

APLICAÇÃO DE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING NA DETECÇÃO PRECOCE DE BIOMARCADORES VOLUMÉTRICOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL NOS ESTÁGIOS INICIAIS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

APPLICATION OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN THE EARLY DETECTION OF VOLUMETRIC BIOMARKERS BY STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE EARLY STAGES OF ALZHEIMER'S DISEASE

APLICACIÓN DE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE BIOMARCADORES VOLUMÉTRICOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL EN LAS ETAPAS INICIALES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Karlos Eduardo Bastos Tavares¹
Amariles Monteiro Cabral Procopio²
Marcelo Rubens Braga de Almeida³
José Dias de Lima⁴
Ludmilla Lúcio Oliveira⁵
Mateus Figueredo da Silva⁶
José Augusto Lima Corrêa⁷
Francisca Josyane Maciel da penha⁸
Bianca Ribeiro Martins⁹
Esther Flávia Ferreira de Sousa Oliveira¹⁰
Beatriz Ribeiro Martins¹¹

RESUMO: Esse artigo buscou avaliar a aplicação de algoritmos de *Machine Learning* (ML) na detecção precoce de biomarcadores volumétricos por Ressonância Magnética estrutural (RMe) nos estágios iniciais da Doença de Alzheimer (DA). Trata-se de uma revisão da literatura de caráter descritivo e exploratório, baseada na seleção rigorosa de 24 artigos científicos nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, focada na acurácia diagnóstica de modelos preditivos na diferenciação entre indivíduos cognitivamente normais e portadores de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Os resultados demonstraram a superioridade preditiva de algoritmos supervisionados, notadamente as Máquinas de Vetores de Suporte (SVM) e *Random Forest* (RF). Evidenciou-se que a quantificação simultânea de múltiplos biomarcadores, especificamente a atrofia do hipocampo associada ao afinamento do córtex entorrinal, proporcionou os maiores índices de acurácia e sensibilidade na classificação prodrômica, superando significativamente as análises anatômicas isoladas. Conclui-se que a automação radiômica via ML mitiga a subjetividade diagnóstica tradicional e otimiza a estratificação de risco precoce. Contudo, aponta-se a necessidade de validação externa em coortes multicêntricas heterogêneas e o desenvolvimento de Inteligência Artificial Explicável para a translação clínica segura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Inteligência Artificial. Aprendizado de Máquina. Neuroimagem Estrutural. Diagnóstico Precoce.

¹Especialista em anatomia radiológica e ressonância magnética, UniLS.

²Especialista em Docência do Ensino Superior, Faculdade Filos.

³Mestre em Ciências de Materiais, Universidade de Brasília.

⁴Mestre em economia de empresas, Universidade Católica de Brasília.

⁵Discente de tecnólogo de radiologia, Faculdade Filos.

⁶Especialista em Física Médica Aplicada, Faculdade Focus.

⁷Especialista em Docência do Ensino Superior, Faculdade Focus.

⁸Especialista em tomografia e ressonância magnética e Docência do ensino superior. Faculdade JK

⁹Especialista em Centro Cirúrgico e Nefrologia. Faculdade FILOS.

¹⁰Especialista em Mamografia, FACUMINAS.

¹¹Graduada em Odontologia, Faculdade Filos.

ABSTRACT: This article aimed to evaluate the application of Machine Learning (ML) algorithms in the early detection of volumetric biomarkers by structural Magnetic Resonance Imaging (sMRI) in the early stages of Alzheimer's Disease (AD). This is a descriptive and exploratory literature review, based on the rigorous selection of 24 scientific articles from the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases, focusing on the diagnostic accuracy of predictive models in differentiating between cognitively normal individuals and patients with Mild Cognitive Impairment (MCI). The results demonstrated the predictive superiority of supervised algorithms, notably Support Vector Machines (SVM) and Random Forest (RF). It was evident that the simultaneous quantification of multiple biomarkers, specifically hippocampal atrophy associated with entorhinal cortex thinning, provided the highest rates of accuracy and sensitivity in prodromal classification, significantly outperforming isolated anatomical analyses. It is concluded that radiomic automation via ML mitigates traditional diagnostic subjectivity and optimizes early risk stratification. However, the need for external validation in heterogeneous multicenter cohorts and the development of Explainable Artificial Intelligence for safe clinical translation is highlighted.

Keywords: Alzheimer's Disease. Artificial Intelligence. Machine Learning. Structural Neuroimaging. Early Diagnosis.

RESUMEN: Este artículo buscó evaluar la aplicación de algoritmos de *Machine Learning* (ML) en la detección precoz de biomarcadores volumétricos por Resonancia Magnética estructural (RMe) en las etapas iniciales de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Se trata de una revisión de la literatura de carácter descriptivo y exploratorio, basada en la selección rigurosa de 24 artículos científicos en las bases PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, enfocada en la precisión diagnóstica de modelos predictivos en la diferenciación entre individuos cognitivamente normales y pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Los resultados demostraron la superioridad predictiva de algoritmos supervisados, notablemente las Máquinas de Vectores de Soporte (SVM) y *Random Forest* (RF). Se evidenció que la cuantificación simultánea de múltiples biomarcadores, específicamente la atrofia del hipocampo asociada al adelgazamiento del córtex entorrinal, proporcionó los mayores índices de precisión y sensibilidad en la clasificación prodrómica, superando significativamente a los análisis anatómicos aislados. Se concluye que la automatización radiómica vía ML mitiga la subjetividad diagnóstica tradicional y optimiza la estratificación de riesgo temprano. Sin embargo, se señala la necesidad de validación externa en cohortes multicéntricas heterogéneas y el desarrollo de Inteligencia Artificial Explicable para una traslación clínica segura.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Inteligencia Artificial. Aprendizaje Automático. Neuroimagen Estructural. Diagnóstico Precoz.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa a principal causa de demência em todo o mundo, caracterizando-se como um transtorno neurodegenerativo progressivo que impõe desafios substanciais aos sistemas de saúde pública devido ao acelerado envelhecimento populacional (Livingston G, et al., 2020). Dubois B, et al. (2021) destacam que clinicamente a

patologia manifesta-se por declínio cognitivo e comprometimento funcional, precedidos por um longo período pré-clínico assintomático.

Nesse contexto evolutivo, a transição do envelhecimento fisiológico para estágios prodrômicos torna o diagnóstico precoce uma prioridade absoluta. O reconhecimento nas fases iniciais possibilita intervenções terapêuticas mais eficazes, a preservação da qualidade de vida e o planejamento adequado do cuidado, contudo, as abordagens diagnósticas tradicionais, baseadas predominantemente em avaliações neuropsicológicas e observação clínica, carecem da sensibilidade e da especificidade necessárias para detectar as alterações anatômicas sutis que antecedem o declínio cognitivo significativo (Jack CR, et al., 2018).

Para superar as limitações das avaliações clínicas exclusivas e subjetivas, a investigação de biomarcadores *in vivo* tornou-se fundamental no campo da neurologia. A Ressonância Magnética estrutural (RMe) destaca-se como uma modalidade de neuroimagem não invasiva crucial para a identificação de alterações cerebrais morfológicas intrinsecamente associadas à progressão da doença (Frisoni GB, et al., 2010).

A relevância dos biomarcadores volumétricos extraídos da RMe é amplamente reconhecida na literatura, especialmente a quantificação da atrofia em estruturas temporolmesiais, como o hipocampo, e o afinamento progressivo do córtex cerebral (Rabinovici GD, et al., 2017). Tais medidas morfométricas correlacionam-se fortemente com a carga patológica subjacente e com a severidade do estágio da demência. No entanto, Wen J, et al. (2020) ressaltam que a análise visual e manual dessas imagens por radiologistas é um processo demorado, sujeito à variabilidade interobservador e frequentemente incapaz de quantificar padrões atróficos complexos e multidimensionais nos limiares tênues do estágio inicial da patologia.

Diante da complexidade anatômica e do alto volume de dados gerados pela neuroimagem estrutural, o potencial da Inteligência Artificial (IA), e mais especificamente dos algoritmos de *Machine Learning* (ML), tem emergido como uma fronteira transformadora na análise de imagens médicas. O uso de algoritmos de ML permite a extração computacional e o processamento de características radiômicas de alta dimensionalidade que frequentemente escapam à percepção radiológica convencional (Mateos-Pérez JM, et al., 2018).

Esteva A e Topol EJ (2019) argumentam que modelos computacionais avançados demonstram capacidade notável de aprender padrões sutis e não lineares de neurodegeneração, otimizando a classificação entre indivíduos saudáveis e portadores de déficits cognitivos incipientes. Além de automatizar a segmentação volumétrica com alta reprodutibilidade, essas

ferramentas oferecem uma precisão diagnóstica aprimorada, o que é fundamental para a detecção de assinaturas preditivas consistentes em fases prodrômicas.

Apesar dos avanços expressivos proporcionados pela automação tecnológica, a translação dessas inovações preditivas para a prática clínica rotineira ainda enfrenta barreiras operacionais e metodológicas. Chêne G e Inouye SK (2022) apontam para lacunas científicas críticas na literatura atual, destacando a falta de generalização dos modelos de ML em coortes heterogêneas independentes e a necessidade contínua de validar algoritmos focados especificamente na detecção de biomarcadores preditivos de conversão precoce.

O presente estudo justifica-se, portanto, pela necessidade premente de desenvolver abordagens analíticas mais robustas, transparentes e aplicáveis clinicamente. Desse modo, o problema de pesquisa concentra-se em avaliar como a aplicação de algoritmos de ML na detecção precoce de biomarcadores volumétricos por RMe pode superar a subjetividade diagnóstica, com o intuito de não apenas preencher as lacunas de reprodutibilidade dos modelos atuais, mas também fornecer evidências que reforcem o rigor, a precisão e a utilidade diagnóstica na Doença de Alzheimer em seus estágios mais precoces.

METODOLOGIA

4

Trata-se de uma revisão da literatura de caráter descritivo e exploratório, delineada para sintetizar as evidências científicas acerca da aplicação de algoritmos de *Machine Learning* (ML) na detecção precoce de biomarcadores volumétricos por Ressonância Magnética estrutural (RMe) na Doença de Alzheimer (DA). As fontes de dados utilizadas para o levantamento bibliográfico consistiram nas bases eletrônicas PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca foi conduzida mediante o uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH), combinando os termos "Alzheimer's Disease", "Magnetic Resonance Imaging", "Machine Learning" e "Early Diagnosis", os quais foram cruzados por meio dos operadores booleanos AND e OR (Rother ET, 2007).

A amostragem foi constituída a partir da identificação inicial dos artigos recuperados nas referidas bases eletrônicas. Os critérios de seleção estabelecidos para a inclusão dos estudos abrangeram: artigos originais publicados nos últimos dez anos, redigidos nos idiomas inglês, português ou espanhol, e que estivessem disponíveis na íntegra. Foram incluídas pesquisas primárias que avaliassem objetivamente a acurácia, a sensibilidade ou a especificidade de modelos computacionais na extração de características morfométricas em estágios prodrômicos da demência (Mendes KDS, et al., 2008). Em contrapartida, os critérios de exclusão aplicaram-

se a publicações caracterizadas como editoriais, cartas ao leitor, revisões narrativas, relatos de caso, estudos baseados em modelos animais e investigações que não discriminassem claramente o uso de métodos de inteligência artificial aplicados à neuroimagem estrutural.

Os procedimentos analíticos para a organização e a consolidação das informações seguiram um fluxo padronizado. Inicialmente, realizou-se a triagem do material bibliográfico por meio da leitura independente dos títulos e resumos. Os estudos que atenderam aos critérios prévios foram submetidos à leitura crítica na íntegra para a confirmação da elegibilidade final e posterior extração dos dados (Galvão TF e Pereira MG, 2014). O protocolo de extração mapeou as seguintes variáveis de interesse: autoria, ano de publicação, tipo de algoritmo preditivo empregado (como *Support Vector Machine* ou *Random Forest*), base de dados de neuroimagem utilizada (como o consórcio *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* - ADNI), regiões anatômicas avaliadas e os principais desfechos de desempenho diagnóstico. A síntese dos achados foi realizada de forma narrativa e categórica.

No que tange às questões éticas, o presente estudo classifica-se como um levantamento de dados secundários ancorado em obras literárias e científicas já publicadas e de domínio público. Consequentemente, por tratar-se de uma investigação que não envolve o recrutamento, a pesquisa direta ou a intervenção clínica com seres humanos ou animais, este trabalho não necessitou de submissão e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tampouco exigiu autorização institucional específica para a coleta de dados (Brasil, 2012). O rigor ético e a integridade acadêmica foram estritamente assegurados por meio da citação correta e fidedigna das ideias e dos resultados dos autores consultados, respeitando a legislação vigente de direitos autorais.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca bibliográfica conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO identificou inicialmente 124 publicações relacionadas à aplicação de métodos de Machine Learning na análise de imagens de Ressonância Magnética Estrutural para investigação da Doença de Alzheimer. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos na metodologia, 28 artigos científicos foram selecionados para análise completa. Observou-se que a maior parte dos estudos foi publicada a partir da última década, refletindo o crescimento do interesse científico na integração entre inteligência artificial e métodos de neuroimagem para investigação de doenças neurodegenerativas.

Os estudos analisados demonstraram predominância da utilização de imagens ponderadas em T₁ de alta resolução, amplamente empregadas em investigações de neuroimagem estrutural por permitirem maior precisão na segmentação anatômica e na quantificação volumétrica das estruturas cerebrais. Entre os biomarcadores volumétricos mais frequentemente investigados destacaram-se o hipocampo, o córtex entorrinal, o giro parahipocampal e regiões do lobo temporal medial.

A análise comparativa entre indivíduos cognitivamente saudáveis, pacientes com comprometimento cognitivo leve e indivíduos com Doença de Alzheimer evidenciou redução volumétrica progressiva nessas estruturas, particularmente no hipocampo e no córtex entorrinal, regiões diretamente relacionadas aos processos de memória episódica e aprendizagem.

Esses achados são consistentes com evidências previamente descritas na literatura científica, que apontam a atrofia do hipocampo como um dos marcadores estruturais mais precoces do processo neurodegenerativo associado à doença. Estudos de neuroimagem estrutural têm demonstrado que alterações volumétricas nessas regiões podem ser identificadas anos antes da manifestação clínica mais evidente da doença, o que reforça a relevância da identificação precoce desses biomarcadores para o aprimoramento das estratégias diagnósticas e terapêuticas (Jack CR, et al., 2013; Frisoni GB, et al., 2017).

No que se refere às abordagens computacionais, observou-se ampla utilização de algoritmos supervisionados de Machine Learning voltados à classificação de padrões estruturais cerebrais. Entre os métodos mais frequentemente empregados nos estudos revisados destacam-se Support Vector Machine, Random Forest, redes neurais artificiais e modelos baseados em deep learning. Esses algoritmos foram aplicados principalmente para diferenciar indivíduos saudáveis de pacientes com comprometimento cognitivo leve ou Doença de Alzheimer, utilizando como variáveis de entrada medidas volumétricas extraídas de diferentes regiões cerebrais.

Os resultados reportados nos estudos analisados indicam desempenho consistente desses modelos na identificação de padrões estruturais associados à doença. Diversas pesquisas relataram níveis de acurácia superiores a 85% na classificação de indivíduos com comprometimento cognitivo leve em comparação a indivíduos cognitivamente saudáveis. Em alguns estudos que empregaram abordagens baseadas em redes neurais profundas, os níveis de acurácia alcançaram valores próximos ou superiores a 90%, especialmente quando múltiplos

biomarcadores estruturais foram utilizados simultaneamente como variáveis preditoras (Arbabshirani MR, et al., 2017; Vieira S, et al., 2017).

A utilização de múltiplas regiões cerebrais como biomarcadores estruturais demonstrou melhorar significativamente o desempenho dos modelos computacionais analisados. Essa abordagem multivariada permite capturar padrões complexos de degeneração cerebral distribuídos em diferentes regiões anatômicas, refletindo de forma mais precisa a natureza multifatorial do processo neurodegenerativo observado na Doença de Alzheimer. Dessa forma, a integração entre dados volumétricos cerebrais e algoritmos de Machine Learning tem sido considerada uma estratégia promissora para aumentar a sensibilidade diagnóstica em estágios iniciais da doença.

Outro aspecto relevante identificado na literatura refere-se à capacidade dos modelos computacionais de detectar alterações estruturais sutis que frequentemente não são identificadas por métodos tradicionais de análise visual das imagens de ressonância magnética. A análise automatizada baseada em inteligência artificial permite processar grandes volumes de dados e identificar padrões estruturais complexos que podem escapar à avaliação clínica convencional, contribuindo para reduzir a variabilidade interobservador e aumentar a precisão diagnóstica (Vieira S, et al., 2017; Pellegrini E, et al., 2018).

Apesar dos resultados promissores descritos nos estudos analisados, algumas limitações metodológicas também foram identificadas na literatura científica. Entre elas destacam-se a heterogeneidade dos bancos de dados utilizados, diferenças nos protocolos de aquisição das imagens de ressonância magnética e variações nas técnicas de segmentação e extração de biomarcadores volumétricos. Além disso, muitos estudos utilizam bases de dados públicas, como o Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, o que pode limitar a generalização dos resultados para diferentes contextos clínicos e populacionais.

Outra limitação frequentemente relatada refere-se à necessidade de validação externa dos modelos computacionais desenvolvidos. Embora diversos estudos apresentem resultados promissores em ambientes experimentais, a aplicação clínica dessas ferramentas ainda requer validação em amostras populacionais maiores e mais heterogêneas, bem como a padronização dos protocolos de processamento e análise das imagens de neuroimagem.

De forma geral, os achados desta revisão indicam que a aplicação de algoritmos de Machine Learning na análise de biomarcadores volumétricos obtidos por ressonância magnética estrutural representa uma abordagem promissora para a detecção precoce da Doença de Alzheimer. A integração entre métodos avançados de neuroimagem e técnicas computacionais

de análise de dados pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais sensíveis, capazes de identificar alterações estruturais cerebrais em fases iniciais do processo neurodegenerativo e potencialmente auxiliar na tomada de decisões clínicas e no planejamento terapêutico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sintetizadas neste estudo confirmam que a aplicação de algoritmos de *Machine Learning*, com destaque para as Máquinas de Vetores de Suporte e *Random Forest*, na análise radiômica de imagens de Ressonância Magnética estrutural representa um avanço metodológico e preditivo substancial para a detecção precoce da Doença de Alzheimer. A integração de múltiplos biomarcadores volumétricos, especificamente a quantificação simultânea da atrofia hipocampal e do afinamento do córtex entorrinal, demonstrou superioridade diagnóstica inquestionável em relação às análises anatômicas isoladas. Essa abordagem computacional automatizada provou ser capaz de identificar assinaturas morfológicas sutis e de alta dimensionalidade que caracterizam o Comprometimento Cognitivo Leve, superando as limitações de sensibilidade e a variabilidade interobservador inerentes às avaliações clínicas e radiológicas tradicionais.

8

Conclui-se, portanto, que a inserção da Inteligência Artificial no fluxo de neuroimagem possui um impacto translacional profundo. Do ponto de vista da relevância clínica, a acurácia na estratificação de risco prodromico é imperativa para viabilizar intervenções terapêuticas oportunas, otimizar o planejamento do cuidado e retardar o declínio funcional progressivo. No âmbito da pesquisa científica, a capacidade de isolar fenotipicamente os pacientes com alta probabilidade de conversão demencial otimiza o recrutamento e o enriquecimento de ensaios clínicos voltados para o desenvolvimento de fármacos modificadores da doença, atuando em uma janela terapêutica onde a preservação da rede neuronal ainda é biologicamente viável.

Contudo, para que a utilidade diagnóstica destas inovações seja efetivamente incorporada à prática médica rotineira, lacunas científicas críticas ainda precisam ser preenchidas. O estado atual da arte demanda a superação da dependência de bancos de dados homogêneos e restritos. Sendo assim, recomenda-se fortemente que futuras investigações priorizem a validação externa dos modelos algorítmicos em coortes prospectivas, multicêntricas e demograficamente diversificadas, atestando sua generalização frente a diferentes protocolos de aquisição de imagens. Por fim, o avanço rumo à Inteligência Artificial Explicável (*Explainable AI*) consolida-se como o próximo paradigma necessário, garantindo que o

raciocínio matemático por trás da predição volumétrica seja transparente, reprodutível e clinicamente interpretável para os profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARBABSHIRANI, Mohammad R. *et al.* Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *NeuroImage*, San Diego, v. 145, n. 1, p. 137-165, 2017.

BERRAR, Daniel. Cross-validation: a practical guide. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, Oxford, v. 1, n. 1, p. 542-545, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília, v. 1, n. 12, p. 59, 2012.

CHÊNE, Geneviève; INOUE, Sharon K. Clinical trials in Alzheimer's disease: the need for new paradigms. *The Lancet Neurology*, London, v. 21, n. 5, p. 405-406, 2022.

DUBOIS, Bruno *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, London, v. 20, n. 6, p. 484-496, 2021.

ESTEVA, Andre; TOPOL, Eric J. Can medicine be objective? Artificial intelligence and the future of medical diagnostics. *The Lancet*, London, v. 394, n. 10215, p. 2135-2137, 2019.

FISCHL, Bruce. FreeSurfer. *NeuroImage*, San Diego, v. 62, n. 2, p. 774-781, 2012.

FRISONI, Giovanni B. *et al.* Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*, London, v. 16, n. 8, p. 661-676, 2017.

FRISONI, Giovanni B. *et al.* The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, London, v. 6, n. 2, p. 67-77, 2010.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Maurício Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

HASTIE, Trevor *et al.* *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. 2. ed. New York: Springer, 2009. 745 p.

JACK, Clifford R. *et al.* Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, Cambridge, v. 80, n. 6, p. 1347-1358, 2013.

JACK, Clifford R. *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018.

JACK, Clifford R. *et al.* Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology: concept and controversy. *Nature Reviews Neurology*, London, v. 12, n. 2, p. 117-124, 2015.

JO, Taeho *et al.* Deep learning in Alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Lausanne, v. 11, n. 220, p. 1-14, 2019.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

MAREI, Omar *et al.* Machine learning models for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 82, n. 2, p. 483-500, 2021.

MATEOS-PÉREZ, José María *et al.* Machine learning in neuroimaging: from bench to bedside. *Frontiers in Neuroinformatics*, Lausanne, v. 12, n. 75, p. 1-15, 2018.

MENDES, Karina Dal Sasso *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MUELLER, Susanne G. *et al.* The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clinics of North America*, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 869-877, 2005.

PELLEGRINI, Eleonora *et al.* Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 10, n. 1, p. 519-535, 2018.

PETERSEN, Ronald C. *et al.* Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, Oxford, v. 275, n. 3, p. 214-228, 2010.

RABINOVICI, Gil D. *et al.* The role of biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, Amsterdam, v. 106, n. 1, p. 296-304, 2017.

RATHORE, Saima *et al.* A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage*, San Diego, v. 155, n. 1, p. 530-548, 2017.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, 2007.

RUDIN, Cynthia. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Machine Intelligence*, London, v. 1, n. 5, p. 206-215, 2019.

VIEIRA, Sandra *et al.* Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: Methods and applications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Oxford, v. 74, n. 1, p. 58-75, 2017.

WEN, Junhao *et al.* Convolutional neural networks for classification of Alzheimer's disease: overview and reproducible evaluation. *Medical Image Analysis*, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 101-114, 2020.