

UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
INSTITUTO DE COMPUTAÇÃO

Ciências de Dados para Saúde - MO826

Caracterização de lúpus eritematoso sistêmico como lesão isquêmica
(acidente vascular cerebral) ou desmielinizante (esclerose múltipla)
através de máquina de vetores de suporte

Bruna Almeida Osti - 231024

Fabio Fogliarini Brolesi - 023718

Ingrid Alves de Paiva Barbosa - 182849

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Objetivo	1
3	Metodologia	1
3.1	Pré-processamento	2
3.1.1	Normalização	2
3.1.2	Região de Interesse (ROI)	3
3.2	Extração de características	3
3.3	Treino e validação	4
3.4	Teste	4
3.5	Análise	4
3.5.1	Explicabilidade	4
3.5.2	Solidez	5
3.5.3	Excentricidade	5
4	Resultados e Discussões	6
4.1	Pré-processamento, treino e validação	6
4.2	Teste	7
4.3	Explicabilidade	8
4.4	Solidez	9
4.5	Excentricidade	10
5	Limitações	11
6	Conclusão	12
	Referências	13

1 Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES, ou do inglês *systemic lupus erythematosus* - SLE) é uma doença inflamatória crônica e de causa ainda desconhecida. São reconhecidos dois tipos principais de lúpus, sendo (i) o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele, e (ii) o sistêmico, em que um ou mais órgãos internos são acometidos [1].

Sua natureza é auto-imune, devido à presença de diversos auto-anticorpos. O SLE evolui com manifestações clínicas polimórficas, sendo mais exacerbadas em alguns períodos, e menos em outros, chamado de período de remissão. Sua etiologia ainda não foi totalmente esclarecida, mas já foi identificado que o desenvolvimento da doença está ligado a predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos [2].

Devido às incertezas relacionadas com essa doença, há várias hipóteses levantadas e sendo estudadas para identificar etiologias mais prováveis das lesões presentes em pacientes de SLE.

Um dos órgãos afetados pelo SLE é o cérebro. É muito comum entre os estudos médicos se falar em lesões na substância branca cerebral (do inglês *White Matter Lesions* - WMLs), já que elas podem causar deficit funcional significativo. A etiologia de uma WML pode ser isquêmica ou desmielinizante [3].

Sabe-se que as lesões isquêmicas podem acontecer, por exemplo, em pacientes que sofreram um Acidente Vascular Cerebral (AVC) [4] [5]. Já dentre as doenças desmielinizantes, a principal e mais conhecida é a Esclerose Múltipla (EM) [6].

A etiologia da lesão é importante para um tratamento adequado e um método que seja capaz de distinguir lesões isquêmicas de desmielinizantes pode ser usado para caracterizar lesões com etiologia desconhecida, como é o caso do SLE.

Até o momento não existem estudos publicados que analisaram WMLs de diferentes etiologias [3]. Diante disso, as perguntas a serem respondidas neste estudo seguem abaixo:

RQ1: Qual é a etiologia mais provável das lesões presentes em pacientes de SLE (isquêmica ou desmielinizante)?

RQ2: Quais características da lesão mais influenciaram na sua classificação?

2 Objetivo

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é criar um classificador baseado em *machine learning* que seja capaz de identificar, a partir de imagens médicas, qual a etiologia mais provável das WMLs (isquêmicas ou desmielinizantes) presentes em pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLE).

Além disso, pretende-se identificar quais características da lesão mais influenciam na classificação da lesão como isquêmica ou desmielinizante, para a partir disso, aproximar-se de uma etiologia para o SLE.

3 Metodologia

Para responder as questões de pesquisa levantadas e atingir o objetivo deste trabalho, é necessário um método capaz de classificar lesões a partir de imagens médicas. A inteligência humana não é capaz de identificar as características necessárias para a classificação, por isso, recorre-se à inteligências artificiais.

Entre as abordagens existentes, optou-se pelo uso de técnicas de aprendizado de máquina (do inglês *machine learning*). Apesar de não ter precisão tão alta quanto técnicas de *deep learning*, o *machine learning* possui explicabilidade, fator importante para responder a RQ2 [7].

Entre as técnicas de *machine learning* existentes, escolheu-se o *Support-vector machine* (SVM). O SVM é um modelo de aprendizado supervisionado, que pode ser usado para análises de regressão e de classificação, como é o caso deste estudo. Além disso, o SVM é um dos métodos de previsão mais robustos, atuando como um classificador linear binário não probabilístico. Ele mapeia exemplos de treinamento para pontos no espaço para maximizar a largura da lacuna entre as duas categorias existentes. Novos exemplos são então mapeados nesse mesmo espaço e previstos para pertencer a uma categoria com base em qual lado da lacuna eles se enquadram [8].

O aprendizado do modelo será feito com base em imagens de lesões isquêmicas ou desmielinizantes. Para lesões isquêmicas serão consideradas imagens de pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) e para lesões desmielinizantes serão consideradas imagens de pacientes com Esclerose Múltipla (EM).

O classificador, sabendo identificar apenas AVC ou EM, irá dizer a qual categoria cada imagem de SLE pertence. Com base neste resultado, será possível dizer se existe alguma etiologia mais provável para as lesões de SLE.

O processo de classificação é dividido em etapas, conforme apresentado nas sessões a seguir.

3.1 Pré-processamento

Antes de entrar com as imagens no classificador, elas são pré-processadas para ressaltar características importantes, e eliminar algum provável viés ou ruído que pode ter sido incluído pelo processo de captura.

Entre as formas de pré-processamento possíveis, considerou-se a normalização e o recorte da região de interesse.

3.1.1 Normalização

No processo de captura é comum que algumas imagens fiquem mais claras, outras mais escuras, e que suas intensidades variem em escalas diferentes. Por isso, a normalização é aplicada, com a intenção de fazer todas as imagens terem intensidades que variam dentro de uma mesma escala. Foram estudadas diversas formas de normalização, foi escolhida uma técnica apresentada no trabalho [9]. Escolhemos usá-la porque nos estudos, este método apresentou um resultado muito bom nos classificadores. Essa normalização se baseia no seguinte passo a passo [10]:

- Retira-se a média de todas as imagens a serem usadas no treino.
- Encontra-se a maior média de todas computadas anteriormente.
- Calcula-se a razão entre a maior média e a média da imagem a ser normalizada.
- Multiplica-se toda a imagem por essa razão.

Com esse método, a imagem terá a intensidade de todos os seus *pixels* alterados, podendo variar em mais de 255, e isso deve ser levado em consideração. Entretanto, ela faz com que todas as imagens tenham o mesmo valor médio, eliminando algum provável viés incluído no processo de captura.

Não é possível afirmar com certeza se o classificador terá melhores resultados para imagem com normalização ou sem. Por isso, ambas as possibilidades serão testadas e terão seus resultados comparados para que seja feita a melhor decisão.

3.1.2 Região de Interesse (ROI)

No caso de imagens com WMLs, a região que realmente interessa é onde está a lesão, e há uma grande fundo em preto. Isso pode atrapalhar nos valores dos parâmetros da imagem, e pode ser interessante recortar apenas a região de interesse. Há algumas formas de fazer esse recorte, e a que escolhida aqui é a partir das máscaras com dilatação.

Na aplicação das máscaras, apenas a região da lesão fica com as cores originais e o restante se torna um fundo preto. Depois, pode-se recortar uma caixa (*bounding-box*) para eliminar um pouco do fundo. Além disso, é interessante dilatar a máscara, para que possa ser observado uma pequena da parte saudável do cérebro, para fins de comparação com a parte lesionada.

Da mesma forma que na normalização, não é possível afirmar com certeza se o classificador terá melhores resultados para imagem com ROI (com dilatação ou não) ou o uso da imagem inteira. Por essa razão, ambas as possibilidades serão testadas e terão seus resultados comparados para que seja feita a melhor decisão.

3.2 Extração de características

Depois de pré-processar as imagens, já é possível extrair as suas características, que serão analisadas pelo classificador SVM.

Os dados a serem extraídos são os seguintes:

- Dados da imagem:
 - média das intensidades dos *pixels* da imagem
 - mediana das intensidades dos *pixels* da imagem
 - variância das intensidades dos *pixels* da imagem
 - desvio padrão das intensidades dos *pixels* da imagem
- Dados do histograma (frequência das intensidades dos *pixels* da imagem):
 - curtose do histograma da imagem
 - assimetria (*skewness*) do histograma da imagem
- dados de matriz de co-ocorrência:
 - dissimilaridade
 - contraste
 - energia
 - correlação

- homogeneidade
- segundo momento angular
- matriz de comprimento de corrida:
 - corrida longa
 - corrida curta
 - uniformidade de níveis de cinza
 - uniformidade de tamanho de corrida
 - porcentagem de corrida
- Resultados imagem e de histograma da imagem a partir de padrões binários locais a partir das imagens com máscaras aplicadas e o recorte para a região de interesse feito

3.3 Treino e validação

O treino será feito com 80% das imagens (escolhidas aleatoriamente) e as 20% restantes serão usadas como validação. É importante ressaltar que os pacientes que tiveram suas imagens usadas no treino não serão considerados novamente para validação.

3.4 Teste

Após a análise dos resultados do treino e validação, será possível dizer qual é a melhor forma de pré-processar a imagens, e também quais são as características relevantes na classificação.

Com base nestas decisões, as imagens de SLE serão adicionadas ao classificador, que irá dizer se elas se referem à AVC ou EM.

3.5 Análise

Após a realização dos testes, a etapa mais importante deste trabalho será feito. Com base no resultado, saberemos se há alguma provável etiologia para SLEs.

Além disso, iremos observar as imagens classificadas em cada tipo para buscar alguma explicabilidade, ou seja, dizer quais características influenciaram mais na classificação de cada tipo. Também serão feitos testes de solidez e excentricidade para verificar se estas características estão relacionadas ao resultado identificado.

Os métodos escolhido para explicabilidade, solidez e excentricidade serão explicados abaixo.

3.5.1 Explicabilidade

Compreender as razões por trás das previsões é algo muito importante para avaliar a confiança do modelo. Apesar de o classificador ser o núcleo da solução, o especialista da área da saúde continua sendo a peça fundamental para agir com base em uma previsão. É preciso ter essa compreensão do modelo para fornecer dados ao especialista, permitindo que ele avalie, com base nos conceitos da área se aquela previsão é ou não confiável [11].

Entre as formas de buscar essa explicabilidade, há uma técnica chamada LIME, que explica as previsões de qualquer classificador de maneira interpretável e fiel, aprendendo um modelo interpretável localmente em torno da previsão. Esta técnica é flexível também para classificação de imagem [11].

Com o uso do LIME, espera-se ser possível explicar quais características mais influenciaram na decisão do classificador pela lesão isquêmica ou desmielinizante.

3.5.2 Solidez

Para o presente trabalho, foi feita a análise das máscaras das lesões considerando a solidez, calculada como:

$$solidez = \frac{\text{área do objeto imagem}}{\text{fecho convexo do objeto}} \quad (1)$$

Ela indica o quanto o fecho convexo é utilizado para compor o objeto. Quanto maior a solidez, maior área dentro do fecho ele ocupa.

Para a análise, foi avaliada cada um dos objetos da imagem, ou seja, se a máscara possuísse mais de uma marcação de lesão, cada uma delas foi avaliada individualmente no aspecto de solidez.

3.5.3 Excentricidade

Para a definição de excentricidade nos apoiamos na figura 1 conforme [12] (adaptado) foi obtida a equação 2:

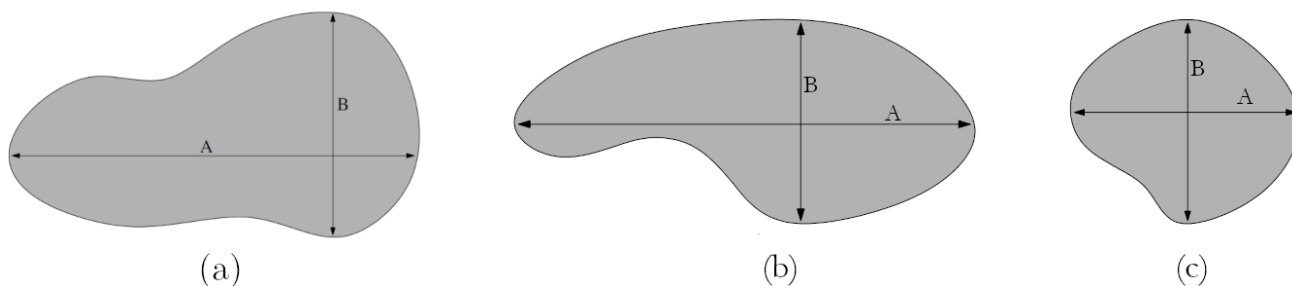


Figura 1. Objetos e suas respectivas dimensões para cálculo de excentricidade [12] (adaptado) - (a) ilustração de eixos maior e menor de um objeto; (b) objeto com excentricidade alta; (c) objeto com excentricidade baixa.

$$excentricidade = \frac{A}{B} \quad (2)$$

Para o cálculo, foi utilizada a abordagem de [12].

Conforme [13], o eixo maior são os pontos do maior segmento de reta que pode ser definido dentro do objeto. Eles são computados a partir da avaliação de todos os pixels de borda e encontrando o par com a maior distância, como $P_1 = x_1, y_1$ e $P_2 = x_2, y_2$.

Então a dimensão do eixo maior do objeto foi dada por:

$$\text{tamanho do eixo maior} = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \quad (3)$$

Para a análise, avaliou-se cada um dos objetos da imagem, ou seja, caso a máscara possuísse mais de uma marcação de lesão, cada uma delas foi avaliada individualmente no aspecto de excentricidade.

4 Resultados e Discussões

Seguem abaixo os resultados obtidos, juntamente com as discussões.

4.1 Pré-processamento, treino e validação

A equipe teve acesso às imagens de pacientes com lesões de AVC e EM, sendo que apenas às que possuíam máscaras tinham alguma lesão visível. No total 511 imagens de AVC com máscara, de 50 pacientes distintos e 628 imagens de EM com máscara, de 51 pacientes distintos, usadas no treino e validação.

Para identificar o melhor pré-processamento, foram treinados 4 classificadores diferentes: (i) com normalização e com a combinação de ROI e dilatação (`c_norm_roi`), (ii) apenas com a combinação de ROI e dilatação (`c_roi`), (iii) apenas com normalização (`c_norm`), (iv) sem pré-processamento (`c_x`).

Após o treino e validação, obteve-se as seguintes métricas para cada classificador (Tab. 1):

Tabela 1. Métricas dos classificadores.

Classificador	Acurácia	Precisão	<i>Recall</i>	f1	Matriz de Confusão
<code>c_norm_roi</code>	0.64486	0.51049	0.92405	0.65766	[65, 70], [6, 73]
<code>c_roi</code>	0.94860	0.89535	0.97468	0.93333	[126, 9], [2, 77]
<code>c_norm</code>	0.84579	0.73958	0.89873	0.81143	[110, 25], [8, 71]
<code>c_x</code>	0.98131	1.0	0.94937	0.97403	[135, 0], [4, 75]

Conforme os resultados apresentados na Tab. 1, é possível perceber que os classificadores `c_norm_roi` e `c_norm` tiveram resultados ruins, por isso foram desconsiderados. O classificador `c_roi` teve um resultado muito bom, porém o classificador sem pré-processamento (`c_x`) teve um valor 0 na matriz de confusão. Isso significa que o classificador acertou todas as classificações do conjunto de validação, resultando em uma precisão de 100%.

Essa situação normalmente é vista como um provável *overfitting*, que faria o classificador ter um péssimo resultado no teste. Porém, quando a divisão de treino e validação é de 80%/20% ou superior, a chance de *overfitting* reduz bastante. Além disso, a acurácia foi maior para o `c_x`, e o f1 foi tão bom quanto o `c_roi`. Por isso, o risco de *overfitting* passa a ser baixo, e optou-se por seguir com esse classificador, que não usa nenhuma normalização ou recorte de ROI.

Como não havia nenhum pré-processamento, foi necessário adicionar minimamente um ajuste de escala, com a técnica *StandardScale*. Esta técnica faz com que as intensidades das imagens variem sempre entre -1 e 1, sendo que -1 equivale ao preto, e 1 equivale ao branco. Todos os outros valores dentro dessa faixa são tons de cinza.

Verificou-se que o *k-fold* de 5 seria melhor para o treino/validação, a fim de montar um algoritmo mais robusto antes de executar a validação nos 20% propriamente ditos. Reforça-se aqui que os pacientes usados no treino não foram usados na validação.

4.2 Teste

Foram disponibilizadas 697 imagens de SLE com máscara, de 78 pacientes distintos. Tendo sido o classificador escolhido treinado e validado, partiu-se para o teste.

Cada uma das imagens de teste também tiveram suas escalas ajustadas pelo *StandardScale*, da mesma forma que na validação.

Entre as 697 imagens testadas, 463 foram classificadas como AVC (66,43%) e 234 foram classificadas como EM (33,57%).

Como as imagens apenas apresentam duas dimensões, para que seja possível ver o cérebro em profundidade, são feitos vários cortes. Teoricamente, para um mesmo paciente, todos os cortes deveriam ter as lesões classificadas como um mesmo tipo. Porém, na prática, não foi isso que aconteceu. Houveram 35 pacientes que tiveram seus recortes classificados de forma diferente. Por isso, a tabela 2 apresenta o paciente, o tipo de classificação e o percentual de cada tipo. Quando o percentual é de 100%, significa que todos os cortes daquele paciente tiveram a mesma classificação. Quando o percentual é menor que 100% significa que houve uma parte dos cortes daquele paciente classificado como AVC e outra parte como EM.

Paciente	Tipo	Percentual
600	AVC	1.0
601	EM	1.0
602	EM	1.0
603	AVC	0.4444444444444444
603	EM	0.5555555555555556
604	AVC	1.0
605	AVC	0.3333333333333333
605	EM	0.6666666666666666
606	EM	1.0
...
676	AVC	1.0
677	AVC	1.0
678	AVC	1.0

Tabela 2. Resultado do modelo aplicado aos pacientes com lúpus

Isso é considerado um erro do classificador, por isso, o tipo que apresentou maior percentual será o tipo classificado para aquele paciente. Feito isso, temos então o resultado da tabela 3.

	AVC	EM	Total
Frequência	53	26	78
Porcentagem	68%	32%	100%

Tabela 3. Frequência e porcentagem dos resultados do modelo aplicados ao conjunto de dados de SLE disponibilizado

A figura 2 apresenta as lesões analisadas:

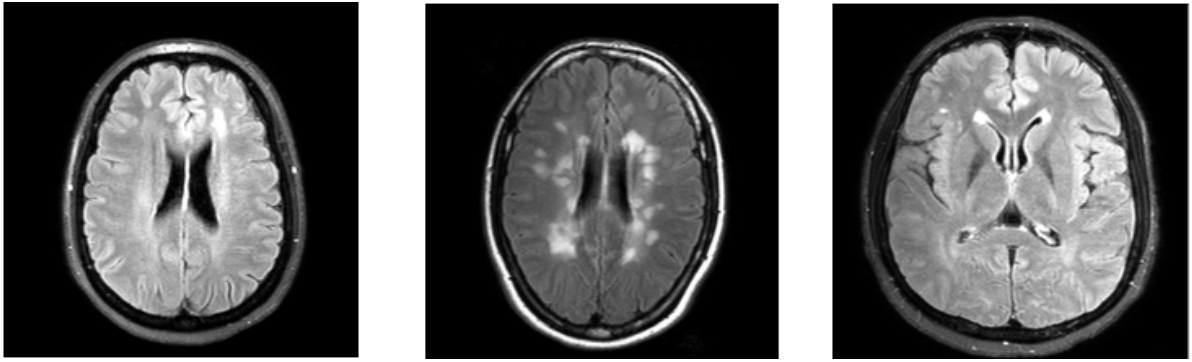


Figura 2. Imagens típicas das lesões analisadas. À esquerda, cérebro com AVC, ao centro, cérebro com EM e à direita cérebro com SLE

4.3 Explicabilidade

Conforme já explicado, utilizou-se o LIME como ferramenta de apoio para buscar alguma explicabilidade ao resultado do classificador.

Na tabela 4, a primeira coluna representa as características, e as outras colunas seus valores. Foi escolhido aleatoriamente um paciente de AVC e outro de EM, e em ambos, as características que mais influenciaram na decisão foram a variância e o desvio padrão.

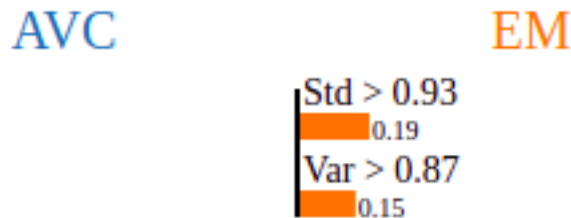


Figura 3. Gráfico de explicabilidade para um paciente com AVC.

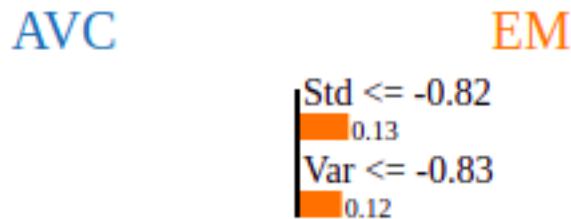


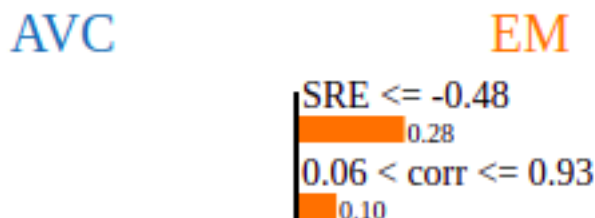
Figura 4. Gráfico de explicabilidade para um paciente com EM.

Já para a tabela 5, a primeira coluna representa as características, e as outras colunas seus valores. Foi escolhido aleatoriamente um paciente de AVC e outro de EM, as características que mais influenciaram na decisão foram o conjunto SRE e correlação para o paciente 600, e conjunto correlação e desvio

Tabela 4. Explicabilidade para o Treino

Características	Paciente AVC	Paciente EM
SRE	0.13	-0.02
LRE	-0.80	1.10
GLU	-0.70	1.08
RLU	1.59	-0.74
RPC	1.56	-1.00
Mean	1.33	-1.23
Median	1.81	-0.55
Kurtosis	1.02	1.02
Skewness	1.02	1.02
Var	1.41	-1.24
Std	1.33	-1.32
diss	1.02	-1.18
cont	0.77	-1.25
eng	-1.01	1.20
corr	0.89	-0.62
ASM	-0.99	1.21
homo	-1.05	1.13
lbp81Mean	-1.07	1.10
lbp81Median	0.00	0.00
lbp81Kurtosis	-1.01	1.08
lbp81Skewness	-1.01	1.08
lbp81Var	1.12	-1.07
lbp81Std	1.09	-1.06

padrão para o paciente 601. Nota-se que a textura auxilia na predição do AVC, assim como podemos verificar que a correlação dos pontos da imagem são relacionadas, mas no caso do EM são inversamente relacionadas.

**Figura 5.** Gráfico de explicabilidade para um paciente com Lúpus classificado como AVC.

4.4 Solidez

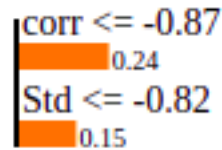
Com relação à solidez, o que foi obtido a partir da análise dos dados presentes a partir das máscaras das lesões de cérebro (considerando AVC, EM e SLE), a Figura 7 mostra o histograma para estes tipos. Nota-se que um volume alto de registros entre 0.7 e 0.9, mostrando que as lesões em sua maioria tem

Tabela 5. Explicabilidade para o Teste

Característica	Paciente 600 (AVC)	Paciente 601 (EM)
SRE	-0.64	0.02
LRE	-0.66	-0.32
GLU	-0.38	-0.17
RLU	-0.31	-0.21
RPC	0.27	-0.06
Mean	0.71	-0.38
Median	1.06	0.02
Kurtosis	-1.00	-1.00
Skewness	-1.00	-1.00
Var	0.04	-0.91
Std	0.11	-0.85
diss	0.17	-0.14
cont	-0.01	-0.20
eng	-1.11	-0.16
corr	0.12	-1.12
ASM	-1.02	-0.22
homo	-0.23	0.12
lbp81Mean	-0.29	0.09
lbp81Median	0.00	0.00
lbp81Kurtosis	-0.20	0.39
lbp81Skewness	-0.20	0.39
lbp81Var	0.32	0.01
lbp81-0.17Std	0.35	0.06

AVC

EM

**Figura 6.** Gráfico de explicabilidade para um paciente com Lúpus classificado como EM.

a área próxima ao fecho convexo da própria lesão. Também é possível notar, a partir da estimativa de densidade por *Kernel*, que SLE e EM parecem ter uma forma parecida.

4.5 Excentricidade

Observou-se a partir das imagens de lesão o resultado do histograma presente na Figura 8, ou seja, máscaras de AVC com maior frequência e também com maior excentricidade, e excentricidade de EM e SLE concentradas próximo a valores menores, mostrando que são lesões menos longas.

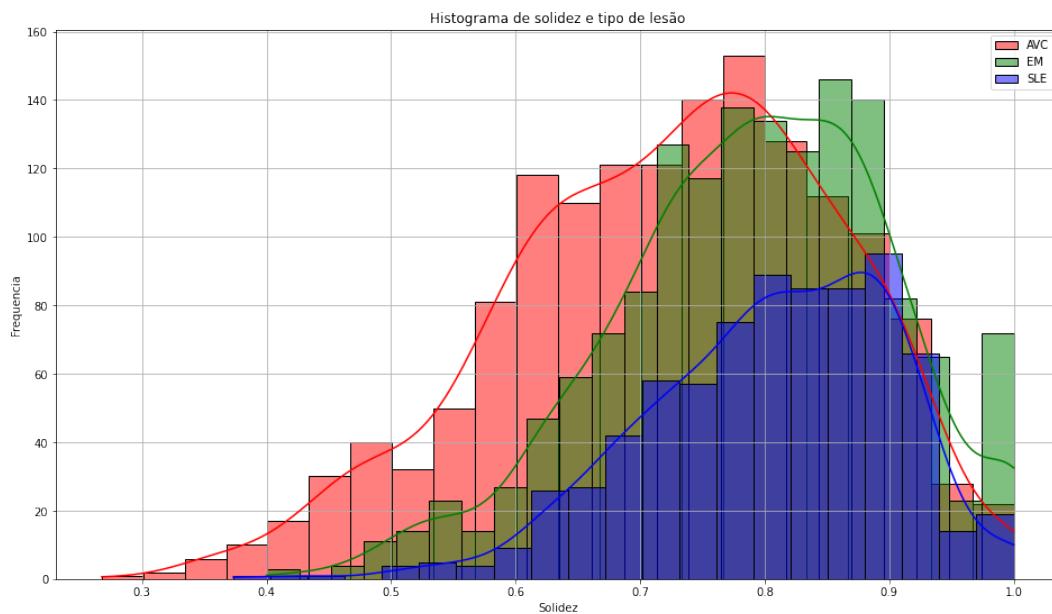


Figura 7. Resultado do cálculo de solidez das máscaras de lesões apresentadas para o trabalho.

5 Limitações

- As análises foram feitas com imagens BMP e PNG projetadas para escala de cinza;
- Para os padrões binários locais, uma das características da imagem, utilizamos apenas a parametrização com o raio como 1 e a quantidade de pontos vizinhos circularmente simétricos como 8;
- Para a matriz de comprimento de corrida a orientação é de 0° e a normalização do nível de pixels é 8;
- Apenas imagens com máscara foram consideradas para o treino;
- Não foi feita uma análise de qualidade acerca das máscaras para avaliar se elas faziam sentido (não estavam invertidas, por exemplo);
- Os resultados são limitados a imagens com características semelhantes à massa de dados que possuímos;
- Não foram utilizadas técnicas de aumento de dados, nem redes neurais profundas, mas as características das imagens já citadas em 3;
- Não foi feita uma validação sobre potenciais *outliers* com relação a características das máscaras de lesão;
- As pessoas que criaram o presente documento não tem domínio completo do tema para realizar qualquer julgamento sobre qualidade das imagens e/ou máscaras.

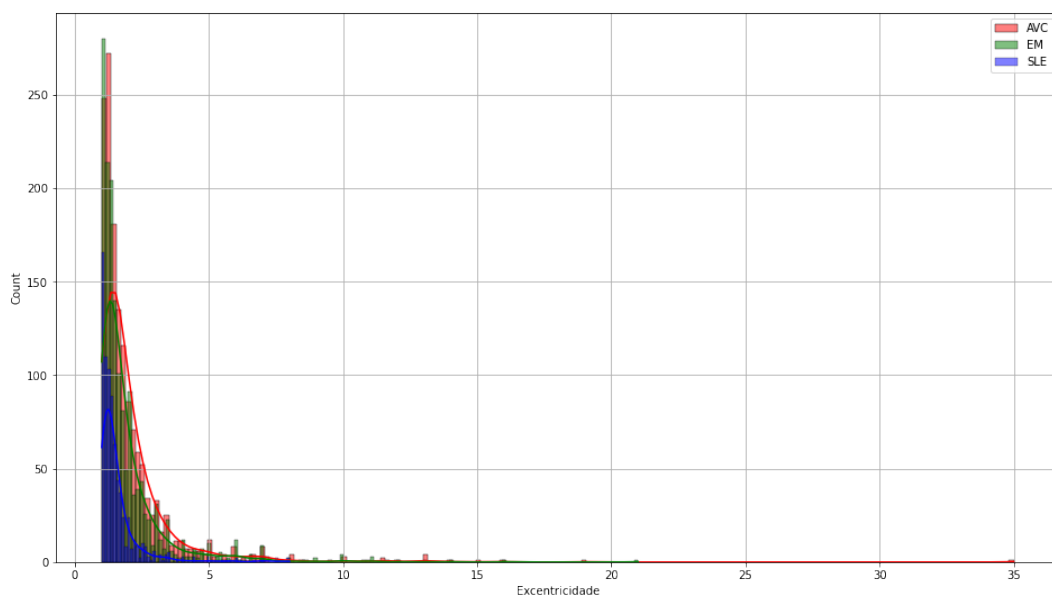


Figura 8. Resultado do cálculo de excentricidade das máscaras de lesões apresentadas para o trabalho.

6 Conclusão

Conforme os resultados do classificador, entende-se que as lesões de SLE sejam mais próximas da isquêmica (AVC). Porém, ao analisar os resultados de solidez e excentricidade, pode-se dizer que o formato das lesões se aproximaram mais das lesões desmielinizantes (EM).

O classificador não usou nenhum parâmetro relacionado ao formato para tomar decisões. Se a solidez e excentricidade realmente possuem influência na lesão de Lúpus, seria interessante treinar outro classificador considerando estes parâmetros, o que pode ser avaliado como um trabalho futuro.

Para o presente trabalho, utilizou-se de descritores de imagem e estatísticas de histograma. Um ponto importante a ser colocado é que os descritores foram escolhidos sem critérios definidos por profissionais da área de saúde, o que pode trazer certa dificuldade para um resultado e/ou análises mais precisas e aprofundadas.

Dado o cenário de que não houve um acesso a profissionais de saúde para validação e modelo, e pensando numa possibilidade de abarcar mais características, uma *feature engineering* ou engenharia de atributos poderia ser delegada a uma rede neural convolucional, construída manualmente ou a partir de *transfer learning*) a fim de maximizar as possibilidades e potencializar a resposta no sentido de garantir uma maior abrangência e acurácia para o modelo final.

Vale ressaltar que neste caso, a explicabilidade do modelo ficaria comprometida dado que os modelos baseados em redes neurais profundas tem características que não permitem um detalhamento tão grande quanto extração manual de características de imagens baseadas em descritores (como de forma, área, textura, por exemplo).

Referências

- [1] E. F. e. a. Borba, “Consenso de lúpus eritematoso sistêmico,” *Revista Brasileira de Reumatologia*, vol. 48, no. 4, pp. 196–207, Nov 2008.
- [2] H. A. e. a. Magalhães e Silva, “Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento,” *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 4, no. 6, pp. 24074–24084, Dez 2021.
- [3] L. Rittner, “Classificação de wml baseado em etiologia,” Jun 2022.
- [4] O. d. e. a. Castro e Silva Jr., “Aspectos básicos da lesão de isquemia e reperfusão e do pré-condicionamento isquêmico,” *Acta Cirúrgica Brasileira*, vol. 17, no. 3, pp. 96–100, Abr 2003.
- [5] D. J. A. Morsch. (2021) Isquemia cerebral: Sintomas, riscos, sequelas e diferenças do AVC. [Online]. Available: <https://telemedicinamorsch.com.br/blog/isquemia-cerebral>
- [6] D. M. Miranda. (2013) Doenças desmielinizantes. [Online]. Available: <http://www.ineuro.com.br/para-os-pacientes/doencas-desmielinizantes/comment-page-1/#comments>
- [7] B. Copeland. artificial intelligence. [Online]. Available: <https://www.britannica.com/technology/artificial-intelligence/Reasoning>
- [8] V. Cortes, Corina Vapnik, “Support-vector networks,” *Machine Learning - Kluwer Academic Publishers*, vol. 20, no. 3, pp. 273–297, 1995.
- [9] R. L. e. a. Leite M, “Influence of mr image intensity normalization on texture-based classification of brain white matter lesions.” *JECN*, vol. 21, no. 2, pp. 46–77, 2015.
- [10] C. G. . S. M. . M. F, “Influence of mri acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification.” *Magn Reson Imaging*, vol. 22, pp. 81–91, 2004.
- [11] M. T. Ribeiro, S. Singh, and C. Guestrin, ““why should i trust you?”: Explaining the predictions of any classifier,” Ago 2016.
- [12] H. Pedrini, “Introdução ao processamento digital de imagem mc920 / mo443.” [Online]. Available: https://www.ic.unicamp.br/~helio/disciplinas/MO443/aula_representacao.pdf
- [13] M. A. Wirth, “Shape analysis and measurement,” *University of Guelph. CIS*, vol. 6320, 2001.