

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FERNANDO PEREIRA ALVES DE ARAÚJO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA REDE NEURAL ARTIFICIAL
PARA APOIO NO DIAGNÓSTICO DE PARKINSON ATRAVÉS DE
ANÁLISES DE HEMOGRAMA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, 26 de Outubro de 2023.

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FERNANDO PEREIRA ALVES DE ARAÚJO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA REDE NEURAL ARTIFICIAL PARA
APOIO AO DIAGNÓSTICO DE PARKINSON ATRAVÉS DE ANÁLISES
DE HEMOGRAMA**

**DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Engenharia
Biomédica da Universidade Anhembi Morumbi
para obtenção do título de Mestre em
Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Pinto Neto.

São José dos Campos, 26 de Outubro de 2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FERNANDO PEREIRA ALVES DE ARAÚJO

DESENVOLVIMENTO DE UMA REDE NEURAL ARTIFICIAL PARA APOIO AO DIAGNÓSTICO DE PARKINSON ATRAVÉS DE ANÁLISES DE HEMOGRAMA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Anhembi Morumbi para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Prof. Dr. Osmar Pinto Neto

Orientador

Universidade Anhembi Morumbi

Profa. Dra. Adriana Barrinha F. Moretti (interno)

Universidade Anhembi Morumbi

Profa. Dra. Alessandra Valério (externo)

TNS Nano

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro (suplente interno)

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Rodrigo Cunha de Mello Pedreiro (suplente externo)

Universidade Estácio de Sá

São José dos Campos, 26 de Outubro de 2023.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

FERNANDO PEREIRA ALVES DE ARAÚJO

Bacharel em Ciências da Computação, MBA em Gestão Estratégica de Negócios com experiência em mineração de dados e inteligência computacional.

Ficha Bibliográfica elaborada pela biblioteca UAM
Com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A689d	<p>Araujo, Fernando Pereira Alves de Desenvolvimento de uma rede neural artificial para apoio no diagnóstico de Parkinson através de análises de hemograma - Fernando Pereira Alves de Araujo – 2023. 47f ; 30 cm.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Osmar Pinto Neto. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Anhembi, São José dos Campos, 2023. Bibliografia: f. 42-47.</p> <p>1. Engenharia Biomédica. 2. Parkinson. 3. Rede Neural Artificial. 4. Inteligência Artificial. 5. Hemograma. I. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 610.28</p>
-------	--

Bibliotecária Iara Neves CRB 8/8799

Dedicado aos meus pais Agenor e Márcia pelo investimento em educação, desenvolvimento ético e moral, e amor incondicional.

Agradecimentos

Os agradecimentos ao Prof. Orientador Dr. Osmar Pinto Neto, pela paciência e cooperação com a realização deste trabalho, bem como por contribuir com o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro, Coordenador do Programa de Engenharia Biomédica da Universidade Anhembi Morumbi pela oportunidade e pelos incentivos nos momentos de adversidade enfrentados no período.

Ao meu irmão da vida, Lucas Abrahão, que representa inspiração, força e aconselhamento para superação das situações mais adversas que aconteceram nos últimos anos.

Aos meus amigos e familiares que colaboraram direta ou indiretamente com a realização deste trabalho.

À Universidade Anhembi Morumbi, pela bolsa concedida, além do apoio e incentivo à pesquisa.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original".

Albert Einstein

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é definida como uma espécie de paralisia com tremores involuntários, diminuição da força muscular e propensão de andar com o tronco projetado anteriormente, observando-se um quadro clínico de evolução progressiva. Alguns dos sintomas mais frequentes são bradicinesia, tremor e rigidez, ou ambos simultaneamente. Tais sintomas são resultado de perda da capacidade dopaminérgica da região da substância negra do mesencéfalo, que é responsável por controlar os movimentos. O diagnóstico da doença ainda é aberto, o que acarreta dificuldade de caracterização de um diagnóstico assertivo. Já o hemograma é um exame de baixo custo e rápida execução que já é uma grande ferramenta no apoio ao diagnóstico clínico. Este trabalho trata-se de um estudo exploratório para avaliação da relação de componentes do hemograma com indicação de presença de Doença de Parkinson. Para a avaliação foi utilizado o banco de dados anônimo BioFind da The Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research, sendo este processado por uma Rede Neural Artificial, construída com linguagem de programação Python, com o intuito de criar um modelo automático que representasse um sistema classificatório da possível existência da Doença de Parkinson. Os resultados mostram que a função de ativação Swish apresentou melhor resultado geral se comparado com a função de ativação Sigmoid, principalmente com maior base de dados de treinamento. Considerando o pioneirismo desse trabalho, foi possível encontrar evidências de potencial no uso de parâmetros de hemograma da base de dados BioFind em conjunto com outros parâmetros disponíveis para apoio ao diagnóstico clínico da Doença de Parkinson.

Palavras-chave: Engenharia biomédica, Parkinson, rede neural artificial, inteligência artificial, hemograma.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF AN ARTIFICIAL NEURAL NETWORK TO SUPPORT PARKINSON DIAGNOSIS THROUGH BLOOD COUNT ANALYSIS

Parkinson's disease is defined by a kind of paralysis with involuntary tremor, decrease in the muscle strength and tendency to walk with the torso projected backwards, with progression observed in the clinical condition. Some of the most frequent symptoms are bradykinesia, tremor and rigidity or both simultaneously. Such symptoms are the result of loss of dopaminergic capacity in the substantia nigra region of the midbrain, which is responsible for controlling movements. The diagnosis of the disease is still open, which leads to difficulty in characterizing an assertive diagnosis. In the other hand, the blood count is a low-cost and quick exam that is already a great tool in supporting clinical diagnosis. This work is an exploratory study to evaluate the relationship of blood count tests with clinical indication of the presence of Parkinson's Disease. For the evaluation was used the anonymous BioFind database from The Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research, which was processed by an Artificial Neural Network built with Python programming language in order to create an automatic model that represents a classification system of the possible existence of Parkinson's Disease. The results show that the Swish activation function presented better overall results compared to the Sigmoid activation function, especially with a larger training database. Considering the pioneering nature of this work, it was possible to find evidence of potential in the use of blood count parameters from the BioFind database in conjunction with other available parameters to support the clinical diagnosis of Parkinson's Disease.

Keywords: Biomedical engineering, Parkinson, artificial neural network, artificial intelligence, blood count.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
RNA	Rede Neural Artificial
SDM-PD	Sociedade de Desordem de Movimento de Doença de Parkinson
SAD	Sistemas de Apoio à Decisão
SDM	Sistemas de Decisão Médica
IA	Inteligência Artificial
SCGP	Sistema Classificatório da Gravidade de Parkinsonismo
SGCDP	Sistema Geral Classificatório da Gravidade da Doença de Parkinson
CSM	Centralidade de Síndrome Motora
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HY	Hoehn e Yahr
CL	Corpos de Lewy

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVO GERAL.....	18
1.1.1	Objetivos específicos.....	18
1.2	JUSTIFICATIVA	19
1.3	ABRANGÊNCIA	20
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	REDE NEURAL ARTIFICIAL	21
2.2	MINERAÇÃO DE DADOS E CRIAÇÃO DE MODELOS APROXIMADOS	23
2.3	REDE NEURAL ARTIFICIAL, CRIAÇÃO DE MODELO E APOIO AO DIAGNÓSTICO.....	23
2.4	HEMOGRAMA	24
2.4.1	Glóbulos brancos.....	24
2.4.2	Glóbulos vermelhos.....	24
2.4.3	Hemoglobina	25
2.4.4	Hematócrito.....	25
2.4.5	Plaqueta.....	25
2.5	DOENÇA DE PARKINSON	25
2.5.1	Caracterização e história	25
2.5.2	Dados no Brasil	26
2.5.3	Diagnóstico.....	26
2.5.4	Tratamento	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
3.1	VISÃO GERAL DA BASE DE DADOS BIOFIND	27
3.2	AS ETAPAS METODOLÓGICAS.....	28
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
3.5	REDE NEURAL ARTIFICIAL	31
3.5.1	Sigmoid	31
3.5.2	Swish.....	32

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson, em 1817, em seu artigo intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”, baseado em suas observações clínicas, definindo-a como uma espécie de paralisia com tremores involuntários, diminuição da força muscular e propensão de andar com o tronco projetado anteriormente, observando-se um quadro clínico de evolução progressiva (HAYES, 2019; PARKINSON, 2002). Trata-se de uma doença neurológica, degenerativa e progressiva, com sintomas motores e não-motores, com mais de 4 milhões de pessoas acometidas ao redor do mundo (HAYES, 2019), além de ocupar a segunda posição entre as doenças neurodegenerativas mais comuns, ficando atrás apenas da Doença de Alzheimer (REICH & SAVITT, 2019).

A DP caracteriza-se pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo, levando a mudanças fisiopatológicas nos circuitos neurais dos gânglios da base, a jusante (KALIA & LANG, 2016).

O diagnóstico clínico da doença baseia-se na presença de bradicinesia e pelo menos mais um dos seguintes sintomas: rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural (BERG et al., 2013), podendo haver a necessidade de exames complementares para diagnóstico diferencial como estudos imagiológicos, presença dos corpos de Lewy (CL) e até estudo do genoma para detecção de mutações propensas a causar a DP (KALIA & LANG, 2016; THENGANATT & JANKOVIC, 2014).

Cada vez mais pesquisadores corroboram com o fato de que a DP deve ser considerada uma síndrome e ser diagnosticada de maneira multifatorial, baseados em novas evidências e critérios, uma vez que diferentes quadros são observados clinicamente e, também, por sua caracterização de acordo com diferentes fenótipos ligados à doença (KALIA & LANG, 2016).

Tradicionalmente, a diferenciação da DP é baseada em observações clínicas catalogadas numa base de dados publicada em 1990, com 800 pacientes não tratados e em estágio inicial da doença, subdividida de maneira sintomatológica e avaliados por uma escala de pontuação, na qual a média de pontuação dos sintomas leva à classificação em dois subgrupos: “Tremor-Dominante” (TD) e “Instabilidade Postural com Dificuldade de Marcha” (IPDM) (JANKOVIC et al., 1990; KALIA & LANG, 2016). Entretanto, uma revisão sistemática (ROODEN et al., 2010), propõe a adição de duas novas classificações baseadas em análise de *clusters* (método estatístico para análise de variáveis em grupos, que permite agrupar sujeitos pelas características em comum): “Início Tardio de Progressão Rápida (ITPR), com início acima dos

60 anos e “Início Precoce” (IP), com início entre 20 e 40 anos, além das classificações TD e IPDM (KALIA & LANG, 2016; ROODEN et al., 2010).

A idade é considerada o maior fator de risco para a DP (Kalia & Lang, 2016), e o início precoce da doença está associado com sintomas mais graves, como maior rigidez muscular, tremores nas pernas e complicações dopaminérgicas relacionadas aos neurônios motores, além do fato de que um terço desses enfermos apresentam o gene mutante parkinsoniano PARK tipo 2, frequentemente manifestando alucinações, distonia da marcha e musculatura cervical, hiperreflexia, ataxia, neuropatia periférica e tremor em repouso (DOHERTY et al., 2013; HEDRICH et al., 2002). Atualmente são conhecidos 18 tipos de PARK, sendo recessivos PARK 6, 7, 9, 14 e 15; ligado ao cromossomo X PARK 12; dominantes PARK 1, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 17 e 18; e desconhecido o PARK 16 (CROSIERS et al., 2011).

A exposição a alguns pesticidas, como composto químico paraquate, pode causar mutagenicidade e está relacionada ao surgimento de Parkinson (SEMCHUK et al., 1992), entretanto, o uso desse pesticida é proibido no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ingestão de café e o tabagismo podem estar relacionados com fatores de proteção, mas o mecanismo ainda não é claro (HERNÁN et al., 2002).

Alguns autores sugerem que pacientes com diagnóstico precoce têm melhor resposta ao tratamento com levodopa (L-DOPA) (KALIA & LANG, 2016), e outros dizem não haver evidências suficientes para suportar essa afirmação (HAYES, 2019), mas há um consenso de que a L-DOPA é o tratamento mais eficiente atualmente, sendo um precursor da dopamina capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (HAYES, 2019).

Estima-se que o Parkinson ocorra com o dobro de frequência e tenha início dois anos mais cedo, em média, em indivíduos do sexo masculino (HAAXMA et al., 2007).

A sintomatologia comum, de acordo com a classificação clínica (ROODEN et al., 2010):

IPDM:

- Prognóstico ruim com rápida progressão.
- Bradicinesia e rigidez.
- Demência.
- Depressão.
- Anosmia.
- Levodopa.
- Degeneração ventrolateral da substância negra.
- Configuração "em forma de ovo" no DAT-SPECT.

ITPR

- Início após os 60 anos.
- Sintomas esporádicos.

IP

- Início entre 20 e 40 anos.
- Presença do gene parkinsoniano (PRKN).
- Distonia.

TD

- Melhor prognóstico.
- Tremor essencial.
- Parkinsonismo trêmulo benigno.
- Boa resposta à levodopa.
- Aumento da atividade do circuito cerebelo-talâmico-cortical (CTC), evidenciado pela ressonância magnética por imagem funcional (IFMR).
 - Degeneração medial da substância negra, ventral do globo pálido interno, déficit serotoninérgico talâmico e mesencefálico.
 - Configuração “asa de águia” no DAT-SPECT¹.

É importante ressaltar que, apesar das classificações, é comum observar quadros mistos, com relação à sintomatologia (KALIA & LANG, 2016).

Depressão e ansiedade estão presentes em cerca de 35% dos casos de DP (JENNIFER et al., 2007) e observam-se diferenças entre os sexos, evidenciando um quadro depressivo mais melancólico em mulheres e mais apático, com perda da libido, em homens (PERRIN et al., 2017).

Ao realizar-se a autópsia de pacientes diagnosticados com a DP, observa-se degeneração dos neurônios armazenadores de melanina e dopamina da zona compacta (mais dorsal) da substância negra, no mesencéfalo e presença dos CL, que são inclusões eosinofílicas citoplasmáticas, gerando deposição de emaranhados difusos da proteína α -sinucleína nos neurônios (HAYES, 2019; JELLINGER, 2012; PAN et al., 2008). A degeneração e deposição da proteína também é vista no núcleo basal de Meynert e o núcleo motor dorsal do nervo vago (HAYES, 2019). Estudos recentes apontam que, não só a via dopaminérgica está relacionada com a DP, no encéfalo, mas também alterações periféricas e autonômicas, levando a achados

¹ DAT-SPECT é um exame imagiológico por tomografia computadorizada de emissão única de fótons (SPECT), que identifica o transportador da dopamina (DAT) no terminal pré-sináptico, sendo este um importante biomarcador para determinar se há ou não déficit dopaminérgico no quadro da DP (KÄGI et al., 2010).

em outras vias e sistemas, como o cardíaco, subcutâneo, gastrointestinal, glândulas submandibulares, dentre outras regiões corporais, nas quais identificou-se depósitos anormais de α -sinucleína (BEACH et al., 2013; PAN et al., 2012; SHANNON et al., 2012).

A DP é considerada pandêmica e isso é atribuído a fatores como maior longevidade e aumento do consumo de alimentos industrializados (DORSEY et al., 2018).

A origem da DP ainda permanece incompleta e obscura pois não se sabe, de fato, como os CL estão relacionados com a progressão do quadro e as teorias atuais descrevem parcialmente os processos de disfunção mitocondrial, inflamação, anormalidades na síntese de proteínas e estresse oxidativo, relacionados à perda neuronal (HAYES, 2019; SCHAPIRA & JENNER, 2011).

O diagnóstico da DP é essencialmente clínico e é comumente confundido com outras demências, como a Demência de Lewy (DL) e a Doença de Alzheimer (DA), dependendo do início dos sintomas motores e cognitivos e da presença de placas amiloides e escassos emaranhados proteicos em neurônios corticais (HAYES, 2019).

Outro quadro amplamente confundindo com a DP é o Parkinsonismo. Trata-se de um termo genérico usado para categorizar distúrbios motores que englobam características semelhantes à DP, como rigidez e tremores. Tende a evoluir mais rápido e apresentar tremores distais (bota e luva), cervicais e mandibulares mais intensos. De uma maneira geral o Parkinsonismo está presente na DP e também em outras formas de Parkinson Atípico (PA) (KEENER & BORDELON, 2016). O termo PA também é usado para descrever outras síndromes chamadas de Síndromes Adicionais de Parkinson, incluindo a Atrofia Multi-sistêmica (AMS), DL, Paralisia Supra Nuclear Progressiva (PSNP) e Síndrome Córtico-basal (SCB) (KEENER & BORDELON, 2016).

Na AMS, observa-se baixa responsividade ao tratamento com L-DOPA e alterações autonômicas precoces com hipotensão ortostática, disfunção urinária e ataxia cerebelar, onde se observam tremores aos movimentos voluntários, nistagmo, disartria e marcha atáxica. Também é comum observarmos atrofia do cerebelo (GILMAN et al., 2008). Na DL observa-se importante perda cognitiva, bem como a presença dos CL na região cortical, além do tronco encefálico. Presença de alucinações visuais também são comuns (COLLERTON et al., 2003). Na PSNP, observa-se paralisia supra nuclear vertical com lentidão dos movimentos verticais dos olhos e um quadro de rigidez axial mais proeminente que a rigidez apendicular, com postura hiperextendida, além do quadro de disfunções da fala com quadros de hipofonia (diminuição do volume da voz), taquifrenia (atividade mental acelerada) e gagueira ocasional (GOLBE, 2014). O “sinal do beija-flor” é um achado clássico observado na ressonância magnética e se

deve à atrofia do mesencéfalo que, quando visto no plano sagital mediano, se assemelha ao bico de um beija-flor (MASSEY et al., 2012). A SCB é clinicamente heterogênea e seu diagnóstico preciso é difícil de ser obtido sem a autópsia, apresentando os sintomas clássicos como rigidez, tremores e bradicinesia, em que é comum observarmos distonia e reflexo mioclônico estímulo-sensitivo dos músculos peitorais (STAMELOU et al., 2012).

O Parkinsonismo geralmente advém de causas neurodegenerativas, mas também pode advir de causas secundárias, apresentando sintomatologia clássica (KEENER & BORDELON, 2016), provenientes de quadros como a hidrocefalia de pressão normal, que é potencialmente tratável e responsiva a estímulos físicos (AKIGUCHI et al., 2008); quadros vasculares, onde se observa inicialmente uma alteração da marcha, que evolui com atrofia de estruturas subcorticais e da substância branca (VIZCARRA et al., 2015); bem como Parkinsonismo induzido pelo uso de drogas que competem com o receptor dopaminérgico do tipo D2, como neurolépticos e anti-heméticos, bem como drogas anticonvulsivantes como o ácido valpróico e moderadores do humor, como o carbonato de lítio (KIM et al., 2013).

Assim, observa-se a necessidade de biomarcadores para diagnósticos e tratamentos mais precisos. E, nesse cenário, hemograma é amplamente utilizado como forma de apoio no diagnóstico e investigação de quadros clínicos e patologias.

A presença de biomarcadores específicos no sangue, como anticorpos, enzimas e hormônios, que podem indicar a presença de uma doença ou condição (FERRARI et al., 2020, LENNON et al., 2020, ALAWODE et al., 2021). Tais análises são ferramentas importantes para o diagnóstico de uma ampla gama de doenças, incluindo doenças infecciosas, doenças autoimunes, câncer e doenças cardiovasculares. Além disso, podem ser usados para monitorar a eficácia do tratamento e avaliar o risco de complicações.

A precisão e a rapidez dos resultados de análises sanguíneas têm melhorado significativamente nos últimos anos, graças aos avanços em tecnologia e informática. Por exemplo, a utilização de técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a detecção de mutações genéticas associadas a doenças raras e complexas, bem como a identificação de biomarcadores para o diagnóstico precoce de doenças (HU et al. 2021). Além disso, a automação dos processos de laboratório e a integração com sistemas de informação de saúde têm aumentado a eficiência e a qualidade de exames.

É importante ressaltar que exames como hemograma não são suficientes para o diagnóstico de todas as doenças e condições. Eles devem ser utilizados em conjunto com outros métodos diagnósticos, como exames clínicos, de imagem e de biópsia, para obter um diagnóstico preciso e confiável. Além disso, é fundamental que os profissionais de saúde

interpretem os resultados dos exames de sangue com base no histórico médico do paciente e em outros fatores relevantes, como a idade e o sexo (BRAUNWALD et al., 2019).

A disponibilidade de um grande volume de dados na área da saúde é uma realidade cada vez mais presente. Conforme destacado por Topol (2019), avanços tecnológicos e a digitalização dos registros médicos têm levado à geração de uma imensa quantidade de informações clínicas, dados genômicos, imagens médicas e dados de monitoramento contínuo.

Com tal disponibilidade, a aplicação da inteligência artificial na área da saúde oferece diversas oportunidades para melhorar a eficiência e a precisão dos cuidados médicos. Segundo Esteva et al. (2017), a IA pode ser utilizada para analisar grandes conjuntos de dados clínicos e identificar padrões complexos que não seriam facilmente percebidos por médicos. Essa capacidade permite um diagnóstico mais preciso, prognósticos mais confiáveis e a personalização dos tratamentos com base em características individuais do paciente.

Além disso, a IA pode auxiliar na detecção precoce de doenças e na prevenção de complicações. Conforme mencionado por Rajkomar et al. (2018), algoritmos de aprendizado de máquina podem ser treinados em grandes bancos de dados para identificar padrões sutis que podem indicar o desenvolvimento de uma condição médica específica. Isso permite a intervenção precoce e a implementação de medidas preventivas, o que pode resultar em melhores resultados para os pacientes e redução dos custos de saúde.

Uma área em que a IA tem se mostrado promissora é a análise de dados em tempo real. Em ambientes imprecisos, como redes de sensores e sistemas de monitoramento, a quantidade de dados gerados pode ser enorme e variável. A IA pode ajudar a extrair informações relevantes e tomar decisões com base nelas, em tempo hábil (RUSSELL & NORVIG, 2010).

A IA também tem sido aplicada em ambientes imprecisos na área da saúde, por exemplo, na análise de imagens médicas e no diagnóstico de doenças. De acordo com Wang et al. (2015), a IA pode ser usada para melhorar a precisão e a velocidade dos diagnósticos médicos, ajudando a identificar padrões em grandes conjuntos de dados e auxiliando os médicos no processo de tomada de decisão.

Além disso, a mineração de dados com inteligência artificial desempenha um papel importante na análise preditiva e na tomada de decisões baseadas em evidências. Segundo Han et al. (2011), a aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina, em conjunto com técnicas de mineração de dados, permite a construção de modelos preditivos robustos, capazes de identificar tendências futuras e antecipar comportamentos. Essa capacidade tem sido amplamente utilizada em áreas como previsão de demanda, detecção de fraudes, diagnóstico

médico e personalização de serviços, proporcionando benefícios significativos em termos de eficiência e precisão.

Recentes avanços na inteligência artificial (IA) destacam as Redes Neurais Artificiais (RNA) como protagonistas cruciais na modelagem de sistemas inteligentes, evidenciando sua eficácia em diversas aplicações (Brown et al., 2021). Como apontado por Brown et al. (2021), o papel central das redes neurais no renascimento da aprendizagem profunda tem sido notável, proporcionando avanços significativos em áreas como processamento de linguagem natural e visão computacional. A influência dessas redes estende-se a domínios práticos, como medicina, finanças e automação industrial, onde sua capacidade de aprendizado hierárquico destaca-se (Wang et al., 2020).

Entretanto, o dinamismo evolutivo das redes neurais suscita desafios inexplorados, particularmente no que diz respeito ao treinamento, interpretabilidade e ética (Goh et al., 2017). Em consonância, Goh et al. (2017) destacam que a otimização de modelos de aprendizado profundo permanece uma área desafiadora, com implicações substanciais na eficácia e generalização dos sistemas resultantes.

Diante da complexidade e imprecisão da Doença de Parkinson, aliada à existência de dados homogêneos que podem ser analisados e também às ferramentas tecnológicas disponíveis, foi possível o planejamento da aplicação de métodos computacionais que possam, eventualmente, apoiar a investigação da doença, bem como os profissionais da saúde.

1.1 OBJETIVO GERAL

Propor um sistema inteligente classificatório da Doença de Parkinson pelo uso de Rede Neural Artificial baseada em componentes de hemogramas, e treinar esse modelo comparando os resultados de diagnóstico clínico.

1.1.1 Objetivos específicos

- Modelar uma Rede Neural Artificial que represente um modelo aproximado de diagnóstico de DP
- Analisar a relação de hemograma com diagnóstico clínico da Doença de Parkinson

- Auxiliar o especialista no diagnóstico precoce, através de um indicativo da possível presença da Doença de Parkinson

1.2 JUSTIFICATIVA

O aumento da expectativa de vida dos seres humanos tem sido acompanhado por um aumento significativo na incidência de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson. Estudos têm revelado uma relação entre o envelhecimento populacional e o surgimento dessas doenças. Conforme destacado por Prince et al. (2013), o envelhecimento é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, e o número de pessoas afetadas por essas condições tende a aumentar à medida que a população envelhece.

Conforme ressaltado por Atala et al. (2019), avanços recentes na medicina regenerativa têm mostrado promessas no tratamento de doenças crônicas, lesões traumáticas e envelhecimento, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e estender a vida saudável dos indivíduos. Através do desenvolvimento de terapias baseadas em células-tronco, engenharia de tecidos e fatores de crescimento, a medicina regenerativa busca restaurar a função e a estrutura dos órgãos e tecidos comprometidos.

De acordo com Dorsey et al. (2018), estima-se que a prevalência global da Doença de Parkinson seja de aproximadamente 1% da população com mais de 60 anos. No entanto, a prevalência pode variar em diferentes partes do mundo devido a fatores genéticos, ambientais e demográficos.

Além da prevalência, a incidência da Doença de Parkinson também tem sido estudada em diversos países. Um estudo realizado por Savica et al. (2017) estimou que a incidência global da doença seja de cerca de 4 a 20 casos por 100.000 pessoas/ano. No entanto, é importante ressaltar que esses números podem variar significativamente entre as regiões e populações estudadas. Essas estimativas globais fornecem uma visão geral da carga da Doença de Parkinson em todo o mundo, permitindo uma compreensão mais abrangente da sua distribuição e impacto na saúde pública.

Analisando ainda a possível correlação de componentes do hemograma com doenças, FOURRIER et. al. (2020) observou uma relação entre a contagem de basófilos no sangue com o índice de cognição para indivíduos com depressão (THINC-it).

Através de um estudo com mais de 33 mil indivíduos realizado por Lee (2021) foi possível indicar uma relação entre depressão e alto nível de triglicérides, baixo nível de hematócritos e baixo nível de ureia no sangue.

O hemograma é um exame de rotina que desempenha um papel abrangente e de baixo custo no diagnóstico de diversas doenças. Estudos têm demonstrado a utilidade do hemograma como uma ferramenta inicial de triagem para identificar uma ampla gama de condições médicas. Conforme ressaltado por Greer et al. (2018), o hemograma completo fornece informações essenciais sobre a contagem e a morfologia das células sanguíneas, permitindo a detecção de anemias, infecções, inflamações, distúrbios hematológicos e até mesmo sinais de câncer hematológico.

Dessa forma, devido à imprecisão do diagnóstico e indicação de alguns estudos de que o diagnóstico precoce pode favorecer o tratamento dos sintomas para retardar a evolução da doença, fazem-se importantes os estudos que investiguem e apoiem a maior disponibilidade de dados para diagnóstico, assim como o aumento da precisão.

1.3 ABRANGÊNCIA

Para atingir o objetivo proposto, o trabalho está dividido em revisão bibliográfica, materiais e métodos, análise e discussão dos resultados. Ao fim será apresentada a conclusão, limitações e contribuições, bem como sugestão de trabalhos futuros.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 REDE NEURAL ARTIFICIAL

A Inteligência Artificial (IA) é uma área de pesquisa que se preocupa em criar sistemas computacionais capazes de realizar tarefas que, tradicionalmente, demandam inteligência humana. Com o avanço das tecnologias, a IA tem encontrado aplicações em diversos domínios, incluindo ambientes imprecisos. Segundo Gartner (2019), a IA é uma tecnologia-chave para lidar com a complexidade, a incerteza e a ambiguidade presentes em tais ambientes, tornando possível automatizar tarefas antes consideradas impossíveis.

Lozano et al. (2018) descrevem que o aumento da disponibilidade de dados, além dos avanços em infraestrutura de tecnologia, está fomentando o uso de Inteligência Artificial na área da saúde. A Inteligência Artificial está sendo aplicada, portanto, em tomada de decisões clínicas para redução do esforço necessário na interpretação de análises complexas.

A criação de modelos computacionais é uma atividade complexa e necessita de estudo e apoio em metodologias específicas, como por exemplo Redes Neurais Artificiais. Tais metodologias se apoiam na abstração de funções matemáticas para cálculo aproximado de uma saída que seja equivalente ao problema a ser resolvido.

As redes neurais artificiais são modelos computacionais inspirados no sistema nervoso biológico, que têm a capacidade de aprender a partir de dados. Conforme explicado por Goodfellow et al. (2016), uma rede neural artificial é composta por estruturas de dados que tentam reproduzir o comportamento de Neurônios e suas Sinapses para realizar a abstração matemática que representa um problema.

Esses neurônios são distribuídos em camadas que são responsáveis por aumentar a complexidade do processamento de dados, bem como a ordem do polinômio que está sendo utilizado para modelar o sistema.

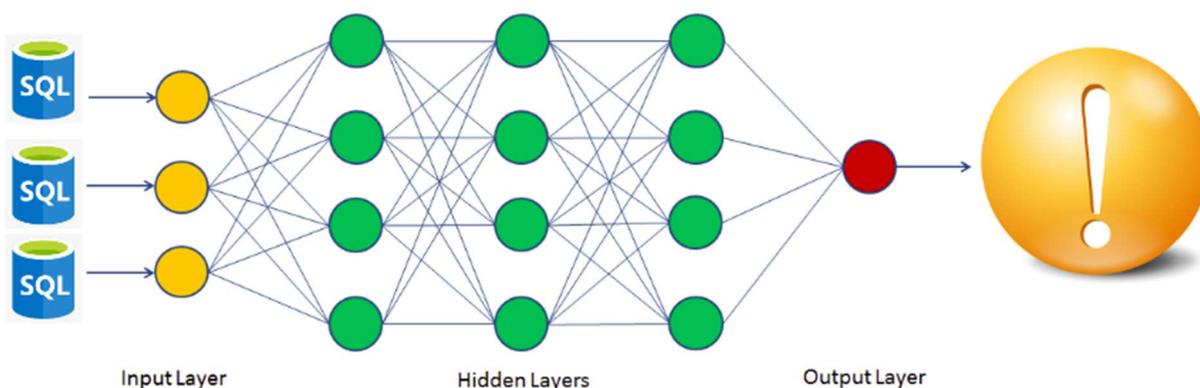


Figura 1 - Figura de uma Rede Neural Artificial
Fonte: Autoria própria, 2023.

Um neurônio artificial pode ser representado pela função matemática abaixo, onde é composto por um peso, uma entrada e um valor de ajuste. O peso (*weight*) é o valor que será ajustado durante cada ciclo de otimização (denominado época). A entrada (*input*) é o valor que deu entrada na *Input Layer* ou o valor que foi gerado pelo neurônio da camada anterior. E o valor de ajuste (*bias*) é definido para cada camada de processamento, é diferente de zero, e é responsável principalmente para evitar operações indesejadas que gerem valor nulo que impeça a propagação do sinal dentro da Rede Neural Artificial (RNA).

$$Y = \sum (\textit{weight} * \textit{input}) + \textit{bias}$$

Fórmula que representa um neurônio

Uma das principais características das redes neurais artificiais é a capacidade de aprendizado. Segundo Haykin (2009), as redes neurais são treinadas por meio de um processo iterativo chamado de algoritmo de aprendizado. Durante o treinamento, os pesos das conexões entre os neurônios são ajustados com o objetivo de minimizar uma função de custo, que mede a diferença entre as saídas previstas pela rede e as saídas desejadas. Esse processo permite que a rede se adapte aos padrões dos dados de treinamento e generalize para novos dados.

As redes neurais artificiais têm sido amplamente utilizadas em diversas áreas de aplicação. Conforme mencionado por LeCun et al. (2015), elas têm sido aplicadas com sucesso em reconhecimento de fala, reconhecimento de imagem, processamento de linguagem natural, diagnóstico médico, previsão de séries temporais, entre outras. A capacidade dessas redes de lidar com dados complexos e aprender representações hierárquicas tem impulsionado avanços significativos em inteligência artificial e aprendizado de máquina.

2.2 MINERAÇÃO DE DADOS E CRIAÇÃO DE MODELOS APROXIMADOS

A mineração de dados e a criação de modelos aproximados são técnicas poderosas para lidar com grandes conjuntos de dados e extrair informações úteis. Conforme mencionado por Han et al. (2011), a mineração de dados é o processo de descobrir padrões, relações e informações, anteriormente desconhecidas, a partir de grandes volumes de dados. Essa abordagem envolve a aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina e técnicas estatísticas para identificar *insights* valiosos. Por outro lado, a criação de modelos aproximados, como modelos de regressão e modelos de classificação, é uma estratégia para simplificar e representar um fenômeno complexo com um modelo mais simples, mas que ainda captura a essência dos dados.

No entanto, é importante destacar que a criação de modelos aproximados envolve um equilíbrio entre precisão e simplicidade. Conforme enfatizado por Hastie et al. (2009), o objetivo é encontrar um modelo que seja suficientemente simples para ser interpretado e aplicado, mas que ainda seja capaz de capturar a estrutura subjacente dos dados. Essa abordagem é especialmente útil quando há um grande número de variáveis ou quando a interpretação do modelo é essencial. A criação de modelos aproximados permite uma compreensão mais intuitiva do fenômeno em estudo, além de fornecer *insights* valiosos para a tomada de decisões.

2.3 REDE NEURAL ARTIFICIAL, CRIAÇÃO DE MODELO E APOIO AO DIAGNÓSTICO

As redes neurais artificiais desempenham um papel fundamental na criação de modelos e no apoio ao diagnóstico em várias áreas. Segundo LeCun et al. (2015), as redes neurais são estruturas inspiradas no funcionamento do cérebro humano, capazes de aprender e extrair informações complexas a partir de dados. Essas redes são especialmente úteis na criação de modelos, pois podem capturar relações não lineares e descobrir padrões sutis nos dados. Na área médica, as redes neurais têm sido amplamente aplicadas para apoiar o diagnóstico, proporcionando uma abordagem computacional para a interpretação de sinais e imagens clínicas.

A criação de modelos com redes neurais artificiais tem demonstrado resultados promissores no apoio ao diagnóstico em diversos campos da medicina. De acordo com Esteva

et al. (2017), a utilização de redes neurais convolucionais tem se mostrado eficaz na interpretação de imagens médicas, como radiografias, tomografias e ressonâncias magnéticas. Esses modelos têm a capacidade de identificar características relevantes e realizar diagnósticos precisos, oferecendo uma abordagem auxiliar para os médicos. Além disso, redes neurais recorrentes têm sido empregadas no processamento de sinais biomédicos, contribuindo para a detecção de padrões em eletrocardiogramas, eletroencefalogramas e outros dados de monitoramento.

É importante destacar que o apoio ao diagnóstico por meio de redes neurais artificiais deve ser encarado como uma ferramenta complementar à expertise médica. Como ressaltado por Gulshan et al. (2016), a interpretação dos resultados gerados por esses modelos deve ser feita em conjunto com a avaliação de um profissional de saúde. A combinação do conhecimento clínico com a capacidade das redes neurais de processar grandes quantidades de dados pode resultar em uma abordagem diagnóstica mais precisa e eficiente, melhorando, assim, a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes.

2.4 HEMOGRAMA

O hemograma fornece informações valiosas sobre a contagem e a morfologia das células sanguíneas, como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Alterações nos parâmetros do hemograma podem indicar anormalidades, tais como anemia, infecções, inflamações, distúrbios de coagulação e até mesmo indicativos de câncer hematológico.

2.4.1 Glóbulos brancos

A contagem de glóbulos brancos, ou leucócitos, é utilizada para detectar infecções e doenças relacionadas ao sistema imunológico. Segundo Mota e Castro (2021) a contagem de leucócitos é um dos principais indicadores para avaliar a função do sistema imunológico. Altos níveis de leucócitos podem indicar uma infecção bacteriana ou viral, enquanto níveis baixos podem indicar uma doença autoimune ou supressão do sistema imunológico.

2.4.2 Glóbulos vermelhos

Segundo Staehler (2021), a contagem de glóbulos vermelhos (eritrócitos) é usada para diagnosticar anemias e outras condições que afetam a produção ou destruição de células vermelhas do sangue.

2.4.3 Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos que transporta oxigênio pelo corpo. Segundo a *American Society of Hematology* (2021), a determinação da concentração de hemoglobina é usada para diagnosticar anemia, um distúrbio no qual há uma quantidade insuficiente de células vermelhas do sangue ou hemoglobina.

2.4.4 Hematócrito

O hematócrito é uma medida da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue em relação ao volume total de sangue. Segundo a *Mayo Clinic* (2022), o hematócrito é um teste que pode ajudar a diagnosticar anemia e outras condições que afetam o sangue, como desidratação e policitemia, um distúrbio raro em que há um número excessivo de células vermelhas do sangue.

2.4.5 Plaqueta

A contagem de plaquetas é um componente do sangue total. As plaquetas são células sanguíneas responsáveis pela coagulação do sangue, e uma contagem anormal pode indicar problemas de saúde, como distúrbios hemorrágicos ou trombocitose.

2.5 DOENÇA DE PARKINSON

2.5.1 Caracterização e história

A doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa crônica que afeta, principalmente, o sistema motor. A sua caracterização e compreensão têm sido objeto de estudos ao longo da história. Segundo Jankovic (2008), a doença de Parkinson é caracterizada pela degeneração progressiva de células dopaminérgicas na substância negra do cérebro, levando a uma deficiência de dopamina, neurotransmissor responsável pelo controle dos movimentos. Os sintomas clássicos da doença incluem tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural.

A história da doença de Parkinson remonta a muitos séculos atrás. Em seu livro "*An Essay on the Shaking Palsy*" de 1817, James Parkinson descreveu pela primeira vez os sintomas e características clínicas dessa condição. Parkinson observou que a doença afetava, em especial, a capacidade de controlar os movimentos voluntários, mas também destacou outras manifestações não motoras, como a depressão e a demência. Desde então, muitos avanços têm sido feitos no entendimento da patogênese, diagnóstico e tratamento da doença de Parkinson.

Ao longo das décadas, a pesquisa científica tem se dedicado a elucidar os mecanismos subjacentes à doença de Parkinson. Estudos neuropatológicos têm identificado alterações específicas no cérebro de pacientes com Parkinson, incluindo a presença de corpos de Lewy, aglomerados de proteínas anormais. Conforme destacado por Fahn (2003), a descoberta de genes associados à doença, como o gene da alfa-sinucleína e os genes relacionados à proteína LRRK2, proporcionaram *insights* valiosos sobre os processos moleculares envolvidos na patogênese da doença.

2.5.2 Dados no Brasil

Estudos epidemiológicos têm buscado estimar a prevalência, incidência e frequência da doença no país. Segundo Barbosa et al. (2016), a prevalência da Doença de Parkinson no Brasil varia de 62 a 187 casos por 100.000 habitantes, dependendo da região e dos critérios de diagnóstico utilizados. Esses números indicam que a doença afeta uma parcela significativa da população brasileira.

2.5.3 Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Parkinson envolve uma avaliação clínica cuidadosa e a exclusão de outras condições que possam apresentar sintomas semelhantes. Segundo Postuma et al. (2015), o diagnóstico clínico da doença é baseado, principalmente, nos critérios estabelecidos pela Sociedade Parkinsoniana Internacional (SPI). Esses critérios incluem a presença de, pelo menos, dois dos principais sintomas motores da doença (tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia) e a exclusão de sinais atípicos que possam indicar outras formas de parkinsonismo.

2.5.4 Tratamento

O tratamento da Doença de Parkinson é baseado em abordagens multidisciplinares que visam aliviar os sintomas motores e não motores, melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão da doença. Segundo Ferreira et al. (2020), a terapia farmacológica é a principal estratégia utilizada e consiste na administração de medicamentos dopaminérgicos, como a levodopa, agonistas dopaminérgicos e inibidores da enzima Catecol O-Metiltransferase (COMT). Esses medicamentos têm como objetivo aumentar a disponibilidade de dopamina no cérebro e melhorar os sintomas motores da doença.

Além da terapia farmacológica, a fisioterapia desempenha um papel importante no tratamento da Doença de Parkinson. Estudos têm mostrado que exercícios físicos específicos,

como o treinamento de força e equilíbrio, podem ajudar a melhorar a mobilidade, a postura e a funcionalidade dos pacientes com Parkinson (ELLIS & ROCHESTER, 2018). A reabilitação multidisciplinar, que inclui terapia ocupacional e fonoaudiologia, também desempenha um papel relevante no manejo dos sintomas não motores da doença, como problemas de fala, deglutição e atividades diárias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 VISÃO GERAL DA BASE DE DADOS BIOFIND

A base de dados denominada “*The Fox Investigation for New Discovery of Biomarkers (BioFIND)*” teve início em 2014, e é mantida pela Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research. Ela é fruto de um estudo observacional multicêntrico para identificar marcadores biológicos em indivíduos com DP e controles saudáveis.

A base dados conta com 572 atributos incluindo dados:

- Clínicos: motores e não motores (cognitivos, neurocomportamentais, neuropsicológicos, sono);
- Genéticos: sequenciamento genético completo, transcriptômica sanguínea;
- Biológicos: alfa-sinucleína no fluido espinhal, beta-amilóide, tau, níveis de tau fosforilada.

São objetos do presente trabalho:

- 120 indivíduos, em estágio de moderado a avançado da Doença de Parkinson;
- 94 indivíduos saudáveis de controle.

A distribuição de indivíduos de acordo com gênero e idade são dispostas nos gráficos abaixo:

Distribuição de indivíduos por gênero

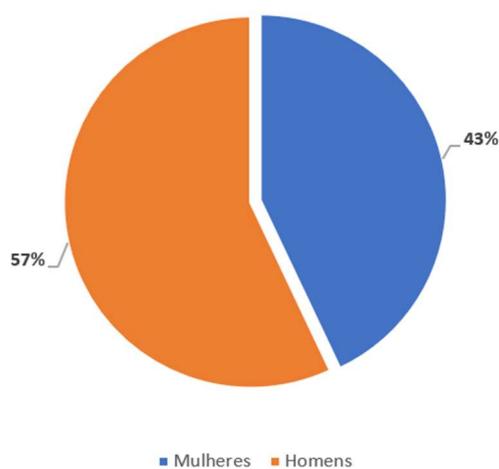


Figura 2 – Gráfico com a distribuição de indivíduos por gênero na base BioFIND
Fonte: Autoria própria, 2023.

Distribuição de indivíduos por faixa etária

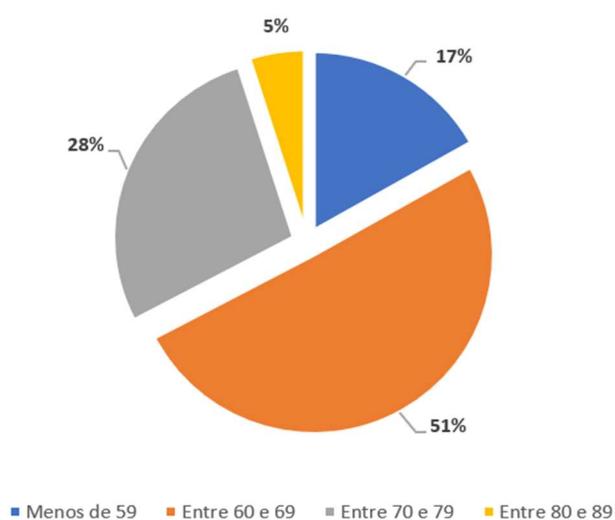


Figura 3 - Gráfico com a distribuição de indivíduos por idade na base BioFIND
Fonte: Autoria própria, 2023.

3.2 AS ETAPAS METODOLÓGICAS

O presente trabalho foi realizado utilizando três fases distintas e sequenciais, sendo elas a pesquisa (Fase 1), o estudo da base de dados (Fase 2) e a criação da rede neural artificial (Fase 3).

A Fase 1 englobou pesquisa do tema em periódicos como: Pesquisa Original, Artigos de Revisão, Estudos de Caso, congressos, e bases de dados contendo dados sobre indivíduos, características e indicação da presença da Doença de Parkinson.

1. Não foram encontrados estudos de inteligência artificial utilizando a base de dados BioFIND
2. Não foram encontrados trabalhos que relacionassem Doença de Parkinson e componentes do Hemograma
3. Foram encontrados trabalhos que indicam relação de doenças como Depressão e hemograma

Na Fase 2 foram realizados estudos da base de dados analisando a consistência dos dados e se estes poderiam ser trabalhados de forma quantitativa. Essa fase englobou as seguintes atividades:

1. Solicitação e acesso à base de dados BioFIND
2. Seleção das variáveis numéricas a serem utilizadas na Modelagem;
 - a. Foram selecionados os atributos Glóbulos Brancos, Glóbulos Vermelhos, Hemoglobina, Hematócrito e Plaqueta. Tais dados apresentavam quantidade de indivíduos com dados consistentes acima de 100 amostras, que possibilitariam um estudo inicial com Redes Neurais Artificiais, reduzindo assim viés de treinamento em bases pequenas.
3. Limpeza na base de dados. Nesta atividade a base de dados original bruta continha 223 indivíduos. Analisando o diagnóstico clínico realizado por um especialista, retiramos então indivíduos que não fossem saudáveis ou que não tivessem diagnóstico essencialmente de Doença de Parkinson.
 - a. Foram removidos 8 indivíduos baseados no diagnóstico clínico que apontava Tremor Essencial, Parkinsonismo Vascular ou Outras doenças neurológicas

Na Fase 3 foi criada a Rede Neural Artificial através das atividades:

1. Modelagem da Rede Neural Artificial;
2. Validação da Rede Neural Artificial com dados;
3. Aprofundamento de estudos sobre RNA, DP e biomarcadores com base em pesquisas realizadas nas principais plataformas, como SCIELO, PubMed, *Web of Science*, Capes, Scopus, Google Acadêmico e IEEE;

4. Análise dos resultados alcançados pela Rede Neural Artificial.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O indivíduo precisa estar na base de dados BioFIND e ter os resultados de hemograma.

E como critérios principais de inclusão da base de dados BioFIND temos:

1. Os indivíduos devem apresentar bradicinesia e rigidez.
2. Atual ou histórico de tremor de repouso bem documentado.
3. Início unilateral ou assimetria persistente, mas não estritamente unilateral no momento da inscrição.
4. Uma resposta bem estabelecida a um ou mais agentes dopaminérgicos e/ou amantadina (a presença de discinesia induzida por levodopa é aceitável, mas não obrigatório).
5. O indivíduo ter DP progressiva de 5 a 18 anos de duração a partir do início dos sintomas.
6. Idade masculina ou feminina de início da DP 50 a 75. Idades atuais devem variar de 55 a 93.
7. Capacidade de fornecer consentimento informado por escrito de acordo com Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice - GCP*), Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization - ICH*) e regulamentos locais.
8. Disposto e capaz de cumprir com as visitas agendadas, procedimentos de estudo necessários e exames laboratoriais.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os indivíduos que não apresentaram dados de um hemograma completo foram excluídos. Os componentes que precisam estar presentes são glóbulos vermelhos (hemácias), glóbulos brancos (leucócitos), hemoglobina, hematócrito e plaquetas.

Os critérios de exclusão da base de dados BioFIND excluíram indivíduo que:

1. Tem outros distúrbios neurológicos graves (acidente vascular cerebral significativo, tumor cerebral, hidrocefalia, epilepsia, outros distúrbios neurodegenerativos, encefalite, traumatismo craniano repetido).

2. Teve envolvimento autonômico grave precoce. ortostática sintomática, hipotensão ou incontinência urinária dentro de um ano do início da sintoma da doença.
3. Tem histórico de câncer (exceto câncer de pele de células basais e escamosas), distúrbio autoimune, doença hepática ou hematológica transtornos nos últimos 5 anos.
4. Tratamento atual com anticoagulantes (por exemplo, Coumadin, heparina) que pode impedir a conclusão segura da punção lombar.
5. Condição que impede o desempenho seguro da lombar de rotina punção, como doença da coluna lombar proibitiva, sangramento diátese, ou coagulopatia clinicamente significativa ou trombocitopenia.
6. Qualquer outra condição médica ou psiquiátrica ou anormalidade laboratorial, que, na opinião do investigador, pode impedir participação.
7. Uso de drogas ou dispositivos experimentais dentro de 60 dias antes linha de base (suplementos dietéticos tomados fora de um ensaio clínico não são excludente, por exemplo, coenzima Q10).
8. Apresenta sintomas predominantes na parte inferior do corpo.
9. Tem paralisia supranuclear do olhar, anormalidades cerebelares, sinais de trilha.
10. Fez cirurgia cerebral, incluindo palidotomia, talamotomia, subtalamotomia ou implante de estimulador cerebral profundo (DBS).

3.5 REDE NEURAL ARTIFICIAL

3.5.1 Sigmoid

A função sigmoid é amplamente utilizada em redes neurais artificiais devido às suas propriedades matemáticas e capacidade de mapear dados não lineares. Essa função não linear tem uma forma característica em S e é amplamente utilizada como função de ativação em neurônios artificiais. Segundo Rumelhart et al. (1986), a função sigmoid, também conhecida como função logística. Essa função mapeia um intervalo contínuo de valores de entrada para um intervalo entre 0 e 1, permitindo a modelagem de problemas de classificação binária e representando a probabilidade de ativação de um neurônio.

$$S(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

Fórmula da função Sigmoid

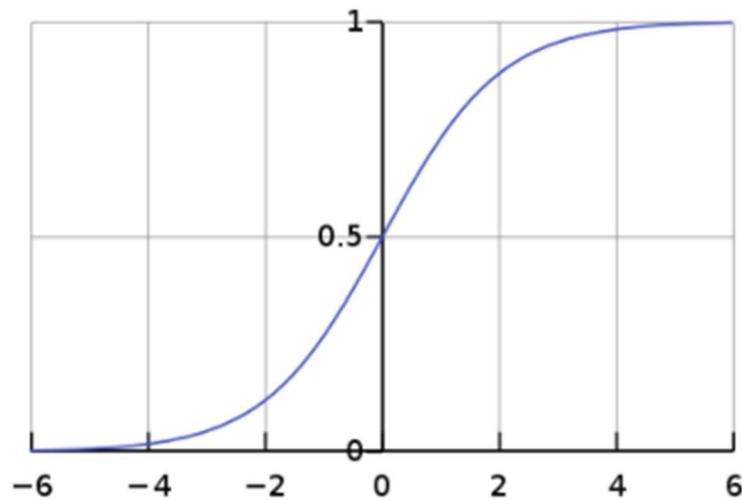


Gráfico que representa o comportamento da função Sigmoid

A função sigmoid é escolhida como função de ativação em redes neurais devido à sua capacidade de gerar saídas suaves e diferenciáveis. Isso permite que o algoritmo de aprendizado propague os gradientes e atualize os pesos de forma eficiente durante o treinamento da rede neural. Além disso, a função sigmoid é capaz de mapear uma ampla gama de valores de entrada para uma saída comprimida entre 0 e 1, tornando-a adequada para a modelagem de problemas de classificação probabilística. Essa função tem sido largamente utilizada em várias aplicações de redes neurais, incluindo reconhecimento de padrões, processamento de linguagem natural e diagnóstico médico.

3.5.2 Swish

A função *Swish* é uma função de ativação proposta por Ramachandran et al. (2017), a qual tem ganhado atenção na área de redes neurais devido ao seu desempenho superior em relação a outras funções de ativação, como a ReLU. A função *Swish* tem uma forma suave e diferenciável, definida como $f(x) = x * \text{sigmoid}(x)$. Ela combina a não linearidade da função sigmoid com uma componente linear, o que resulta em um comportamento mais suave e menos propenso a problemas de saturação em comparação com a ReLU.

$$f(x) = x * \text{sigmoid}(x)$$

Fórmula da função Swish

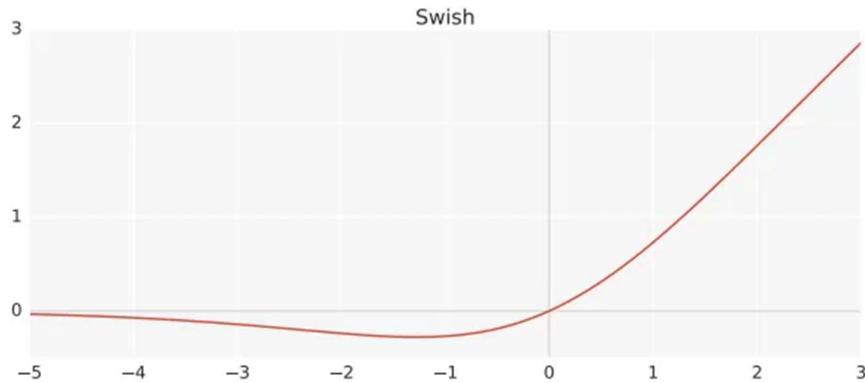


Gráfico que representa o comportamento da função Swish

A função *Swish* tem sido amplamente estudada e demonstrou melhorar o desempenho de redes neurais em várias tarefas de aprendizado de máquina. De acordo com Elfwing et al. (2018), a função *Swish* tem uma propriedade interessante de autoajustamento, onde ela se aproxima da função identidade quando a entrada tende a zero e se comporta como uma função sigmoide em outros valores. Essa característica permite que a função *Swish* ajuste-se automaticamente aos dados e seja eficaz em diferentes contextos de modelagem. Estudos recentes têm mostrado que a função *Swish* pode levar a melhores resultados em termos de precisão e velocidade de convergência em comparação com outras funções de ativação populares.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciamos então o experimento com um volume de 20% de amostras para treinamento e 80% para validação dos dados.

Como resultados desse experimento deixamos aqui registrados os valores de Weight e Bias.

Função de Ativação	Weights	Bias
Sigmoid	[-255.95779144 -575.81570818 -69.55609835]	[-1.30006965 0.47075558 0.30757439]
Swish	[542829.41730964 1314263.5438044 205655.3675346]	[1003.33049847 1004.47572757 1003.14783183]

Tabela 1 – Valores de Weight e Bias para o experimento com 20% das mostras para treinamento e 80% para validação

Os modelos acima citados geraram os resultados descritos na tabela abaixo.

Função de Ativação	Sensibilidade	Especificidade
Sigmoid	52%	48%
Swish	50%	48%

Tabela 2 – Resultados obtidos com 20% das mostras para treinamento e 80% para validação

Para fins de comparação da eficácia do algoritmo e das funções de ativação realizamos também o experimento com um volume de 80% de amostras para treinamento e 20% para validação dos dados.

Como resultados desse experimento deixamos aqui registrados os valores de Weight e Bias.

Função de Ativação	Weights	Bias
Sigmoid	[-0.69656961 -0.57988788 -0.65465171]	[-0.59037011 0.04826818 0.32818608]
Swish	[2.68341500e+10 6.38648128e+10 1.09690879e+10]	[3382609.63213082 3382610.21243101 3382611.03314377]

Tabela 3 – Valores de Weight e Bias para o experimento com 80% das mostras para treinamento e 20% para validação

Os modelos acima citados geraram os resultados descritos na tabela abaixo.

Função de Ativação	Sensibilidade	Especificidade
Sigmoid	0%	0%
Swish	55%	68%

Tabela 4 – Resultados obtidos com 80% das mostras para treinamento e 20% para validação

Nos primeiros experimentos realizados com a Rede Neural Artificial foi observado que a limitação de *hardware* impossibilitava a análise do problema utilizando os cinco atributos sanguíneos: Glóbulos Brancos, Glóbulos Vermelhos, Hemoglobina, Hematócrito e Plaqueta.

Para tanto, foram realizadas análises estatísticas na base selecionada, que evidenciaram pequeno desvio padrão nos atributos Contagem de Hemácias e Hematócrito. Dessa forma, retiramos tais atributos do nosso modelo, visto que eles poderiam representar baixo impacto na função matemática que define o modelo e considerando que eles representavam, aproximadamente, 40% do custo computacional envolvido.

Na etapa de inicialização de valores de *Weights* e *Bias* são utilizados números aleatórios. Nas primeiras execuções do algoritmo foi identificado que tais valores estavam muito distantes de zero, algumas vezes em escala de milhares o que acarretava em grande dispersão do algoritmo dificultando assim o processo de convergência através do gradiente descendente no processo de evolução, longe do limite de tomada de decisão que é o valor zero tanto para a função de ativação Sigmoid como também Swish. Então, o algoritmo foi ajustado para sempre que necessária a geração de um número aleatório pelo algoritmo fosse utilizado o tipo de dados Float e com intervalo de interesse entre -1 e 1.

Um fator importante a ser analisado é qual o tamanho da base de dados poderia ser utilizado no treinamento da Rede Neural Artificial. Quanto maior a quantidade de amostras separadas para treinamento, menor a quantidade de amostras que estarão disponíveis para validação do modelo. E nesse contexto realizamos duas baterias de experimentos, sendo a bateria 1 com base de treinamento contendo 20% das amostras e validação com 80% das amostras, e a bateria 2 com base de treinamento contendo 80% das amostras e validação com 20% das amostras.

Realizando a comparação dos resultados somente da Função de ativação Sigmoid, foi possível observar que ela apresenta um bom resultado com um conjunto de amostras para treinamento pequeno. Mas que após a base de treinamento ser aumentada, ela não conseguiu encontrar uma boa referência de solução do problema. A baixa taxa de Sensibilidade e Especificidade nos evidencia que a função de ativação Sigmoid possivelmente não será uma boa escolha para trabalhos futuros, onde idealmente seriam trabalhados maior volumes de dados para treinamento do modelo.

Analisando a função de ativação Swish, ela apresentou melhora de 20% em acertos de indivíduos saudáveis quando utilizamos maior volume de amostras para treinamento. Esse indicativo mostra uma possível predisposição evolutiva do modelo. Enquanto foi possível observar a melhora na Especificidade, a Sensibilidade teve melhora de 5%, alcançando o valor de 55%.

Comparando as taxas de Sensibilidade e Sensitividade das funções Sigmoid e Swish, foi observado que a função Swish demonstra potencial de uso futuro devido à sua capacidade de melhorar os resultados obtidos quando existe um aumento do volume de amostras disponíveis para treinamento. Tal fato passa a ser importante a partir do momento que um modelo com boas taxas de inferência é construído e o software passa a ser utilizado em larga escala.

Estudos com Redes Neurais Artificiais já demonstraram êxito para agilizar processos diários e reduzir os riscos de erro de diagnóstico. Pesquisas de sucesso foram documentadas através de trabalhos como de classificação de câncer de pele (Esteva et al 2017) e detecção de retinopatia diabética (Gulshan et al 2016). Estudos como este corroboram para o potencial de aprimoramento do modelo inicialmente criado neste trabalho com outros parâmetros disponíveis.

5 CONCLUSÃO

Redes Neurais Artificiais continuam sendo um bom meio de interpretação de grande volume de dados para convertê-los em modelos matemáticos.

O apoio e manutenção de bases de dados abertas, como a base BioFind da Michael J Fox Foundation, são essenciais para que o volume de dados organizados aumente e possibilite estudos futuros na busca de correlações da patologia com possíveis marcadores que ajudem os profissionais da saúde a diagnosticar o Parkinson em estágios iniciais.

O presente estudo observou resultados de uma leve associação entre hemograma, considerando os parâmetros de Contagem de Glóbulos Brancos, Hemoglobina e Plaqueta, com o resultado de inferência clínica da Doença de Parkinson.

Observou-se ainda que o uso da função de ativação Swish alcança melhores resultado com base de dados maiores para treinamento (80% para treinamento e 20% para validação), bem como também melhores resultados que a função da ativação Sigmoid (sendo 20% de melhor resultado em Especificidade).

Ademais, o presente trabalho é o primeiro da literatura encontrada que busca a correlação entre os parâmetros de hemograma da base se dados BioFing com o resultado de análise clínica da Doença de Parkinson.

Considerando a riqueza da base de dados BioFind e os resultados aqui descritos, há evidências do potencial do diagnóstico auxiliar de Doença de Parkinson por IA, uma vez que outros parâmetros podem ser adicionados com base nos mais de 500 atributos disponíveis na base de dados BioFind.

Vislumbramos ainda como trabalhos futuros a criação de modelos que rodem na nuvem, contando assim com poder de processamento escalável bem como a exploração de bibliotecas para a linguagem Python como TensorFlow e Pytorch que oferecem recursos de programação para criação de modelos complexos.

O uso de IA pode refletir em um mecanismo de otimização de parâmetros diagnósticos, como pudemos observar nesta dissertação.

REFERÊNCIAS

AKIGUCHI, I.; ISHII, M.; WATANABE, Y.; WATANABE, T.; KAWASAKI, T.; YAGI, H.; SHIINO, A.; SHIRAKASHI, Y.; KAWAMOTO, Y. Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. **Journal of Neurology**, v. 255 n. 9, p. 1392–1399, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0928-1>.

ALAWODE, D.; HESLEGRAVE, A.J.; ASHTON, N. J.; KARIKARI, T. K.; SIMRÉN, J, MONTOLIU-GAYA, L.; et al. Transitioning from cerebrospinal fluid to blood tests to facilitate diagnosis and disease monitoring in Alzheimer's disease. **J Intern Med**, v. 290, p. 583– 601, 2021.

AMERICAN Society of Hematology. **Complete Blood Count (CBC)**, 2021. Disponível em: <<https://www.hematology.org/education/patients/blood-basics>>. Acesso em: 29/05/2023

ATALA, A., LANZA, R., MIKOS, A. G., NEREM, R. Principles of regenerative medicine. 2019. **Elsevier. Academic Press**. 3rd edition. ISBN: 978-0-012-809880-6.

BARBOSA, M. T.; CARAMELLI, P.; MAIA, D. P.; et al.. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Movement Disorders**, v. 31 n. 9, p. 115-122, 2016. <https://doi.org/10.1002/mds.20806>

BEACH, T. G.; ADLER, C. H.; DUGGER, B. N.; SERRANO, G.; HIDALGO, J.; HENRY-WATSON, J.; SHILL, H. A.; SUE, L. I.; SABBAGH, M. N.; AKIYAMA, H. Submandibular Gland Biopsy for the Diagnosis of Parkinson Disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 72, n. 2, p. 130–136, 2013. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182805c72>.

BERG, D.; LANG, A. E.; POSTUMA, R. B.; MAETZLER, W.; DEUSCHL, G.; GASSER, T.; SIDEROWF, A.; SCHAPIRA, A. H.; OERTEL, W.; OBESO, J. A.; OLANOW, C. W.; POEWE, W.; STERN, M. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 5, p. 514–524, 2013. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70047-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70047-4)

BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 20ª edição. McGraw Hill Professional, 2019.

BROWN, T. B., MANN, B., RYDER, N., SUBBIAH, M., KAPLAN, J., DHARIWAL, P., ... & Amodei, D. (2021). **Language Models are Few-Shot Learners**. arXiv preprint arXiv:2005.14165.

COLLERTON, D.; BURN, D.; MCKEITH, I.; O'BRIEN, J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 16, n. 4, p. 229–237, 2003. <https://doi.org/10.1159/000072807>

CROSIERS, D.; THEUNS, J.; CRAS, P.; BROECKHOVEN, C. V. Parkinson disease: Insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes. **Journal of**

Chemical Neuroanatomy, v. 42, n. 2, p. 131–141, 2011. <https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2011.07.003>

DOHERTY, K. M.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; PARKKINEN, L.; et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? **JAMA Neurology**, v. 70, n. 5, p. 571–579, 2013. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.172>

DORSEY, E. R.; SHERER, T.; OKUN, M. S.; BLOEMD, B. R. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. In **Journal of Parkinson's Disease**, v. 8, n. 1, p. S3–S8, 2018. IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>

ELFWING, Stefan; UCHIBE, Eiji; DOYA, Kenji. Sigmoid-weighted linear units for neural network function approximation in reinforcement learning. **Neural Networks**, v. 107, p. 3-11, 2018. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1702.03118>

ELLIS T.; ROCHESTER L. Mobilizing Parkinson's Disease: The Future of Exercise. **J Parkinsons Dis**. v. 8. N. 1, p. S95-S100, 2018. doi: 10.3233/JPD-181489.

ESTEVA, A.; KUPREL, B.; NOVOA, R. A.; KO, J.; SWETTER, S. M.; BLAU, H. M.; THRUN, S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. **Nature**, v. 542 n. 7639, p. 115-118, 2017. doi: 10.1038/nature21056

FAHN, S. Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 991, n. 1, p. 1-14, 2003. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x

FERRARI, Davide; MOTTA, Andrea; STROLLO, Marta; BANFI, Giuseppe; LOCATELLI, Massimo. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1095-1099, 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0398>

FERREIRA, J. J; et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. **Eur J Neurol**, v. 20 n. 1, p. 5-15, Jan, 2013. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.

GARTNER. **Top 10 Strategic Technology Trends for 2020**. 2019. Disponível em: <https://www.gartner.com/smarterwithgartner/gartner-top-10-strategic-technology-trends-for-2020/>. Acesso em: 17 maio 2023.

GILMAN, S.; et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. **Neurology**, v. 71, n. 9, p. 670–676, 2008. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>

GOH, G. B., HODAS, N. O., VISHNU, A.. **Journal of Computational Chemistry**. 2017, 38, 1291–1307. DOI: 10.1002/jcc.24764

GOLBE, L. Progressive Supranuclear Palsy. **Seminars in Neurology**, v. 34, n. 02, p. 151–159, 2014. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381736>

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. Deep Learning. **The MIT Press**. ISBN: 9780262035613. November, 2016.

GREER, J. P., FOERSTER, J., RODGERS, G. M., PARASKEVAS, F., GLADER, B., ARBER, D. A. Wintrobe's clinical hematology. **Lippincott Williams & Wilkins**. 14th edition. 2018. ISBN: 978-1-4963-4742-8

GULSHAN, V.; et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. **JAMA**, v. 316, n. 22, p. 2402-2410, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.17216

HAAXMA, C. A.; et al. Gender differences in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 819–824, 2007. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>

HAN, J.; PEI, J.; KAMBER, M.; MICHELINE, K. **Data Mining: Concepts and Techniques**. 3^a ed. Morgan Kaufmann, 2011.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. **The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction** (2nd ed.). Springer, 2009.

HAYES, Michael T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. **The American journal of medicine**, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>

HAYKIN, S. **Neural Networks and Learning Machines**, Pearson, 3^a ed, 2008.

HEDRICH, K.; et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. **Neurology**, v. 58, n. 8, p. 1239–1246, 2002. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1239>

HERNÁN, M. A.; et al. A Meta-analysis of Coffee Drinking, Cigarette Smoking, and the Risk of Parkinson's Disease, **Ann Neurol.**, v. 52, p. 276-284, 2002. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>

HU, T.; CHITNIS, N.; MONOS, D.; DINH, A. Next-generation sequencing technologies: An overview. **Human immunology**, v. 82, n. 11, p. 801–811, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012>

JANKOVIC, J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045

JANKOVIC, J.; et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. **Neurology**, v. 40, n. 10, p. 1529–1529, 1990. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>

JELLINGER, K. A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. **Movement Disorders**, v. 27, n. 1, p. 8–30, 2012. <https://doi.org/10.1002/MDS.23795>

JENNIFER S. A. M.; et al. Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 23, n. 2, p. 183-189, 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>

KÄGI, G.; BHATIA, K. P.; TOLOSA, E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 81, n. 1, p. 5–12, 2010. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157370>

KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. In *Nature Reviews Neurology*, v. 12, n. 2, p. 65–66, 2016. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.249>

KEENER, Adrienne M.; BORDELON, Yvette M. Parkinsonism. *Seminars in Neurology*. **Thieme Medical Publishers**, v.36, n. 4, p. 330–334, 2016. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585097>

KIM, J. S.; YOUN, J.; SHIN, H.; CHO, J. W. Nonmotor Symptoms in Drug-Induced Parkinsonism and Drug-Naïve Parkinson Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, v. 40, n. 1, p. 36–41, 2013. <https://doi.org/10.1017/S0317167100012920>

LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. *Nature*, v. 521, n. 7553, p. 436-444, 2015. doi: 10.1038/nature14539

LENNON, A. M.; et al. ,Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science* **369**, eabb9601 (2020). DOI:10.1126/science.abb9601

LOZANO, R.; et al. Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 2091–2138, 2018. doi:10.1016/s0140-6736(18)32281-5

MASSEY, L. A.; et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement Disorders*, v. 27, n. 14, p. 1754–1762, 2012. <https://doi.org/10.1002/mds.24968>

MAYO Clinic. (2022). **Hematocrit test**. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/hematocrit-test/about/pac-20384728>>. Acesso em: 17/05/2023

MOTA, I. de S.; CASTRO, F. F. dos S. Relação entre reação leucemoide neutrofílica e doenças infecciosas. *VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde*, v. 33, n. 2, p. 83–96, 2021. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v33i2.12342>

PAN, T.; KONDO, S.; LE, W.; JANKOVIC, J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, v. 131(Pt 8), p. 1969–1978, 2008. <https://doi.org/10.1093/brain/awm318>

PAN, T.; ZHU, J.; HWU, W. J.; JANKOVIC, J. The role of alpha-synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells. *PloS One*, v. 7, n. 9, e45183, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045183>

PARKINSON J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, v. 14, n. 2, p. 223–222, 2002. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>

PERRIN, A. J., et al. Gender differences in Parkinson's disease depression. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 36, p. 93–97, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.026>

PRINCE, M., BRYCE, R., ALBANESE, E., WINO, A., RIBEIRO, W., & FERRI, C. P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & Dementia**, 9(1), 63-75.e2. 2013. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007

POSTUMA, R. B.; et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. doi: 10.1002/mds.26424

RAJKOMAR, A.; DEAN, J.; KOHANE, I. Machine Learning in Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 14, p. 1347-1358, 2018. doi: 10.1056/NEJMra1814259

RAMACHANDRAN, P.; ZOPH, B.; LE, Q. V. Swish: A self-gated activation function. **arXiv** arXiv:1710.05941v1 [cs.NE], 2017. Disponível em: <https://arxiv.org/pdf/1710.05941v1.pdf> . Acesso em: 23/05/2023

REICH, S. G.; SAVITT, J. M. Parkinson's Disease. In: **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337–350, 2019. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>

ROODEN, S. M. V.; et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. **Movement Disorders**, v. 25, n. 8, p. 969–978, 2010. <https://doi.org/10.1002/mds.23116>

RUMELHART, D. E.; HINTON, G. E.; WILLIAMS, R. J. Learning representations by back-propagating errors. **Nature**, v. 323, n. 6088, p. 533-536, 1986. doi: 10.1038/323533a0

RUSSELL, S.; NORVIG, P. **Artificial Intelligence: A Modern Approach**. 3^a ed. New Jersey: Prentice Hall, 2010. ISBN-13: 978-0-13-604259-4

SAVICA, R.; et al. Time trends in the incidence of Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 8, p. 981-989, 2017. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0947

SCHAPIRA, A. H.; JENNER, P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 6, p. 1049–1055, 2011. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>

SEMCHUK, K. M.; LOVE, E. J.; LEE, R. G. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. **Neurology**, v. 42, n. 7, 1328–1328, 1992. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.7.1328>

SHANNON, K. M., Keshavarzian, A., Mutlu, E., Dodiya, H. B., Daian, D., Jaglin, J. A., & Kordower, J. H. (2012). Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 27(6), 709–715. <https://doi.org/10.1002/MDS.23838>

STAEHLER, Jennifer Tassoni. **Validação da metodologia óptica para contagem de eritrócitos e dosagem de hemoglobina no analisador Sysmex-XN**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência em Área Profissional de Saúde - Análises Clínicas, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

STAMELOU, M.; ALONSO-CANOVAS, A.; BHATIA, K. P. Dystonia in corticobasal degeneration: A review of the literature on 404 pathologically proven cases. **Movement Disorders**, v. 27, n. 6, p. 696–702, 2012. <https://doi.org/10.1002/mds.24992>

THENGANATT, Mary Ann; JANKOVIC, Joseph. Parkinson disease subtypes. **JAMA neurology**, v. 71, n. 4, p. 499-504, 2014. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>

TOPOL, E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. **Nature Medicine**, v. 25, n. 1, p. 44-56, 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7

VIZCARRA, J. A.; LANG, A. E.; SETHI, K. D.; ESPAY, A. J. Vascular Parkinsonism: Deconstructing a Syndrome. **Movement Disorders**, v. 30, n. 7, p. 886–894, 2015. <https://doi.org/10.1002/mds.26263>

LEE, B. J. **Association of depressive disorder with biochemical and anthropometric indices in adult men and women**. Sci Rep. 2021 Jun 30;11(1):13596. doi: 10.1038/s41598-021-93103-0. PMID: 34193938; PMCID: PMC8245492.

FOURRIER, C., SAMPSON, E., HORI, H., SCHUBERT, K. O., CLARK, S., MILLS, N. T., BAUNE, B.T. **Exploratory study of association between blood immune markers and cognitive symptom severity in major depressive disorder: Stratification by body mass index status**. Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:242-251. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.007. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526448.

MCINTYRE, R.S., SUBBRAMANIAPILLAI, M., PARK, C., ZUCKERMAN, H., CAO, B., LEE, Y., IACOBUCCI, M., NASRI, F., FUS, D., BOWIE, C. R., TRAN, T., ROSENBLAT, J. D., MANSUR, R. B. **The THINC-it Tool for Cognitive Assessment and Measurement in Major Depressive Disorder: Sensitivity to Change**. Front Psychiatry. 2020 Jun 24;11:546. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00546. PMID: 32670103; PMCID: PMC7327547.

Wang, L., Lin, Z.Q. & Wong, A. COVID-Net: a tailored deep convolutional neural network design for detection of COVID-19 cases from chest X-ray images. **Nature**. Sci Rep 10, 19549 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76550-z>

WANG, Y., TIAN, Y., TIAN, L.-L., QIAN, Y.-M., & LI, J.-S. (2015). An Electronic Medical Record System with Treatment Recommendations Based on Patient Similarity. **Journal of Medical Systems**, 39(5). doi:10.1007/s10916-015-0237-z