



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu  
Programa de Pós-graduação em Biometria



# **Métodos de aprendizado de máquina com redes complexas aplicados à identificação precoce da doença de Alzheimer**

Mário Lucas Vicchietti

Botucatu  
2025

Mário Lucas Vicchietti

# **Métodos de aprendizado de máquina com redes complexas aplicados à identificação precoce da doença de Alzheimer**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

**Orientadora:** Profa. Dra. Andriana S. L. O. Campanharo

Botucatu  
2025

V631m

Vicchiatti, Mário Lucas

Métodos de aprendizado de máquina com redes complexas aplicados à identificação precoce da doença de Alzheimer / Mário Lucas Vicchiatti. -- Botucatu, 2025

55 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientadora: Andriana Susana Lopes de Oliveira Campanharo

1. Aprendizado de máquina. 2. Diagnóstico. 3. Grafos de quantis. 4. Imagens de ressonância magnética. 5. Sinas de EEG. I. Título.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO DA TESE:** Métodos de aprendizado de máquina com redes complexas aplicados à identificação precoce da doença de Alzheimer

**AUTOR: MÁRIO LUCAS VICCHIETTI**

**ORIENTADORA: ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO**

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Biometria, pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. ANDRIANA SUSANA LOPES DE OLIVEIRA CAMPANHARO (Participação Presencial)  
Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP

Prof. Dr. FERNANDO MANUEL RAMOS (Participação Virtual)  
Laboratório de Computação e Matemática Aplicada / Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais - INPE

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Participação Presencial)  
Departamento de Neurociências e Saúde Mental / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Prof. Dr. PAULO JORGE CANAS RODRIGUES (Participação Virtual)  
Departamento de Estatística / Universidade Federal da Bahia



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



Prof. Dr. ALLAN FELIPE FATTORI ALVES (Participação Presencial)  
Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP

Botucatu, 29 de abril de 2025

*Dedico este trabalho à minha família.*

# Agradecimentos

A Deus, pelas oportunidades e pelos caminhos que me foram abertos até aqui, pelo amparo e pelo fortalecimento nos momentos difíceis. À minha família, meu suporte e minha motivação de todos os dias. Aos meus amigos, sem os quais essa etapa da minha vida não teria graça. À minha orientadora, pelo companheirismo e por todo o incentivo a mim dado desde os meus primeiros passos na Ciência. Aos professores e servidores do Setor de Bioestatística, que por nove anos fizeram do meu local de trabalho um lugar prazeroso e alegre. À CAPES, ao Programa de Pós-graduação em Biometria e à UNESP, pelo apoio financeiro e pela formação adquirida até aqui.

*And in the end, the love you take is equal to the love you make.*

*The Beatles*

# Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de memória e de outras habilidades cognitivas. Uma vez que os danos causados pela DA não podem ser revertidos, a detecção precoce da doença em seus estágios iniciais torna-se a melhor opção para uma melhor condução clínica dos casos. Dentre os testes diagnósticos realizados para rastrear a DA, as imagens de ressonância magnética (RM) e os sinais de eletroencefalografia (EEG) têm mostrado resultados acurados, principalmente quando essas modalidades de exame são associadas a métodos de aprendizado de máquina. Apesar de diferentes métodos computacionais apresentarem boas performances na análise de dados de pacientes com a DA, a busca por biomarcadores e por atributos robustos para a detecção da doença ainda permanece um campo aberto para novas investigações. Nesse cenário, métodos baseados em redes complexas têm uma grande eficácia na modelagem, no mapeamento e na extração de informações relevantes desses dados biológicos, constituindo ferramentas poderosas que possuem potencial aplicação na investigação da DA. Dessa forma, neste trabalho, são propostas duas abordagens em redes complexas para a detecção e o estudo da evolução da DA. Dados de EEG e de RM de pacientes em diferentes condições patológicas foram analisados sob a perspectiva de redes complexas, mostrando que tal abordagem é eficaz na distinção de pacientes em diferentes estágios da doença, atingindo acurácias superiores a 75%. Em conclusão, os métodos propostos e explorados neste trabalho mostraram resultado acurados na detecção dos primeiros sinais da DA.

**Palavras-chave:** Aprendizado de máquina, Diagnóstico, Grafos de quantis, Imagens de ressonância magnética, Sinais de EEG.

# Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by memory loss and other cognitive impairments. Since the damage caused by AD cannot be reversed, early detection of the disease in its initial stages becomes the best option for better clinical management of the cases. Among the diagnostic tests conducted to screen for AD, magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG) signals have shown accurate results, especially when these examination modalities are combined with machine learning methods. Despite different computational methods showing good performance in analyzing data from AD patients, the search for biomarkers and robust attributes for disease detection remains an open field for further investigation. In this context, methods based on complex networks are highly effective in modeling, mapping, and extracting relevant information from these biological data, forming powerful tools with potential applications in AD research. Thus, this paper proposes two complex network approaches for detecting and studying the progression of AD. EEG and MRI data from patients in different pathological conditions were analyzed from the perspective of complex networks, showing that this approach is effective in distinguishing patients at different stages of the disease, achieving accuracies greater than 75%. In conclusion, the methods proposed and explored in this paper showed accurate results in detecting the early signs of AD.

**Keywords:** Machine learning, Diagnosis, Quantile graphs, Magnetic resonance imaging, EEG signals.

# Lista de figuras

Figura 1	– Ilustração das principais alterações microscópicas e macroscópicas causadas pela DA. Adaptado de Brodkey (2024). . . . .	2
Figura 2	– Exemplos de sinais de EEG de pacientes em diferentes condições de saúde, mostrando a perda de complexidade e aumento da regularidade do sinal em decorrência da DA. Adaptado de Puri et al. (2023). . . . .	4
Figura 3	– Exemplos de RM estrutural de pacientes em diferentes condições de saúde, mostrando atrofia do hipocampo em decorrência da DA. A imagem da esquerda mostra um hipocampo sadio, enquanto a da direita mostra o hipocampo de um paciente com diagnóstico clínico confirmado da DA. Adaptado de Promteangtrong et al. (2015). . . . .	6
Figura 4	– Representação gráfica de redes com e sem peso, e com e sem direção. As flechas indicam a direção da conexão, enquanto a espessura das linhas representam o peso das arestas. Adaptado de Boccaletti et al. (2006). . . . .	9
Figura 5	– Representação de uma rede sem direção e de uma rede com direção, com suas respectivas matrizes de adjacência. Adaptado de Rodrigues (2007). . . . .	10
Figura 6	– Ilustração do mapeamento de uma série temporal com $T = 20$ pontos em grafos de quantis com $N = 5$ vértices, usando $k = 1$ , $k = 2$ e $k = 5$ , respectivamente. Adaptado de Pineda et al. (2020). . . . .	13
Figura 7	– Exemplo de sinal de EEG (eletrodo T6) de cada um dos grupos de pacientes em estudo. . . . .	17
Figura 8	– Exemplo de imagem de RM (tempo de relaxamento T1) de cada um dos grupos de pacientes em estudo. . . . .	18
Figura 9	– Ilustração da metodologia proposta para mapear séries temporais síncronas com $T = 20$ pontos cada em um GQ com $N = 5$ vértices. . . . .	20
Figura 10	– Ilustração da identificação dos vizinhos dos pixels usando a vizinhança de Moore com raio $r$ para uma imagem de entrada com $6 \times 6$ pixels. Os quadrados em cinza escuro representam os pixels principais, enquanto os em cinza claro representam os seus respectivos vizinhos. . . . .	21
Figura 11	– Ilustração da metodologia proposta para mapear uma imagem com $6 \times 6$ pixels em GQs com $N = 7$ vértices, usando $r = 1$ e $r = 2$ . . . . .	22
Figura 12	– Diferenciação entre os grupos HC e AD: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta. . . . .	24
Figura 13	– Diferenciação entre os grupos HC e AD: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas alfa. . . . .	24

Figura 14 – Diferenciação entre os grupos HC e MCI: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta. . . . .	25
Figura 15 – Diferenciação entre os grupos HC e MCI: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas alfa. . . . .	25
Figura 16 – Diferenciação entre os grupos MCI e AD: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta. . . . .	26
Figura 17 – Diferenciação entre os grupos MCI e AD: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas delta. . . . .	26
Figura 18 – Séries temporais artificiais síncronas geradas com diferentes níveis de ruído $s$ . . . . .	29
Figura 19 – Medidas de sincronia obtidas por cada técnica em estudo para as séries temporais artificiais. . . . .	30
Figura 20 – Exemplos do conjunto de dados MNIST-C, que contém o conjunto de dados MNIST original, representado por “identity”, e 15 diferentes formas de corrupção de imagem. . . . .	31
Figura 21 – Exemplos do conjunto de dados Fashion MNIST-C, que contém o conjunto de dados Fashion MNIST original, representado por “identity”, e 15 diferentes formas de corrupção de imagem. . . . .	32
Figura 22 – Exemplos de matrizes de transição geradas para uma imagem do conjunto de dados MNIST-C, usando diferentes formas de corrupção e $r = 1$ . . . . .	33
Figura 23 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 30.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações. . . . .	35
Figura 24 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 10.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações. . . . .	36
Figura 25 – Exemplos de matrizes de transição geradas para uma imagem do conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando diferentes formas de corrupção e $r = 1$ . . . . .	37
Figura 26 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 30.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações. . . . .	39
Figura 27 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 10.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações. . . . .	40
Figura 28 – Matrizes de transição geradas para sinais de EEG (eletrodos F3-T6) de cada grupo do conjunto de dados em estudo. . . . .	41

Figura 29 – Matrizes de transição geradas para uma imagem de RM de cada grupo do conjunto de dados em estudo, usando  $r = 1$ . . . . . 43

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Especificidade, sensibilidade e acurácia para as classificações dos grupos HC, MCI e AD. . . . .	28
Tabela 2 – Valores de acurácia para a classificação dos indivíduos entre HC, MCI e AD, com base no conjunto de dados usado neste trabalho com três diferentes métodos computacionais. . . . .	28
Tabela 3 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados MNIST-C, usando o conjunto completo de treinamento com 60.000 elementos. . . . .	34
Tabela 4 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando o conjunto completo de treinamento com 60.000 elementos. . . . .	38
Tabela 5 – Matriz de confusão da classificação dos sinais de EEG usando os 3 grupos de pacientes. . . . .	41
Tabela 6 – Matriz de confusão da classificação dos sinais de EEG usando os grupos CS e DCL. . . . .	41
Tabela 7 – Resultados da classificação dos sinais de EEG. . . . .	42
Tabela 8 – Matriz de confusão da classificação das imagens de RM usando os 4 grupos de pacientes. . . . .	44
Tabela 9 – Matriz de confusão da classificação das imagens de RM usando os grupos CS e DCML. . . . .	44
Tabela 10 – Resultados da classificação das imagens de RM. . . . .	44

# Lista de abreviaturas e siglas

CS	Controle sadio
DA	Doença de Alzheimer
CNNs	<i>Convolutional neural networks</i>
DCL	Declínio cognitivo leve
DCML	Declínio cognitivo muito leve
EEG	Eletroencefalografia
GQs	Grafos de quantis
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MNIST	<i>Modified National Institute of Standards and Technology</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética

# Sumário

	<b>1 INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1	A doença de Alzheimer . . . . .	1
1.2	Métodos de aprendizado de máquina . . . . .	7
1.3	Redes complexas . . . . .	8
1.3.1	Caracterizadores topológicos . . . . .	10
1.3.2	Grafos de quantis . . . . .	12
	<b>2 OBJETIVOS</b> . . . . .	<b>15</b>
	<b>3 METODOLOGIA</b> . . . . .	<b>16</b>
3.1	Dados . . . . .	16
3.1.1	Sinais de EEG . . . . .	16
3.1.2	Imagens de RM . . . . .	17
3.2	Métodos . . . . .	18
3.2.1	Mapeamento dos sinais de EEG . . . . .	19
3.2.2	Mapeamento das imagens de RM . . . . .	20
	<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> . . . . .	<b>23</b>
4.1	Aplicação do método original de grafos de quantis . . . . .	23
4.2	Validação das extensões do método de grafos de quantis . . . . .	28
4.3	Análise dos sinais de EEG . . . . .	40
4.4	Análise das imagens de RM . . . . .	42
	<b>5 CONCLUSÕES</b> . . . . .	<b>45</b>
	Referências . . . . .	46

# 1 Introdução

## 1.1 A doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de memória e de outras habilidades cognitivas, bem como por alterações comportamentais. É estimado que aproximadamente 50 milhões de pessoas possuam algum tipo de demência<sup>1</sup>, e que 60% desses casos correspondam à DA (Terranova et al., 2013; Pirrone et al., 2022). Apesar das causas da DA não serem bem definidas, sabe-se que a idade e o histórico clínico da família são características fortemente ligadas à ocorrência da doença, visto que cerca de 60% dos casos são hereditários e que mais de 90% desses são diagnosticados após os 65 anos de idade (Bekris et al., 2011; Hou et al., 2019; Mayeux; Stern, 2012). Embora não exista uma única hipótese sobre a patogênese<sup>2</sup> da DA, sabe-se que a mesma decorre de um acúmulo anormal de placas formadas pela proteína  $\beta$ -amiloide no meio extracelular dos neurônios, em conjunto com o surgimento de emaranhados formados pela proteína  $\tau$  no meio intracelular. O acúmulo dessas proteínas afeta a comunicação sináptica e desencadeia processos inflamatórios que levam à destruição dos neurônios (Jankovska; Olejar; Matej, 2020).

Ao longo do quadro de progressão da DA, três estágios principais podem ser considerados: o estágio inicial, o intermediário e o avançado (Castellani; Rolston; Smith, 2010; Scheltens et al., 2021). No estágio inicial, as primeiras mudanças começam a surgir, muitas vezes de maneira imperceptível e que pouco afetam a vida cotidiana do paciente. Nessa fase, é iniciado um estágio sintomático de declínio cognitivo não severo, conhecido como Declínio Cognitivo Leve (DCL). Anatomicamente, é conhecido que esse estágio é caracterizado pelas primeiras alterações neurológicas que ocorrem na região do hipocampo<sup>3</sup>, localizado nos lobos temporais do encéfalo. No estágio intermediário, as demais regiões do córtex cerebral são acometidas e o paciente passa a apresentar perdas mais severas de memória, além de maior dificuldade ao reter novas informações. Por fim, na fase avançada, o paciente torna-se completamente incapaz de realizar atividades de forma independente, muitas vezes até perdendo a capacidade de locomover-se e de alimentar-se sem a ajuda de terceiros. Nessa fase, o encéfalo apresenta atrofia global e alargamento dos ventrículos, o que se relaciona à deterioração comportamental (Feldman; Woodward, 2005;

<sup>1</sup> Psicopatologia que afeta o pensamento e a adaptação a situações sociais.

<sup>2</sup> Modo de surgimento de um processo patológico.

<sup>3</sup> Estrutura cerebral fortemente ligada à memória e ao aprendizado.

Rayathala; Kumar; Venkatesh, 2022). A Figura 1 ilustra as principais alterações em escalas microscópica e macroscópica causadas pela DA sobre um encéfalo sadio, destacando a redução do volume encefálico e o acúmulo de proteínas nos meios intra e extracelular (Brodkey, 2024).

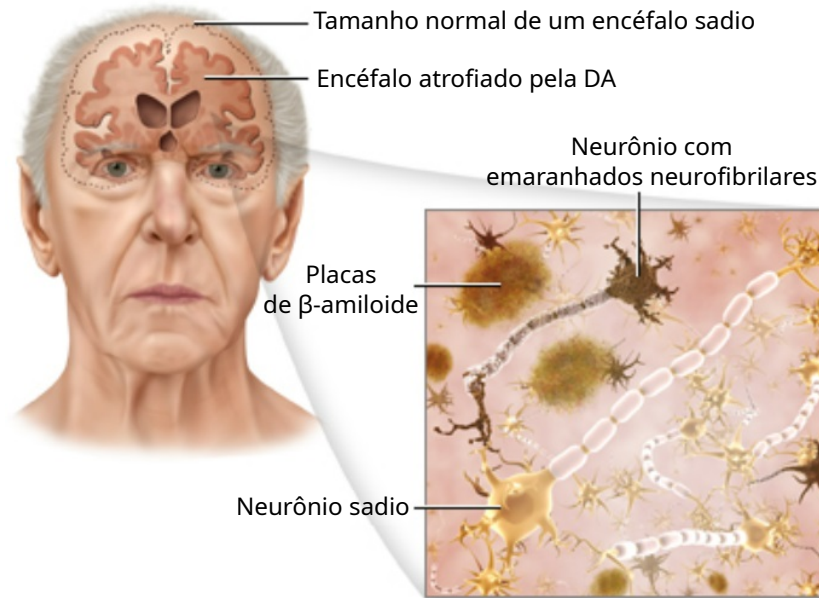


Figura 1 – Ilustração das principais alterações microscópicas e macroscópicas causadas pela DA. Adaptado de Brodkey (2024).

Embora a DA não tenha cura e seus danos não possam ser revertidos, existem tratamentos inovadores que visam aliviar os seus sintomas e retardar a sua progressão. A realização de atividades físicas, de tarefas cognitivas e de adequações na alimentação são exemplos de terapias que têm mostrado eficácia na melhora da vascularização cerebral e, portanto, na preservação das características saudáveis dos pacientes acometidos pela DA (Dominguez et al., 2021; Rege et al., 2017). Além disso, existem medicamentos e extratos de plantas, como por exemplo alguns inibidores da colinesterase<sup>4</sup> e alguns agonistas do N-metil-D-aspartato<sup>5</sup>, que têm sido estudados e utilizados na redução dos danos cerebrais causados pela doença (Alhazmi; Albratty, 2022; Huang; Chao; Hu, 2020). No entanto, a eficácia de todas essas terapias depende do estágio patológico em que tais tratamentos são iniciados, uma vez que esses produzem melhores resultados quando são iniciados nos estágios mais leves da doença (Long; Holtzman, 2019).

Nesse cenário, o diagnóstico precoce da doença é a melhor forma de possibilitar uma melhor condução clínica dos casos dos indivíduos afetados (Birks; Dementia; Group, 1996; Butterfield; Swomley; Sultana, 2013; Cummings et al., 2019). Diversos estudos têm sido desenvolvidos como tentativa de identificar-se os estágios da DA, em especial, o estágio de DCL de maneira precoce (Islam, 2017). No contexto da DA, a análise histológica (biópsia) do tecido encefálico tem se mostrado uma abordagem médica altamente precisa, visto que essa possibilita a confirmação

<sup>4</sup> Enzima que possui função ligada à destruição de neurotransmissores.

<sup>5</sup> Aminoácido excitatório ligado à regulação das sinapses.

definitiva da presença de alterações neuropatológicas características, como a formação de placas de  $\beta$ -amiloide e emaranhados da proteína  $\tau$ . No entanto, a biópsia é utilizada em casos muito específicos, pois a mesma possui caráter altamente invasivo, além de possuir uma quantidade considerável de riscos e danos associados à coleta do tecido encefálico por neurocirurgia (Seppälä et al., 2012; Yates, 2011).

Dentre os testes não invasivos realizados com o intuito de detectar-se da DA, o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) mostra-se como o método mais utilizado no ambiente clínico. O MMSE possui um papel importante na avaliação do estado cognitivo de pacientes e no rastreamento de déficits associados a condições neurológicas (Arevalo-Rodriguez et al., 2015; Harrell et al., 2000). Esse teste é composto por questões que abordam diferentes áreas da cognição, como orientação temporal e espacial, atenção, memória de curto prazo, linguagem e capacidade de cálculo. Na prática clínica, o MMSE é empregado no rastreamento de sinais iniciais de comprometimento cognitivo, além de ser usado para monitorar a progressão desse comprometimento ao longo do tempo. No entanto, algumas limitações, como sensibilidade reduzida para a detecção de alterações leves e dependência de fatores educacionais, são frequentemente notados quando o MMSE é usado (Clark et al., 1999; Pradier et al., 2014).

Uma outra técnica não invasiva e de baixo custo que tem demonstrado resultados consistentes no estudo da progressão da DA é a técnica de eletroencefalografia (EEG). Essa técnica é realizada através da colocação de eletrodos metálicos na superfície do escalpo<sup>6</sup> do paciente, os quais realizam a medição do potencial elétrico gerado pela despolarização conjunta dos neurônios mais superficiais. Tal medida é feita periodicamente, a uma frequência que pode chegar em até mais que 1.000 Hz, a depender do equipamento utilizado, o que torna o EEG uma ferramenta valiosa devido à sua alta resolução temporal (Al-Qazzaz et al., 2014; Horvath et al., 2018). Dessa forma, essa modalidade de exame é capaz de fornecer informações sobre a localização e a sincronização das atividades dos neurônios, podendo ser usada no estudo da função cerebral em condições normais e patológicas. Apesar da alta eficiência do EEG em captar alterações minuciosas no potencial elétrico gerado pelo encéfalo, essa técnica geralmente resulta em sinais caracterizados pela presença abundante de ruídos, os quais podem ser originados de movimentos musculares ou oculares feitos pelo paciente durante a coleta do exame, ou até por variações da tensão na própria rede elétrica do local onde o exame é coletado. Assim, diferentes tipos de filtros digitais são comumente aplicados aos sinais de EEG, de forma que a influência dos ruídos seja minimizada, e que os sinais resultantes possuam a maior parte da sua informação exclusivamente oriunda do encéfalo (Higashi; Tanaka, 2012).

É conhecido que algumas características típicas da DA e do DCL podem ser acessadas a partir do exame de EEG. Por exemplo, sabe-se que os sinais de EEG tendem a perder complexidade e a formar ondas lentas à medida que a severidade da doença aumenta. Além disso, é conhecido que sinais de EEG provenientes de diferentes partes do encéfalo tendem a perder sincronia

<sup>6</sup> Pele que reveste o crânio.

entre si, devido à destruição das conexões sinápticas causada pela neurodegeneração (Bairagi, 2018; Kulkarni, 2018; Smailovic et al., 2019). Estudos mostraram que a identificação diferentes estágios da DA pode ser feita de forma mais acurada quando a análise dos sinais de EEG é feita em sub-bandas. Tais sub-bandas podem ser definidas como faixas de frequências específicas, as quais se relacionam com diferentes estados mentais. Por exemplo, é conhecido que as ondas  $\beta$  (15 - 30 Hz) são predominantes nos sinais de EEG quando o paciente encontra-se em estado de alerta ou concentração, gerando ondas rápidas de alta frequência e de baixa amplitude. Já as ondas  $\alpha$  (8 - 15 Hz) tendem a aparecer quando algum certo tipo de atenção ou foco descontraído é executado pelo paciente. Por fim, as ondas de baixa frequência,  $\theta$  (4 - 8 Hz) e  $\delta$  (0,5 - 4 Hz), são comumente notadas quando o indivíduo encontra-se em estado de meditação ou relaxamento, e em estado de sono profundo, respectivamente (Benca et al., 2009; Feldman; Woodward, 2005). Em relação à DA, existem estudos que apontam a diminuição das atividades das ondas  $\beta$  e  $\alpha$  nos estágios iniciais da doença, seguido pelo aumento das atividades das ondas  $\theta$  e  $\delta$  no seu estágio tardio (Lizio et al., 2011; Ortiz-Tudela et al., 2014). A Figura 2 exemplifica sinais de EEG de um paciente com a DA e de um paciente sadio de mesma idade, onde é possível notar o aumento da regularidade e da aparição de ondas lentas nos sinais de EEG do paciente com a DA em comparação ao paciente sadio (Puri et al., 2023).

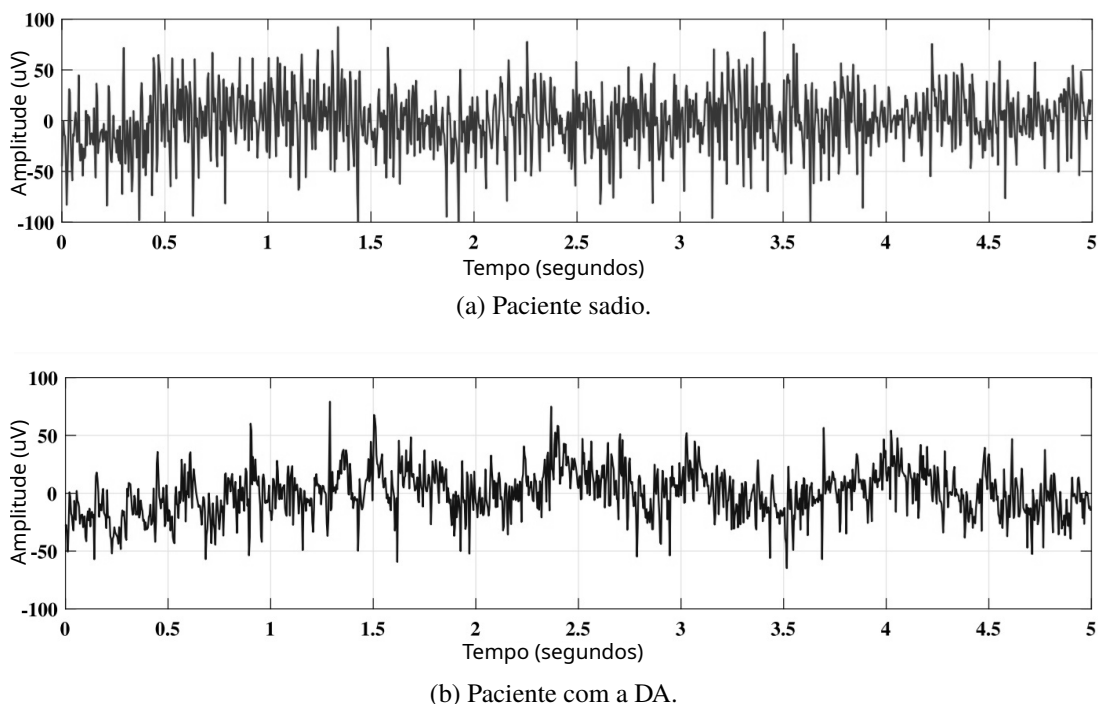


Figura 2 – Exemplos de sinais de EEG de pacientes em diferentes condições de saúde, mostrando a perda de complexidade e aumento da regularidade do sinal em decorrência da DA. Adaptado de Puri et al. (2023).

Apesar da técnica de EEG mostrar-se uma ferramenta consistente e promissora, a análise visual dos sinais gerados por esse método ainda é um grande desafio, uma vez que a mesma demanda tempo, profissionais qualificados, e carrega subjetividade do observador. Além disso,

as primeiras alterações nos estágios iniciais da DA podem ser imperceptíveis quando os sinais de EEG são analisados de forma visual. Assim, como forma de superar-se esse desafio, diversos métodos computacionais de análise de sinais de EEG têm sido usados, e muitos deles têm mostrado resultados superiores quando comparados à análise humana (Cassani et al., 2018; Rodriguez-Bermudez; Garcia-Laencina, 2015; Ouchani et al., 2021). Dentre esses métodos, ferramentas como as entropias, as dimensões fractais, as análises espectrais e a construção de redes complexas a partir desses sinais têm apresentado resultados bastante relevantes, mostrando que tais métodos possuem robustez em quantificar padrões temporais característicos da doença, e fornecendo ferramentas acuradas e objetivas, com amplo potencial de aplicação na prática clínica. Nesse cenário, existe espaço para que novas métricas e novos métodos de caracterização desses sinais sejam propostos, especialmente com foco na detecção precoce da DA (Fiscon et al., 2018; Hadiyoso; Wijayanto; Humairani, 2023; Pineda et al., 2020; Şeker et al., 2021).

Além do exame de EEG, diversas outras ferramentas diagnósticas, como exames de sangue, análise do líquido cefalorraquidiano<sup>7</sup>, a magnetoencefalografia e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), são usualmente utilizados em conjunto para que a identificação da DA se dê de forma mais precisa e objetiva (Blennow et al., 2010; Hobson, 2015; Maestú; Fernández, 2020). Em adição, diferentes modalidades de imagens médicas têm desempenhado um papel importante na identificação da doença. Por exemplo, estudos utilizaram técnicas de neuroimagem, como a tomografia computadorizada estrutural, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (RM) estrutural ou funcional, com o intuito de identificar-se alterações típicas que ocorrem em diferentes estágios da DA. Além disso, uma modalidade de imagem denominada PET-amiloide tem sido empregada com precisão no rastreamento de acúmulos anormais da proteína  $\beta$ -amiloide. Esse exame é realizado com o uso de traçadores radioativos associados a moléculas específicas, as quais possuem afinidade bioquímica com a proteína-alvo e possibilitam a formação de imagens digitais a partir da emissão e detecção de pósitrons que são emitidos pelas partículas radioativas (Chételat et al., 2020). No entanto, o custo elevado e o tempo de realização do exame, juntamente com os riscos associados à exposição do paciente a radiações ionizantes, são fatores que limitam a prática dessa técnica de imageamento médico (Chapleau et al., 2022; Pemberton et al., 2022).

As imagens de RM são uma das principais ferramentas de diagnóstico médico, permitindo a visualização detalhada de estruturas internas do corpo, de forma não invasiva e com alta resolução espacial. A base física da RM envolve a manipulação do comportamento dos átomos de hidrogênio sob a influência de campos magnéticos intensos (Katti; Ara; Shireen, 2011; Smith; McCarthy, 1992). Esses prótons, ao serem excitados por pulsos de radiofrequência, emitem sinais durante o processo de relaxamento, que variam conforme o tipo de tecido e suas propriedades. Tais sinais são convertidos em imagens detalhadas a partir de transformações matemáticas. O contraste obtido entre diferentes tecidos é resultado das variações nos tempos de relaxamento T1,

<sup>7</sup> Fluido biológico localizado nos ventrículos encefálicos e nas meninges.

T2 e T2\*, tornando a técnica altamente sensível a diferenças anatômicas e patológicas sutis (Lerch et al., 2017; MacDonald; Pike, 2021).

Mais especificamente, a análise de imagens de ressonância magnética funcional tem mostrado que pacientes com a DA apresentam uma diminuição na atividade cerebral em diversas regiões do encéfalo, incluindo o córtex pré-frontal, o córtex temporal e o hipocampo (Jr et al., 2018; Sorg et al., 2007; Zhou et al., 2008). Existem, ainda, estudos que usam imagens de RM estrutural para avaliar a perda de volume cerebral do hipocampo e a DA em pacientes nos estágios iniciais da doença, a qual é acompanhada por atrofia do córtex pré-frontal em estágios avançados (Ferri et al., 2021; Forsberg et al., 2008). A Figura 3 mostra imagens de RM estrutural, destacando a perda de volume e a mudança na textura do hipocampo em um paciente acometido pela DA (Promteangtrong et al., 2015).

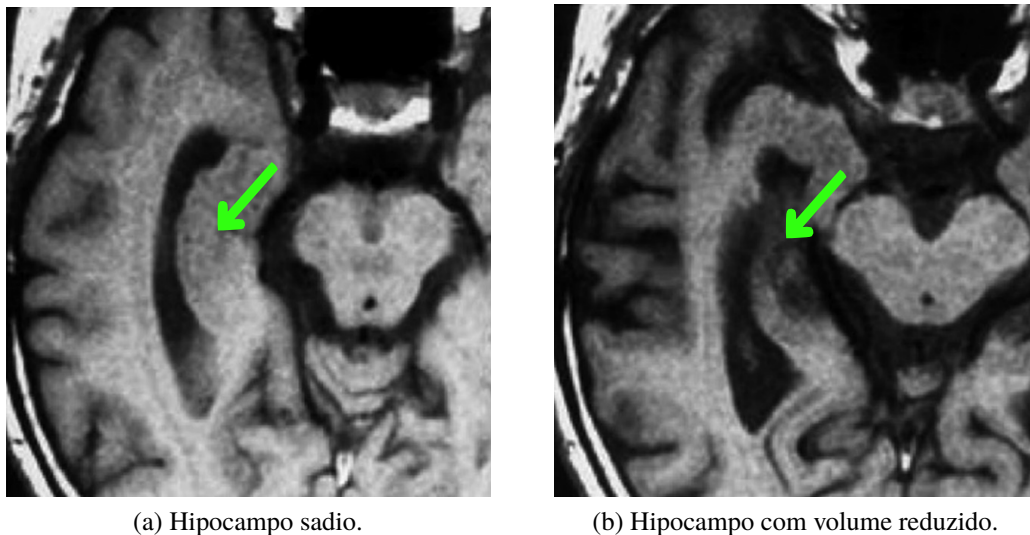


Figura 3 – Exemplos de RM estrutural de pacientes em diferentes condições de saúde, mostrando atrofia do hipocampo em decorrência da DA. A imagem da esquerda mostra um hipocampo sadio, enquanto a da direita mostra o hipocampo de um paciente com diagnóstico clínico confirmado da DA. Adaptado de Promteangtrong et al. (2015).

Assim como na técnica de EEG, a análise visual das neuroimagens possui limitações, tais como a demanda de profissionais qualificados e de equipamentos de alta qualidade, além de carregar subjetividade e falta de precisão. Dessa forma, diferentes ferramentas computacionais têm sido empregadas no processamento, na análise e na classificação de imagens médicas (Alghamedy et al., 2022; Battineni; Chintalapudi; Amenta, 2024). Métodos que utilizam as transformadas de Fourier e wavelet, métodos que mapeiam as imagens em grafos, e métodos que realizam a identificação de texturas e estruturas com o uso de redes neurais são os mais explorados na literatura (Al-Khuzai; Bayat; Duru, 2021; Feng et al., 2020; Jha; Kwon, 2016). Dentre esses, as redes neurais convolucionais, do inglês *convolutional neural networks* (CNNs), têm se mostrado a ferramenta mais robusta na identificação e classificação de estruturas e padrões em diferentes

tipos de imagem, consituindo um método eficaz que se destaca entre os métodos convencionais de aprendizado de máquina.

É conhecido que algumas limitações, como a demanda de uma grande quantidade de dados e a demanda de dados de alta qualidade, levam à perda de acurácia das CNNs em cenários onde os dados são limitados. Além disso, as CNNs geralmente são projetadas de forma específica para o conjunto de dados ao qual serão aplicadas, apresentando um potencial limitado de generalização da mesma arquitetura entre diferentes bancos de dados com características distintas, sendo geralmente contruídas em processos de tentativa e erro na busca pelos parâmetros que otimizem os modelos. Assim, existe a necessidade da proposição de novos métodos de aprendizado de máquina que sejam capazes de sumarizar e identificar propriedades úteis na identificação da DA em sinais e imagens médicas (Patil; Madgi; Kiran, 2022; Rangel et al., 2024; Yamashita et al., 2018).

## 1.2 Métodos de aprendizado de máquina

Nos últimos anos, a importância do uso de ferramentas computacionais para tarefas de tomada de decisão tem aumentado significativamente em diversos campos científicos e tecnológicos (Sahoo; Goswami, 2023; Sarker, 2021a; Sarker, 2021b). Em particular, existe um notável crescimento de interesse da comunidade científica em relação às técnicas de aprendizado de máquina e de aprendizado profundo no campo do reconhecimento de padrões e classificação. Algoritmos de aprendizado de máquina possibilitam o processamento, a análise e a rotulagem de diferentes tipos de dados, incluindo séries temporais geológicas ou fisiológicas, dados textuais provenientes da internet ou de livros, imagens médicas ou de satélite, etc (Gibert; Mateu; Planes, 2020; Pugliese; Regondi; Marini, 2021; Rana; Bhushan, 2023). Essas técnicas vêm sendo empregadas na resolução de uma ampla gama de desafios que abrangem problemas tanto de regressão, quanto de classificação, de aprendizado supervisionado e não supervisionado (Jiao et al., 2020; Mahadevkar et al., 2022; Mahmud et al., 2021).

Vantagens como maior velocidade, precisão aprimorada e maior objetividade são notadas quando algoritmos de aprendizado de máquina são usados, características tais que são limitadas quando essas tarefas são realizadas por humanos (LeCun; Bengio; Hinton, 2015; Ng et al., 2021; Ventola, 2014). Apesar de existirem procedimentos variados realizados por diferentes algoritmos de classificação, todos eles exigem a aquisição de características (conhecidas também como atributos ou preditores) robustas que consigam distinguir com sucesso os grupos de dados a serem rotulados. A obtenção de características relevantes dos dados pode melhorar significativamente o desempenho de diferentes modelos de classificação, os quais possuem aplicações que incluem, mas não se limitam a, reconhecimento de sons e de emoções, sensoriamento remoto, detecção de objetos e diagnóstico de múltiplas doenças (Dargan et al., 2020; Maxwell; Warner; Fang, 2018; Zhang et al., 2020).

Em geral, diferentes métricas podem ser usadas como atributos para modelos de classificação. A seleção adequada desses atributos desempenha um papel fundamental na acurácia de modelos preditivos, sendo um dos principais fatores que influenciam o desempenho e a generalização desses algoritmos. Atributos quantificados de forma eficaz podem reduzir a complexidade computacional dos dados de entrada, melhorando a eficiência do treinamento e permitindo que os modelos capturem de forma mais eficaz os padrões relevantes nos dados (Guyon; Elisseeff, 2003; LeCun; Bengio; Hinton, 2015). Em contrapartida, características irrelevantes ou redundantes podem aumentar a dimensionalidade do problema de classificação, tornando os modelos mais propensos a falhas e reduzindo a interpretabilidade dos resultados. Em vista disso, a busca por novos atributos que sejam úteis na distinção entre diferentes grupos de dados permanece um campo aberto para novas investigações (Chen et al., 2021; Madabhushi; Lee, 2016; Zhou et al., 2017). Nesse contexto, diferentes métodos matemático-computacionais têm sido explorados no sentido de obter-se atributos complexos, com potenciais aplicações em modelos de classificação. Uma abordagem que tem resultado em uma gama de métricas robustas e compreensivas sobre diferentes tipos de dados é o uso de redes complexas, possibilitando a representação e a obtenção de características importantes dos dados de entrada, através de propriedades estruturais das redes associadas a esses dados (Humeau-Heurtier, 2019; Strogatz, 2001; Tang et al., 2012).

### 1.3 Redes complexas

Uma rede pode ser descrita como um conjunto de vértices (nós) e arestas (conexões ou ligações), as quais representam algum tipo de interação entre esses vértices. Diversos sistemas de importância biológica, tecnológica, ou até mesmo social, podem ser representados por redes complexas (Newman, 2002). Por exemplo, uma célula pode ser descrita como uma rede de componentes químicos conectados por reações químicas; a Internet é uma rede de roteadores e computadores conectados por conexões físicas ou sem fio; ideias se propagam através de uma rede social, cujos vértices são os seres humanos e as arestas representam relações sociais (Barabási, 2012; Costa et al., 2007).

O estudo de redes complexas tem sido de domínio de um ramo da Matemática Discreta, conhecida como *Teoria de Grafos*. Desde o seu nascimento em 1736, quando o matemático Leonardo Euler publicou a solução para o problema das sete pontes de Königsberg, essa teoria tem se desenvolvido e fornecido respostas para uma série de questões práticas, tais como, colorir regiões de um mapa utilizando um número mínimo de cores, ou ainda preencher  $n$  empregos por  $n$  pessoas com utilidade máxima (Boccaletti et al., 2006; Costa et al., 2007). Além de fazer uso de medidas desenvolvidas pela teoria dos grafos, a teoria de redes complexas utiliza conceitos provenientes da mecânica estatística, da física não-linear e de sistemas complexos. Diferentes abordagens utilizando redes complexas foram introduzidas, dando origem a técnicas capazes de analisar dados de diversos tipos de dados, por meio das propriedades estruturais das redes associadas a tais dados (Albert; Barabási, 2002; Gao; Small; Kurths, 2017).

Uma rede pode ser direcionada, quando a direção de cada interação é considerada, ou não direcionada, quando todas as interações são recíprocas. Além disso, uma rede pode possuir peso, quando diferentes interações possuírem diferentes intensidades, ou pode ser uma rede sem peso, quando todas as conexões apresentarem a mesma intensidade ou força. Em termos matemáticos, uma rede ou um grafo  $g = \{\mathcal{N}, \mathcal{M}, \mathcal{W}\}$  é formada por um conjunto de  $N$  vértices,  $\mathcal{N} = \{n_1, n_2, \dots, n_N\}$ , um conjunto de  $M$  arestas,  $\mathcal{M} = \{m_1, m_2, \dots, m_M\}$ , e um conjunto de  $M$  pesos associados às  $M$  arestas,  $\mathcal{W} = \{w_1, w_2, \dots, w_M\}$  (Costa et al., 2007). A Figura 4 ilustra redes com topologias distintas, onde a direção e o peso da rede, quando existirem, são representadas por flechas orientadas e por linhas com diferentes espessuras, respectivamente (Boccaletti et al., 2006).

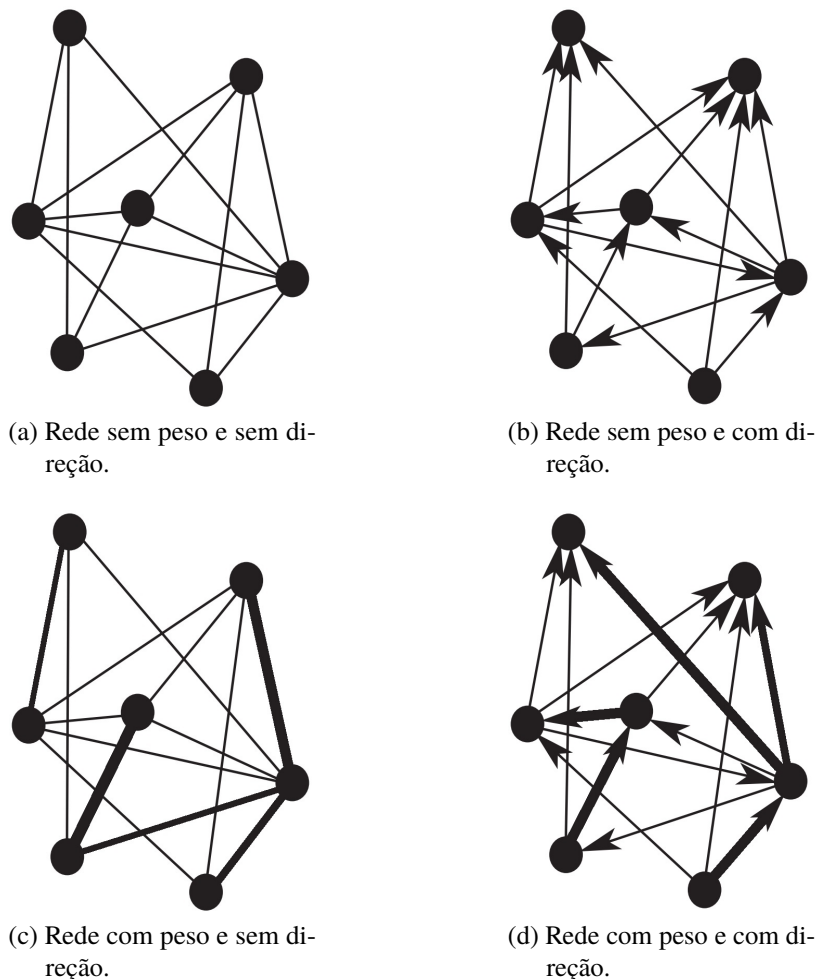


Figura 4 – Representação gráfica de redes com e sem peso, e com e sem direção. As flechas indicam a direção da conexão, enquanto a espessura das linhas representam o peso das arestas. Adaptado de Boccaletti et al. (2006).

Em termos computacionais, uma rede pode ser representada por uma lista ou por uma matriz de adjacência. Apesar das listas de adjacência serem mais indicadas para redes esparsas por possuírem uma forma mais compacta, de forma a ocupar menos memória computacional, as matrizes de adjacência são mais comumente utilizadas devido à facilidade de acesso aos

elementos da rede representada. Uma matriz de adjacência de uma rede com  $N$  vértices pode ser definida como uma matriz  $A$  com dimensão  $N \times N$ , em que cada entrada  $a_{ij}$  assume o valor 1, caso exista uma conexão do vértice  $n_i$  para o vértice  $n_j$ , e assume o valor 0, caso não exista conexão. Caso a rede possua peso, a essa rede é associada uma matriz  $W$  com dimensão  $N \times N$ , em que cada posição  $w_{ij}$  corresponde ao peso da aresta que liga os vértices  $n_i$  e  $n_j$  (Newman, 2002). Dessa forma, com o aumento do poder computacional, a representação de redes em matrizes computacionais permite o estudo e o processamento de redes com milhares de vértices, possibilitando a análise e o reconhecimento de padrões em estruturas cada vez mais complexas. A Figura 5 mostra a representação de duas redes sem peso em matrizes de adjacência, destacando a simetria associada à matriz de adjacência da rede sem direção (Rodrigues, 2007).

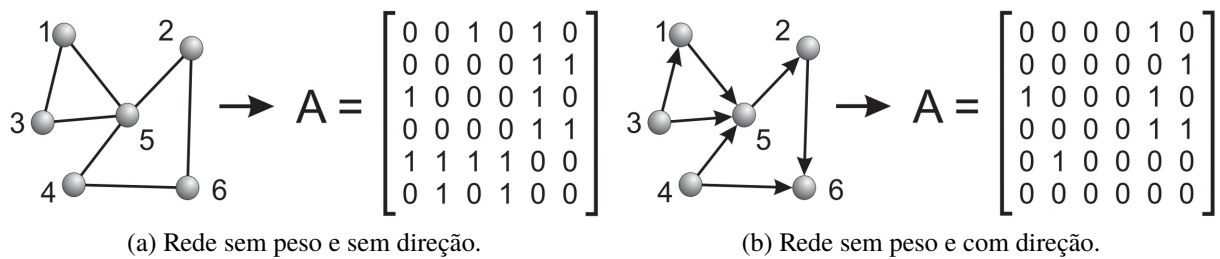


Figura 5 – Representação de uma rede sem direção e de uma rede com direção, com suas respectivas matrizes de adjacência. Adaptado de Rodrigues (2007).

A partir das matrizes de adjacência, uma gama de propriedades e de operações que partem desde a álgebra linear até a mecânica estatística podem ser computadas, o que possibilita a análise quantitativa dessas redes representadas em matrizes. De forma geral, o sistema ou estrutura de interesse é mapeado em uma rede, e suas conexões são posteriormente caracterizadas por meio de medidas topológicas, as quais compreendem um conjunto de métricas que descrevem o arranjo estrutural das conexões dessa rede (Albert; Barabási, 2002; Gao; Small; Kurths, 2017; Zou et al., 2019).

### 1.3.1 Caracterizadores topológicos

Ná área de redes complexas, medidas topológicas locais e globais são indispensáveis em várias investigações, incluindo a representação, a caracterização e a classificação das propriedades dessas redes (Watts; Strogatz, 1998; Zhang; Small, 2006). Neste trabalho, quatro medidas topológicas são usadas: o coeficiente de agrupamento, o índice Estrada, a energia e o comprimento do salto. Essas medidas foram particularmente selecionada devido à sua capacidade de capturar atributos relevantes em redes ponderadas, e ao seu custo computacional eficiente (Campanharo; Doescher; Ramos, 2020; Campanharo; Ramos, 2016; Pineda et al., 2023; Pineda et al., 2020; Vicchietti et al., 2023).

- *Coefficiente de agrupamento*: O conceito de agrupamento em redes é definido como a

tendência dos vértices formarem “triângulos” (grupos), onde três vértices estão conectados de forma recíproca. Essa tendência pode ser quantificada por meio de uma medida denominada coeficiente de agrupamento (Fagiolo, 2007). No contexto de uma rede com peso, o coeficiente de agrupamento  $C_i$  de um vértice  $n_i$  é definido como a razão entre todos os triângulos formados por  $n_i$  e o número total de triângulos que  $n_i$  poderia formar (Campa-nharo; Doescher; Ramos, 2020). No caso de uma matriz de adjacência  $W$  com peso e sem direção, o coeficiente de agrupamento  $C_i$  do vértice  $n_i$  pode ser calculado como:

$$C_i = \frac{\left(\overline{W}^{\left[\frac{1}{3}\right]}\right)_{ii}^3}{d_i(d_i - 1)}, \quad (1.1)$$

para  $i = 1, 2, \dots, N$ . Aqui,  $\overline{W}$  denota a matriz  $W$  normalizada, obtida ao dividir-se todos os elementos de  $W$  pelo máximo valor encontrado em  $W$ , e  $\overline{W}^{\left[\frac{1}{3}\right]}$  representa a raiz cúbica de cada elemento dessa matriz. Além disso,  $d_i$  quantifica o número total de arestas que conectam o vértice  $n_i$  aos demais vértices da rede (Fagiolo, 2007). Por fim, o coeficiente de agrupamento médio da rede,  $\mathcal{C}$ , pode ser calculado por:

$$\mathcal{C} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i. \quad (1.2)$$

- *Índice Estrada*: Dada uma matriz de adjacência  $W$ , sua matriz laplaciana correspondente é calculada pela subtração entre  $W$  e  $D$ , onde  $D$  é uma matriz diagonal que contém o grau<sup>8</sup> de conectividade de cada vértice  $n_i$  na posição correspondente,  $d_{ii}$  (Fath-Tabar; Ashrafi; Gutman, 2009; Pineda et al., 2020; Shang, 2015). Dados os autovalores da matriz laplaciana,  $\mu_i$  para  $i = 1, 2, \dots, N$ , o índice Estrada  $\mathcal{L}$  pode ser calculado por:

$$\mathcal{L} = \sum_{i=1}^N e^{\mu_i}. \quad (1.3)$$

- *Energia do grafo*: Na análise espectral de redes complexas, os autovalores da matriz de adjacência são medidas indispensáveis que representam o espectro da rede em análise. Dada uma matriz de adjacência com dimensão  $N \times N$ , a qual possui  $N$  autovalores, essas medidas podem ser associadas a vias de possíveis caminhadas aleatórias perfomadas sobre o grafo correspondente (Cvetkovič, 2016; Qi; Yi; Zhang, 2019). Dado o conjunto de autovalores,  $\lambda_i$  para  $i = 1, 2, \dots, N$ , a energia  $\mathcal{E}$  pode ser calculada como a soma dos seus valores absolutos (Nie, 2023):

$$\mathcal{E} = \sum_{i=1}^N |\lambda_i|. \quad (1.4)$$

- *Comprimento do salto*: A partir da matriz de adjacência  $W$  é possível obter-se a matriz de transição  $P$  da rede correspondente, onde o elemento  $p_{ij}$  quantifica a probabilidade de

<sup>8</sup> Número de arestas que se conectam a um dado vértice.

transição do vértice  $n_i$  para o vértice  $n_j$  (Campanharo; Ramos, 2016). Matematicamente,  $P$  é obtida por:

$$p_{i,j} = \frac{w_{ij}}{\sum_{j=1}^N w_{ij}}. \quad (1.5)$$

A partir da matriz  $P$ , é possível performar-se uma caminhada aleatória sobre a rede representada, contabilizando-se os comprimentos dos saltos,  $|i-j|$  (Campanharo; Doescher; Ramos, 2020). Dessa forma, o comprimento do salto médio,  $\Delta$ , pode ser rapidamente calculado como segue:

$$\Delta = \frac{1}{N} \text{tr}(HP^T), \quad (1.6)$$

onde  $H$  é uma matriz  $N \times N$ , na qual  $h_{ij} = |i-j|$ ,  $P^T$  é a transposta de  $P$ , e  $\text{tr}$  é a operação de traço.

### 1.3.2 Grafos de quantis

Um método baseado em redes complexas foi proposto para mapear os quantis de uma dada série temporal em grafos orientados, denominados grafos de quantis (GQs). O conceito fundamental por trás desse método envolve o particionamento dos valores de uma série temporal com  $T$  pontos em  $Q$  quantis, onde  $Q \approx 2 \times \sqrt[3]{T}$ . Posteriormente, cada quantil é representado por um vértice na rede correspondente, e as conexões entre os  $Q$  vértices são estabelecidas com base na adjacência entre os pontos da série temporal, gerando redes com peso, com direção e com possíveis autoconexões<sup>9</sup> (Campanharo; Ramos, 2016; Campanharo et al., 2011). Convém ressaltar que o tempo de processamento computacional gasto por esse método é extremamente baixo, uma vez que o mesmo realiza a compressão de  $T$  pontos de uma série temporal em  $Q^2$  valores da matriz de adjacência associada, com  $T \gg Q$ .

Em termos operacionais, o mapeamento em GQs particiona uma série temporal  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_T\}$  em  $Q$  quantis. O peso da aresta que conecta os vértices  $n_i$  e  $n_j$  é dado pela frequência que um dado ponto  $x_t \in q_i$  da série temporal é seguido por um ponto  $x_{t+k} \in q_j$ , onde  $k$  é a distância temporal (ou atraso) entre dois pontos da série,  $i = 1, 2, \dots, Q$ ,  $j = 1, 2, \dots, Q$ , e  $t = 1, 2, \dots, T - k$  (Campanharo et al., 2011). Aqui, o parâmetro  $k$  pode ser arbitrariamente variado dentro do número de pontos da série temporal  $X$ . Conseqüentemente, a habilidade dos grafos correspondentes em capturar propriedades da série temporal mapeada não depende do número de pontos e não é sensível à condição de estacionariedade (Campanharo; Ramos, 2016). A Figura 6 ilustra o processo de mapeamento de uma série temporal com  $T = 20$  pontos em grafos de quantis com  $N = 5$  vértices, usando  $k = 1$ ,  $k = 2$  e  $k = 5$ , respectivamente (Pineda et al., 2020).

<sup>9</sup> Conexão entre um vértice e ele mesmo.

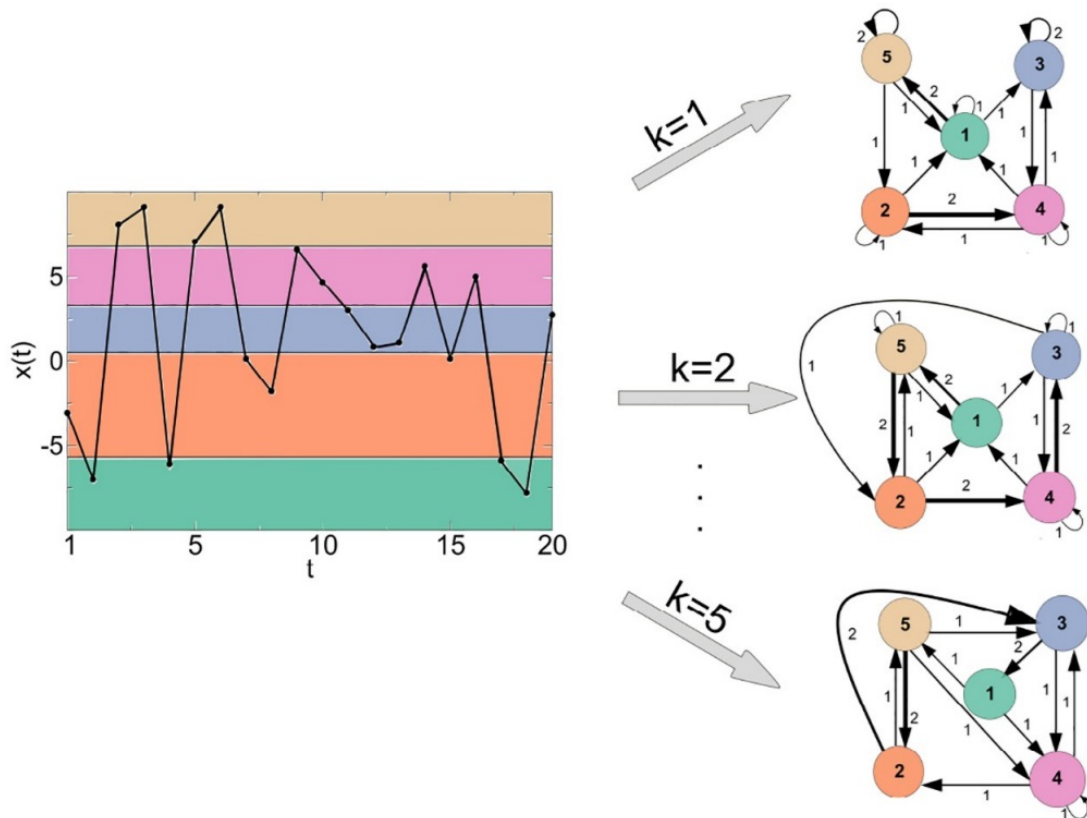


Figura 6 – Ilustração do mapeamento de uma série temporal com  $T = 20$  pontos em grafos de quantis com  $N = 5$  vértices, usando  $k = 1$ ,  $k = 2$  e  $k = 5$ , respectivamente. Adaptado de Pineda et al. (2020).

Estudos recentes têm empregado com sucesso o mapeamento em GQs na avaliação do impacto causado por certas doenças neurológicas, incluindo a epilepsia e a DA, bem como os efeitos do envelhecimento na função cardíaca. Tais estudos destacaram a robustez dos GQs no rastreamento de alterações em atividades fisiológicas consideradas normais, comprovando a eficácia dessa metodologia na construção e na análise de redes reais, construídas a partir de dados biológicos (Campanharo; Doescher; Ramos, 2020; Pineda et al., 2023; Pineda et al., 2020). Em seguida, o método de GQs foi comparado a cinco outras técnicas bem conhecidas de análise não linear de séries temporais, mostrando que o método em questão foi o mais acurado na detecção da DA em sua forma severa, a partir de sinais de EEG (Vicchiotti et al., 2023). Os resultados desses trabalhos revelaram que os GQs podem apresentar um desempenho superior na classificação de diferentes tipos de dados, além de um custo computacional reduzido em relação à maioria das outras técnicas estudadas.

Embora os GQs tenham demonstrado eficácia superior na análise individual de séries temporais, essa metodologia ainda não foi aplicada na análise da sincronia entre diferentes séries temporais, e nem na análise de dados bidimensionais como imagens, por exemplo. Nesse cenário, o principal objetivo deste trabalho é realizar a proposição de duas extensões do mapeamento em GQs, de forma que tal mapeamento possa ser aplicado à análise da coerência entre séries temporais distintas, aqui aplicado ao estudo de sinais de EEG, e também à análise de imagens,

aqui aplicado à classificação de imagens de RM. Espera-se que a metodologia proposta seja aplicável em dados de pacientes em diferentes estágios da DA, de forma a fornecer uma ferramenta eficiente na compreensão e na detecção precoce da DA.

## 2 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo geral realizar a aplicação de ferramentas computacionais baseadas em redes complexas, em combinação com métodos de aprendizado de máquina, visando a identificação do estágio clínico da DA a partir de imagens de RM e de sinais de EEG.

Como objetivos específicos, pode-se destacar:

- Desenvolver, avaliar e aplicar duas extensões do mapeamento em GQs, visando a obtenção de redes complexas a partir de imagens bidimensionais e de séries temporais síncronas;
- Comparar os métodos desenvolvidos com ferramentas de aprendizado de máquina amplamente usadas na literatura, validando os mesmos em bases de dados artificiais;
- Avaliar a eficácia dos métodos na detecção automática de marcadores da DA.

## 3 Metodologia

### 3.1 Dados

#### 3.1.1 Sinais de EEG

Neste trabalho, sinais de EEG de pacientes em diferentes condições de saúde foram analisados. Tais dados de EEG foram coletados em Messina, na Itália, no IRCCS Centro Neurolesi “Bonino Pulejo”, onde cada paciente recebeu a rotulação de controle sadio (CS), DCL ou DA, de acordo com as diretrizes do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (quinta edição, DSM-5) (Guha, 2014). Testes estatísticos mostraram que os pacientes não diferem significativamente em termos de idade ou de gênero (Fiscon et al., 2018). O protocolo do estudo para diagnóstico baseado em EEG foi aprovado pelo Comitê de Ética Local (número de referência 40/2013), e todos os participantes assinaram um consentimento informado para participar do estudo. Esse conjunto de dados é composto por 105 exames de EEG (20 CS, 37 DCL e 48 DA), coletados com o uso de 19 eletrodos de escalpo, posicionados de acordo com o sistema internacional 10–20. A coleta do exame foi feita a uma taxa de amostragem de 256 Hz (Thatcher, 1991). Durante a aquisição do EEG, os participantes permaneceram em repouso, com os olhos fechados e sob vigília, de forma a evitar ruídos causados pelos movimentos musculares e oculares.

Todos os sinais de EEG foram pré-processados para a remoção de artefatos, frequentemente caracterizados por bandas de alta frequência, ou artefatos de pele ( $< 1$  Hz). Para isso, além da inspeção visual realizada por profissionais treinados, um filtro passa-banda de 1 a 30 Hz foi aplicado aos sinais. Com o intuito de obter-se sinais de EEG com o mesmo comprimento e remover artefatos iniciais e finais de aquisição do exame, foram selecionados os 46.000 pontos centrais de cada série temporal, que correspondem a aproximadamente 3 minutos (Fiscon et al., 2018). Em seguida, a wavelet Daubechies-4 foi utilizada para extrair as quatro bandas de frequência rítmica neural,  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\theta$  e  $\delta$  (Chavan; Kolte, 2011; Cohen, 2019). As análises posteriores foram realizadas tanto para o EEG completo (1 a 30 Hz), quanto para as quatro ondas obtidas. No total, 9.975 sinais de EEG foram analisados (105 pacientes  $\times$  19 eletrodos  $\times$  5 faixas de frequência). A Figura 7 mostra um exemplo de sinal de EEG de um paciente para cada grupo em estudo.

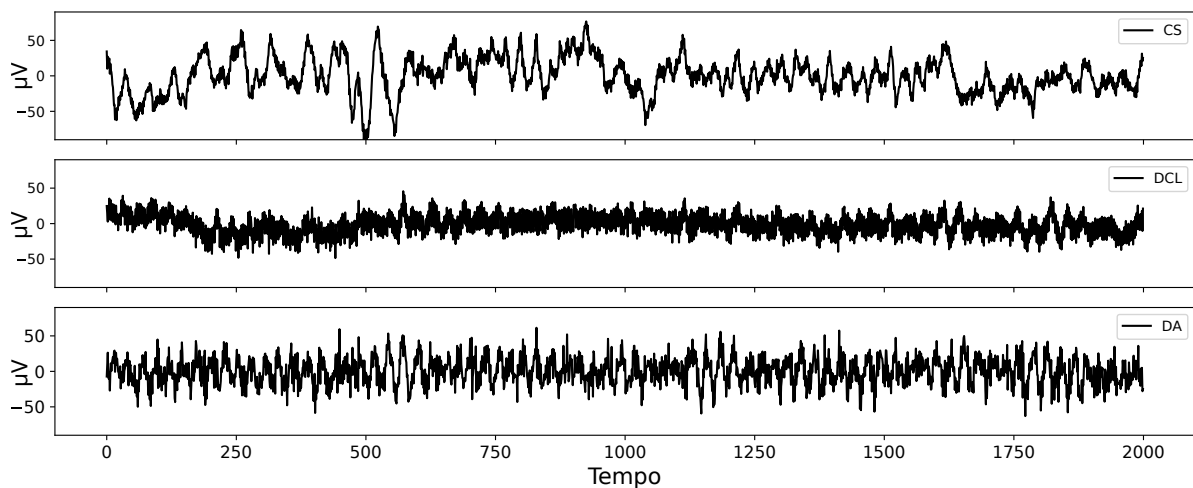


Figura 7 – Exemplo de sinal de EEG (eletrodo T6) de cada um dos grupos de pacientes em estudo.

### 3.1.2 Imagens de RM

A base de dados de imagens de RM usada neste trabalho foi adquirida a partir da plataforma virtual *Kaggle*, a qual disponibiliza gratuitamente 6.400 imagens de RM axial do encéfalo de pacientes em diferentes condições de saúde (Pinamonti, 2022). O conjunto de dados é dividido em quatro grupos, em que 3.200 imagens correspondem a pacientes do grupo CS, 2.240 correspondem a pacientes com declínio cognitivo muito leve (DCML), 896 a pacientes com DCL, e 64 a pacientes com a DA moderada. Trabalhos recentes têm explorado as imagens desse conjunto de dados, resultando em modelos computacionais acurados de classificação e predição do estágio da doença (Ajagbe et al., 2021; Eroglu; Yildirim; Cinar, 2022; Jraba et al., 2024; Khasanah et al., 2024; Sharma et al., 2022; Yedavalli; Bair, 2024).

Embora não sejam disponibilizados detalhes clínicos e demográficos sobre o grupo de pacientes do qual os dados foram coletados, sabe-se que os participantes incluíram homens e mulheres com idades não significativamente distintas. É dado também que as imagens de RM foram adquiridas usando a modalidade T1 ponderada do exame, que destaca diferenças de contraste entre tecidos com grandes volumes de líquidos, como o encéfalo, por exemplo (Wei et al., 2025). Essa base de dados disponibiliza a região encefálica já previamente segmentada em cada imagem, e todas têm a resolução padronizada de  $208 \times 176$  pixels. A Figura 8 mostra um exemplo de imagem axial de um paciente para cada grupo existente na base de dados.

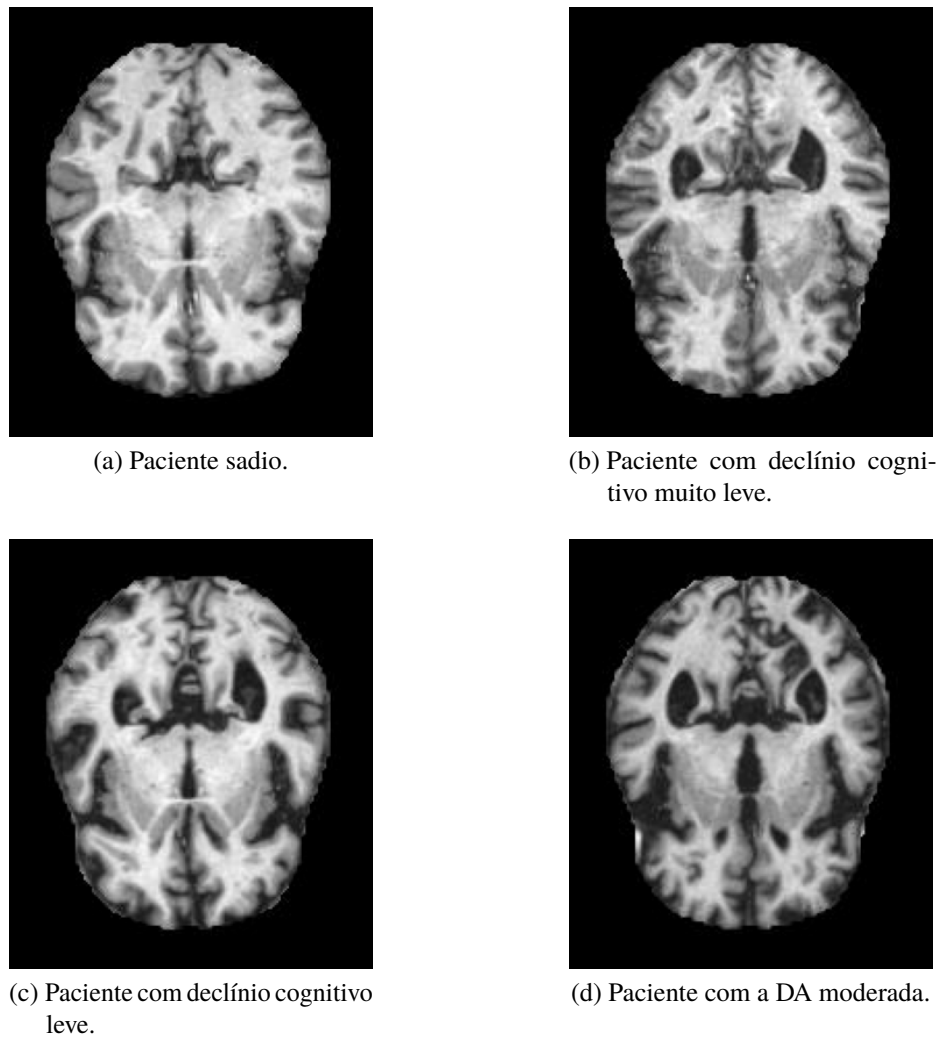


Figura 8 – Exemplo de imagem de RM (tempo de relaxamento T1) de cada um dos grupos de pacientes em estudo.

## 3.2 Métodos

Neste estudo, duas extensões do mapeamento em GQs são propostas. Tais métodos foram avaliados frente aos resultados obtidos por meio da aplicação das CNNs, da coerência e do índice de atraso de fase as quais são amplamente usadas para a classificação de dados de imagens e de séries temporais, respectivamente. No sentido de obter-se uma validação para as extensões em GQs, ambos os GQs e as CNNs foram aplicadas a bases de dados sintéticas, que são referência para algoritmos de classificação. As CNNs são uma classe de algoritmos de aprendizado profundo, projetados para tarefas de processamento e classificação de dados, sendo particularmente eficazes no reconhecimento de padrões e estruturas complexas. O conceito fundamental de uma CNN é extrair características da imagem de entrada, aplicando a operação de convolução com filtros (ou máscaras) denominadas kernels. Esses filtros podem ser entendidos como matrizes numéricas, cujas entradas são ponderadas para enfatizar estruturas visuais específicas, como padrões temporais, cantos, bordas e texturas (Gu et al., 2018; Rawat; Wang, 2017). As características

obtidas nessa etapa são, então, usadas como entradas para os neurônios das camadas da rede. Combinadas com funções de ativação entre os neurônios, essas características são utilizadas no treinamento da rede (Chollet et al., 2016; Li et al., 2021). Neste estudo, as CNNs foram implementadas utilizando o pacote *keras* em python, e os detalhes da implementação foram disponibilizados em um repositório gratuito (Vicchietti, 2025). Os resultados da validação da metodologia proposta neste trabalho, em comparação com os resultados das CNNs e demais técnicas, encontram-se no Apêndice A.

### 3.2.1 Mapeamento dos sinais de EEG

O método de GQs foi originalmente proposto para mapear uma série temporal em um grafo direcionado e ponderado, cujas propriedades estruturais remetem a características dinâmicas da série mapeada (Campanharo et al., 2011). Neste trabalho, uma extensão do método de GQs é proposta para mapear simultaneamente duas séries temporais, de forma que as correlações entre essas séries sejam mapeadas nas redes resultantes. Inicialmente, duas séries temporais com  $T$  pontos cada,  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_T\}$  e  $Y = \{y_1, y_2, \dots, y_T\}$ , são particionadas em seus  $Q$  quantis, em que  $Q \approx 2 \times \sqrt[3]{T}$  (Campanharo; Ramos, 2016). De forma semelhante ao mapeamento original, cada quantil representa um vértice na rede correspondente. No caso do mapeamento de duas séries temporais distintas, um único vértice representa o mesmo quantil das duas séries temporais, e as conexões entre esses vértices são dadas por arestas não direcionadas entre quantis síncronos das duas séries. O peso da aresta que conecta os vértices  $n_i$  e  $n_j$  é dado pelo número de vezes que um dado ponto  $x_t \in q_i$  da série temporal  $X$  é síncrono a um ponto  $y_t \in q_i$  da série temporal  $Y$ , com  $t = 1, 2, \dots, T$ . Dessa forma, é possível que as correlações entre as duas séries mapeadas sejam sumarizadas nas propriedades da rede resultante. A Figura 9 ilustra o método proposto para mapear duas séries temporais síncronas com  $T = 20$  pontos cada, em uma rede contendo  $N = 5$  vértices. É possível notar que o peso da aresta que conecta os vértices  $n_1$  e  $n_2$  é igual a 1, visto que uma única vez os quantis  $q_1$  e  $q_2$  são síncronos, em  $t = 10$ . De forma semelhante, o peso da aresta que conecta o vértice  $n_2$  a si mesmo é igual a 3, visto que 3 pontos correspondem mutuamente ao quantil  $q_2$  nas séries temporais  $X$  e  $Y$ , em  $t = 3, 11$  e  $15$ . Após todas as conexões serem estabelecidas, os pesos das arestas da rede resultante se relacionam com as transições entre quantis síncronos nas séries temporais. Tais conexões podem, então, ser caracterizadas por meio das medidas topológicas.

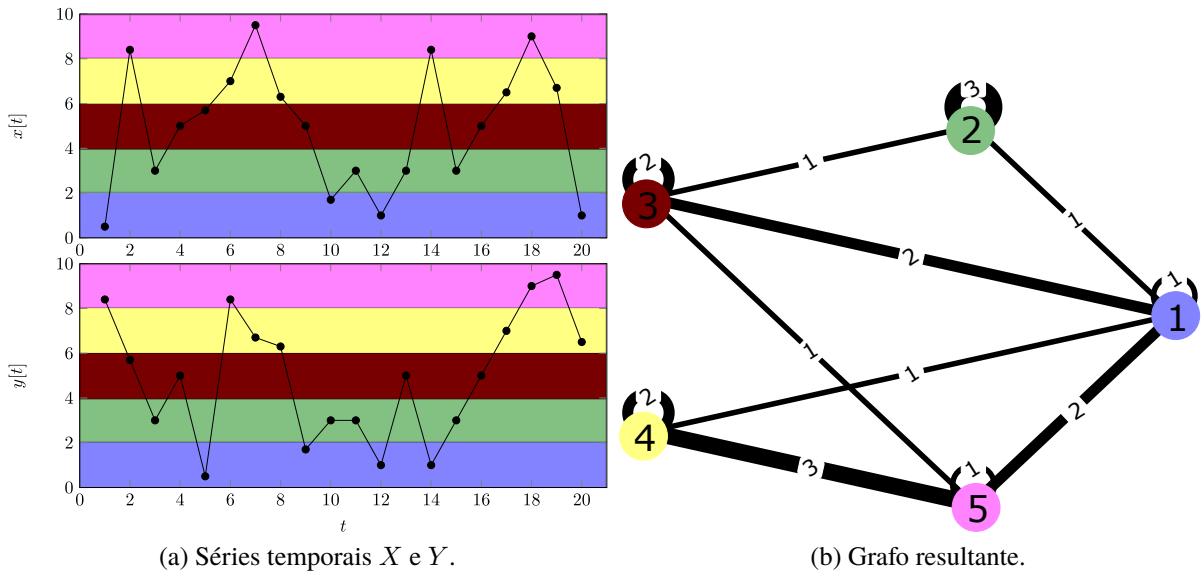


Figura 9 – Ilustração da metodologia proposta para mapear séries temporais síncronas com  $T = 20$  pontos cada em um GQ com  $N = 5$  vértices.

### 3.2.2 Mapeamento das imagens de RM

Uma outra extensão do método de GQs é proposta neste trabalho para mapear dados com dimensões mais altas, por exemplo, imagens bidimensionais. Por simplicidade, inicialmente é considerada uma imagem  $A$  em uma escala de tons de cinza. Computacionalmente,  $A$  é representada por uma matriz com dimensão  $L_1 \times L_2$ . Como  $L_1 \times L_2$  corresponde ao número de pixels dessa imagem, pode-se particionar  $A_{ij}$  em quantis. Supondo que a relação entre o número de pontos de dados e o número de quantis permaneça válida, define-se  $Q \approx 2 \times \sqrt[3]{L_1 L_2}$  (Campanharo; Ramos, 2016).

De forma a mapear-se a proximidade espacial em conectividade nos GQs associados às imagens, a vizinhança de Moore com raio  $r$  foi utilizada (Fig. 10). A Figura 10 ilustra a identificação dos vizinhos de dois pixels diferentes, usando a vizinhança de Moore com  $r = 1$  e  $r = 2$ , respectivamente. Devido ao efeito das bordas, nem todos os pixels na imagem possuem o mesmo número de vizinhos, além de que cada pixel na imagem pode ter até 8 vizinhos. Esse processo de identificação dos vizinhos de um pixel é realizado iterativamente até que cada pixel na imagem de entrada seja considerado como o pixel principal exatamente uma vez. Uma aresta não direcionada surge entre dois vértices, se os quantis correspondentes forem identificados como vizinhos na imagem original, construindo assim uma rede conectada. Ao final desse processo, o peso da aresta que conecta os vértices  $n_i$  e  $n_j$  corresponde ao número de vezes que o quantil  $q_i$  foi identificado como vizinho do quantil  $q_j$  na imagem mapeada. Esse procedimento iterativo garante uma cobertura completa de toda a imagem, de tal forma que as relações espaciais e os arranjos estruturais dos pixels são mapeados na estrutura topológica das redes resultantes.

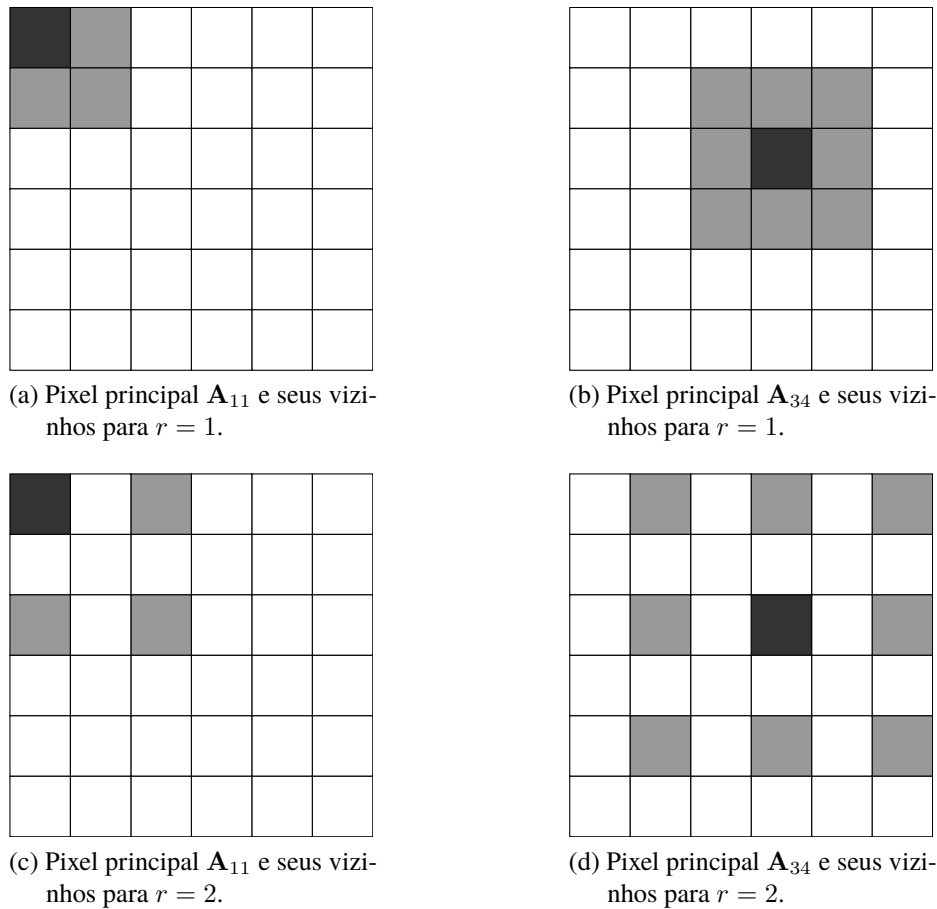


Figura 10 – Ilustração da identificação dos vizinhos dos pixels usando a vizinhança de Moore com raio  $r$  para uma imagem de entrada com  $6 \times 6$  pixels. Os quadrados em cinza escuro representam os pixels principais, enquanto os em cinza claro representam os seus respectivos vizinhos.

A abordagem proposta origina GQs não direcionados e ponderados. Vale mencionar que diferentes valores de  $r$  dão origem a redes com topologias distintas, e esse parâmetro pode ser variado arbitrariamente dentro dos limites da imagem. A Figura 11 ilustra uma imagem em tons de cinza, com os valores dos pixels exibidos em uma escala de 1 a 100, além da respectiva identificação dos quantis e dos grafos originados para  $r = 1$  e  $r = 2$ . Observa-se que os valores mais baixos dos pixels estão associados aos quantis de números mais baixos, e representam as cores mais escuras na imagem original. Por outro lado, os valores mais altos dos pixels estão associados aos quantis com números mais altos e representam as cores claras na imagem de entrada. A distribuição dos pesos das arestas resultantes reflete a distribuição espacial dos valores dos pixels na imagem original. Por exemplo, é possível observar que o primeiro pixel, o qual corresponde ao quantil  $q_5$ , é adjacente aos quantis  $q_2$ ,  $q_5$  e  $q_6$ , considerando  $r = 1$ . Dessa forma, uma conexão é estabelecida entre os vértices  $n_5$  e  $n_2$ , entre  $n_5$  e  $n_6$ , e entre  $n_5$  e si mesmo. Na rede resultante, pode-se verificar que o peso da aresta que conecta os vértices  $n_5$  e  $n_6$  é igual a 3, dado que seus respectivos quantis foram identificados como vizinhos 3 vezes na imagem mapeada, que correspondem aos pixels  $A_{11}$  e  $A_{22}$ ,  $A_{21}$  e  $A_{22}$ , e  $A_{46}$  e  $A_{36}$ . Considerando  $r = 2$ ,

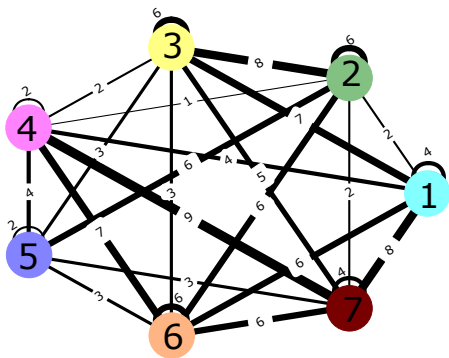
pode-se observar que a aresta que conecta os vértices  $n_5$  e  $n_6$  tem peso igual a 4, dado que as adjacências entre seus respectivos quantis ocorrem 4 vezes na imagem, as quais correspondem aos pixels  $A_{16}$  e  $A_{36}$ ,  $A_{21}$  e  $A_{43}$ ,  $A_{46}$  e  $A_{44}$ , e  $A_{65}$  e  $A_{44}$ .

69	16	11	9	19	55
75	83	97	40	27	15
46	54	1	26	15	86
9	99	78	81	14	63
23	8	82	44	87	36
92	45	87	92	58	52

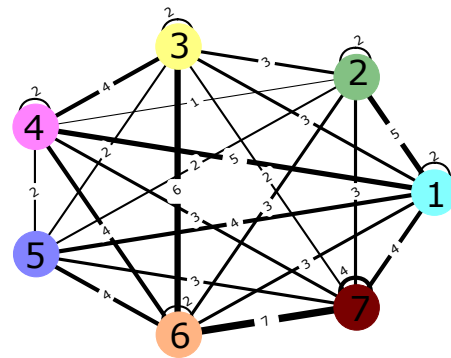
(a) Imagem de entrada em escala de cinza.

5	2	1	1	2	5
5	6	7	3	3	2
4	4	1	3	2	6
1	7	6	6	2	5
3	1	6	4	7	3
7	4	7	7	5	4

(b) Identificação dos quantis.



(c) Grafo resultante para  $r = 1$ .



(d) Grafo resultante para  $r = 2$ .

Figura 11 – Ilustração da metodologia proposta para mapear uma imagem com  $6 \times 6$  pixels em GQs com  $N = 7$  vértices, usando  $r = 1$  e  $r = 2$ .

A partir de cada grafo gerado pela aplicação do método de GQs, a matriz de adjacência com pesos,  $W$ , pode ser caracterizada por meio de um conjunto diverso de medidas topológicas, fornecendo características que descrevem a imagem mapeada no domínio das redes, fornecendo atributos que podem ser úteis para a análise e a classificação dessas imagens. Em resumo, a abordagem apresentada neste estudo pode ser entendida como uma extensão do mapeamento em GQs inicialmente proposto, capaz de mapear dados bidimensionais independentemente de sua distribuição, escala ou comprimento.

## 4 Resultados e discussão

### 4.1 Aplicação do método original de grafos de quantis

Inicialmente, o mapeamento original proposto por Campanharo et al foi aplicado às 9.975 séries temporais (105 pacientes  $\times$  19 eletrodos  $\times$  5 frequências de EEG). Como cada sinal de EEG possui  $T = 46.000$  pontos, portanto, os sinais foram divididos em  $Q \approx 2 \times \sqrt[3]{46.000} \approx 72$  quantis. Assim, considerando  $k = 1, 2, \dots, 150$ , o mapeamento produziu 1.496.250 redes (9.975 sinais  $\times$  150 valores de  $k$ ) com  $N = 72$  vértices cada. Com base nos valores obtidos pelas medidas de rede em estudo, o teste MANOVA foi aplicado para verificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, considerando as três comparações pareadas (HC *versus* AD, HC *versus* MCI e MCI *versus* AD). Vale ressaltar que quanto menores os valores de  $p$  correspondentes ao teste MANOVA, melhores são as diferenças estatísticas entre os diferentes grupos de sujeitos.

As Figuras 12, 14 e 16 mostram os boxplots dos p-valores obtidos para as comparações entre HC *versus* AD, HC *versus* MCI e MCI *versus* AD, respectivamente. Nos dois primeiros casos, as ondas alfa apresentaram os menores p-valores, e, portanto, as diferenças estatísticas mais evidentes entre os grupos. No último caso, a maior distinção ocorre quando as ondas delta são consideradas. As Figuras 13, 15 e 17 mostram a localização no escalpo dos 19 eletrodos, representados por círculos e coloridos de acordo com o valor de  $p$  obtido para as ondas alfa, nos dois primeiros casos, e nas ondas delta, no último caso. Círculos com cores mais escuras indicam menor eficiência na diferenciação entre os diferentes grupos.

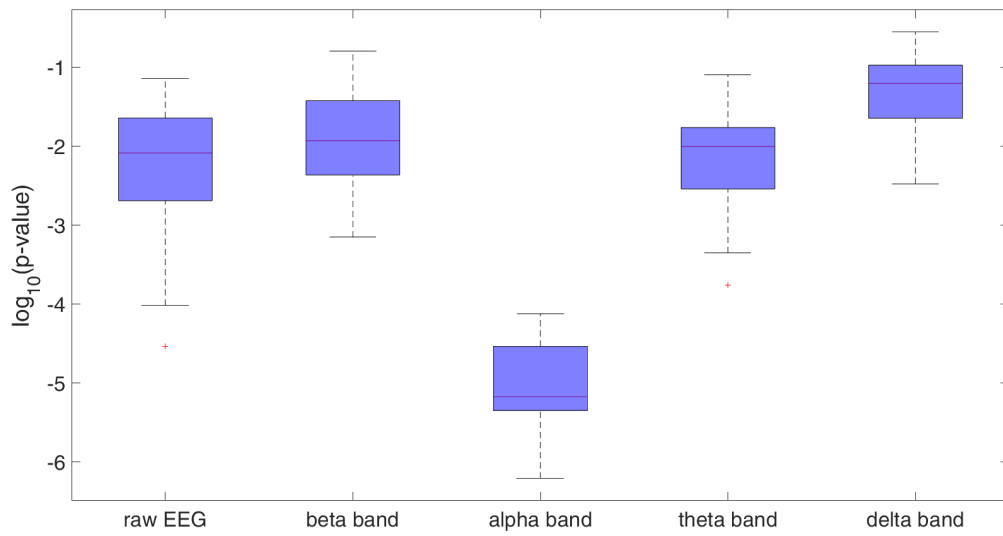


Figura 12 – Diferenciação entre os grupos HC e AD: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta.

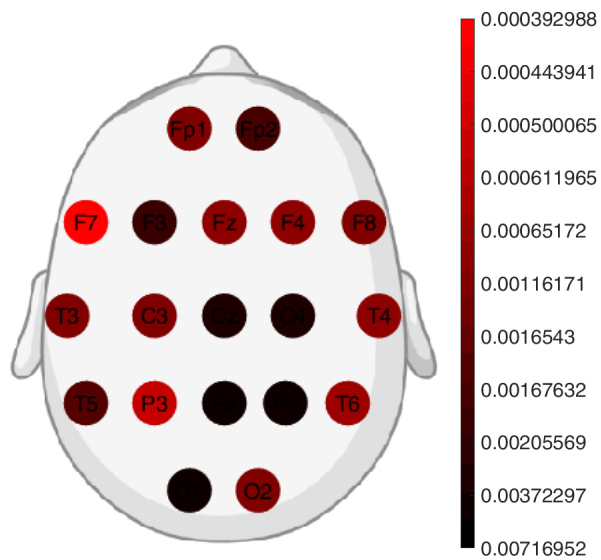


Figura 13 – Diferenciação entre os grupos HC e AD: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas alfa.

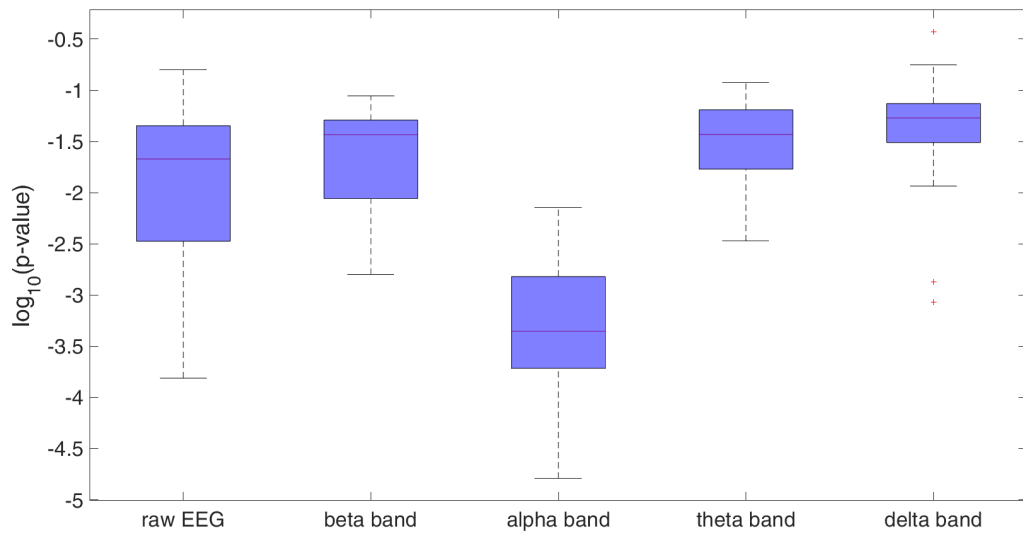


Figura 14 – Diferenciação entre os grupos HC e MCI: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta.

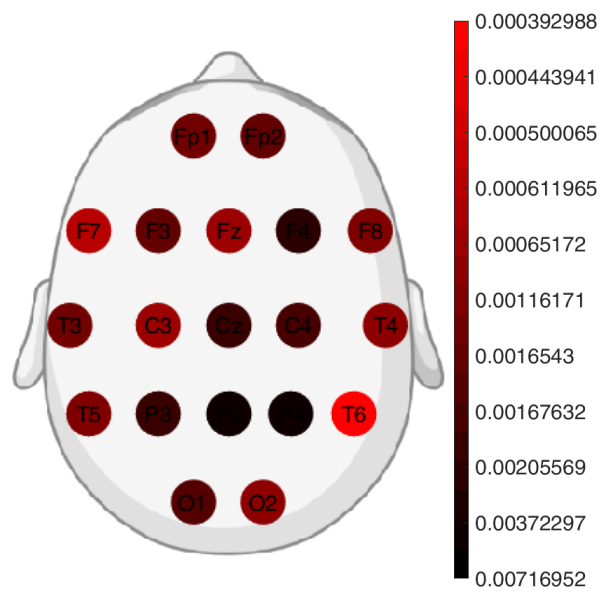


Figura 15 – Diferenciação entre os grupos HC e MCI: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas alfa.

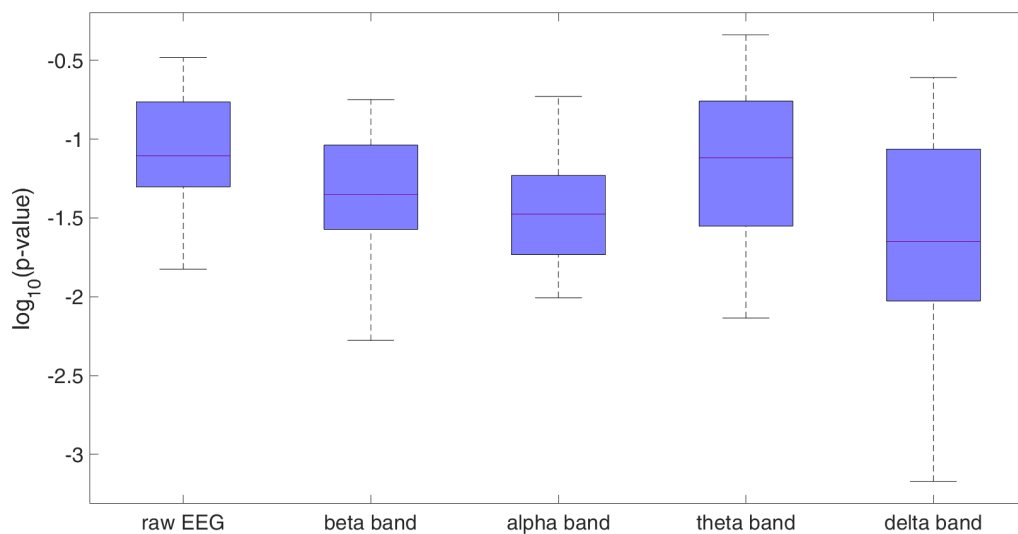


Figura 16 – Diferenciação entre os grupos MCI e AD: boxplots (em uma escala log) dos menores p-valores para os dados de EEG originais e para as ondas beta, alfa, teta e delta.

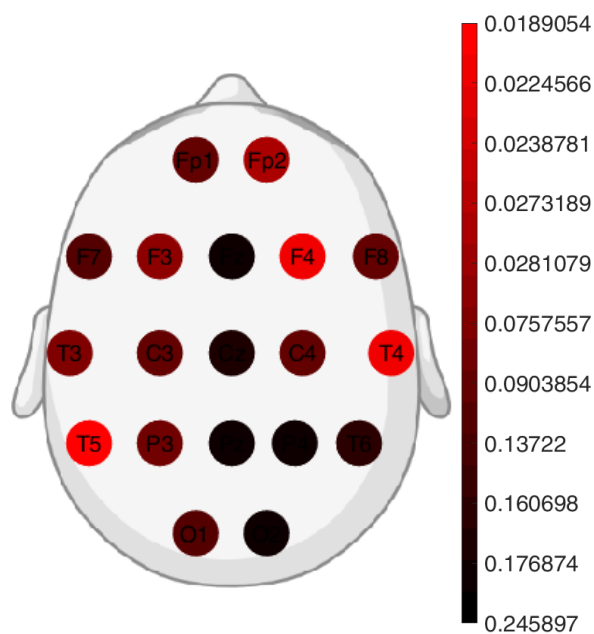


Figura 17 – Diferenciação entre os grupos MCI e AD: localização no escalpo dos 19 eletrodos representados por círculos e coloridos de acordo com o p-valor do teste MANOVA, considerando as ondas delta.

Os resultados obtidos confirmam a hipótese de que as médias das medidas topológicas calculadas em redes complexas são significativamente diferentes nos três grupos de condições de saúde em análise. Notavelmente, na maioria dos casos, os menores valores de  $p$  foram encontrados quando o ritmo alfa foi analisado. Isso indicaria que esta banda de frequência é amplamente afetada pela demência, independentemente do seu estágio. Da mesma forma, quando os grupos HC e AD foram comparados, as ondas alfa se apresentaram como a banda de EEG mais afetada,

assim como na comparação HC e MCI. Isso está em concordância com a literatura, que relata que indivíduos com DA exibem uma diminuição significativa no poder de frequência na banda alfa (Babiloni et al., 2009; Babiloni et al., 2015).

A análise espacial realizada nas ondas alfa mostrou os menores valores de  $p$  nos eletrodos localizados na região posterior do cérebro, que são precisamente envolvidos na geração do ritmo alfa (Goldman et al., 2002). Em particular, na comparação entre HC e MCI, encontramos que os lobos mais afetados foram os temporais, indicando que as primeiras mudanças relacionadas à demência aparecem nesta região cerebral, onde o hipocampo está localizado. Afinal, é bem sabido que a DA leva à atrofia progressiva do hipocampo correlacionada com uma redução no ritmo alfa nas regiões temporal, parietal e occipital (Babiloni et al., 2009; Babiloni et al., 2015; Roh et al., 2011; Moretti et al., 2011).

Além da diminuição no poder das ondas alfa, é bem conhecido que a progressão da DA aumenta o poder nas bandas de frequência mais baixa, ou seja, delta e teta (Ya et al., 2015; Garn et al., 2015). Encontramos isso ao comparar os grupos MCI e AD. Em particular, parece que, a partir dos nossos resultados, as ondas delta são mais úteis para distinguir esses dois grupos. Novamente, os lobos temporais parecem ser os mais afetados.

Na etapa de classificação, as medidas topológicas das redes geradas pelo método de GQs foram usadas como preditores para treinar o classificador Support Vector Machine (SVM). O SVM é um dos algoritmos de classificação mais utilizados, e é amplamente aplicado em problemas de regressão e predição (Cervantes et al., 2020; Tharwat, 2019). O desempenho do classificador depende totalmente da robustez das características usadas para treinar o modelo. Neste trabalho, aplicamos a regularização Elastic Net para selecionar os preditores mais significativas previamente extraídos. Esta técnica usa ajustes de mínimos quadrados lineares para remover variáveis redundantes e fortemente correlacionadas de um modelo estatístico, selecionando as variáveis que são úteis para discriminar dois grupos diferentes (Park; Casella, 2008; Zou; Qiu, 2009). Assim, inicialmente o número de características era igual a 42.750 (150 valores de  $k \times 5$  bandas de EEG  $\times$  19 eletrodos), após a aplicação da técnica de regularização Elastic Net, foi consideravelmente reduzido. A Tabela 1 mostra o número de preditores restantes para cada caso de classificação após a aplicação da seleção.

Três problemas de classificação foram testados considerando todos os pares possíveis de grupos (HC *versus* DA, HC *versus* MCI e MCI *versus* DA). Com o intuito de melhorar o desempenho da classificação, uma abordagem de validação cruzada  $K$ -fold foi feita com  $K = 10$ . O desempenho da classificação foi avaliado com base na matriz de confusão, que inclui os verdadeiros positivos e negativos e os falsos positivos e negativos.

Tabela 1 – Especificidade, sensibilidade e acurácia para as classificações dos grupos HC, MCI e AD.

Grupos	Nº de preditores	Especificidade	Sensibilidade	Acurácia
HC <i>versus</i> AD	85	100,00%	87,27%	93,64%
HC <i>versus</i> MCI	68	99,88%	86,52%	93,20%
MCI <i>versus</i> AD	121	99,98%	80,04%	90,01%

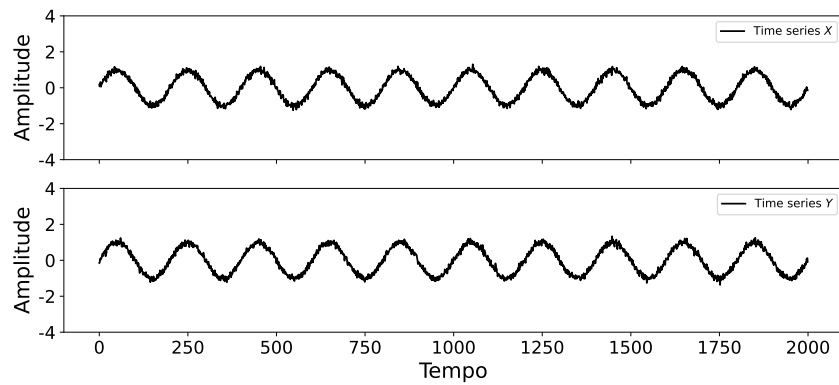
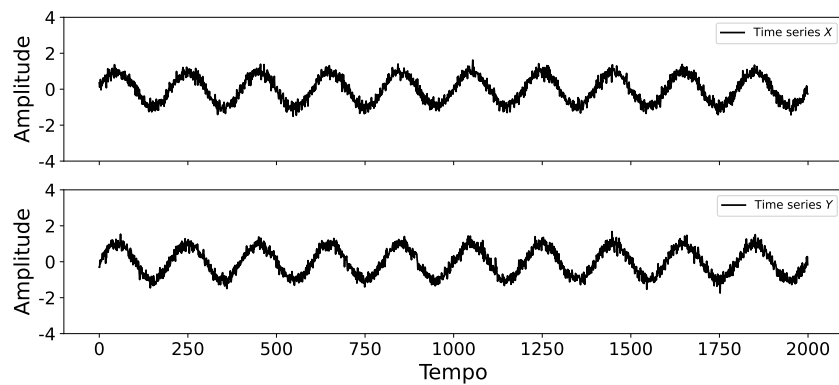
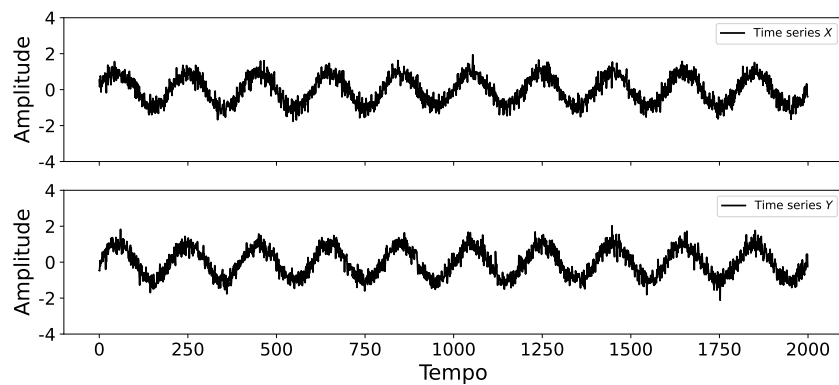
A Tabela 2 mostra os valores de acurácia para a classificação dos indivíduos em estudo com base no método de GQs e dois outros métodos espectrais recentemente publicados na literatura, usando esses mesmos dados (Fiscon et al., 2018; Pirrone et al., 2022). Apesar de todos os métodos conseguirem diferenciar entre os três grupos, o método usado neste trabalho apresenta o melhor desempenho em todos os casos. Quando comparamos nossos resultados com os desses dois métodos de extração de características (Fiscon et al., 2018; Pirrone et al., 2022), encontramos que o método QG melhora a acurácia do classificador SVM. Esses resultados indicam que o mapeamento em GQs pode ser incluído em procedimentos de aprendizado de máquina para distinguir pacientes saudáveis, com MCI e com a DA.

Tabela 2 – Valores de acurácia para a classificação dos indivíduos entre HC, MCI e AD, com base no conjunto de dados usado neste trabalho com três diferentes métodos computacionais.

Grupos	Vicchietti et al.	Fiscon et al.	Pirrone et al.
HC <i>versus</i> AD	93,64%	83,60%	90,00%
HC <i>versus</i> MCI	93,20%	91,70%	93,00%
MCI <i>versus</i> AD	90,01%	80,20%	82,00%

## 4.2 Validação das extensões do método de grafos de quantis

A validação do método proposto para mapear séries temporais síncronas em GQs foi feita com o uso de dados artificiais, produzidos a partir de funções periódicas com o acréscimo de ruído gaussiano com um nível controlado  $s$ . Inicialmente, 2.000 séries temporais foram geradas, as quais foram pareadas para a aplicação dos métodos de análise de sincronia. Além do mapeamento em GQs, duas técnicas amplamente utilizadas na literatura foram avaliadas: a coerência espectral (COH) e o índice de atraso de fase (PLI). Tais medidas são capazes de quantificar alterações na sincronia entre duas séries temporais distintas. A Figura 18 exemplifica as séries temporais geradas neste estudo, para 3 diferentes níveis de ruído, ou seja,  $s = 0$ ,  $s = 0, 2$  e  $s = 0, 3$ . É possível observar a perda da sincronia entre as séries temporais à medida em que o parâmetro  $s$  é aumentado. Para cada nível de ruído e para cada par de séries temporais, a COH, o PLI e o mapeamento em GQs foram aplicados e, posteriormente, comparados em relação à capacidade de quantificação da perda de sincronia entre as séries temporais em decorrência do ruído.

(a)  $s = 0, 1$ .(b)  $s = 0, 2$ .(c)  $s = 0, 3$ .Figura 18 – Séries temporais artificiais síncronas geradas com diferentes níveis de ruído  $s$ .

A Figura 19 mostra os resultados da comparação entre as três técnicas de medição de sincronia entre diferentes séries temporais. A partir dos gráficos, é possível identificar que a técnica de GQs foi a que melhor distinguiu os grupos de dados em relação ao nível de ruído, indicando que essa técnica possui sensibilidade de análise da sincronia entre diferentes séries temporais.

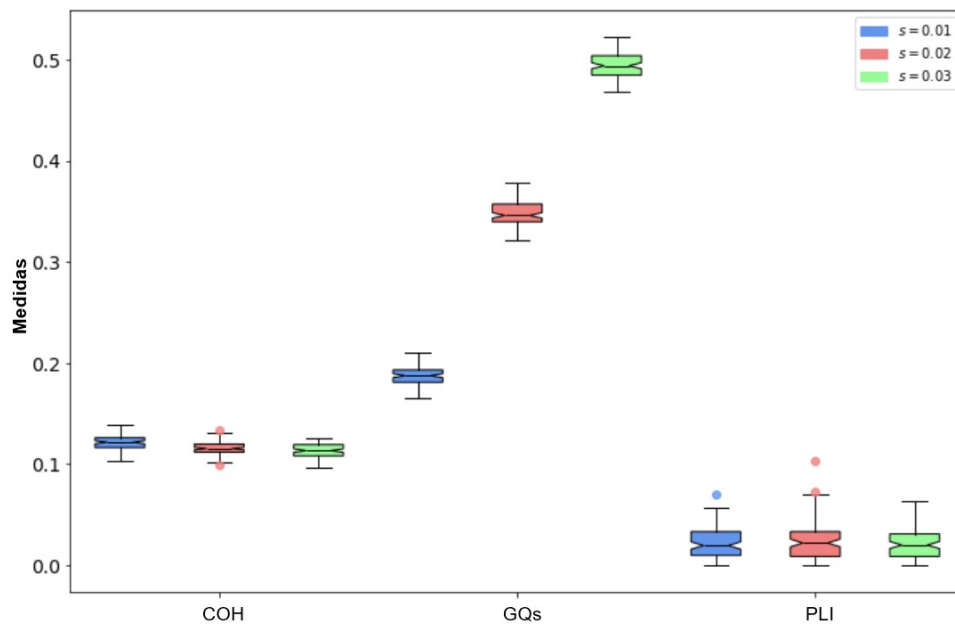


Figura 19 – Medidas de sincronia obtidas por cada técnica em estudo para as séries temporais artificiais.

Com o intuito de validar o método proposto neste trabalho para mapear imagens em grafos de quantis, dois diferentes conjuntos de dados foram utilizados. Neste caso, a *Modified National Institute of Standards and Technology* (MNIST) foi selecionada devido ao seu amplo uso na literatura e ao fácil acesso a seus dados. A MNIST é uma base de dados construída para problemas de classificação, e é composta por 70.000 imagens bidimensionais. Essas imagens são divididas entre 60.000 imagens de treinamento e 10.000 imagens de teste. Todas essas imagens têm  $28 \times 28$  pixels e representam algarismos numéricos escritos à mão, de 0 a 9. A MNIST tem sido utilizada em diversos estudos de processamento e classificação de imagens, e é conhecida por ser uma referência para técnicas de aprendizado de máquina (Baldominos; Saez; Isasi, 2019; Deng, 2012; Seng et al., 2021; Wu; Zhang, 2010).

Recentemente, uma versão mais desafiadora da MNIST foi proposta. Conhecida como MNIST-C, essa segunda base de dados foi proposta como uma extensão da primeira, tornando mais difícil os problemas de classificação. A MNIST-C foi criada com a adição de 15 tipos diferentes de ruído às 70.000 imagens do banco de dados original, de modo a inserir efeitos de ruídos específicos e/ou distorcer a forma dos algarismos originais, proporcionando uma tarefa mais desafiadora para os modelos preditivos (Mu; Gilmer, 2019; Rusak et al., 2020a; Rusak et al., 2020b). A Figura 20 mostra exemplos do conjunto de dados MNIST-C, apresentando as 15 diferentes corrupções aplicadas ao conjunto de dados MNIST original, que é representado pela corrupção “identity” (ou seja, sem corrupção).

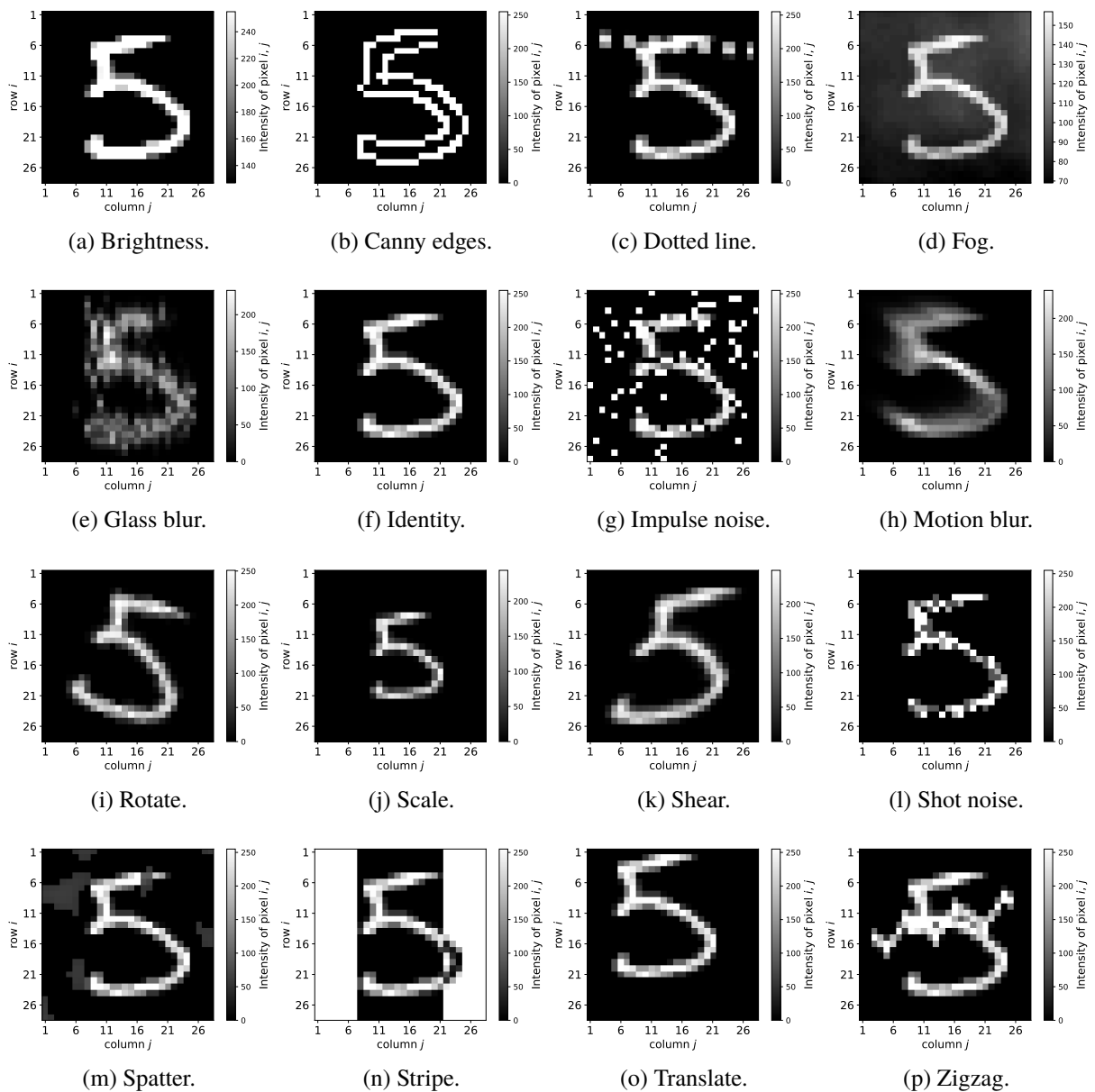


Figura 20 – Exemplos do conjunto de dados MNIST-C, que contém o conjunto de dados MNIST original, representado por “identity”, e 15 diferentes formas de corrupção de imagem.

Como uma alternativa ao conjunto de dados MNIST original de dígitos escritos à mão, o conjunto de dados Fashion MNIST foi desenvolvido com o intuito de oferecer tarefas mais complexas para algoritmos de visão computacional. Essa base de dados possui o mesmo número de imagens de treinamento e de teste que a MNIST original, bem como a mesma resolução. No entanto, a Fashion MNIST é composta por imagens de diversos itens de vestuário, oferecendo uma maior diversidade e complexidade visual (Kadam; Adamuthe; Patil, 2020; Nocentini et al., 2022). Combinando as corrupções do conjunto de dados MNIST-C com o conjunto de dados Fashion MNIST, neste trabalho foi criado a Fashion MNIST-C, da qual alguns exemplos são mostrados na Figura 21.

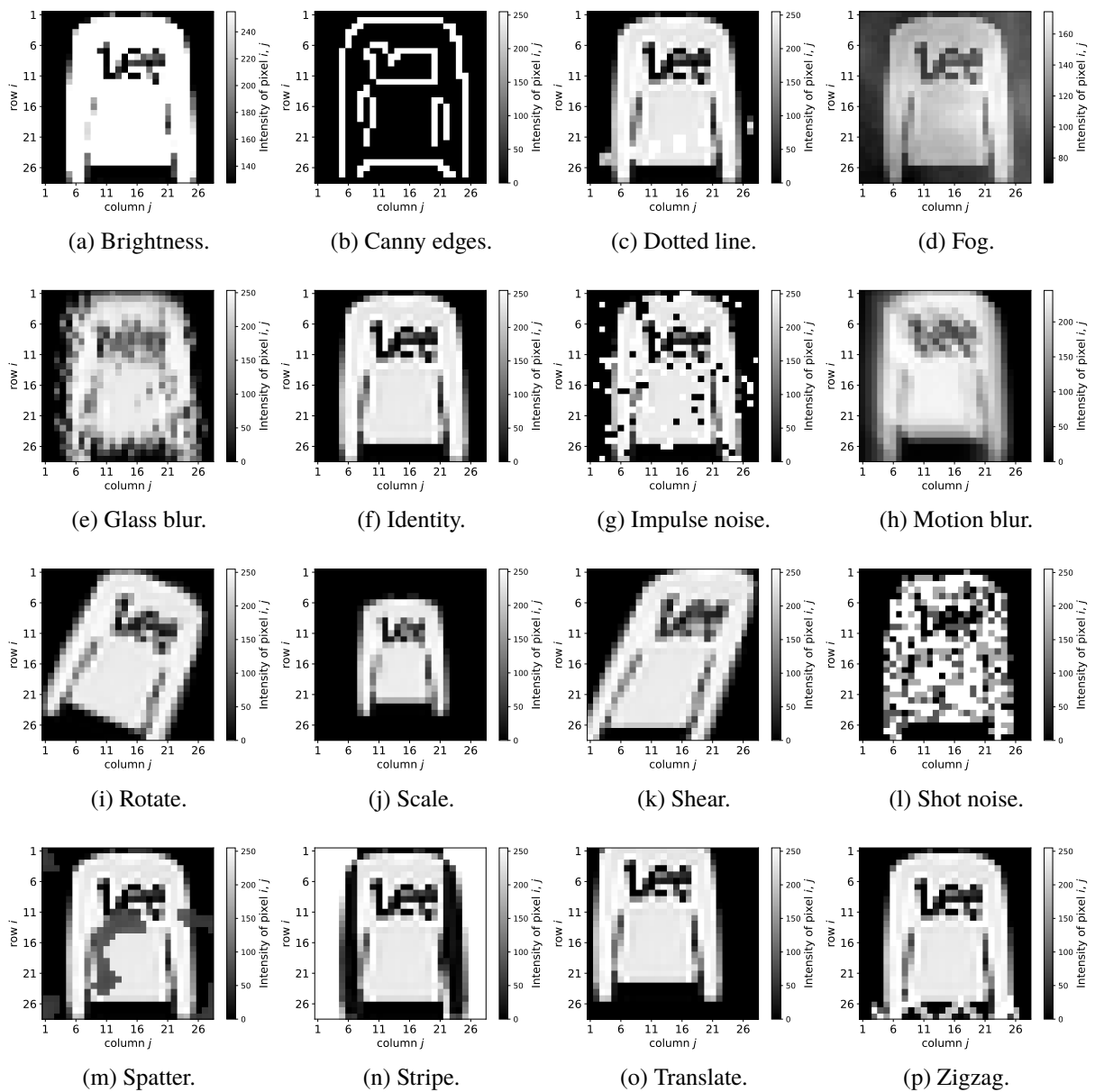


Figura 21 – Exemplos do conjunto de dados Fashion MNIST-C, que contém o conjunto de dados Fashion MNIST original, representado por “identity”, e 15 diferentes formas de corrupção de imagem.

As imagens do conjunto de dados MNIST-C foram mapeadas usando a abordagem proposta para mapear imagens em GQs. Usando  $Q = 2 \times \sqrt[3]{28 \times 28} \approx 18$  quantis e  $r = 1, \dots, 10$ , redes com  $N = 18$  vértices foram geradas para cada imagem. A Figura 22 mostra as matrizes de transição obtidas através do mapeamento em GQs às imagens da Figura 20 com  $r = 1$ . Observa-se que as transições entre quantis estão concentradas próximas à diagonal, indicando nós conectados de maneira regular, especialmente em casos de corrupções como “brightness”, “identity”, “rotate” ou “scale”, por exemplo. Em contraste, certos tipos de corrupção, como “glass blur”, “fog” e “motion blur”, interrompem essas características de transição, causando suavizações locais nas matrizes de transição. Esses resultados sugerem que os GQs são capazes de capturar as transições

entre os valores dos pixels e detectar mudanças nas propriedades estruturais das redes geradas quando aplicados ruídos com diferentes características nessas imagens.

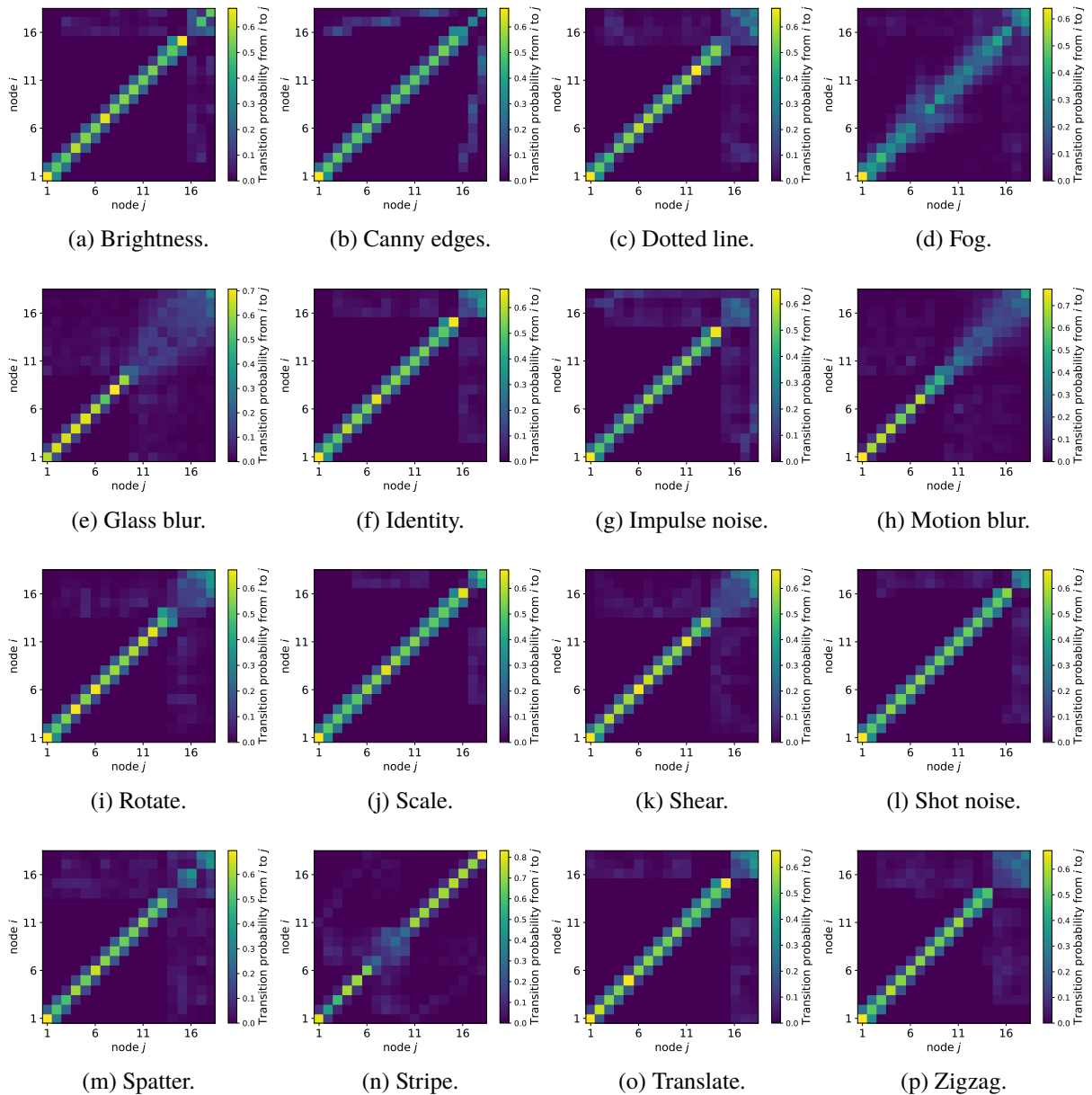


Figura 22 – Exemplos de matrizes de transição geradas para uma imagem do conjunto de dados MNIST-C, usando diferentes formas de corrupção e  $r = 1$ .

A Tabela 3 apresenta os valores de acurácia obtidos para o conjunto de dados MNIST-C quando o conjunto completo de treinamento (60.000 elementos) foi utilizado. Como esperado, a maior acurácia para ambos os métodos (GQs e CNNs) foi alcançada nos conjuntos “identity”, onde nenhum ruído adicional foi aplicado. Nas imagens “identity”, CNNs e GQs atingiram acurácias máximas de 97,49% e 94,02%, respectivamente. No entanto, os métodos diferem em relação ao pior desempenho: para CNNs, a menor acurácia de 93,09% foi observada nas imagens com corrupção “translate”, enquanto os GQs apresentaram uma acurácia mínima de 55,56% nas

imagens com corrupção “fog”. Visto que a arquitetura de CNNs usada neste estudo tenha sido especificamente projetada e otimizada para o conjunto de dados MNIST, é evidente que as CNNs consistentemente alcançaram maior acurácia em todos os casos na Tabela 3. No entanto, vale notar que os GQs demonstraram um desempenho significativo na classificação de imagens deste conjunto de dados, alcançando valores de acurácia acima de 90,00% em muitos casos, sugerindo que este método recentemente proposto pode ser uma abordagem viável para classificação de imagens e detecção de padrões.

Tabela 3 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados MNIST-C, usando o conjunto completo de treinamento com 60.000 elementos.

<b>Corrupção</b>	<b>CNNs</b>	<b>GQs</b>
Brightness	0,9546	0,9395
Canny edges	0,9711	0,9085
Dotted line	0,9628	0,8924
Fog	0,9535	0,5556
Glass blur	0,9433	0,8883
Identity	0,9749	0,9402
Impulse noise	0,9590	0,8645
Motion blur	0,9593	0,9358
Rotate	0,9509	0,9047
Scale	0,9712	0,9299
Shear	0,9610	0,9278
Shot noise	0,9642	0,9299
Spatter	0,9625	0,7957
Stripe	0,9670	0,9193
Translate	0,9309	0,8944
Zigzag	0,9590	0,8700

A Figura 23 apresenta boxplots que mostram a acurácia alcançada por cada técnica ao longo de 100 simulações. Em cada simulação, mantendo o conjunto de teste constante em 10.000 elementos, um subconjunto de 30.000 imagens foi selecionado aleatoriamente do conjunto total de treinamento de 60.000 imagens, de forma a avaliar o desempenho de classificação das CNNs e GQs em cenários de dados de treinamento reduzidos. Em cada simulação, o mesmo subconjunto aleatório de 30.000 elementos foi selecionado para ambas as técnicas, assegurando uma comparação justa. Os resultados na Figura 23 estão alinhados com os da Tabela 3, onde a corrupção “identity” resulta na maior acurácia para ambos os métodos, e as CNNs superam os GQs em todos os casos. Além disso, “translate” e “fog” permanecem como as corrupções mais desafiadoras para CNNs e GQs, respectivamente.

Curiosamente, a dispersão e o intervalo interquartil dos boxplots revelam que, embora as CNNs alcancem uma acurácia geral mais alta, os GQs apresentam menor variação de acurácia entre as simulações, visto que as caixas azuis (CNNs) são mais largas do que as vermelhas (GQs) em todos os casos. Isso sugere que, embora as CNNs sejam mais precisas, os GQs apresentam

resultados mais estáveis e consistentes, indicando que o método proposto é menos sensível à seleção dos elementos de treinamento. Em contraste, o desempenho das CNNs depende mais de amostras de treinamento específicas, destacando uma possível vantagem dos GQs em tarefas de treinamento e classificação.

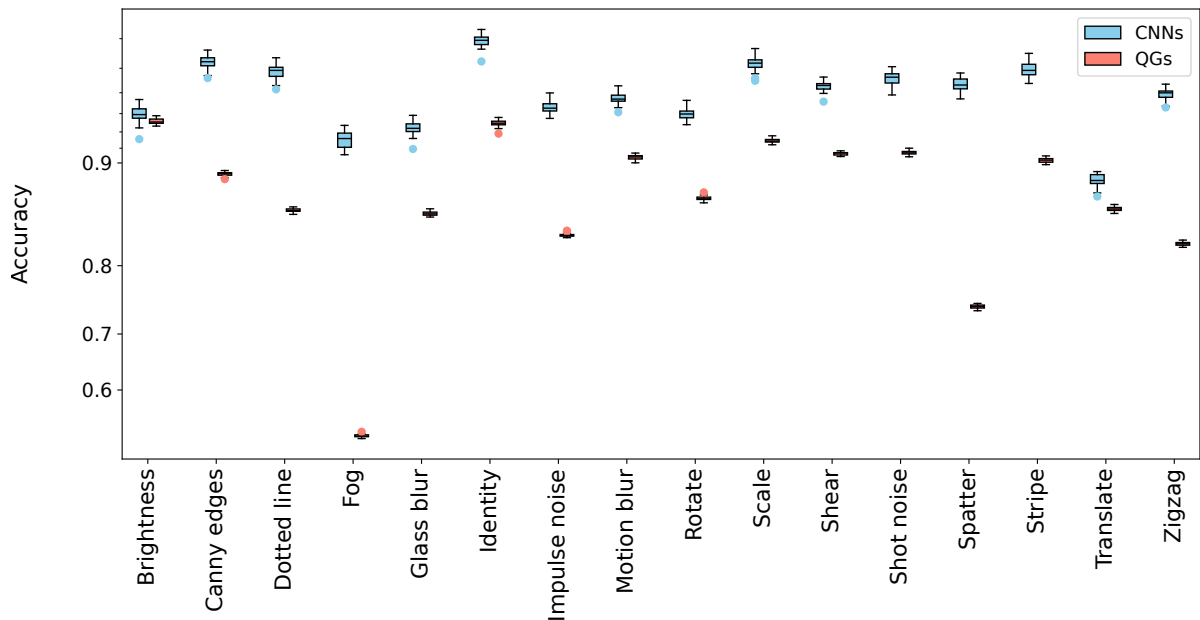


Figura 23 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 30.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações.

Da mesma forma, a Figura 24 apresenta boxplots mostrando a acurácia alcançada por cada técnica em 100 simulações, desta vez usando um subconjunto de 10.000 imagens selecionadas aleatoriamente do conjunto de treinamento do MNIST-C. Conforme observado na Figura 23, os boxplots na Figura 24 revelam uma maior dispersão e intervalo interquartil para as CNNs em comparação com os GQs, sugerindo que os GQs fornecem resultados mais estáveis e consistentes. Diferente da análise anterior com 30.000 elementos de treinamento, os GQs superam as CNNs em alguns casos, incluindo “brightness”, “motion blur”, “scale”, “shear” e “translate”. Isso indica que os GQs podem oferecer maior robustez do que as CNNs ao trabalhar em cenários com poucos dados de treinamento.

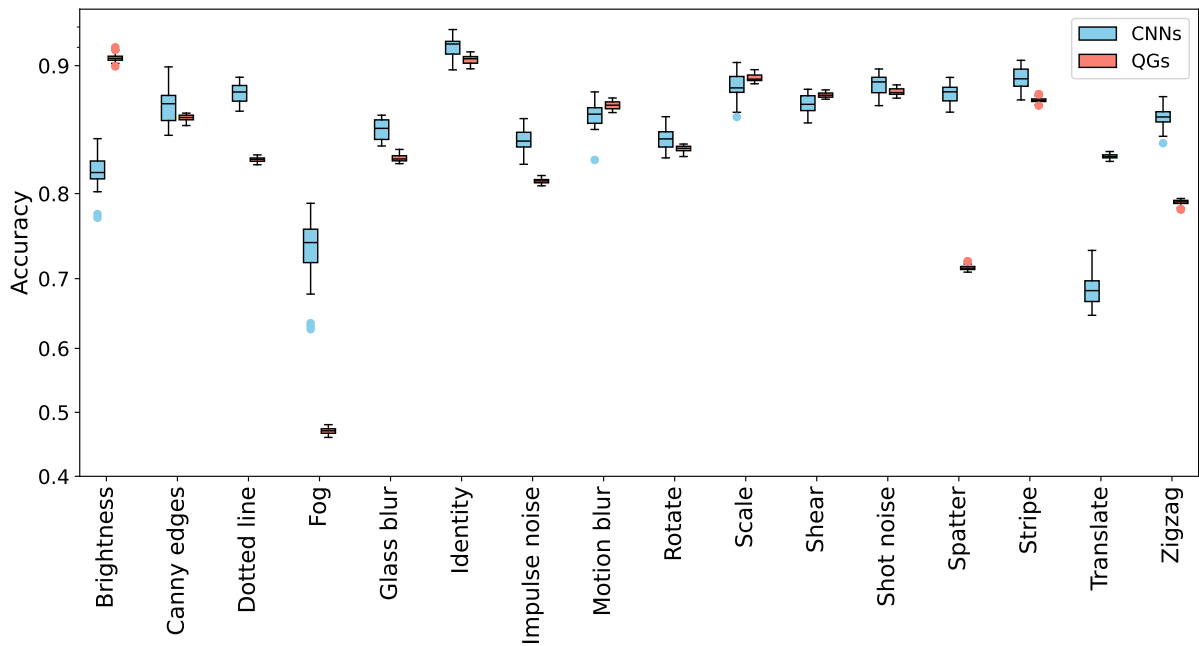


Figura 24 – Comparação entre a acurácia das CNNs e QGs para o conjunto de dados MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 10.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações.

As imagens do conjunto de dados Fashion MNIST-C também foram mapeadas em QGs, usando  $N = 18$  vértices e  $r = 1, \dots, 10$ , resultando no cálculo de 760 atributos para cada imagem. A Figura 25 mostra as matrizes de transição obtidas para as imagens exibidas na Figura 21, com  $r = 1$ . Em contraste com os resultados observados para o conjunto MNIST-C, os gráficos na Figura 25 apresentam transições mais suaves e menos concentradas próximas à diagonal, mesmo no caso “identity”. Esses achados estão de acordo com as características das imagens mapeadas, pois os dígitos manuscritos no MNIST-C mostram transições mais nítidas e definidas entre as cores dos pixels, enquanto os itens de vestuário no Fashion MNIST-C exibem uma maior variedade de formas e transições mais graduais entre os tons de cinza. Mais uma vez, corrupções como “rotate” ou “translate” resultam em mudanças visíveis mínimas nas matrizes de transição, enquanto corrupções como “fog”, “glass blur” ou “shot noise” parecem desorganizar os padrões visuais, alterando, assim, as propriedades das redes geradas.

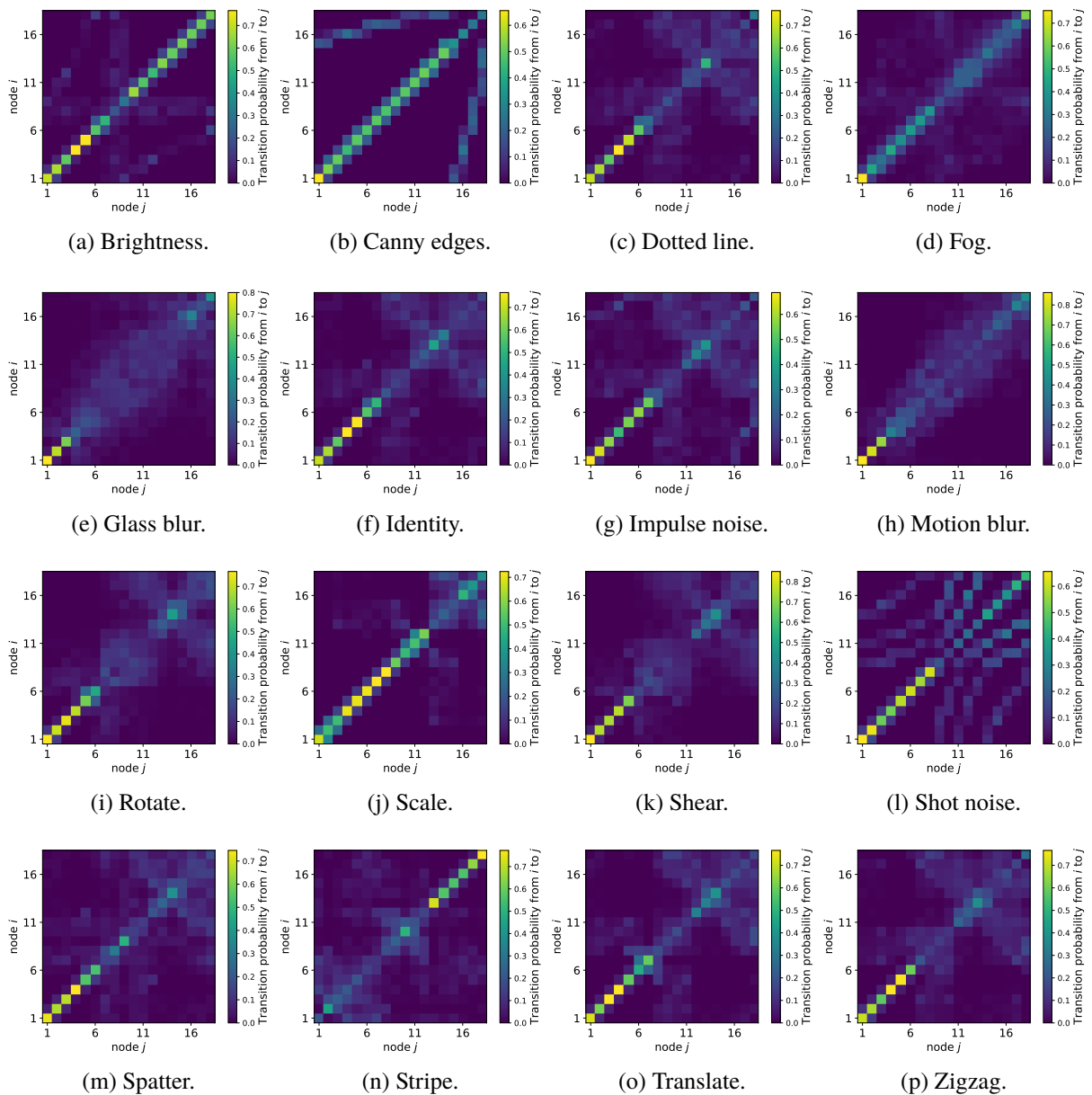


Figura 25 – Exemplos de matrizes de transição geradas para uma imagem do conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando diferentes formas de corrupção e  $r = 1$ .

A Tabela 4 apresenta os valores de acurácia obtidos para os dados da Fashion MNIST-C quando o conjunto completo de treinamento (60.000 elementos) foi utilizado. Como esperado, dada a maior complexidade nas imagens de entrada em comparação com o conjunto MNIST-C, ambas as técnicas tiveram um desempenho superior no MNIST-C em relação ao Fashion MNIST-C. Novamente, a maior acurácia para ambos os métodos foi alcançada nas imagens “identity”, com CNNs e GQs atingindo acurácias máximas de 83,45% e 86,58%, respectivamente. Consistente com os resultados do MNIST-C, a menor acurácia para CNNs foi observada com a corrupção “translate” (75,56%), enquanto os GQs apresentaram a menor acurácia com a corrupção “fog” (67,53%). Com apenas uma exceção, os GQs superaram consistentemente as CNNs na classificação de imagens do Fashion MNIST-C. A arquitetura da CNN usada neste

estudo foi especificamente projetada para classificar dígitos manuscritos do conjunto MNIST, mas demonstrou limitações quando aplicada a itens de vestuário do Fashion MNIST. Esses achados destacam que as CNNs são altamente sensíveis à seleção de parâmetros e à arquitetura da rede, o que pode torná-las menos confiáveis para aplicação geral em diferentes conjuntos de dados.

Tabela 4 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando o conjunto completo de treinamento com 60.000 elementos.

<b>Corruption</b>	<b>CNNs</b>	<b>GQs</b>
Brightness	0,8051	0,8586
Canny edges	0,8153	0,8162
Dotted line	0,8169	0,8475
Fog	0,7782	0,6753
Glass blur	0,7951	0,8301
Identity	0,8345	0,8658
Impulse noise	0,7867	0,8273
Motion blur	0,7886	0,8164
Rotate	0,7903	0,8358
Scale	0,8326	0,8524
Shear	0,7769	0,8358
Shot noise	0,7939	0,8178
Spatter	0,7987	0,8220
Stripe	0,8260	0,8631
Translate	0,7556	0,8292
Zigzag	0,8063	0,8359

Os boxplots mostrados na Figura 26 foram gerados a partir de 100 simulações, em que cada simulação envolveu a seleção aleatória de 30.000 imagens do conjunto de treinamento do Fashion MNIST-C. Em contraste com a análise do MNIST-C, os GQs superam as CNNs em todos os casos, com as medianas das caixas vermelhas sendo superiores às das caixas azuis, exceto no caso “fog”. Ambas as técnicas alcançam a maior acurácia no caso de corrupção “identity”, enquanto a menor acurácia é observada nos casos “fog” e “translate” para GQs e CNNs, respectivamente. Além disso, os GQs apresentam menor variância e maior consistência em todos os casos.

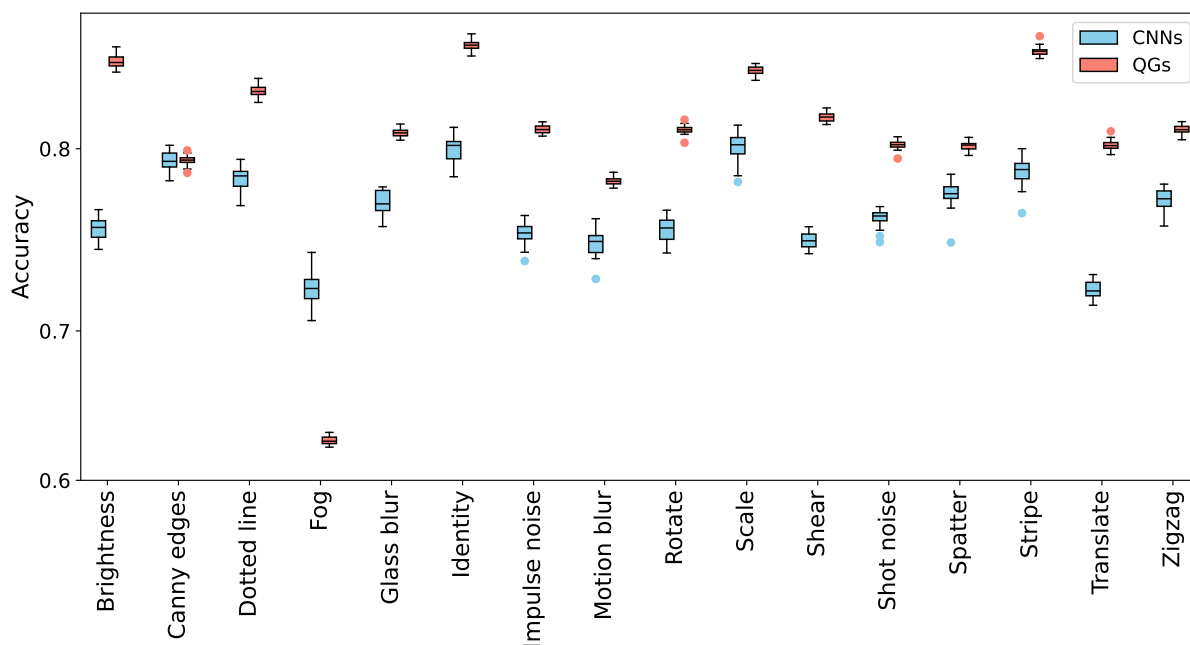


Figura 26 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 30.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações.

Os boxplots da Figura 27 mostram os valores de acurácia ao longo de 100 simulações, cada uma envolvendo a seleção aleatória de 10.000 elementos do conjunto de treinamento do Fashion MNIST-C. Semelhante à Figura 26, os boxplots na Figura 27 apresentam intervalos interquartis maiores para as CNNs em comparação com os GQs. Novamente, os GQs demonstram uma robustez superior e maior consistência, sem exceções neste caso. Conforme observado na análise do MNIST-C, os GQs mantêm seus níveis de acurácia mesmo em cenários com dados de treinamento reduzidos, ressaltando a estabilidade do método. Diferente de todas as análises anteriores, ambas as técnicas identificam “fog” como a forma de corrupção mais desafiadora.

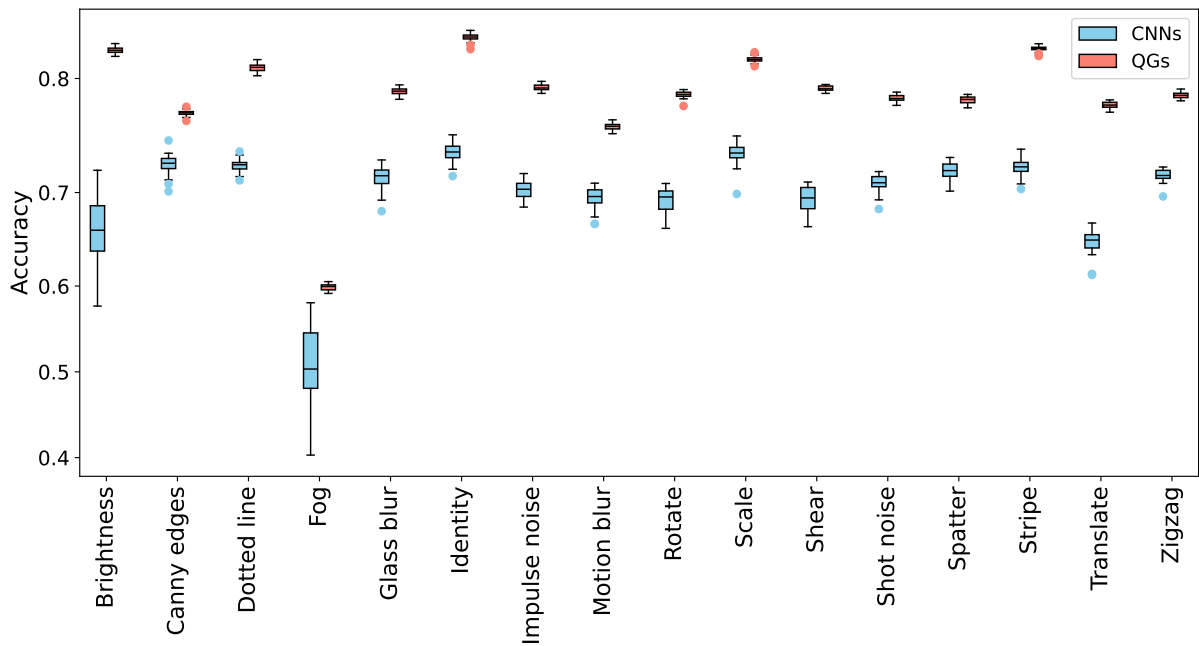


Figura 27 – Comparação entre a acurácia das CNNs e GQs para o conjunto de dados Fashion MNIST-C, usando um conjunto de treinamento com 10.000 elementos selecionados aleatoriamente ao longo de 100 simulações.

Em relação às imagens analisadas, foi possível observar que a metodologia proposta para mapear dados bidimensionais em GQs constitui uma ferramenta acurada e consistente, uma vez que a mesma teve destaque sobre as CNNs em diversos casos, principalmente quando um cenário com poucos dados de treinamento foi considerado. Além disso, foi mostrado que os GQs possuem menor sensibilidade à escolha dos elementos de treinamento, sugerindo que tal método é mais indicado para casos generalizados. Assim, conclui-se que o método em estudo constitui uma ferramenta promissora na análise de diversos tipos de imagens.

### 4.3 Análise dos sinais de EEG

O mapeamento proposto foi aplicado a 9.975 séries temporais (105 pacientes  $\times$  19 eletrodos  $\times$  5 frequências de EEG). Como cada sinal de EEG possui  $T = 46.000$  pontos, os sinais foram divididos em  $Q \approx 2 \times \sqrt[3]{46.000} \approx 72$  quantis. Todos os possíveis pares de eletrodos foram considerados na análise da sincronia entre diferentes partes do encéfalo. A Figura 28 exemplifica as matrizes de transição geradas a partir do método proposto para sinais de EEG de pacientes aleatórios dos três grupos em estudo. É possível observar que diferentes padrões de coerência se formam nas diferentes imagens, mostrando que os sinais de EEG do grupo CS apresentam maior sincronia entre si, visto que os valores mais altos de correlação entre os quantis são observados nas regiões amareladas da Figura 28. Tais resultados indicam que o método proposto pode quantificar alterações na sincronia entre os sinais de EEG a partir das transições ocorrentes entre os quantis síncronos desses sinais.

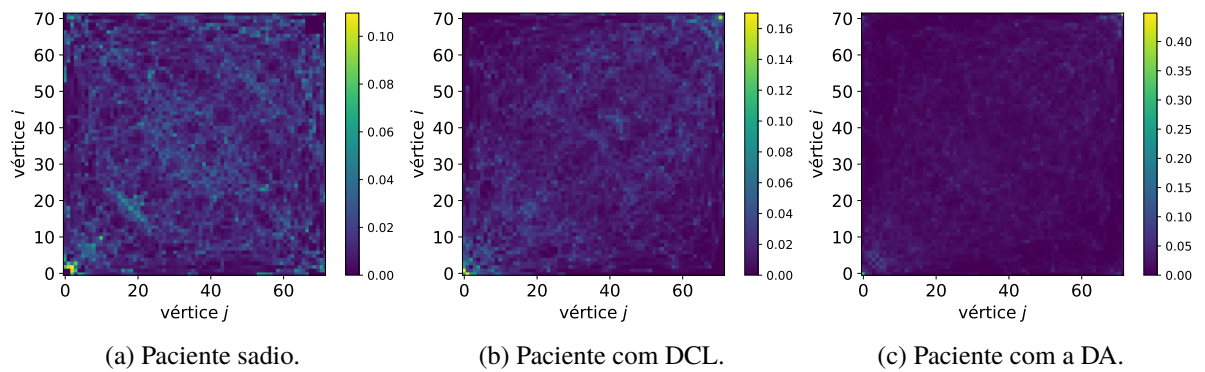


Figura 28 – Matrizes de transição geradas para sinais de EEG (eletrodos F3-T6) de cada grupo do conjunto de dados em estudo.

As medidas topológicas descritas foram calculadas para todas as redes geradas e a classificação foi feita com base nas métricas obtidas, usando a técnica de validação cruzada  $K$ -fold com  $K = 10$  e o classificador XGBoost. As Tabelas 5 e 6 mostram as matrizes de confusão obtidas após a classificação considerando os três grupos de pacientes em estudo e os grupos CS e DCL, respectivamente. Em especial, o caso em que os grupos CS e DCL são considerados pode ser usado na avaliação do modelo em relação à detecção dos primeiros sinais da doença. A partir das matrizes de confusão é possível notar que a metodologia proposta para analisar os sinais de EEG resultou em uma alta performance na etapa de classificação, visto que a maioria dos pacientes da base de dados foi classificada corretamente.

Tabela 5 – Matriz de confusão da classificação dos sinais de EEG usando os 3 grupos de pacientes.

True/Pred	CS	DCL	DA
CS	10	3	7
DCL	5	25	7
DA	3	11	34

Tabela 6 – Matriz de confusão da classificação dos sinais de EEG usando os grupos CS e DCL.

True/Pred	CS	DCL
CS	12	8
DCL	5	32

Tabela 7 – Resultados da classificação dos sinais de EEG.

	CS vs DCL vs DA	CS vs DCL
Acurácia	0,6571	0,7719
Precisão	0,6555	0,7670
F1-score	0,6559	0,7671
Recall	0,6571	0,7719

Mais especificamente é possível notar, a partir da Tabela 7, a qual mostra as métricas de acurácia, precisão, F1-score e recall obtidas para cada caso de classificação, que o método em questão foi eficiente na distinção entre os grupos, principalmente quando os grupos CS e DCL foram considerados. Tais resultados apontam que o método em estudo é eficiente nesse tipo de análise, apresentando valores para as métricas avaliativas do modelo superiores a 75%.

#### 4.4 Análise das imagens de RM

O mapeamento proposto foi aplicado às 6.400 imagens da base de dados usando a variação do parâmetro  $r$  em  $r = 1, 2, \dots, 10$ , o que resultou em 10 GQs com topologias distintas para cada imagem. Dada a relação entre o número de pixels e o número de quantis, as imagens foram mapeadas em redes com  $N \approx 2 \times \sqrt[3]{208 \times 176} \approx 66$  vértices. A Figura 29 exemplifica as matrizes de transição geradas a partir do método proposto para uma imagem de cada grupo em estudo, onde é possível observar uma concentração maior de transições entre quantis adjacentes, vistos pela linha diagonal formada nas imagens. Mais além, em todos os casos, é possível observar uma linha de cor mais forte na diagonal das matrizes em relação aos quantis mais baixos, ou seja, as cores mais escuras das imagens. Tal característica pode ser explicada pela segmentação que foi feita previamente ao mapeamento das imagens, visto que todo o entorno do encéfalo recebe coloração preta, sem distinção entre os valores dos pixels correspondentes às áreas externas do cérebro nas imagens. Por outro lado, em relação aos pixels de cores mais claras, representados pelos quantis de valores mais altos, é possível observar transições suaves nas matrizes da Figura 29. Tal característica reflete as texturas e transições entre os valores dos pixels na região da imagem que corresponde ao encéfalo.

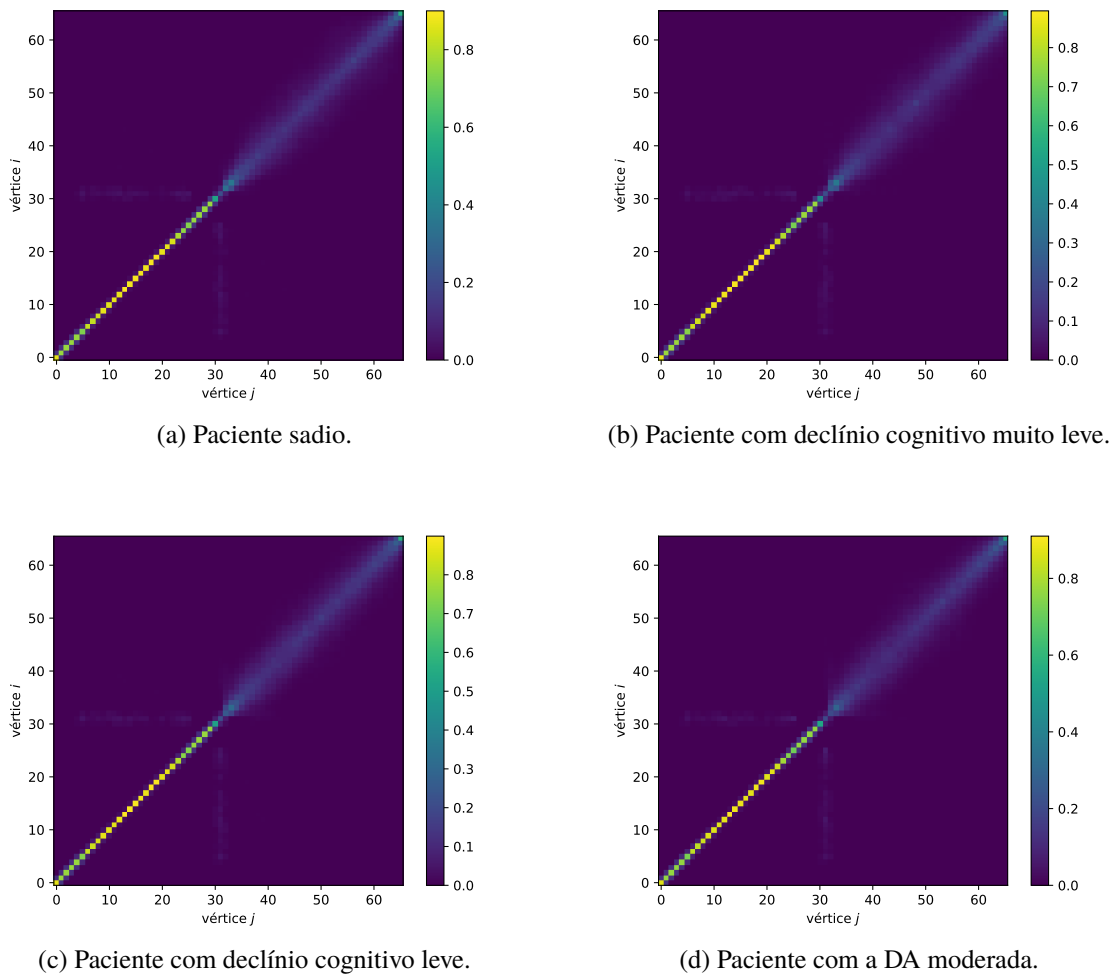


Figura 29 – Matrizes de transição geradas para uma imagem de RM de cada grupo do conjunto de dados em estudo, usando  $r = 1$ .

Após o cálculo das medidas topológicas sobre cada rede gerada, o algoritmo XGBoost foi usado no treinamento e teste do modelo classificador. Previamente à classificação, a função *SelectKBest* da biblioteca *sklearn* foi usada no intuito de reduzir o número excessivo de atributos, evitando problemas de superajuste ou de custo computacional elevado no treinamento do modelo. Nesse passo, os 600 atributos mais relevantes foram considerados nas etapas de treinamento e teste. Em seguida, usando a validação cruzada  $K$ -fold com  $K = 10$ , as imagens foram classificadas e as matrizes de confusão foram construídas para cada problema de classificação. Inicialmente, os 4 grupos de pacientes em estudo foram considerados, originando a matriz de confusão disposta na Tabela 8. Em seguida, como mostra a Tabela 9 o problema de classificação foi reduzido a um problema dicotômico, considerando apenas os grupos CS e DCML. Por fim, a Tabela 10 mostra as métricas de acurácia, precisão, F1-score e recall obtidas para cada caso de classificação.

Tabela 8 – Matriz de confusão da classificação das imagens de RM usando os 4 grupos de pacientes.

True/Pred	CS	DCML	DCL	DA
CS	2877	300	23	0
DCML	438	1772	30	0
DCL	135	222	539	0
DA	6	27	20	11

Tabela 9 – Matriz de confusão da classificação das imagens de RM usando os grupos CS e DCML.

True/Pred	CS	DCML
CS	2830	370
DCML	517	1723

Tabela 10 – Resultados da classificação das imagens de RM.

	CS vs DCML vs DCL vs DA	CS vs DCML
Acurácia	0,8123	0,8369
Precisão	0,8167	0,8363
F1-score	0,8072	0,8360
Recall	0,8123	0,8369

De maneira geral, foi possível observar que o método proposto para classificar as imagens do banco de dados em estudo apresentou resultados significativos, visto que as métricas de avaliação do modelo superam o valor de 80% em todos os casos, indicando uma boa performance na classificação. A partir das matrizes de confusão, foi possível identificar que o método em análise foi eficiente não só na distinção entre diferentes estágios da DA na imagens de RM, mas principalmente na diferenciação entre as imagens dos indivíduos sadios e as imagens dos indivíduos com demência muito leve.

## 5 Conclusões

Neste trabalho, foram propostas duas abordagens em redes complexas, mais especificamente em grafos de quantis, para serem aplicadas ao estudo e à análise de dados de EEG e de imagens de RM de pacientes saudáveis e em diferentes estágios da DA. Foi possível concluir que os métodos propostos foram eficientes na distinção entre pacientes de diferentes grupos, indicando que tais métodos possuem potencial para serem aplicados em procedimentos de aprendizado de máquina para apoio ao diagnóstico clínico e condução dos casos da doença. Mais especificamente, foi mostrado que os sinais de EEG e que as imagens de RM possuem propriedades quantificáveis, que podem ser usadas no estudo e na detecção precoce da doença. Em comparação com outros métodos usados na literatura e usando dados artificiais, foi possível observar que a técnica de GQs ganhou destaque em diferentes cenários, principalmente quando um conjunto limitado de dados foi considerado.

Assim, é possível dizer que a metodologia empregada neste estudo possui potencial para ser aplicada em casos generalizados entre diferentes tipos de dados, além de possuir menor sensibilidade à escolha dos dados de treinamento, o que é uma limitação da maioria das técnicas de classificação empregadas no presente. Dessa forma, conclui-se que os métodos em estudo constituem ferramentas promissoras na análise de diversos tipos de dados, incluindo séries temporais e imagens, podendo ser empregado na identificação precoce da DA. Mais além, pode-se destacar que os métodos estudados neste trabalho podem ser usados na análise de diferentes tipos de séries temporais e imagens, não apenas aqueles relacionados à DA. Com modificações simples, é possível que tais métodos sejam estendidos para análise de imagens em cor RGB, por exemplo, para análise de imagens tridimensionais, como reconstruções volumétricas de RM, ou para a análise de mais de duas séries temporais simultaneamente.

# Referências

- AJAGBE, Sunday Adeola et al. Multi-classification of alzheimer disease on magnetic resonance images (mri) using deep convolutional neural network (dcnn) approaches. *International Journal of Advanced Computer Research*, Accent Social and Welfare Society, v. 11, n. 53, p. 51, 2021. [17](#)
- AL-KHUZAIE, Fanar EK; BAYAT, Oguz; DURU, Adil D. [retracted] diagnosis of alzheimer disease using 2d mri slices by convolutional neural network. *Applied Bionics and Biomechanics*, Wiley Online Library, v. 2021, n. 1, p. 6690539, 2021. [6](#)
- AL-QAZZAZ, Noor Kamal et al. Role of eeg as biomarker in the early detection and classification of dementia. *The Scientific World Journal*, Wiley Online Library, v. 2014, n. 1, p. 906038, 2014. [3](#)
- ALBERT, Réka; BARABÁSI, Albert-László. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, APS, v. 74, n. 1, p. 47, 2002. [8](#), [10](#)
- ALGHAMEDY, Fatemah H et al. Machine learning-based multimodel computing for medical imaging for classification and detection of alzheimer disease. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Wiley Online Library, v. 2022, n. 1, p. 9211477, 2022. [6](#)
- ALHAZMI, Hassan Ahmad; ALBRATTY, Mohammed. An update on the novel and approved drugs for alzheimer disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Elsevier, v. 30, n. 12, p. 1755–1764, 2022. [2](#)
- AREVALO-RODRIGUEZ, Ingrid et al. Mini-mental state examination (mmse) for the detection of alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (mci). *Cochrane database of systematic reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, n. 3, 2015. [3](#)
- BABILONI, Claudio et al. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*, Elsevier, v. 44, n. 1, p. 123–135, 2009. [27](#)
- BABILONI, Claudio et al. Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, Elsevier, v. 36, n. 2, p. 556–570, 2015. [27](#)
- BAIRAGI, Vinayak. Eeg signal analysis for early diagnosis of alzheimer disease using spectral and wavelet based features. *International Journal of Information Technology*, Springer, v. 10, n. 3, p. 403–412, 2018. [4](#)
- BALDOMINOS, Alejandro; SAEZ, Yago; ISASI, Pedro. A survey of handwritten character recognition with mnist and emnist. *Applied Sciences*, MDPI, v. 9, n. 15, p. 3169, 2019. [30](#)
- BARABÁSI, Albert-László. The science of networks. *Cambridge MA: Perseus*, 2012. [8](#)
- BATTINENI, Gopi; CHINTALAPUDI, Nalini; AMENTA, Francesco. Machine learning driven by magnetic resonance imaging for the classification of alzheimer disease progression: Systematic review and meta-analysis. *JMIR aging*, JMIR Publications Toronto, Canada, v. 7, p. e59370, 2024. [6](#)

- BEKRIS, Lynn M et al. The genetics of alzheimer's disease and parkinson's disease. *Neurochemical mechanisms in disease*, Springer, p. 695–755, 2011. 1
- BENCA, Ruth et al. Biological rhythms, higher brain function, and behavior: Gaps, opportunities, and challenges. *Brain research reviews*, Elsevier, v. 62, n. 1, p. 57–70, 2009. 4
- BIRKS, Jacqueline S; DEMENTIA, Cochrane; GROUP, Cognitive Improvement. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK, v. 2016, n. 3, 1996. 2
- BLENNOW, Kaj et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, Nature Publishing Group UK London, v. 6, n. 3, p. 131–144, 2010. 5
- BOCCALETTI, S. et al. Complex networks:: Structure and dynamics. *Physics Reports*, v. 424, 2006. x, 8, 9
- BRODKEY, Frank D. Medlineplus. Bethesda (MD): National library of medicine (US). Alzheimer disease. *A.D.A.M.*, Available from: <<https://medlineplus.gov/ency/imagepages/8681.htm>>, 2024. x, 2
- BUTTERFIELD, D Allan; SWOMLEY, Aaron M; SULTANA, Rukhsana. Amyloid  $\beta$ -peptide (1–42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: importance in disease pathogenesis and progression. *Antioxidants & Redox Signaling*, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, v. 19, n. 8, p. 823–835, 2013. 2
- CAMPANHARO, Andriana SLO; DOESCHER, Erwin; RAMOS, Fernando M. Application of quantile graphs to the automated analysis of EEG signals. *Neural Processing Letters*, Springer, v. 52, p. 5–20, 2020. 10, 11, 12, 13
- CAMPANHARO, Andriana SLO; RAMOS, Fernando M. Hurst exponent estimation of self-affine time series using quantile graphs. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 444, p. 43–48, 2016. 10, 12, 19, 20
- CAMPANHARO, Andriana SLO et al. Duality between time series and networks. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 6, n. 8, p. e23378, 2011. 12, 19
- CASSANI, Raymundo et al. Systematic review on resting-state eeg for alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Disease markers*, Wiley Online Library, v. 2018, n. 1, p. 5174815, 2018. 5
- CASTELLANI, Rudy J; ROLSTON, Raj K; SMITH, Mark A. Alzheimer disease. *Disease-a-month: DM*, NIH Public Access, v. 56, n. 9, p. 484, 2010. 1
- CERVANTES, Jair et al. A comprehensive survey on support vector machine classification: Applications, challenges and trends. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 408, p. 189–215, 2020. 27
- CHAPLEAU, Marianne et al. The role of amyloid pet in imaging neurodegenerative disorders: a review. *Journal of Nuclear Medicine*, Society of Nuclear Medicine, v. 63, n. Supplement 1, p. 13S–19S, 2022. 5
- CHAVAN, Arun S; KOLTE, Mahesh. EEG signal preprocessing using wavelet transform. *International Journal of Electronics Engineering*, v. 3, n. 1, p. 5–10, 2011. 16

- CHEN, Leiyu et al. Review of image classification algorithms based on convolutional neural networks. *Remote Sensing*, MDPI, v. 13, n. 22, p. 4712, 2021. 8
- CHÉTELAT, Gaël et al. Amyloid-pet and 18f-fdg-pet in the diagnostic investigation of alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 19, n. 11, p. 951–962, 2020. 5
- CHOLLET, Francois et al. Building autoencoders in keras. *The Keras Blog*, v. 14, 2016. 19
- CLARK, Christopher M et al. Variability in annual mini-mental state examination score in patients with probable alzheimer disease: a clinical perspective of data from the consortium to establish a registry for alzheimer's disease. *Archives of neurology*, American Medical Association, v. 56, n. 7, p. 857–862, 1999. 3
- COHEN, Michael X. A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis. *NeuroImage*, Elsevier, v. 199, p. 81–86, 2019. 16
- COSTA, L. F. et al. Characterization of complex networks: A survey of measurements. *Advances in Physics*, v. 56, 2007. 8, 9
- CUMMINGS, Jeffrey et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, Elsevier, v. 5, p. 272–293, 2019. 2
- CVETKOVIČ, D. Spectral recognition of graphs. *Yugoslav Journal of operations research*, v. 22, n. 2, 2016. 11
- DARGAN, Shaveta et al. A survey of deep learning and its applications: a new paradigm to machine learning. *Archives of Computational Methods in Engineering*, Springer, v. 27, p. 1071–1092, 2020. 7
- DENG, Li. The mnist database of handwritten digit images for machine learning research [best of the web]. *IEEE signal processing magazine*, IEEE, v. 29, n. 6, p. 141–142, 2012. 30
- DOMINGUEZ, Ligia J et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. *Nutrients*, MDPI, v. 13, n. 11, p. 4080, 2021. 2
- EROGLU, Yesim; YILDIRIM, Muhammed; CINAR, Ahmet. mrmr-based hybrid convolutional neural network model for classification of alzheimer's disease on brain magnetic resonance images. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, Wiley Online Library, v. 32, n. 2, p. 517–527, 2022. 17
- FAGIOLO, Giorgio. Clustering in complex directed networks. *Physical Review E*, APS, v. 76, n. 2, p. 026107, 2007. 11
- FATH-TABAR, GH; ASHRAFI, AR; GUTMAN, I. Note on estrada and l-estrada indices of graphs. *Bulletin (Académie serbe des sciences et des arts. Classe des sciences mathématiques et naturelles. Sciences mathématiques)*, JSTOR, p. 1–16, 2009. 11
- FELDMAN, HH; WOODWARD, M. The staging and assessment of moderate to severe alzheimer disease. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 65, n. 6\_suppl\_3, p. S10–S17, 2005. 1, 2, 4
- FENG, Jinwang et al. Identification of alzheimer's disease based on wavelet transformation energy feature of the structural mri image and nn classifier. *Artificial Intelligence in Medicine*, Elsevier, v. 108, p. 101940, 2020. 6

- FERRI, Raffaele et al. Stacked autoencoders as new models for an accurate Alzheimer's disease classification support using resting-state EEG and MRI measurements. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 132, n. 1, p. 232–245, 2021. 6
- FISCON, Giulia et al. Combining eeg signal processing with supervised methods for alzheimer's patients classification. *BMC medical informatics and decision making*, Springer, v. 18, p. 1–10, 2018. 5, 16, 28
- FORSBERG, Anton et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, Elsevier, v. 29, n. 10, p. 1456–1465, 2008. 6
- GAO, Zhong-Ke; SMALL, Michael; KURTHS, Juergen. Complex network analysis of time series. *Europhysics Letters*, IOP Publishing, v. 116, n. 5, p. 50001, 2017. 8, 10
- GARN, Heinrich et al. Quantitative EEG markers relate to Alzheimer's disease severity in the prospective dementia registry austria (prodem). *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 126, n. 3, p. 505–513, 2015. 27
- GIBERT, Daniel; MATEU, Carles; PLANES, Jordi. The rise of machine learning for detection and classification of malware: Research developments, trends and challenges. *Journal of Network and Computer Applications*, Elsevier, v. 153, p. 102526, 2020. 7
- GOLDMAN, Robin I et al. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*, NIH Public Access, v. 13, n. 18, p. 2487, 2002. 27
- GU, Jiuxiang et al. Recent advances in convolutional neural networks. *Pattern recognition*, Elsevier, v. 77, p. 354–377, 2018. 18
- GUHA, Martin. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. *Reference Reviews*, Emerald Group Publishing Limited, 2014. 16
- GUYON, Isabelle; ELISSEEFF, André. An introduction to variable and feature selection. *Journal of machine learning research*, v. 3, n. Mar, p. 1157–1182, 2003. 8
- HADIYOSO, Sugondo; WIJAYANTO, Inung; HUMAIRANI, Annisa. Entropy and fractal analysis of eeg signals for early detection of alzheimer's dementia. *Traitement du Signal*, v. 40, n. 4, 2023. 5
- HARRELL, Lindy E et al. The severe mini-mental state examination: a new neuropsychologic instrument for the bedside assessment of severely impaired patients with alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, LWW, v. 14, n. 3, p. 168–175, 2000. 3
- HIGASHI, Hiroshi; TANAKA, Toshihisa. Simultaneous design of fir filter banks and spatial patterns for eeg signal classification. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 60, n. 4, p. 1100–1110, 2012. 3
- HOBSON, John. The montreal cognitive assessment (moca). *Occupational Medicine*, Oxford University Press UK, v. 65, n. 9, p. 764–765, 2015. 5
- HORVATH, Andras et al. Eeg and erp biomarkers of alzheimer's disease: a critical review. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, v. 23, p. 183–220, 2018. 3
- HOU, Yujun et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, Nature Publishing Group UK London, v. 15, n. 10, p. 565–581, 2019. 1

- HUANG, Li-Kai; CHAO, Shu-Ping; HU, Chaur-Jong. Clinical trials of new drugs for alzheimer disease. *Journal of biomedical science*, Springer, v. 27, p. 1–13, 2020. 2
- HUMEAU-HEURTIER, Anne. Texture feature extraction methods: A survey. *IEEE access*, IEEE, v. 7, p. 8975–9000, 2019. 8
- ISLAM, Md Torequl. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*, Taylor & Francis, v. 39, n. 1, p. 73–82, 2017. 2
- JANKOVSKA, Nikol; OLEJAR, Tomas; MATEJ, Radoslav. Extracellular amyloid deposits in alzheimer's and creutzfeldt–jakob disease: Similar behavior of different proteins? *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI, v. 22, n. 1, p. 7, 2020. 1
- JHA, Debesh; KWON, Goo-Rak. Alzheimer disease detection in mri using curvelet transform with knn. *Journal of Korean Institute of Information Technology*, v. 14, n. 8, p. 121–129, 2016. 6
- JIAO, Zeren et al. Machine learning and deep learning in chemical health and safety: a systematic review of techniques and applications. *ACS Chemical Health & Safety*, ACS Publications, v. 27, n. 6, p. 316–334, 2020. 7
- JR, Clifford R J. et al. Nia-aa research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, Elsevier, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018. 6
- JRABA, Safa et al. Alzheimer disease classification using deep cnn methods based on transfer learning and data augmentation. *International Journal of Computer Information Systems and Industrial Management Applications*, v. 16, n. 3, p. 17–17, 2024. 17
- KADAM, Shivam S; ADAMUTHE, Amol C; PATIL, Ashwini B. Cnn model for image classification on mnist and fashion-mnist dataset. *Journal of scientific research*, v. 64, n. 2, p. 374–384, 2020. 31
- KATTI, Girish; ARA, Syeda Arshiya; SHIREEN, Ayesha. Magnetic resonance imaging (mri)–a review. *International journal of dental clinics*, Celesta Software Private Limited, v. 3, n. 1, p. 65–70, 2011. 5
- KHASANAH, Imroatul et al. Enhancing alzheimer's disease diagnosis with k-nn: A study on pre-processed mri data. *International Journal of Artificial Intelligence in Medical Issues*, v. 2, n. 1, p. 49–60, 2024. 17
- KULKARNI, Nilesh. Use of complexity based features in diagnosis of mild alzheimer disease using eeg signals. *International Journal of Information Technology*, Springer, v. 10, n. 1, p. 59–64, 2018. 4
- LECUN, Yann; BENGIO, Yoshua; HINTON, Geoffrey. Deep learning. *nature*, Nature Publishing Group UK London, v. 521, n. 7553, p. 436–444, 2015. 7, 8
- LERCH, Jason P et al. Studying neuroanatomy using mri. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group US New York, v. 20, n. 3, p. 314–326, 2017. 6
- LI, Zewen et al. A survey of convolutional neural networks: analysis, applications, and prospects. *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, IEEE, v. 33, n. 12, p. 6999–7019, 2021. 19

- LIZIO, Roberta et al. Electroencephalographic rhythms in alzheimer s disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, Wiley Online Library, v. 2011, n. 1, p. 927573, 2011. 4
- LONG, Justin M; HOLTZMAN, David M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, Elsevier, v. 179, n. 2, p. 312–339, 2019. 2
- MACDONALD, M Ethan; PIKE, G Bruce. Mri of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine*, Wiley Online Library, v. 34, n. 9, p. e4564, 2021. 6
- MADABHUSHI, Anant; LEE, George. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Medical image analysis*, Elsevier, v. 33, p. 170–175, 2016. 8
- MAESTÚ, Fernando; FERNÁNDEZ, Alberto. Role of magnetoencephalography in the early stages of alzheimer disease. *Neuroimaging Clinics*, Elsevier, v. 30, n. 2, p. 217–227, 2020. 5
- MAHADEVKAR, Supriya V et al. A review on machine learning styles in computer vision—techniques and future directions. *Ieee Access*, IEEE, v. 10, p. 107293–107329, 2022. 7
- MAHMUD, Mufti et al. Deep learning in mining biological data. *Cognitive computation*, Springer, v. 13, p. 1–33, 2021. 7
- MAXWELL, Aaron E; WARNER, Timothy A; FANG, Fang. Implementation of machine-learning classification in remote sensing: An applied review. *International journal of remote sensing*, Taylor & Francis, v. 39, n. 9, p. 2784–2817, 2018. 7
- MAYEUX, Richard; STERN, Yaakov. Epidemiology of alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, v. 2, n. 8, p. a006239, 2012. 1
- MORETTI, Davide V et al. Anatomical substrate and scalp EEG markers are correlated in subjects with cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, Frontiers Research Foundation, v. 1, p. 152, 2011. 27
- MU, Norman; GILMER, Justin. Mnist-c: A robustness benchmark for computer vision. *arXiv preprint arXiv:1906.02337*, 2019. 30
- NEWMAN, Mark EJ. The structure and function of networks. *Computer Physics Communications*, Elsevier, v. 147, n. 1-2, p. 40–45, 2002. 8, 10
- NG, Kam KH et al. A systematic literature review on intelligent automation: Aligning concepts from theory, practice, and future perspectives. *Advanced Engineering Informatics*, Elsevier, v. 47, p. 101246, 2021. 7
- NIE, Chun-Xiao. Topological energy of networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing, v. 33, n. 4, 2023. 11
- NOCENTINI, Olivia et al. Image classification using multiple convolutional neural networks on the fashion-mnist dataset. *Sensors*, MDPI, v. 22, n. 23, p. 9544, 2022. 31
- ORTIZ-TUDELA, Elisabet et al. The characterization of biological rhythms in mild cognitive impairment. *BioMed research international*, Wiley Online Library, v. 2014, n. 1, p. 524971, 2014. 4
- OUCHANI, Mahshad et al. A review of methods of diagnosis and complexity analysis of alzheimer's disease using eeg signals. *BioMed Research International*, Wiley Online Library, v. 2021, n. 1, p. 5425569, 2021. 5

- PARK, Trevor; CASELLA, George. The bayesian LASSO. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 103, n. 482, p. 681–686, 2008. 27
- PATIL, Vijeeta; MADGI, Manohar; KIRAN, Ajmeera. Early prediction of alzheimer's disease using convolutional neural network: a review. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, Springer, v. 58, n. 1, p. 130, 2022. 7
- PEMBERTON, Hugh G et al. Quantification of amyloid pet for future clinical use: a state-of-the-art review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, Springer, v. 49, n. 10, p. 3508–3528, 2022. 5
- PINAMONTI, Marco. *Kaggle: Alzheimer MRI dataset*. 2022. <<https://www.kaggle.com/datasets/marcopinamonti/alzheimer-mri-4-classes-dataset>>. 17
- PINEDA, Aruane M et al. Analysis of quantile graphs in EGC data from elderly and young individuals using machine learning and deep learning. *Journal of Complex Networks*, Oxford University Press, v. 11, n. 5, p. cnad030, 2023. 10, 13
- PINEDA, Aruane M et al. Quantile graphs for eeg-based diagnosis of alzheimer's disease. *Plos one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 15, n. 6, p. e0231169, 2020. x, 5, 10, 11, 12, 13
- PIRRONE, Daniele et al. EEG signal processing and supervised machine learning to early diagnose Alzheimer's disease. *Applied Sciences*, MDPI, v. 12, n. 11, p. 5413, 2022. 1, 28
- PRADIER, Christian et al. The mini mental state examination at the time of alzheimer's disease and related disorders diagnosis, according to age, education, gender and place of residence: a cross-sectional study among the french national alzheimer database. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 9, n. 8, p. e103630, 2014. 3
- PROMTEANGTRONG, Chetsadaporn et al. Multimodality imaging approach in alzheimer disease. part i: structural mri, functional mri, diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging. *Dementia & neuropsychologia*, SciELO Brasil, v. 9, p. 318–329, 2015. x, 6
- PUGLIESE, Raffaele; REGONDI, Stefano; MARINI, Riccardo. Machine learning-based approach: Global trends, research directions, and regulatory standpoints. *Data Science and Management*, Elsevier, v. 4, p. 19–29, 2021. 7
- PURI, Digambar V et al. Automatic detection of alzheimer's disease from eeg signals using low-complexity orthogonal wavelet filter banks. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 81, p. 104439, 2023. x, 4
- QI, Yi; YI, Yuhao; ZHANG, Zhongzhi. Topological and spectral properties of small-world hierarchical graphs. *The Computer Journal*, Oxford University Press, v. 62, n. 5, p. 769–784, 2019. 11
- RANA, Meghavi; BHUSHAN, Megha. Machine learning and deep learning approach for medical image analysis: diagnosis to detection. *Multimedia Tools and Applications*, Springer, v. 82, n. 17, p. 26731–26769, 2023. 7
- RANGEL, Gabriela et al. A survey on convolutional neural networks and their performance limitations in image recognition tasks. *Journal of sensors*, Wiley Online Library, v. 2024, n. 1, p. 2797320, 2024. 7

- RAWAT, Waseem; WANG, Zenghui. Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. *Neural computation*, MIT Press, v. 29, n. 9, p. 2352–2449, 2017. 18
- RAYATHALA, Jessy; KUMAR, Kiran; VENKATESH, P. Review on alzheimer’s disease: Past, present and future. *Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science (JIAPS)*, p. 28–31, 2022. 1, 2
- REGE, Shraddha D. et al. Can diet and physical activity limit alzheimer’s disease risk? *Current Alzheimer Research*, Bentham Science Publishers, v. 14, n. 1, p. 76–93, 2017. 2
- RODRIGUES, Francisco Aparecido. *Caracterizacao, classificac ao e analise de redes complexas*. Tese (Doutorado) — INSTITUTO DE Fisica DE Sao CARLOS, 2007. x, 10
- RODRIGUEZ-BERMUDEZ, German; GARCIA-LAENCINA, Pedro J. Analysis of eeg signals using nonlinear dynamics and chaos: a review. *Applied mathematics & information sciences*, Natural Sciences Publishing Corp, v. 9, n. 5, p. 2309, 2015. 5
- ROH, Jee Hoon et al. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 122, n. 11, p. 2169–2176, 2011. 27
- RUSAK, Evgenia et al. Increasing the robustness of dnns against im-age corruptions by playing the game of noise. 2020. 30
- RUSAK, Evgenia et al. A simple way to make neural networks robust against diverse image corruptions. In: SPRINGER. *Computer Vision–ECCV 2020: 16th European Conference, Glasgow, UK, August 23–28, 2020, Proceedings, Part III 16*. [S.l.], 2020. p. 53–69. 30
- SAHOO, Sushil Kumar; GOSWAMI, Shankha Shubhra. A comprehensive review of multiple criteria decision-making (MCDM) methods: advancements, applications, and future directions. *Decision Making Advances*, v. 1, n. 1, p. 25–48, 2023. 7
- SARKER, Iqbal H. Data science and analytics: an overview from data-driven smart computing, decision-making and applications perspective. *SN Computer Science*, Springer, v. 2, n. 5, p. 377, 2021. 7
- SARKER, Iqbal H. Machine learning: Algorithms, real-world applications and research directions. *SN computer science*, Springer, v. 2, n. 3, p. 160, 2021. 7
- SHELTONS, Philip et al. Alzheimer’s disease. *The Lancet*, Elsevier, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. 1
- ŞEKER, Mesut et al. Complexity of eeg dynamics for early diagnosis of alzheimer’s disease using permutation entropy neuromarker. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier, v. 206, p. 106116, 2021. 5
- SENG, L Ming et al. Mnist handwritten digit recognition with different cnn architectures. *J. Appl. Technol. Innov*, v. 5, n. 1, p. 7–10, 2021. 30
- SEPPÄLÄ, TT et al. Csf biomarkers for alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*, AAN Enterprises, v. 78, n. 20, p. 1568–1575, 2012. 3
- SHANG, Yilun. Laplacian estrada and normalized laplacian estrada indices of evolving graphs. *PLoS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 10, n. 3, p. e0123426, 2015. 11

- SHARMA, Shagun et al. A deep learning based convolutional neural network model with vgg16 feature extractor for the detection of alzheimer disease using mri scans. *Measurement: Sensors*, Elsevier, v. 24, p. 100506, 2022. 17
- SMAILOVIC, Una et al. Eeg time signature in alzheimer s disease: functional brain networks falling apart. *NeuroImage: Clinical*, Elsevier, v. 24, p. 102046, 2019. 4
- SMITH, Robert C; MCCARTHY, Shirley. Physics of magnetic resonance. *The Journal of Reproductive Medicine*, v. 37, n. 1, p. 19–26, 1992. 5
- SORG, Christian et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 104, n. 47, p. 18760–18765, 2007. 6
- STROGATZ, Steven H. Exploring complex networks. *nature*, Nature Publishing Group UK London, v. 410, n. 6825, p. 268–276, 2001. 8
- TANG, Jin et al. Graph structure analysis based on complex network. *Digital Signal Processing*, Elsevier, v. 22, n. 5, p. 713–725, 2012. 8
- TERRANOVA, Carmen et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer’s disease. *Brain Stimulation*, Elsevier, v. 6, n. 1, p. 62–66, 2013. 1
- THARWAT, Alaa. Parameter investigation of support vector machine classifier with kernel functions. *Knowledge and Information Systems*, Springer, v. 61, p. 1269–1302, 2019. 27
- THATCHER, Robert W. Maturation of the human frontal lobes: Physiological evidence for staging. *Developmental Neuropsychology*, Taylor & Francis, v. 7, n. 3, p. 397–419, 1991. 16
- VENTOLA, C Lee. Mobile devices and apps for health care professionals: uses and benefits. *Pharmacy and Therapeutics*, MediMedia, USA, v. 39, n. 5, p. 356, 2014. 7
- VICCHIETTI, Mário L et al. Computational methods of EEG signals analysis for Alzheimer’s disease classification. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 13, n. 1, p. 8184, 2023. 10, 13
- VICCHIETTI, Mário Lucas. *OSF Codes*. 2025. <<https://osf.io/4q5au/files/osfstorage>>. 19
- WATTS, Duncan J; STROGATZ, Steven H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, Nature Publishing Group, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998. 10
- WEI, Yujia et al. Comprehensive segmentation of gray matter structures on t1-weighted brain mri: A comparative study of convolutional neural network, convolutional neural network hybrid-transformer or-mamba architectures. *American Journal of Neuroradiology*, American Journal of Neuroradiology, 2025. 17
- WU, Ming; ZHANG, Zhen. Handwritten digit classification using the mnist data set. *Course project CSE802: pattern classification & analysis*, v. 336, 2010. 30
- YA, Miao et al. Is the electroencephalogram power spectrum valuable for diagnosis of the elderly with cognitive impairment? *International Journal of Gerontology*, Elsevier, v. 9, n. 4, p. 196–200, 2015. 27
- YAMASHITA, Rikiya et al. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into imaging*, Springer, v. 9, p. 611–629, 2018. 7

- YATES, Darran. Frontal cortex biopsy samples can predict alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, Nature Publishing Group UK London, v. 7, n. 1, p. 5–5, 2011. 3
- YEDAVALLI, Rishi; BAIR, Anna. Deep learning-based classification of alzheimer’s stages: A multiclass approach using mri data. *Journal of High School Science*, v. 8, n. 4, p. 86–102, 2024. 17
- ZHANG, Jianhua et al. Emotion recognition using multi-modal data and machine learning techniques: A tutorial and review. *Information Fusion*, Elsevier, v. 59, p. 103–126, 2020. 7
- ZHANG, Jie; SMALL, Michael. Complex network from pseudoperiodic time series: Topology versus dynamics. *Physical review letters*, APS, v. 96, n. 23, p. 238701, 2006. 10
- ZHOU, Lina et al. Machine learning on big data: Opportunities and challenges. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 237, p. 350–361, 2017. 8
- ZHOU, Yongxia et al. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer’s & Dementia*, Elsevier, v. 4, n. 4, p. 265–270, 2008. 6
- ZOU, Changliang; QIU, Peihua. Multivariate statistical process control using LASSO. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 104, n. 488, p. 1586–1596, 2009. 27
- ZOU, Yong et al. Complex network approaches to nonlinear time series analysis. *Physics Reports*, Elsevier, v. 787, p. 1–97, 2019. 10