume intracraniano

**Processo:**

- Divisão Treino/Teste
- Validação Cruzada
- Algoritmos: SVM, Random Forest, etc.

**Métricas:**

- Acurácia, Precisão, Recall
- F1-Score, Curva ROC (AUC)

O procedimento metodológico será estruturado nas seguintes etapas:

1. **Seleção dos sujeitos:** Filtragem dos participantes do OASIS-1 com base nos scores clínicos CDR, separando grupos de interesse (CDR=0 e CDR=0.5).
2. **Pré-processamento:** Conversão e organização dos arquivos de imagem no formato adequado, preparação dos diretórios e definição da estrutura para processamento pelo FreeSurfer.
3. **Análise morfológica com FreeSurfer:** Processamento das imagens para segmentação e extração automática das métricas morfológicas.



4. **Construção do dataset:** Compilação das métricas extraídas em uma matriz de dados estruturada, com variáveis explicativas e rótulos de classe correspondentes aos grupos clínicos.
5. **Modelagem preditiva:** Treinamento de modelos supervisionados de classificação, descritos detalhadamente na Subsubseção 4.2.0.1, com estratégias de validação cruzada e controle de sobreajuste.
6. **Avaliação de desempenho:** Cálculo de métricas como acurácia, precisão, revocação e *F1-score* para análise da capacidade preditiva dos modelos.

#### 4.2.0.1 Configuração Experimental

O modelo foi treinado utilizando a função de perda **BinaryCrossEntropy**, adequada para problemas de classificação binária. O otimizador adotado foi o **Adam**, com taxa de aprendizado fixada em  $1 \times 10^{-4}$ , escolhida por seu bom equilíbrio entre estabilidade e convergência.

Devido às restrições de memória da GPU no processamento de volumes 3D, foi utilizado um tamanho de lote de 4 amostras. Para mitigar o risco de sobreajuste e otimizar o tempo de treinamento, foi implementado o critério de **parada antecipada** (*early stopping*), com base na métrica AUC observada no conjunto de validação, sendo o processo interrompido após um número pré-definido de épocas consecutivas sem melhora.

### 4.3 Cronograma de Atividades

O planejamento das atividades foi estruturado para abranger as duas fases do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC I e TCC II) ao longo do ano de 2025. A Tabela 5 apresenta a distribuição das principais etapas, desde a pesquisa inicial até a defesa final.



## REFERÊNCIAS

- AGUERO, C. et al. Autoradiography validation of novel tau pet tracer [f-18]-mk-6240 on human postmortem brain tissue. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 7, n. 1, p. 37, 2019.
- ALBANESE, E. et al. Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. **Alzheimer's & Dementia**, v. 8, p. 165–178, 2017. Accessed on: April 24, 2025.
- Alzheimer's Disease International and McGill University. **World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia**. 2021. Accessed on: June 14, 2022.
- ANDERSON, N. D. State of the science on mild cognitive impairment (mci). **CNS Spectrums**, v. 24, n. 1, p. 78–87, 2019.
- APRAHAMIAN, I.; BRUCKI, S. M. D. **Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento**. Barueri: Manole, 2024. E-book. p. 51. ISBN 9786555765816.
- ARBABSHIRANI, M. R. et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. **Neuroimage**, v. 145, n. Pt B, p. 137–165, 2017.
- ARIAS, E. et al. **O estado da educação na América Latina e no Caribe 2023**. Washington, DC, 2023. Accessed on: May 8, 2025.
- ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. **Neuroimage**, v. 38, n. 1, p. 95–113, 2007.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Voxel-based morphometry—the methods. **Neuroimage**, v. 11, n. 6 Pt 1, p. 805–821, 2000.
- BEHESHTI, I.; DEMIREL, H.; MATSUDA, H. Classification of alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment-to-alzheimer's conversion from structural magnetic resource imaging using feature ranking and a genetic algorithm. **Computers in Biology and Medicine**, v. 83, p. 109–119, 2017. Accessed on: April 6, 2025.
- BENNETT, D. A. et al. Mild cognitive impairment is related to alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. **Neurology**, v. 64, n. 5, p. 834–841, 2005.
- BERTOLA, L. et al. Early life socioeconomic status predicts cognition regardless of education level. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 12, p. 3972–3978, 2021. Accessed on: April 24, 2025.
- BRAINS, O. **OASIS-1 Dataset**. 2023. Washington University in St. Louis. Accessed on: January 20, 2025.
- BRENDEL, M. et al. Assessment of 18f-pi-2620 as a biomarker in progressive supranuclear palsy. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1408–1419, 2020.

- BURTON, E. J. et al. Medial temporal lobe atrophy on mri differentiates alzheimer's disease from dementia with lewy bodies and vascular cognitive impairment. **Brain**, v. 132, n. Pt 1, p. 195–203, 2009.
- CHANG, H. I. et al. Impact of amyloid pathology in mild cognitive impairment subjects: The longitudinal cognition and surface morphometry data. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 14635, 2022.
- CHATTERJEE, S. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people. **Diabetes Care**, v. 39, n. 2, p. 300–307, 2016. Accessed on: April 24, 2025.
- CHEN, X. et al. Diagnostic accuracy study of automated stratification of alzheimer's disease and mild cognitive impairment via deep learning based on mri. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 14, p. 765, 2022. Accessed on: April 6, 2025.
- CHOI, D.; CHOI, S.; PARK, S. M. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 5, n. 10, p. 1192–1199, 2018.
- CHOULIARAS, L.; O'BRIEN, J. The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 10, p. 4084–4097, 2023.
- COLLABORATORS, G. . D. F. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Public Health**, 2022. Accessed on: April 24, 2025.
- COUTINHO, A. M. et al. Brain pet amyloid and neurodegeneration biomarkers in the context of the 2018 nia-aa research framework: an individual approach exploring clinical-biomarker mismatches and sociodemographic parameters. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 47, n. 11, p. 2666–2680, 2020.
- ECONOMIC, U. N. D. of; AFFAIRS, P. D. S. **World Population Prospects 2022: Summary of Results**. 2022. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. Accessed on: April 24, 2025.
- FAWCETT, T. An introduction to roc analysis. **Pattern Recognition Letters**, v. 27, n. 8, p. 861–874, 2006.
- FERRETTI, C. et al. An assessment of direct and indirect costs of dementia in brazil. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0193209, 2018.
- FILIPOVYCH, R.; DAVATZIKOS, C. Semi-supervised pattern classification of medical images: Application to mild cognitive impairment (mci). **NeuroImage**, v. 55, n. 3, p. 1109–1119, 2011. Accessed on: April 6, 2025.
- FONOV, V. et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. **Neuroimage**, v. 54, n. 1, p. 313–327, 2011.
- GAO, L. et al. Dynamic changes of views on the brain changes of cushing's syndrome using different computer-assisted tool. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, March 2020.

GAO, Z. et al. Identifying mild cognitive impairment with random forest by integrating multiple mri morphological metrics. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 72, n. 4, p. 1141–1155, 2019.

GIVIAN, H.; CALBIMONTE, J. P. Early diagnosis of alzheimer's disease and mild cognitive impairment using mri analysis and machine learning algorithms. **Discover Applied Sciences**, v. 7, p. 27, 2025. Accessed on: April 6, 2025.

GOEDERT, M.; GHETTI, B. Alois alzheimer: his life and times. **Brain Pathology**, v. 17, n. 1, p. 57–62, 2007.

GREENBERG, M. J. **Neurologia Clínica**. 8. ed. Barueri: Manole, 2022.

GRUESO, S.; VIEJO-SOBERA, R. Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's disease dementia: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, p. 162, 2021. Accessed on: April 6, 2025.

GRUESO, S.; VIEJO-SOBERA, R. Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's disease dementia: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 162, 2021.

HAGMANN, P. et al. Understanding diffusion mr imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. **Radiographics**, v. 26, n. Suppl 1, p. S205–S223, 2006.

HALLER, S. et al. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications. **Radiology**, v. 281, n. 2, p. 337–356, 2016.

HARPER, L. et al. Mri visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 139, n. Pt 4, p. 1211–1225, 2016.

HONYASHIKI, M. et al. Chronic diseases among older people and co-resident psychological morbidity: a 10/66 dementia research group population-based survey. **International Psychogeriatrics**, v. 23, n. 9, p. 1489–1501, 2011.

HUANG, C. et al. Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? a meta-analysis of population-based studies. **BMC Neurology**, v. 18, n. 1, p. 184, 2018. Accessed on: April 24, 2025.

(IBGE), I. B. de Geografia e E. **Projeções da População**. 2022. Accessed on: October 23, 2022.

INSEL, P. S. et al. Amyloid pathology in the progression to mild cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**, v. 64, p. 76–84, 2018.

ISLAM, J. et al. Region-specific cnn for mild cognitive impairment classification. **Computers in Biology and Medicine**, v. 163, p. 107495, 2023.

JO, T.; NHO, K.; SAYKIN, A. J. Automated classification of alzheimer's disease and mild cognitive impairment using structural mri and convolutional neural networks. **NeuroImage: Clinical**, v. 21, p. 101619, 2019.

- JOHNSON, K. et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early alzheimer disease. **Annals of Neurology**, v. 79, n. 1, p. 110–119, 2016.
- KANG, L. et al. Identifying early mild cognitive impairment by multi-modality mri-based deep learning. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, p. 206, 2020. Accessed on: April 6, 2025.
- KARAS, G. B. et al. Effects of image normalization on the statistical analysis of perfusion spect in alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 9, p. 1469–1476, 2007.
- KARENBERG, A.; FÖRSTL, H. Dementia in the greco-roman world. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 244, n. 1–2, p. 5–9, 2006. Accessed on: April 20, 2025.
- KEHOE, E. G. et al. A multi-centre machine learning approach to the differential diagnosis of alzheimer’s disease and behavioural variant frontotemporal dementia. **Neuroimage: Clinical**, v. 6, p. 435–446, 2014.
- KLEIN, A. et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain mri registration. **Neuroimage**, v. 46, n. 3, p. 786–802, 2009.
- KOHAVI, R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: **Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)**. [S.l.: s.n.], 1995. v. 2, p. 1137–1143.
- KRAEPELIN, E. Senile and pre-senile dementias. In: BICK, K.; AMADUCCI, L.; PEPEU, G. (Ed.). **The early story of Alzheimer’s disease**. Padua: Liviana Press, 1987. p. 32–81. Tradução da obra original *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1910, pp. 533–54, 593–662.
- LAGARDE, J. et al. [18f]-av-1451 tau pet imaging in alzheimer’s disease and suspected non-ad tauopathies using a late acquisition time window. **Journal of Neurology**, v. 266, n. 12, p. 3087–3097, 2019.
- LANDAU, S. M. et al. Selection of the optimal intensity normalization region for fdg-pet studies of aging and alzheimer’s disease. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 9304, 2020.
- LANG, L. et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. **BMJ Open**, v. 7, n. 2, p. e011146, 2017. Accessed on: April 24, 2025.
- LEE, A. T. C. et al. Association of daily intellectual activities with lower risk of incident dementia among older chinese adults. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 697–703, 2018.
- LIN, W. et al. Alzheimer’s disease detection through whole-brain 3d-cnn mri. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 534592, 2020.
- LIU, S. et al. Convolutional neural networks-based mri image analysis for the alzheimer’s disease prediction from mild cognitive impairment. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 777, 2018.

- LIU, Y. et al. A convolutional neural network using multimodal retinal imaging data for the detection of mild cognitive impairment. **Ophthalmology Science**, v. 3, n. 3, p. 100298, 2023.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. **Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020. Accessed on: April 24, 2025.
- LOBO, A. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in europe: a collaborative study of population-based cohorts. **Neurology**, v. 54, n. 11 Suppl 5, p. S4–S9, 2000. Accessed on: April 24, 2025.
- LOEFFLER, D. Modifiable, non-modifiable, and clinical factors associated with progression of alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 80, n. 1, p. 1–27, 2021. Accessed on: April 24, 2025.
- LOMBARDI, G. et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. CD009628, 2020.
- LOUGHREY, D. G. et al. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 144, n. 2, p. 115–126, 2018.
- MANJÓN, J. V. et al. Adaptive non-local means denoising of mr images with spatially varying noise levels. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 31, n. 1, p. 192–203, 2010.
- MARCUS, D. S. et al. Open access series of imaging studies (oasis): Cross-sectional mri data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 19, n. 9, p. 1498–1507, 2007.
- MAURER, K.; MAURER, U. **Alzheimer: The Life of a Physician and the Career of a Disease**. New York: Columbia University Press, 2003.
- MCCOLLUM, L. E. et al. Oh brother, where art tau? amyloid, neurodegeneration, and cognitive decline without elevated tau. **NeuroImage: Clinical**, v. 31, p. 102717, 2021.
- MCGRATH, E. R. et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. **Neurology**, v. 89, n. 24, p. 2447–2454, 2017.
- MISHRA, S. et al. Av-1451 pet imaging of tau pathology in preclinical alzheimer disease: Defining a summary measure. **NeuroImage**, Elsevier, v. 161, p. 171–178, 2017.
- MONTAL, V. et al. Metabolite signature of alzheimer's disease in adults with down syndrome. **Annals of Neurology**, v. 90, n. 3, p. 407–416, 2021.
- MONTAL, V. et al. Cortical microstructural changes along the alzheimer's disease continuum. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 14, n. 3, p. 340–351, 2018.
- MOONIS, G. et al. Acr appropriateness criteria® dementia. **Journal of the American College of Radiology**, v. 17, n. 5S, p. S100–S112, 2020.

MOSCONI, L. et al. Fdg-pet changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified alzheimer's disease. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 36, n. 5, p. 811–822, 2009.

MUKADAM, N. et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 5, p. e596–e603, 2019. Accessed on: April 24, 2025.

MYSZKOWSKA, D. et al. Support vector machine-based differentiation of alzheimer's disease and mild cognitive impairment using multimodal magnetic resonance imaging data. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 78, n. 2, p. 733–746, 2020.

NAKAMURA, A. E. et al. Dementia underdiagnosis in brazil. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 418–419, 2015. Accessed on: April 24, 2025.

NASRALLAH, I. et al. The impact of amyloid and tau pet on alzheimer disease diagnostics: Ajr expert panel narrative review. **AJR. American Journal of Roentgenology**, 2025.

NICHOLS, E. et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019. **Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105–e125, 2022. Accessed on: April 24, 2025.

OOSTVEEN, W. van; LANGE, E. de. Imaging techniques in alzheimer's disease: A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 2110, 2021.

OTT, A. et al. Incidence and risk of dementia: the rotterdam study. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 6, p. 574–580, 1998.

PINTO, A. et al. Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's disease dementia: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 161, 2021.

PRINCE, M. et al. Strain and its correlates among carers of people with dementia in low-income and middle-income countries: a 10/66 dementia research group population-based survey. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 7, p. 670–682, 2012.

PRINCE, M. et al. **World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia – An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends**. London: Alzheimer's Disease International, 2015.

QIU, S. et al. Diagnosis of alzheimer's disease via multi-modality 3d convolutional neural network. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 509, 2019.

RALLABANDI, V. P. S.; TULPUL, K.; GATTU, M. Automatic classification of cognitively normal, mild cognitive impairment and alzheimer's disease using structural mri analysis. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 18, p. 100305, 2020. Accessed on: April 6, 2025.



RESENDE, E. d. P.; GUERRA, J. L.; MILLER, B. Health and socioeconomic inequities as contributors to brain health. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 6, p. 633–634, 2019. Accessed on: April 24, 2025.

ROSSI, M. **Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando a segmentação de núcleos cerebrais**. 2017. Accessed on: May 8, 2025.

ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. **Tratado de Neurologia – Merritt**. 13. ed. Barueri: Manole, 2017.

RUSSELL, S.; NORVIG, P. **Artificial Intelligence: A Modern Approach**. 3rd. ed. [S.l.]: Prentice Hall, 2010.

SAITO, S.; YAMAMOTO, Y.; IHARA, M. Mild cognitive impairment: At the crossroad of neurodegeneration and vascular dysfunction. **Current Alzheimer Research**, v. 12, n. 6, p. 507–512, 2015.

SAKURAI, F. **Implementando a estrutura de uma Rede Neural Convolutacional utilizando o MapReduce do Spark**. 2020. Accessed on: May 8, 2025.

SALEHI, A. W. et al. A novel cnn architecture for accurate early detection and classification of alzheimer’s disease using brain mri data. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 3535, 2024.

SALLIM, A. B. et al. Prevalence of mental health disorders among caregivers of patients with alzheimer disease. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 16, n. 12, p. 1034–1041, 2015.

SANTANA, I. et al. Underlying biological processes in mild cognitive impairment: Amyloidosis versus neurodegeneration. **Journal of Alzheimer’s Disease: JAD**, v. 64, n. s1, p. S647–S657, 2018.

SAVIO, A. et al. Classification results of artificial neural networks for alzheimer’s disease detection. In: **International Conference on Intelligent Data Engineering and Automated Learning**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. p. 83–90.

SERRANO-POZO, A.; DAS, S.; HYMAN, B. Apoe and alzheimer’s disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 1, p. 68–80, 2021. Accessed on: April 24, 2025.

SHAN, Z. Y. et al. Retrospective evaluation of pet-mri registration algorithms. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 57, n. 3, p. 1692–1699, 2010.

SIDDIQUI, T. G. et al. Magnetic resonance imaging in stable mild cognitive impairment, prodromal alzheimer’s disease, and prodromal dementia with lewy bodies. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 49, n. 6, p. 583–588, 2020.

SIGNAEVSKY, M. et al. Artificial intelligence in neuropathology: deep learning-based assessment of tauopathy. **Laboratory Investigation**, v. 99, p. 1019–1029, 2019.

SILVA, G. A. et al. Uso da inteligência artificial na ressonância magnética para o diagnóstico da doença de alzheimer: um artigo de revisão. **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde**, v. 9, n. 17, 2022.

- SINGH-MANOUX, A. et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia. **JAMA Psychiatry**, v. 74, n. 7, p. 712–718, 2017. Accessed on: April 24, 2025.
- SIVARANJINI, S.; SUJATHA, C. M. Deep learning based diagnosis of alzheimer's disease using mri and dwt. **Cognitive Systems Research**, v. 60, p. 10–20, 2020.
- SOMMERLAD, A. et al. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 89, n. 3, p. 231–238, 2018. Accessed on: April 24, 2025.
- STATISTICS, U. I. for. **UIS Data Browser**. 2025. Accessed on: May 8, 2025.
- SU, Y. et al. Quantitative analysis of pib-pet with freesurfer rois. **PloS one**, Public Library of Science, v. 8, n. 11, p. e73377, 2013.
- TAGAI, K. et al. High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in alzheimer's and non-alzheimer's disease tauopathies. **Neuron**, v. 109, n. 1, p. 42–58.e8, 2021.
- TRASCHÜTZ, A. et al. The entorhinal cortex atrophy score is diagnostic and prognostic in mild cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease : JAD**, v. 75, n. 1, p. 99–108, 2020.
- TRIUMBARI, E. et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in therapeutic clinical trials in alzheimer's disease: An overview of the current state of the art of research. **Journal of Alzheimer's Disease : JAD**, v. 101, n. s1, p. S603–S628, 2024.
- VAROQUAUX, G. Cross-validation failure: Small sample sizes lead to large error bars. **Neuroimage**, v. 180, n. Pt A, p. 68–77, 2018.
- VLONTZOU, M. E. et al. A comprehensive interpretable machine learning framework for mild cognitive impairment and alzheimer's disease diagnosis. **Scientific Reports**, v. 15, p. 8410, 2025. Accessed on: April 6, 2025.
- VOGEL, J. W. et al. Data-driven approaches for tau-pet imaging biomarkers in alzheimer's disease. **Human Brain Mapping**, v. 40, n. 2, p. 638–651, 2019.
- WANG, Y.; ROSA-NETO, P.; GAUTHIER, S. Advanced brain imaging for the diagnosis of alzheimer disease. **Current Opinion in Neurology**, v. 36, n. 5, p. 481–490, 2023.
- WEN, J. et al. Improving 3d convolutional neural network comprehensibility via interactive visualization of relevance maps: application to alzheimer's disease diagnosis. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 186, 2021.
- World Health Organization. **Global Status Report on the Public Health Response to Dementia**. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization. **Dementia**. 2023. Accessed on: April 6, 2025.
- YAKUSHEV, I. et al. Intensity normalization in quantitative brain pet/mri. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 1, p. 11–18, 2017.

ZAMANI, J.; SADR, A.; JAVADI, A. H. Diagnosis of early mild cognitive impairment using a multiobjective optimization algorithm based on t1-mri data. **Scientific Reports**, v. 12, p. 1020, 2022. Accessed on: April 6, 2025.

ZHANG, F. et al. Multi-modal deep learning model for auxiliary diagnosis of alzheimer's disease. **Neurocomputing**, v. 361, p. 185–195, 2019.

ZHANG, T.; SHI, M. Multi-modal neuroimaging feature fusion for diagnosis of alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 339, p. 108740, 2020. Accessed on: April 6, 2025.

ZHANG, X. et al. Weighted random support vector machine clusters analysis of resting-state fmri in mild cognitive impairment. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 340, 2018.

ZHANG, Y. et al. A novel early diagnosis system for mild cognitive impairment based on local region analysis: A pilot study. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 643, 2017.

ZHANG, Y. et al. Predicting mild cognitive impairment progression to alzheimer's disease based on cortical morphological features and machine learning. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1218935, 2023.