

Fellipe Martins Lamoglia

Prototipação de um sistema de apoio ao diagnóstico de TEA baseado em imagens de ressonância magnética e aprendizado de máquina

Brasil

Fevereiro de 2026

Fellipe Martins Lamoglia

**Prototipação de um sistema de apoio ao diagnóstico de
TEA baseado em imagens de ressonância magnética e
aprendizado de máquina**

Dissertação

Universidade Federal de Itajubá – UNIFEI

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Computação

Orientador: Guilherme Sousa Bastos

Brasil

Fevereiro de 2026

Dedico a todos que, intencionalmente ou não, me ensinaram algo.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) pelo ambiente institucional e pela infraestrutura disponibilizada. Agradeço ao professor Guilherme Sousa Bastos pela orientação, suporte e valiosas contribuições ao desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento (APQ-01565-18) que tornou este trabalho possível.

“The greatest challenge to any thinker is stating the problem in a way that will allow a solution.”

Bertrand Russell

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento cujo diagnóstico permanece centrado em critérios comportamentais, o que pode introduzir atrasos e variabilidade entre avaliadores. A ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) permite investigar a conectividade funcional do cérebro e, combinada a modelos de aprendizado de máquina, tem sido explorada como apoio objetivo ao diagnóstico. Contudo, as escolhas de parâmetros de configuração e de estratégias de pré-processamento exercem forte influência na qualidade das características extraídas e, consequentemente, no desempenho e na reprodutibilidade dos classificadores. Este trabalho avalia o impacto de diferentes configurações de pré-processamento de rs-fMRI no desempenho de modelos para classificação de TEA. Foi desenvolvido um software modular que automatiza o pré-processamento das imagens, a extração e seleção de características, e o treinamento e a avaliação de diversos classificadores. Foram utilizados dados dos conjuntos ABIDE I e II. Inicialmente, foi formado um conjunto balanceado por gênero com 72 participantes (metade com TEA), sobre o qual foram aplicadas 108 configurações de pré-processamento, variando parâmetros de suavização espacial, limiar de máscara, remoção de ruído e redução de dimensionalidade. Características de conectividade funcional foram derivadas por correlação completa (FC), correlação parcial (PC) e sua combinação (FC+PC), seguidas de testes estatísticos e seleção incremental das características em ordem crescente de *p-value*. Treze algoritmos de classificação foram avaliados com validação *leave-one-out*, variando incrementalmente o número de características utilizadas, o que totalizou 113.698 experimentos. Nesse conjunto inicial, a melhor acurácia atingiu 95,8% e a especificidade, 100%, com destaque para classificadores baseados em *multilayer perceptron* (MLP) e para o uso combinado de características FC+PC. Em seguida, para simular um cenário mais próximo da prática clínica, os *pipelines* de pré-processamento com melhor desempenho na etapa anterior foram aplicados a um conjunto independente de 216 participantes adicionais. Os modelos foram treinados com os participantes da primeira etapa e testados nesse novo conjunto, no qual se observou redução da acurácia para 61,4% e da especificidade para 58,4%. Esses resultados evidenciam a sensibilidade do desempenho às configurações de pré-processamento e reforçam a necessidade de estratégias que privilegiem a capacidade de generalização dos modelos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Aprendizado de Máquina, rs-fMRI, Pré-processamento, Conectividade Funcional

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition whose diagnosis remains centered on behavioral criteria, which can introduce delays and inter-rater variability. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) enables investigation of brain functional connectivity and, combined with machine learning models, has been explored as an objective aid to diagnosis. However, choices of configuration parameters and preprocessing strategies strongly influence feature quality and, consequently, classifier performance and reproducibility. This work assesses the impact of different rs-fMRI preprocessing configurations on the performance of models for ASD classification. Modular software was developed to automate image preprocessing, feature extraction and selection, and the training and evaluation of multiple classifiers. Data from the ABIDE I and II datasets were used. Initially, a sex-balanced set with 72 participants (half with ASD) was assembled, to which 108 different preprocessing configurations were applied, varying spatial smoothing, mask threshold, noise removal, and dimensionality reduction parameters. Connectivity features were derived using full correlation (FC), partial correlation (PC), and their combination (FC+PC), followed by statistical tests and incremental feature selection with features added sequentially in ascending order of p -value. Thirteen classification algorithms were evaluated with leave-one-out validation, incrementally varying the number of features used, totaling 113,698 experiments. In this initial set, the best accuracy reached 95.8% and specificity 100%, with multilayer perceptron (MLP)-based classifiers and the combined use of FC+PC features standing out. Next, to simulate performance in a scenario closer to clinical practice, the preprocessing pipelines with the best initial results were applied to an independent set of 216 additional participants. Models were trained on the first-stage participants and tested on this new set, where accuracy dropped to 61.4% and specificity to 58.4%. These findings highlight the sensitivity of model performance to preprocessing choices and reinforce the need for strategies that prioritize generalization.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Machine Learning, rs-fMRI, Preprocessing, Functional Connectivity

Lista de ilustrações

Figura 1 – Exemplo de imagem de ressonância magnética de um participante do conjunto de dados ABIDE I	20
Figura 2 – Entradas, saídas e relação entre os componentes do software	25
Figura 3 – Diferença de resolução entre imagem estrutural (à esquerda) e um frame da imagem funcional do mesmo participante	27
Figura 4 – Exemplo de imagens antes (acima) e após a remoção de tecido não cerebral	28
Figura 5 – Da esquerda para a direita: imagem sem suavização espacial e com suavização espacial com FWHM 3mm, 6mm e 9mm	29
Figura 6 – Acurácia mínima, máxima e média dos modelos treinados de acordo com o número de características utilizadas	37
Figura 7 – Distribuição dos experimentos por acurácia e grupo de características .	40
Figura 8 – Acurácia e especificidade máxima obtidas a partir de cada uma das 108 configurações de pré-processamento	40

Lista de tabelas

Tabela 1	–	Participantes selecionados	32
Tabela 2	–	Distribuição de idade dos participantes selecionados	35
Tabela 3	–	Performance dos 10 experimentos com maior acurácia e especificidade quando testados com o conjunto de dados inicial	39
Tabela 4	–	Distribuição de idade dos participantes do conjunto de dados estendido	41
Tabela 5	–	Performance dos 10 experimentos com maior acurácia e especificidade quando testados com o novo conjunto de dados	42

Lista de abreviaturas e siglas

ABIDE	Autism Brain Imaging Data Exchange
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition
BET	Brain Extraction Tool
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CAD	Computer-Aided Diagnosis
CCS	Connectome Computation System
CSV	Comma-Separated Values
C-PAC	Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes
CVC	Classification via Clustering
DPARSF	Data Processing Assistant for Resting-State fMRI
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
FC	Full correlation
FIX	FMRI's ICA-based X-noiseifier
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
fMRIPrep	fMRI Preprocessing Pipeline
FSL	FMRI Software Library
FT	Functional Trees
FWHM	Full Width at Half Maximum
HT	Hoeffding Tree
IC	Independent Component
ICA	Independent Component Analysis

LDA	Linear Discriminant Analysis
LibLINEAR	Library for Large Linear Classification
LOO	Leave-One-Out
ML	Machine Learning
MLP	Multilayer Perceptron
MNI	Montreal Neurological Institute
NB	Naive Bayes
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NYU	New York University
PC	Partial correlation
PDD-NOS	Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified
RBF	Radial Basis Function
rs-fMRI	resting-state fMRI
SGD	Stochastic Gradient Descent
SMO	Sequential Minimal Optimization
SPM	Statistical Parametric Mapping
SVM	Support Vector Machine
SysFor	Systematically developed forest of multiple decision trees
TD	Typical Development
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TID	Transtornos Invasivos do Desenvolvimento
TR	Repetition Time

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Objetivos	14
1.2	Organização do trabalho	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	Transtorno do espectro autista	16
2.1.1	Caracterização	17
2.1.2	Prevalência	17
2.1.3	Etiologia	18
2.1.4	Diagnóstico	18
2.2	Imagens de ressonância magnética	19
2.3	Ressonância magnética funcional	20
2.4	Aprendizado de máquina em neuroimagem	22
3	SISTEMA DESENVOLVIDO	24
3.1	Componentes	24
3.2	Ferramentas de pré-processamento	26
3.2.1	Etapas de pré-processamento	26
3.2.1.1	Remoção de tecido não cerebral	27
3.2.1.2	Remoção dos primeiros N volumes	27
3.2.1.3	Correção do tempo de aquisição de fatias	28
3.2.1.4	Suavização espacial	29
3.2.1.5	Remoção de ruídos	29
3.2.1.6	Normalização espacial	30
3.3	Registro e disponibilização do software	30
4	EXPERIMENTOS E RESULTADOS	31
4.1	Fonte de dados	31
4.1.1	ABIDE	31
4.1.2	Seleção dos dados	32
4.2	Pré-processamento	34
4.3	Extração de características	36
4.4	Seleção de características	37
4.5	Modelos de classificação	38
4.6	Resultados	38
4.7	Generalização	41

5	CONCLUSÃO	43
5.1	Síntese dos Resultados e Impacto do Pré-processamento	43
5.2	O Desafio da Generalização	43
5.3	Contribuição Tecnológica e Legado	44
5.4	Considerações Finais e Trabalhos Futuros	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – CERTIFICADO DE REGISTRO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR	49

1 Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por prejuízos na interação social e comunicação, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, conforme o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (KIM; LIM; KAANG, 2016; SAGHEER et al., 2018). Apesar de intervenções precoces melhorarem o prognóstico, o diagnóstico segue predominantemente observacional, com custos associados (ROGGE; JANSSEN, 2019), variabilidade entre avaliadores e particular desafio em idades precoces (HUS; SEGAL, 2021). Esse cenário tem motivado a pesquisa de métodos quantitativos que ofereçam suporte objetivo ao processo diagnóstico.

Além da heterogeneidade clínica do TEA e da frequência de comorbidades, o percurso diagnóstico depende intensamente de instrumentos padronizados e de julgamento clínico especializado, o que demanda tempo, treinamento e coordenação multiprofissional. Essa combinação produz atrasos, variabilidade interavaliadores e dificuldades adicionais em idades precoces, reforçando o interesse por marcadores complementares que possam agregar objetividade sem substituir a avaliação clínica (LORD et al., 2018).

A ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) possibilita inferir a organização de redes cerebrais intrínsecas e tem sido empregada em estudos de conectividade funcional no TEA. Com a disseminação de bases públicas e do aprendizado de máquina, tornou-se viável treinar classificadores para distinguir TEA de desenvolvimento típico (TD) a partir de assinaturas de conectividade. Entretanto, para que esses modelos atinjam uma performance robusta e generalizável, é essencial que os dados utilizados sejam adequadamente pré-processados, de modo a otimizar a relação sinal-ruído e minimizar artefatos indesejados (POLDRACK; MUMFORD; NICHOLS, 2024).

Decisões de pré-processamento comumente tratadas como secundárias, como, por exemplo, a largura da suavização espacial, o limiar de máscara, a estratégia de remoção de ruído adotada, o critério de redução de dimensionalidade e os procedimentos de extração de séries temporais podem alterar, de forma substancial, as estimativas de conectividade. Em um cenário com *pipelines* diversos e pouco consenso, aferir a sensibilidade do desempenho a tais escolhas é passo necessário para aproximar pesquisa e prática.

Este trabalho posiciona-se nesse esforço, ao construir um ambiente que integra pré-processamento, extração e seleção de características e treinamento de modelos de classificação, investigando sistematicamente como combinações de decisões metodológicas impactam modelos para discriminar TEA de TD em dados do ABIDE I e II (MARTINO et al., 2014; CRADDOCK et al., 2013a).

1.1 Objetivos

Este trabalho tem por objetivo investigar, de forma sistemática, como configurações de pré-processamento de rs-fMRI afetam o desempenho de classificadores na tarefa de discriminar TEA de TD. Para isso, foi desenvolvido um software modular que integra pré-processamento, extração e seleção de características e treinamento/avaliação, empacotado em Docker para facilitar reprodutibilidade (FRANK; HALL; WITTEN, 2016). A avaliação concentrou-se nos dados do ABIDE I e II (MARTINO et al., 2014; CRADDOCK et al., 2013a).

A relevância desta investigação reside em quantificar a sensibilidade do desempenho às escolhas dos parâmetros utilizados durante o pré-processamento. Ao organizar um ambiente automatizado de ponta a ponta e ao isolar fontes de variabilidade, buscou-se qualificar o papel do pré-processamento na construção de modelos mais robustos.

Após a etapa de pré-processamento, também foi explorada a influência de diferentes estratégias de extração de características de conectividade funcional, incluindo correlação completa, correlação parcial e sua combinação. A seleção incremental das características por ordem de importância foi adotada para avaliar o impacto do número de características utilizadas no desempenho dos classificadores.

Na etapa de treinamento e avaliação, foram considerados diversos algoritmos de classificação disponíveis no Weka, aplicando validação *leave-one-out* para garantir uma avaliação rigorosa. A análise dos resultados buscou identificar padrões consistentes que pudessem informar melhores práticas na construção de *pipelines* para diagnóstico assistido por rs-fMRI. Além dessa etapa inicial de treinamento e validação, foi conduzido um teste de generalização utilizando um conjunto adicional de participantes, simulando um cenário mais próximo da prática clínica.

Ao final, pretende-se identificar combinações de pré-processamento e representações de conectividade que ofereçam bom equilíbrio entre desempenho e estabilidade, discutir limitações inerentes ao delineamento adotado e apontar direções para aumentar a reprodutibilidade e a utilidade clínica de modelos baseados em rs-fMRI.

Como contribuição tecnológica adicional, o sistema desenvolvido foi registrado junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob o número de processo BR512025004412-7, garantindo a proteção da propriedade intelectual e incentivando sua transferência para a sociedade e comunidade científica (Lamoglia, Felli M and Bastos, Guilherme S, 2025).

1.2 Organização do trabalho

O [Capítulo 2](#) reúne os conceitos clínicos do TEA e do percurso diagnóstico, revisa princípios de RM, fMRI e rs-fMRI e discute conectividade funcional, com ênfase nas implicações metodológicas do pré-processamento. O [Capítulo 3](#) descreve a arquitetura do software, suas dependências, a estratégia de containerização e as decisões de implementação que viabilizam a execução dos experimentos, além do encadeamento de etapas desde a obtenção dos dados até o treinamento dos modelos de classificação. O [Capítulo 4](#) detalha o desenho experimental, as configurações de pré-processamento avaliadas, os procedimentos de extração e seleção de características, os classificadores e o protocolo de validação, apresentando os resultados no conjunto inicial e no teste de generalização, com análise crítica. Por fim, o [Capítulo 5](#) sintetiza as evidências, discute limitações e implicações práticas e indica direções para ampliar robustez, generalização e utilidade clínica de modelos baseados em rs-fMRI. As referências bibliográficas encerram o manuscrito.

2 Fundamentação teórica

2.1 Transtorno do espectro autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por alterações multifatoriais que envolvem dificuldades de interação social, comunicação, desenvolvimento motor e cognitivo, além de comportamentos repetitivos e elevada sensibilidade a estímulos externos. Identificado, em geral, na infância, o TEA é atualmente considerado uma das condições mais prevalentes entre as morbidades pediátricas. Seus sintomas tornam-se evidentes nos primeiros anos de vida e tendem a persistir ao longo do desenvolvimento, ainda que, em alguns casos, apresentem atenuação com a idade (CARBONE et al., 2020; HAHLER; ELSABBAGH, 2015; RAPIN; TUCHMAN, 2008).

A heterogeneidade clínica é marcante: indivíduos com TEA podem apresentar desde quadros leves, próximos à normalidade, até condições severas associadas a deficiência intelectual e disfunções neurológicas. Além disso, são comuns comorbidades como insônia, dificuldades alimentares e gastrointestinais, alergias, ansiedade, desatenção, irritabilidade e problemas comportamentais, o que aumenta o impacto do transtorno na qualidade de vida (MOYAL; LORD; WALKUP, 2014).

Do ponto de vista diagnóstico, o TEA é definido clinicamente e a confirmação depende da integração entre observação comportamental e instrumentos padronizados, como ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*) e ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*), interpretados por especialistas à luz do desenvolvimento e do contexto familiar (LORD et al., 2018). A sobreposição de manifestações com outros transtornos do neurodesenvolvimento e a variabilidade interavaliadores tornam o processo desafiador, sobretudo em idades precoces, motivando a busca por medidas quantitativas que complementem o exame clínico. Nesse cenário, assinaturas de conectividade cerebral inferidas por rs-fMRI têm sido investigadas como marcadores auxiliares, e a combinação com métodos de aprendizado de máquina tem permitido explorar classificadores que diferenciam TEA de desenvolvimento típico com base em padrões de conectividade funcional (YEN; LIN; CHIANG, 2023; POLDRACK; MUMFORD; NICHOLS, 2024).

A variabilidade interindividual também inclui diferenças associadas ao sexo biológico. Estudos epidemiológicos indicam maior prevalência do TEA em meninos, e evidências sugerem que fatores biológicos relacionados ao sexo podem modular a organização e a conectividade de redes cerebrais (SHAW, 2025; FILIPPI et al., 2013; ALAERTS; SWINNEN; WENDEROTH, 2016). Em consequência, a literatura recente tem proposto modelos e análises sensíveis ao sexo para classificação diagnóstica e estudo de conectividade no TEA,

argumentando que abordagens estratificadas podem capturar assinaturas mais específicas e robustas ([HAGHIGHAT et al., 2022a](#); [HAGHIGHAT, 2023](#); [HAGHIGHAT et al., 2022b](#)).

2.1.1 Caracterização

Historicamente, diferentes classificações foram utilizadas para descrever o TEA. O DSM-IV-TR ([ASSOCIATION, 2000](#)), publicado no ano 2000, agrupava os transtornos do espectro na categoria de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID), incluindo autismo clássico, síndrome de Asperger, transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS) e transtorno desintegrativo da infância. Essa classificação refletia a diversidade clínica do espectro, mas mantinha entidades diagnósticas separadas.

Com a publicação do DSM-5 em 2013, houve a unificação dos TIDs sob a denominação única de TEA, reconhecendo-o como um espectro de manifestações clínicas de diferentes níveis de gravidade. Além disso, foi introduzida a noção de especificadores para detalhar o diagnóstico quanto à presença de fatores etiológicos conhecidos, nível de suporte necessário (classificado em três graus), prejuízos intelectuais e de linguagem e presença de catatonia. Outra mudança relevante foi a reorganização dos domínios sintomáticos: as dificuldades de interação social e comunicação foram agrupadas em um único domínio, enquanto os comportamentos restritos e repetitivos passaram a incluir sintomas relacionados a alterações sensoriais.

2.1.2 Prevalência

Um estudo epidemiológico recente estimou em 3,22% a prevalência do TEA entre crianças de 8 anos nos Estados Unidos ([SHAW, 2025](#)). Esse mesmo estudo também reforçou a constatação de que o TEA é mais prevalente em meninos, com uma razão de aproximadamente 3,4:1 em relação às meninas. Há consenso de que a prevalência do TEA tem aumentado nas últimas décadas, reflexo principalmente da ampliação dos critérios diagnósticos, do desenvolvimento de instrumentos mais sensíveis, da maior conscientização da população e de mudanças nas práticas clínicas.

O Global Burden of Disease, já em 2010 [Baxter et al. \(2015\)](#), destacou o impacto do TEA na infância: entre crianças menores de 5 anos, o transtorno foi a principal causa de anos vividos com incapacidade entre os distúrbios mentais, e entre os 5 e 14 anos figurou como a quarta maior causa. Apesar da relevância epidemiológica, há escassez de dados em países de baixa e média renda, onde reside a maior parte da população com TEA. Nessas regiões, barreiras econômicas, culturais e estruturais dificultam o diagnóstico precoce e o acesso a serviços especializados.

2.1.3 Etiologia

A etiologia do TEA é complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Estudos de coorte populacional, como os realizados na Suécia, estimam a herdabilidade em cerca de 83%, evidenciando forte contribuição genética ([SANDIN et al., 2017](#)). Contudo, a influência de fatores ambientais também é relevante, especialmente durante os períodos pré, peri e pós-natal.

Meta-análises apontam como fatores de risco: idade materna ou paterna acima dos 35 anos, hipertensão e diabetes gestacional, hemorragia anteparto, cesariana, prematuridade (até 36 semanas), baixo peso ao nascer, hemorragia pós-parto e anomalias cerebrais ([WANG et al., 2017](#)). Esses elementos, isolados ou em combinação, parecem aumentar a probabilidade de manifestações clínicas do TEA, sugerindo que interações entre predisposição genética e ambiente desempenham papel decisivo no desenvolvimento do transtorno.

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico do TEA é predominantemente clínico e fundamenta-se na integração entre anamnese detalhada, observação comportamental em contextos estruturados e naturais e o uso de instrumentos padronizados, sempre interpretados à luz do desenvolvimento e da história do indivíduo ([LORD et al., 2018](#)).

Entre os instrumentos de referência, destacam-se a observação semiestruturada ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) e a entrevista estruturada ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*). O ADOS-2 dispõe de módulos ajustados à idade e ao nível de linguagem, permitindo avaliar, de forma padronizada, comunicação, interação social recíproca, padrões restritos e repetitivos e aspectos do jogo simbólico; sua aplicação exige treinamento específico, e a interpretação baseia-se em algoritmos de pontuação validados ([LORD et al., 1989](#)). O ADI-R, por sua vez, organiza uma anamnese aprofundada com cuidadores, estruturando informações sobre desenvolvimento precoce, linguagem/comunicação, interação social e padrões comportamentais, com ênfase nos sinais que precedem os 36 meses ([RUTTER et al., 2003](#)). Na prática, ADOS-2 e ADI-R costumam ser combinados e complementados por avaliação clínica diferencial, lembrando-se de que tais instrumentos oferecem ancoragem padronizada, mas não substituem o julgamento clínico ([LORD et al., 2018](#)).

O percurso diagnóstico frequentemente se inicia na atenção primária, a partir de sinais levantados por cuidadores e profissionais que acompanham o desenvolvimento infantil. Diante de suspeita, recomenda-se avaliação especializada que inclua história pré, peri e pós-natal; observação direta do comportamento em diferentes contextos; caracterização da linguagem e comunicação; estimativa cognitiva e do funcionamento adaptativo; além de

investigação direcionada de condições médicas associadas e exclusão de causas sensoriais, como perdas auditivas, quando clinicamente indicado. A definição do perfil funcional e do nível de suporte necessário é essencial para o planejamento de intervenções e para o aconselhamento às famílias.

Apesar dos avanços, o diagnóstico precoce permanece desafiador. Sinais comportamentais típicos tendem a emergir ao longo do segundo ano de vida e a se consolidar entre 18 e 24 meses, o que limita a acurácia da detecção em idades anteriores. Em muitos casos, manifestações iniciais são sutis, flutuantes ou mascaradas por variações individuais do desenvolvimento, e diferenças de apresentação entre meninos e meninas podem contribuir para sub-reconhecimento em alguns subgrupos. Esses fatores ajudam a explicar variações em idade de diagnóstico observadas entre serviços e populações.

O diagnóstico diferencial deve considerar quadros que podem mimetizar ou coexistir com o TEA, como transtorno do desenvolvimento da linguagem, deficiência intelectual, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtornos de ansiedade, condições sensoriais e síndromes genéticas. A presença de comorbidades psiquiátricas e médicas é comum e pode modificar a expressão fenotípica, influenciar o prognóstico e demandar estratégias terapêuticas específicas. A avaliação integrada desses domínios melhora a precisão diagnóstica e orienta prioridades de intervenção.

Aspectos contextuais e culturais também impactam o processo. Grande parte das ferramentas foi desenvolvida e normatizada em países de alta renda; seu uso, sem adaptação cultural e linguística, pode reduzir a validade em outros contextos. Barreiras de acesso, lacunas de formação profissional e diferentes expectativas socioculturais sobre o desenvolvimento infantil contribuem para atrasos no reconhecimento e no encaminhamento, sobretudo em regiões de baixa e média renda. A confiabilidade diagnóstica beneficia-se de treinamento formal, supervisão, calibração periódica entre avaliadores e reavaliações ao longo do tempo, especialmente diante de intervenções ou mudanças significativas no quadro.

Dada a primazia do julgamento clínico e a heterogeneidade do espectro, cresce o interesse por marcadores objetivos que complementem a prática, como medidas neurofisiológicas, assinaturas de conectividade cerebral e métricas comportamentais digitais. Essas abordagens devem ser entendidas como auxiliares, e não substitutas, do exame clínico e dos instrumentos padronizados, mantendo-se o foco na integração multimodal das evidências para uma tomada de decisão mais robusta (LORD et al., 2018).

2.2 Imagens de ressonância magnética

Ressonância magnética é amplamente utilizada na medicina para a obtenção de imagens detalhadas do interior do corpo humano, de maneira não invasiva (Figura 1).

Essas imagens são obtidas por meio de um equipamento especializado cujo funcionamento se baseia em posicionar o paciente em um campo magnético forte e emitir ondas de rádio pelo corpo do paciente em pulsos curtos. Os tecidos do paciente então reagem, emitindo pulsos de resposta, permitindo que um sensor capture esses sinais e produza uma imagem bidimensional baseada em sua localização de origem e intensidade (GONZALEZ; WOODS, 2018).

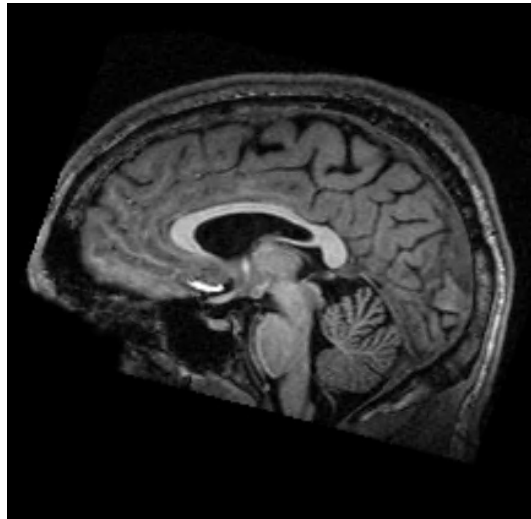


Figura 1 – Exemplo de imagem de ressonância magnética de um participante do conjunto de dados ABIDE I

Essa é uma técnica importante para o diagnóstico de diversas doenças, como câncer e doenças cardiovasculares e neurológicas. Entretanto, as imagens de ressonância magnética limitam-se a capturar a estrutura do corpo humano, não permitindo a visualização de processos dinâmicos, como a atividade cerebral. Para isso, é necessário o uso de técnicas adicionais, como a ressonância magnética funcional (fMRI), que permite a captura de imagens do cérebro em funcionamento.

2.3 Ressonância magnética funcional

A ressonância magnética funcional (fMRI) é uma técnica de neuroimagem não invasiva que permite inferir indiretamente a atividade neural a partir de variações no fluxo e na oxigenação do sangue tecidual, com resolução temporal na ordem de segundos e resolução espacial na ordem de milímetros. O princípio subjacente baseia-se no contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), que decorre das propriedades magnéticas distintas da hemoglobina oxigenada (diamagnética) e desoxigenada (paramagnética). Quando uma região cerebral é ativada metabolicamente, há um aumento local no consumo de oxigênio seguido de um rápido suprimento sanguíneo excedente, produzindo uma variação no nível de oxigenação do sangue que altera o sinal no local da atividade, permitindo a detecção como mudança na atividade do sinal (BUXTON, 2009; OGAWA et al., 1990).

Desde que foi criada em 1990, essa técnica tem sido amplamente aplicada em diversos estudos científicos para investigar a função cerebral em diferentes contextos. A grande disponibilidade de equipamentos, o custo relativamente baixo de captura de imagens, a não invasividade do método e a resolução espacial relativamente alta são fatores que contribuíram para a popularização da fMRI como ferramenta de pesquisa em neurociência (SMITH et al., 2013).

A técnica de fMRI pode ser utilizada para analisar os padrões cerebrais durante a execução de alguma tarefa (task-fMRI), em que o sujeito reage a estímulos ou realiza operações cognitivas específicas durante a captura, ou em estado de repouso (resting-state fMRI ou rs-fMRI), no qual não há tarefa externa e as flutuações espontâneas no sinal BOLD são exploradas para mapear conectividade funcional intracerebral. A rs-fMRI tem se destacado por permitir estudos de redes cerebrais e conectividade intrínseca, sem depender de paradigmas comportamentais, o que é especialmente útil em populações clínicas ou pediátricas (YEN; LIN; CHIANG, 2023).

A rede em modo padrão (*Default Mode Network* - DMN) é uma rede funcional em estado de repouso muito citada na literatura de rs-fMRI (PADMANABHAN et al., 2017; WASHINGTON et al., 2014). Ela engloba, principalmente, regiões como o córtex pré-frontal medial, o córtex cingulado posterior/precuneus e áreas temporoparietais laterais, que apresentam alta correlação de atividade espontânea quando o indivíduo não está envolvido em tarefas externas específicas. A DMN tem sido associada a processos de autorreferência, monitoramento interno, memória autobiográfica e aspectos de cognição social, como inferência de estados mentais alheios (MOHAN et al., 2016). Em indivíduos com TEA, diversos estudos relatam alterações na conectividade funcional dentro da DMN e entre a DMN e outras redes, sugerindo perturbações na integração de informação autorreferencial e social. Essa sensibilidade da DMN a diferenças de organização funcional em repouso reforça a adequação da rs-fMRI como ferramenta para investigar biomarcadores de conectividade associados ao TEA, justificando sua escolha neste trabalho.

Entretanto, a fMRI apresenta limitações, como a baixa resolução temporal, devido à natureza hemodinâmica do sinal BOLD, que é uma resposta indireta e retardada à atividade neural (SIERO; BHOGAL; JANSMA, 2013). Além disso, o sinal é suscetível a artefatos causados por movimentos do paciente ou por variações fisiológicas, como a respiração e os batimentos cardíacos, além de interferências eletromagnéticas, o que pode comprometer a qualidade dos dados e a interpretação dos resultados. Esses fatores tornam o pré-processamento dos dados uma etapa crucial para viabilizar as análises subsequentes (POLDRACK; MUMFORD; NICHOLS, 2024).

Neste trabalho foi utilizado, como fonte de dados, o banco de imagens de ressonância magnética funcional em estado de repouso para o estudo do autismo ABIDE I e II (CRADDOCK et al., 2013a). Esse conjunto de dados contém as imagens originais e versões

pré-processadas utilizando diferentes configurações e ferramentas de pré-processamento. Como o objetivo deste trabalho é avaliar o impacto de diferentes configurações de pré-processamento no desempenho de modelos de aprendizado de máquina, as imagens originais (imagens anatômicas e funcionais no formato NIfTI) foram pré-processadas utilizando diversas combinações de parâmetros de configuração.

2.4 Aprendizado de máquina em neuroimagem

O uso de aprendizado de máquina em neuroimagem, em especial com dados de rs-fMRI, enfrenta desafios específicos relacionados à natureza dos dados: alta dimensionalidade, forte correlação entre variáveis, tamanho amostral reduzido e heterogeneidade intersujeitos. Esses fatores tornam o ajuste e a validação de modelos particularmente sensíveis a decisões metodológicas de pré-processamento, extração de características e escolha de algoritmos.

Um primeiro aspecto central é a chamada *maldição da dimensionalidade* (BERISHA et al., 2021). Em termos práticos, cada *voxel* (representação de um valor em um espaço tridimensional), componente independente ou aresta de conectividade adiciona uma nova dimensão ao espaço de atributos, fazendo com que o número de parâmetros a serem ajustados cresça muito mais rapidamente do que o número de participantes disponíveis. À medida que a dimensionalidade aumenta, as amostras tornam-se esparsas no espaço de características, distâncias perdem interpretabilidade e diferenças aleatórias passam a ser confundidas com padrões estruturados. Isso implica que, mesmo com classificadores relativamente simples, é possível obter ajuste quase perfeito ao conjunto de treinamento, sem que o modelo aprenda relações generalizáveis. Estratégias como seleção de características guiada por testes estatísticos e projeções em espaços de menor dimensão (por exemplo, ICA, PCA) são respostas diretas a esse problema.

Associada a esse cenário, a tendência ao *overfitting* é uma preocupação constante. *Overfitting* ocorre quando o modelo se ajusta não apenas ao sinal relevante, mas também ao ruído específico do conjunto de treinamento, capturando idiosincrasias de participantes, centros de aquisição ou configurações de pré-processamento. Práticas recomendadas incluem separar rigorosamente as etapas de seleção de características, ajuste de hiperparâmetros e avaliação final; empregar validação cruzada apropriada ao tamanho da amostra (como LOO ou k -fold estratificado); e, sempre que possível, reservar um conjunto totalmente independente para teste.

A generalização diz respeito à capacidade do modelo de manter desempenho adequado ao ser aplicado em dados novos, provenientes de participantes diferentes e, idealmente, de centros ou contextos distintos daqueles usados no treinamento. Em neuroimagem, a generalização é afetada não só pela complexidade do modelo e pela dimensionalidade dos dados, mas também por fatores como variações de protocolos de aquisição, diferenças

demográficas (idade, sexo, nível de funcionamento), ruído de movimento e escolhas de pré-processamento. Resultados muito elevados de acurácia obtidos em um único conjunto de dados, especialmente com poucas amostras e alta dimensionalidade, precisam ser interpretados com cautela, pois frequentemente não se reproduzem em amostras independentes. Isso reforça a importância de testar modelos em conjuntos externos, documentar detalhadamente os *pipelines* de pré-processamento e buscar abordagens que privilegiem robustez e interpretabilidade em detrimento de ganhos marginais de desempenho em um único contexto experimental.

3 Sistema desenvolvido

Para avaliar o impacto das diferentes configurações de pré-processamento no desempenho de modelos de aprendizado de máquina treinados com imagens rs-fMRI, foi desenvolvido um software que aplica diferentes configurações de pré-processamento às imagens originais, realiza a seleção e extração de características dos arquivos pré-processados e treina e avalia modelos de aprendizado de máquina para a tarefa de classificação de sujeitos com TEA e sujeitos com desenvolvimento típico (TD). Além disso, é possível simular o uso como uma ferramenta de apoio ao diagnóstico (CAD), em que um modelo previamente treinado é empregado para classificar imagens capturadas posteriormente ao treinamento.

O sistema foi desenvolvido utilizando a linguagem de programação Python e *scripts shell*, e faz uso de ferramentas amplamente utilizadas na área de neuroimagem e aprendizado de máquina, como FSL versão 6.0.7.17 (FMRIB Software Library) ([JENKINSON et al., 2012](#)), utilizado para realizar o pré-processamento das imagens, e o Weka 3.8.6, utilizado para treinar e avaliar os modelos de aprendizado de máquina. Para facilitar o reuso e a portabilidade, o sistema foi desenvolvido utilizando contêineres Docker, permitindo que o software seja executado em diferentes ambientes sem a necessidade de gerenciar todas as dependências manualmente.

3.1 Componentes

O sistema é composto por seis componentes principais, listados abaixo e ilustrados na Figura 2:

- **ABIDE Metadata Downloader:** realiza o download do dataset ABIDE I e II, incluindo as imagens rs-fMRI originais (estrutural e funcional) e os metadados associados a cada participante, como idade, sexo, diagnóstico, local de captura e parâmetros de aquisição;
- **Phenotypic Data Extractor:** a partir dos metadados baixados, esse componente extrai as informações relevantes para a análise, como classificação dos participantes e idade e sexo, e as organiza em um arquivo CSV;
- **Data Extractor from Raw fMRI:** *scripts* auxiliares para extrair informações de Repetition Time (TR) e tamanho do *voxel* diretamente dos cabeçalhos dos arquivos NIfTI;

- **Preprocessing Input Generator:** organiza os dados obtidos nos passos anteriores e gera um arquivo CSV com informações sobre cada participante, incluindo sua classificação, idade, sexo, arquivos de imagem estrutural e funcional e parâmetros de aquisição;
- **Preprocessor:** realiza o pré-processamento das imagens rs-fMRI dos participantes listados no arquivo CSV gerado no passo anterior, utilizando as configurações de pré-processamento indicadas em um arquivo de configuração;
- **Classifier:** a partir dos arquivos pré-processados, esse componente realiza a extração de características, o treinamento e a avaliação de modelos de aprendizado de máquina para a tarefa de classificação dos participantes em TEA ou TD.

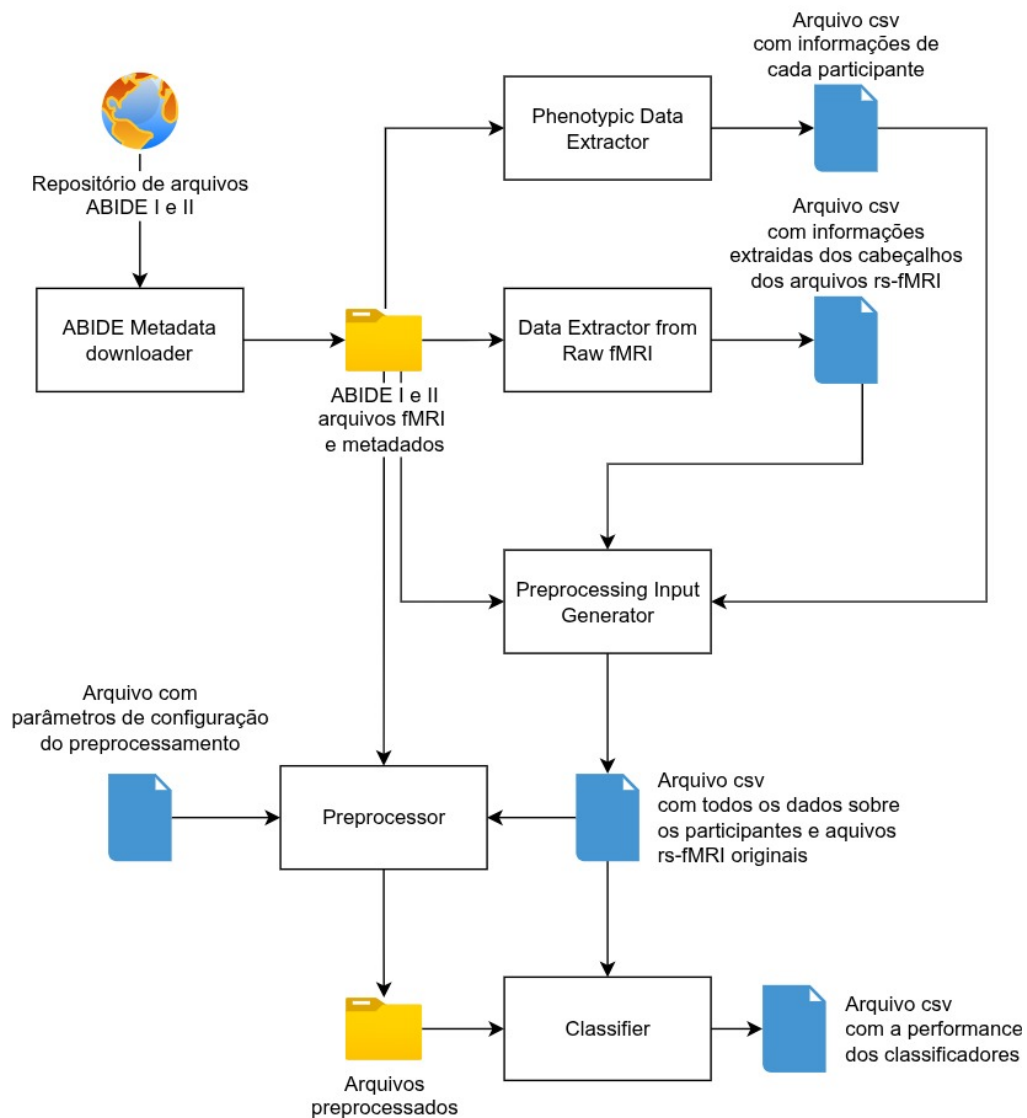


Figura 2 – Entradas, saídas e relação entre os componentes do software

Os quatro primeiros componentes citados são responsáveis pela preparação e organização dos dados, enquanto os últimos dois realizam o efetivo pré-processamento das imagens, treinamento e avaliação dos modelos de classificação.

3.2 Ferramentas de pré-processamento

Diversas ferramentas de pré-processamento de imagens rs-fMRI são frequentemente mencionadas na literatura, como o FSL (FMRIB Software Library), DPARSF (Data Processing Assistant for Resting-State fMRI) (YAN; ZANG, 2010), fMRIPrep (ESTEBAN et al., 2019), SPM12 (Statistical Parametric Mapping) e C-PAC (Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes). Essas ferramentas se distinguem em relação às suas funcionalidades, compatibilidade e propósito.

Este estudo utilizou o FSL, devido à disponibilidade razoável de documentação e à versatilidade. O FSL é um conjunto integrado de ferramentas de código aberto para análise de imagens de ressonância magnética estrutural e funcional, amplamente utilizado em *pipelines* de pesquisa. Ele inclui módulos para extração cerebral (BET), correção de movimento (MCFLIRT), segmentação de tecidos (FAST), registro linear e não-linear (FLIRT, FNIRT), análise estatística de séries temporais e modelagem de tarefas (FEAT), análise por componentes independentes (MELODIC) e rotinas de correção e classificação de ruído baseadas em ICA (FIX). Sua arquitetura modular orientada a linha de comando favorece a reprodutibilidade e a integração com *scripts*, enquanto o suporte consolidado na literatura e a documentação consistente reduzem barreiras de implementação. Esses aspectos sustentam sua adoção neste trabalho para permitir variação controlada de parâmetros e montagem automatizada de múltiplas configurações de pré-processamento.

3.2.1 Etapas de pré-processamento

As etapas utilizadas no pré-processamento são descritas a seguir. No conjunto de dados ABIDE I e II, cada participante possui uma imagem tridimensional estrutural estática em alta resolução e uma sequência de imagens tridimensionais (rs-fMRI) em baixa resolução, capturadas na mesma sessão (Figura 3). Essa é uma estratégia comumente utilizada para aumentar a qualidade do pré-processamento, uma vez que a imagem estrutural pode ser utilizada para alinhar as imagens funcionais e melhorar a segmentação dos diferentes tecidos cerebrais.

Os arquivos originais do conjunto de dados ABIDE I e II foram obtidos no formato NIfTI (extensão .nii.gz), que é um formato de arquivo de código aberto amplamente utilizado na área de neuroimagem (LI et al., 2016).

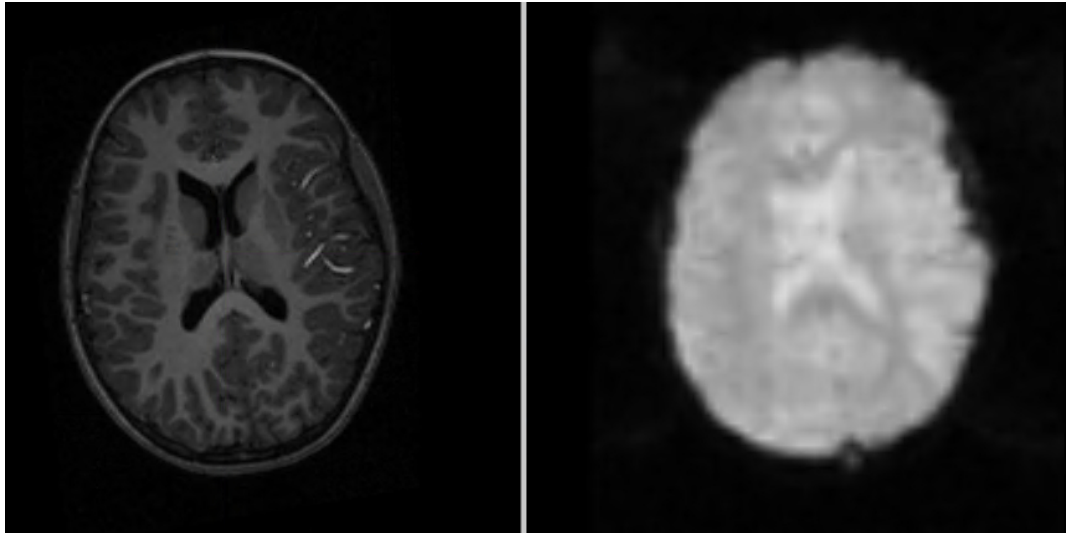


Figura 3 – Diferença de resolução entre imagem estrutural (à esquerda) e um frame da imagem funcional do mesmo participante

3.2.1.1 Remoção de tecido não cerebral

Essa etapa, também conhecida como *skull stripping*, consiste na remoção do crânio e de outros tecidos não cerebrais (Figura 4). O FSL (por meio da ferramenta BET - *Brain Extraction Tool*) utiliza um algoritmo de segmentação baseado em um modelo de intensidade de imagem para identificar e remover esses tecidos. O fato de que um algoritmo funciona bem em um conjunto de dados não garante que ele funcionará bem em outro (BOESEN et al., 2004); portanto, é importante que as imagens geradas sejam inspecionadas para garantir que estejam de acordo com as expectativas. O resultado dessa etapa é uma imagem funcional apenas com os tecidos cerebrais relevantes para a análise. Todos os experimentos utilizaram essa etapa de pré-processamento com parâmetro de intensidade 0,3.

3.2.1.2 Remoção dos primeiros N volumes

Essa etapa consiste na remoção dos primeiros N volumes (*frames*) do vídeo funcional. Após a captura de dados, é comum realizar o descarte dos primeiros volumes, pois eles normalmente contêm artefatos de movimento e outros provocados durante o processo de estabilização do *scanner*, o que pode afetar a qualidade dos dados. A remoção desses volumes é interessante para garantir que os dados analisados sejam representativos da atividade cerebral real.

Nos experimentos executados, foram removidos sempre os primeiros 3 volumes (*frames*) de cada vídeo funcional. Assim, para cada participante, dos 180 volumes originais, 177 volumes foram mantidos para análise.

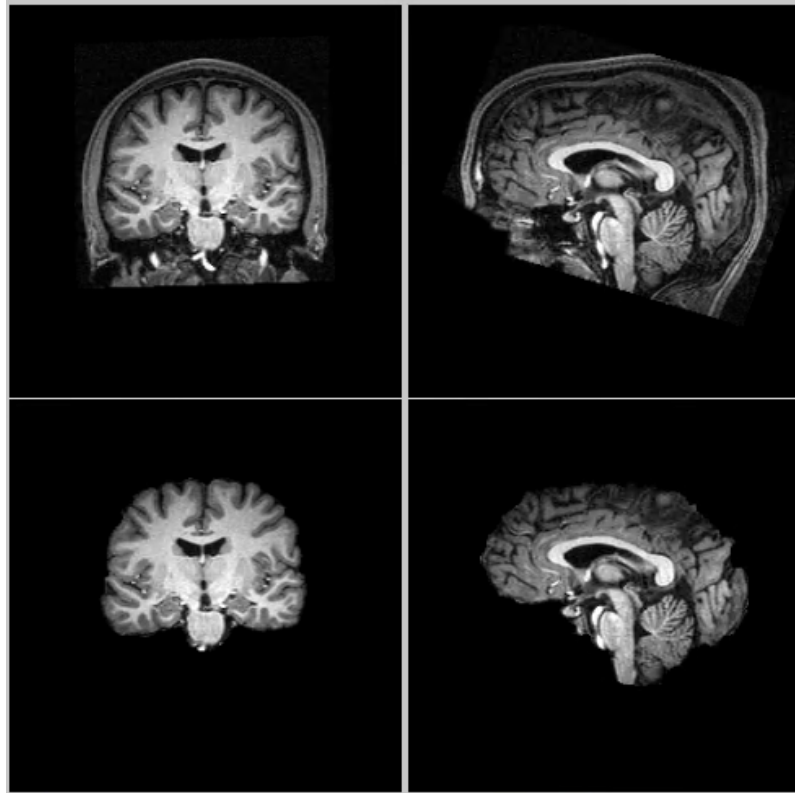


Figura 4 – Exemplo de imagens antes (acima) e após a remoção de tecido não cerebral

3.2.1.3 Correção do tempo de aquisição de fatias

Normalmente, as imagens de fMRI são obtidas usando imagens bidimensionais (fatias) que são adquiridas sequencialmente para formar uma imagem tridimensional. Cada uma dessas fatias é adquirida em um momento diferente, o que pode causar um desvio temporal entre as fatias. A ordem das fatias também pode variar: o equipamento pode obter as fatias sequencialmente (da primeira à última fatia) ou de forma intercalada (primeira, terceira, segunda, quarta, etc.). Além disso, a ordem de aquisição das fatias pode ser do topo para baixo ou vice-versa. Essas variações podem afetar a análise dos dados funcionais e, portanto, é importante corrigir esses desvios temporais.

A correção do tempo (*slice timing correction*) realiza a correção das diferenças temporais entre as fatias. Uma estratégia geralmente utilizada é selecionar uma fatia como referência e interpolar as outras fatias para que todas fiquem alinhadas temporalmente com a fatia de referência. O FSL utiliza um algoritmo de interpolação para realizar essa correção. O resultado dessa etapa é uma imagem funcional com as fatias corrigidas temporalmente.

Apesar de sua aparente importância, a efetividade dessa técnica de pré-processamento é questionada e tem sido evitada em alguns *pipelines* de pré-processamento (POLDRACK; MUMFORD; NICHOLS, 2024). Um dos motivos é que artefatos em uma fatia podem ser propagados para outras fatias durante a interpolação, o que pode piorar a qualidade dos dados funcionais. No sistema desenvolvido, a correção do tempo de aquisição de fatias é

uma etapa opcional, desativada por padrão, que pode ser ativada conforme a necessidade do usuário.

3.2.1.4 Suavização espacial

Essa etapa consiste na aplicação de um filtro gaussiano para suavizar a imagem funcional. Apesar de parecer contraintuitiva a aplicação de suavização, pois reduziria a resolução espacial da imagem, a suavização espacial é uma etapa importante para melhorar a razão sinal-ruído. Também pode ser usada para mitigar efeitos de variabilidade anatômica entre os participantes. O FSL utiliza um filtro gaussiano com o parâmetro FWHM (*Full Width at Half Maximum*) especificado pelo usuário para realizar a suavização espacial. O resultado dessa etapa é uma imagem funcional suavizada. A Figura 5 ilustra o efeito da suavização espacial em um *frame* de imagem funcional, utilizando diferentes valores de FWHM.

Como a efetividade dessa técnica de pré-processamento é questionada por alguns pesquisadores (TRIANA et al., 2020), o sistema permite que ela seja desativada.

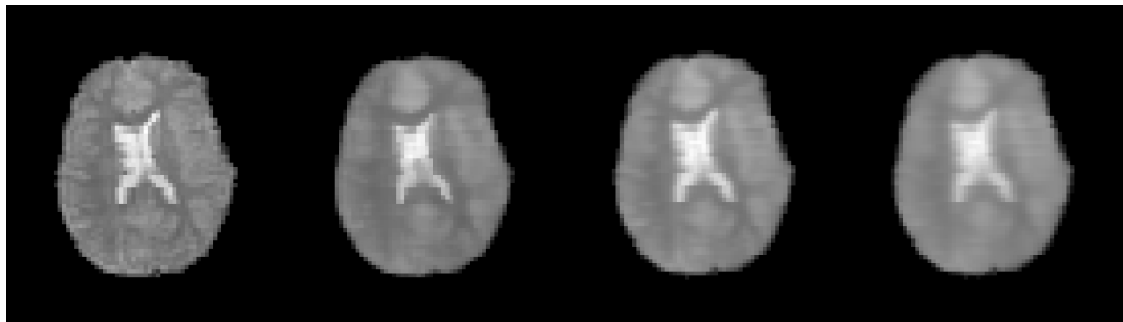


Figura 5 – Da esquerda para a direita: imagem sem suavização espacial e com suavização espacial com FWHM 3mm, 6mm e 9mm

3.2.1.5 Remoção de ruídos

Essa etapa consiste na remoção de ruídos indesejados da imagem funcional. Em dados de fMRI, é comum distinguir entre *ruído fisiológico* e *ruído de movimento*. O ruído fisiológico decorre de processos corporais cíclicos, principalmente respiração e batimentos cardíacos, que produzem variações periódicas no sinal BOLD não relacionadas à atividade neural de interesse. Já o ruído de movimento está associado a deslocamentos ou rotações da cabeça do participante durante a aquisição das imagens, mesmo que sutis, gerando desalinhamentos entre volumes, borramentos (*smearing*) e variações abruptas de intensidade entre quadros consecutivos. Enquanto o ruído fisiológico introduz flutuações sistemáticas de alta frequência e padrões espaciais específicos em regiões próximas a vasos e ventrículos, o ruído de movimento pode induzir correlações espúrias de larga escala entre regiões

cerebrais, afetando diretamente estimativas de conectividade funcional, sobretudo em estudos de rs-fMRI e em populações clínicas ou pediátricas, mais suscetíveis a se moverem.

O FSL utiliza a biblioteca FIX (*FMRIB's ICA-based Xnoiseifier*) para classificar os componentes independentes (ICs - *Independent Components*) em ruído ou sinal. O FIX utiliza um classificador treinado previamente para realizar essa classificação e remover os componentes classificados como ruído da imagem funcional. A biblioteca também realiza a remoção de artefatos de movimento utilizando remoção de tendência linear (*linear detrending*). O resultado dessa etapa é uma imagem funcional com os ruídos removidos.

3.2.1.6 Normalização espacial

A anatomia cerebral varia muito entre indivíduos, tanto em termos de tamanho quanto de forma. Para facilitar a comparação entre diferentes participantes, as imagens precisam ser transformadas de modo que todas fiquem alinhadas em um espaço de referência padrão. Alguns dos principais modelos de espaço de referência utilizados na neuroimagem foram desenvolvidos pelo *Montreal Neurological Institute* e são conhecidos como *templates MNI* (MAZZIOTTA et al., 1995).

Nessa etapa, cada imagem funcional é alinhada ao espaço MNI utilizando a imagem estrutural do mesmo participante como intermediária. O resultado dessa etapa é uma imagem funcional normalizada utilizando o *MNI152 standard-space T1-weighted average structural template image*.

3.3 Registro e disponibilização do software

O software desenvolvido foi registrado junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob o número de processo BR512025004412-7, associado à versão 1.0.0, publicada com o código hash 66e54b8e579964e0bf5b9a9b7fb9918e3ee06e8ca633c6eee158eaea4710e794. O código-fonte está disponibilizado em um repositório público no GitHub¹. Nesse repositório estão disponibilizadas instruções para execução do software, todo o código-fonte e exemplos de arquivos de configuração e *scripts* auxiliares para facilitar a execução dos experimentos descritos no próximo capítulo.

¹ <<https://github.com/lamoglia/fmri-preprocessing-pipeline-and-classifier>>

4 Experimentos e resultados

Para avaliar o efeito de diferentes configurações de pré-processamento dos dados de rs-fMRI sobre o desempenho dos modelos de ML treinados com os mesmos, foram realizados diversos experimentos variando as configurações de pré-processamento e avaliando o desempenho dos modelos de ML treinados com os dados resultantes de cada pré-processamento. Esses experimentos também foram publicados em ([LAMOGLIA; BASTOS, 2025](#)).

4.1 Fonte de dados

Para realizar os experimentos propostos, foi necessário um conjunto de dados adequado que contivesse imagens rotuladas e não pré-processadas de rs-fMRI de participantes com TEA e participantes com desenvolvimento típico (TD). Para tanto, foi selecionado um dos principais conjuntos de dados disponíveis publicamente para o estudo do TEA, o ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange) ([MARTINO et al., 2014](#)), que contém imagens de rs-fMRI de diversos centros de pesquisa ao redor do mundo.

4.1.1 ABIDE

O ABIDE surgiu no contexto de uma mudança cultural em neuroimagem, impulsionada por iniciativas de ciência aberta e compartilhamento de dados de diversos centros de pesquisa. A proposta central foi reduzir barreiras de acesso a dados de ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) e metadados clínicos, reunindo contribuições de múltiplos centros em um repositório público padronizado. Essa iniciativa permitiu estudos de maior escala sobre a conectividade funcional no TEA, além de facilitar a reprodutibilidade e a comparação entre métodos.

A primeira fase, atualmente conhecida como ABIDE I, foi publicada em agosto de 2012 e consolidou um grande conjunto de dados de 17 centros de pesquisa, com amostras de 539 indivíduos com TEA e 573 de desenvolvimento típico. Ao padronizar formatos e fenótipo básico, o ABIDE I viabilizou análises entre centros de pesquisa e estimulou o desenvolvimento de *pipelines* de pré-processamento mais robustos, além de investigações sobre como diferenças de aquisição, movimento e variabilidade clínica afetam os achados.

Com a adoção do ABIDE I, cresceu a demanda por mais diversidade amostral, metadados fenotípicos ampliados e melhor cobertura etária. A segunda fase, publicada em 2016, ABIDE II, expandiu o escopo ao agregar novos centros de pesquisa e 1.114 novos participantes, resultando em um repositório ainda mais heterogêneo. Essa heterogeneidade é valiosa para estudos de generalização de modelos e avaliação de vieses.

Em paralelo, o Preprocessed Connectomes Project disponibilizou versões pré-processadas dos dados do ABIDE utilizando diferentes *pipelines* e ferramentas, como o CCS (Connectome Computation System) (XU et al., 2015), C-PAC (Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes) (CRADDOCK et al., 2013b) e o DPARSF. Esse esforço reduziu a barreira técnica para grupos sem infraestrutura de pré-processamento e fomentou comparações sistemáticas entre estratégias de análise.

4.1.2 Seleção dos dados

Para evitar que eventuais diferenças dos modelos e configurações dos equipamentos de ressonância magnética usados nas capturas das imagens influenciassem os resultados, apenas os dados coletados pelo NYU Langone Medical Center foram utilizados. Nesse centro de pesquisa foram feitas capturas de imagens de 184 participantes no conjunto de dados ABIDE I e 104 no conjunto ABIDE II. Cada captura foi feita com um indivíduo diferente e é composta por uma imagem estrutural e um vídeo funcional. Uma das capturas (participante identificado como 29217 do conjunto ABIDE II) foi descartada por apresentar grandes distorções visíveis.

Para evitar que o modelo de aprendizado de máquina fosse enviesado pelo gênero de cada participante, foi selecionado um número igual de participantes do sexo masculino e feminino. Diferenças na estrutura neural de homens e mulheres com autismo foram reportadas por Weissman-Fogel et al. (2010), Alaerts, Swinnen e Wenderoth (2016). Foram selecionados, então, 72 participantes desse subgrupo, sendo 36 do sexo masculino e 36 do sexo feminino e, dentro de cada grupo de gênero, 18 indivíduos com TEA e 18 indivíduos com desenvolvimento típico. Essa seleção foi feita procurando manter uma distribuição similar de idade entre os participantes. A Tabela 1 lista os participantes selecionados e a Tabela 2 apresenta a distribuição de idade dos mesmos.

Tabela 1 – Tabela com os participantes selecionados

#	Dataset	ID	Grupo	Idade	Genero
1	ABIDE1	50952	ASD	8.74	F
2	ABIDE1	50953	ASD	11.764	F
3	ABIDE1	50954	ASD	14.75	F
4	ABIDE1	50955	ASD	12.64	F
5	ABIDE1	50956	ASD	14.06	F
6	ABIDE1	50957	ASD	14.75	F
7	ABIDE1	50958	ASD	10.23	F
8	ABIDE1	50959	ASD	22.81	F
9	ABIDE1	50960	ASD	38.76	F

#	Dataset	ID	Grupo	Idade	Genero
10	ABIDE1	50961	ASD	25.02	F
11	ABIDE1	50962	ASD	24.41	F
12	ABIDE1	50989	ASD	9.78	M
13	ABIDE1	50992	ASD	10.66	M
14	ABIDE1	50996	ASD	15.81	M
15	ABIDE1	50997	ASD	16.27	M
16	ABIDE1	50998	ASD	13.04	M
17	ABIDE1	50999	ASD	14.53	M
18	ABIDE1	51000	ASD	13.33	M
19	ABIDE1	51001	ASD	10.71	M
20	ABIDE1	51006	ASD	11.11	M
21	ABIDE1	51008	ASD	12.37	M
22	ABIDE1	51009	ASD	11.03	M
23	ABIDE1	51014	ASD	11.00	M
24	ABIDE1	51018	ASD	20.25	M
25	ABIDE1	51021	ASD	23.66	M
26	ABIDE1	51024	ASD	39.1	M
27	ABIDE1	51028	ASD	29.18	M
28	ABIDE1	51034	ASD	10.65	M
29	ABIDE2	29160	ASD	7.04	F
30	ABIDE2	29169	ASD	5.59	M
31	ABIDE2	29171	ASD	8.84	F
32	ABIDE2	29173	ASD	5.81	F
33	ABIDE2	29177	ASD	10	F
34	ABIDE2	29212	ASD	34.76	F
35	ABIDE2	29213	ASD	8.82	F
36	ABIDE2	29224	ASD	5.22	F
37	ABIDE1	51044	Controle	10.86	F
38	ABIDE1	51045	Controle	11.56	F
39	ABIDE1	51046	Controle	11.56	F
40	ABIDE1	51047	Controle	12.1	F
41	ABIDE1	51049	Controle	13.22	F
42	ABIDE1	51050	Controle	13.25	F
43	ABIDE1	51051	Controle	14.06	F
44	ABIDE1	51052	Controle	14.18	F
45	ABIDE1	51055	Controle	15.95	F
46	ABIDE1	51056	Controle	17.31	F

#	Dataset	ID	Grupo	Idade	Genero
47	ABIDE1	51057	Controle	21.58	F
48	ABIDE1	51059	Controle	22.76	F
49	ABIDE1	51060	Controle	22.74	F
50	ABIDE1	51061	Controle	27.03	F
51	ABIDE1	51062	Controle	27.76	F
52	ABIDE1	51063	Controle	29.13	F
53	ABIDE1	51121	Controle	10.74	M
54	ABIDE1	51123	Controle	12.07	M
55	ABIDE1	51125	Controle	14.79	M
56	ABIDE1	51126	Controle	16.31	M
57	ABIDE1	51128	Controle	16.88	M
58	ABIDE1	51129	Controle	17.7	M
59	ABIDE1	51130	Controle	19.13	M
60	ABIDE1	51131	Controle	19.73	M
61	ABIDE1	51146	Controle	20.02	M
62	ABIDE1	51148	Controle	20.3	M
63	ABIDE1	51149	Controle	20.56	M
64	ABIDE1	51151	Controle	23.08	M
65	ABIDE1	51153	Controle	26.17	M
66	ABIDE1	51155	Controle	30.78	M
67	ABIDE1	51156	Controle	21.15	M
68	ABIDE1	51159	Controle	12.81	M
69	ABIDE2	29225	Controle	6.66	M
70	ABIDE2	29226	Controle	5.90	M
71	ABIDE2	29229	Controle	5.90	F
72	ABIDE2	29242	Controle	23.81	F

4.2 Pré-processamento

Para avaliar os efeitos do pré-processamento das imagens no desempenho dos modelos de classificação treinados com elas, foi realizado o pré-processamento de todo o conjunto de imagens usando diferentes configurações de pré-processamento, de acordo com as seguintes etapas:

Tabela 2 – Distribuição de idade dos participantes selecionados

Gênero	Grupo	Mínima	Máxima	Média	Desvio padrão	Quantidade
Feminino	TEA	2.22	38.76	15.47	9.77	18
Masculino	TEA	5.60	39.10	15.45	8.10	18
Feminino	TD	5.91	29.13	17.48	6.78	18
Masculino	TD	5.90	30.78	17.48	6.35	18
Feminino	TEA + TD	2.22	38.76	16.48	8.35	36
Masculino	TEA + TD	5.60	39.10	16.47	7.25	36

- Remoção de tecido não cerebral com configuração de limite de intensidade 0,3 (*intensity threshold*);
- Remoção dos primeiros 3 volumes;
- Suavização espacial com filtro gaussiano de FWHM 0mm, 2mm e 4mm;
- *Resampling* para 4mm;
- Geração de máscara cerebral (*brain mask*) com valores de *brain/background threshold* de 9%, 10% e 11%;
- Normalização espacial usando o modelo MNI 152;
- Remoção de componentes do ruído usando análise de componentes independentes (ICA) com parâmetros 0, 28, 29, 30, 31 e 32 (FIX);
- Decomposição em componentes independentes (IC) usando valores de redução de dimensionalidade 0 e 25 (usando estimativa de dimensionalidade bayesiana (BECKMANN; SMITH, 2004));
- *Dual regression* utilizada para extrair as séries temporais dos ICs de cada participante.

Os valores de referência foram obtidos de outros estudos (HAGHIGHAT et al., 2022a; HAGHIGHAT, 2023; HAGHIGHAT et al., 2022b) que demonstraram resultados relevantes na tarefa de classificação de ASD usando imagens de rs-fMRI. Variações nos valores foram aplicadas nos parâmetros de suavização espacial, remoção de ruídos, redução de dimensionalidade e *brain/background threshold* para testar o impacto dessas alterações na qualidade dos modelos treinados. Isso resultou em 108 diferentes configurações de pré-processamento.

Cada configuração de pré-processamento foi aplicada ao conjunto de 72 imagens dos participantes listados na Tabela 1. Cada variação produziu um conjunto de 72 arquivos

(um por participante) contendo as séries temporais de cada componente independente extraído.

4.3 Extração de características

Para obter as características dos dados de séries temporais, foram utilizadas correlação completa (*full correlation* - FC) e correlação parcial (*partial correlation* - PC) entre as séries temporais de cada componente independente. FC e PC foram usadas por capturarem os padrões de conectividade estática relevantes para o diagnóstico de TEA.

A correlação completa (FC) corresponde ao coeficiente de correlação de Pearson calculado entre cada par de séries temporais (uma série por componente independente), ao longo de todo o comprimento das séries. Ela reflete a associação linear total entre seus sinais BOLD, incluindo tanto influências diretas quanto indiretas mediadas por outras regiões (equação 4.1).

$$r(x_i, x_j) = \frac{\sum_{i=1}^N [x_i(n) - \bar{x}_i][x_j(n) - \bar{x}_j]}{\sqrt{\sum_{i=1}^N [x_i(n) - \bar{x}_i]^2 \sum_{i=1}^N [x_j(n) - \bar{x}_j]^2}} \quad (4.1)$$

Onde x_i e x_j são as séries temporais dos componentes independentes i e j , respectivamente, $\bar{x}_i$ e $\bar{x}_j$ são as médias das séries temporais, e N é o número de pontos em cada série temporal.

Por outro lado, a correlação parcial (PC) quantifica a relação linear entre duas regiões após a remoção da variância compartilhada com todas as demais regiões. Essa abordagem isola a associação única e direta entre pares de regiões, controlando estatisticamente a influência do restante da rede. A correlação parcial entre duas séries temporais X e Y , quando são dadas n outras séries temporais $Z = \{Z_1, Z_2, \dots, Z_n\}$, é dada pela fórmula 4.2:

$$\rho_{XY \cdot Z} = \frac{\rho_{XY} - \rho_{XZ}\rho_{YZ}}{\sqrt{1 - \rho_{XZ}^2}\sqrt{1 - \rho_{YZ}^2}} \quad (4.2)$$

Nessa fórmula 4.2, ρ_{XY} é calculado como $r(X, Y)$ na fórmula 4.1.

Para cada grupo de características (FC e PC), foi realizado o teste Anderson-Darling para determinar quais características apresentavam distribuição normal (com 5% de significância). As características que não passaram no teste foram descartadas. Em seguida, um *t-test* de amostras independentes foi realizado para comparar estatisticamente

os grupos TEA e TD. Em seguida, as características foram ordenadas de acordo com o p-value do *t-test*.

4.4 Seleção de características

Após a extração de características, foram obtidos dois grupos, FC e PC, ordenados por p-value. Um terceiro grupo (FC+PC) foi criado unindo os dois grupos anteriores e ordenando novamente por p-value. Para encontrar o melhor subconjunto de características de cada grupo, foram treinados modelos de classificação com diferentes combinações, começando com uma única característica (a com menor p-value) e adicionando, sequencialmente e em ordem de p-value, uma característica de cada vez, até que todas as características do grupo fossem utilizadas.

É possível observar que, inicialmente, pelo fato de haver poucas características sendo utilizadas, os dados são insuficientes e o desempenho dos modelos tende a ser baixo. À medida que mais características são adicionadas, o desempenho tende a melhorar rapidamente, até atingir um ponto de saturação em que adicionar mais características não traz benefícios adicionais, podendo, em alguns casos, até prejudicar o desempenho.

A Figura 6 mostra a progressão da acurácia à medida que o número de características aumenta. Nenhum dos experimentos que utilizaram 9 características ou menos obteve acurácia superior a 90,28%.

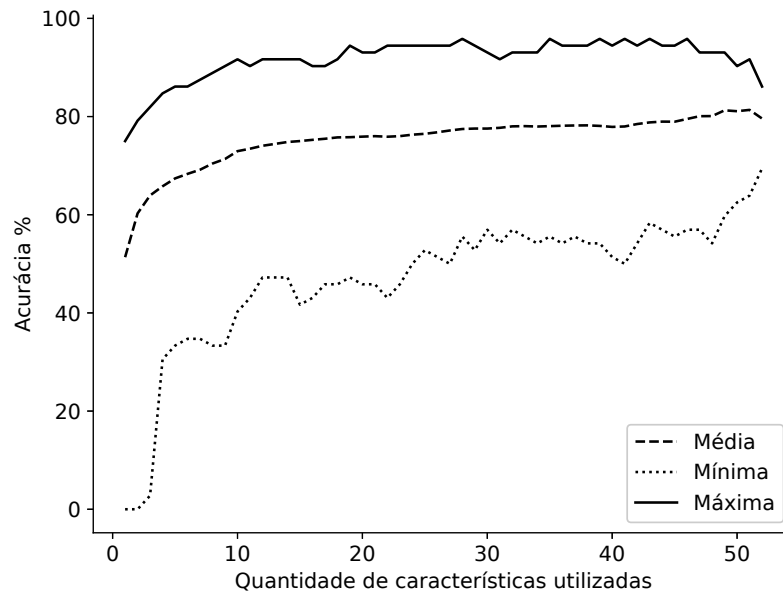


Figura 6 – Acurácia mínima, máxima e média dos modelos treinados de acordo com o número de características utilizadas

4.5 Modelos de classificação

Para treinar modelos de aprendizado de máquina para a tarefa de classificação, foram utilizados 13 diferentes algoritmos implementados no Weka em sua configuração padrão (sem customizações):

- *Linear discriminant analysis* (LDA);
- *Naive Bayes* (NB);
- *Functional trees* (FT);
- *Multilayer perceptron* com uma, duas ou três camadas ocultas (MLP1, MLP2, MLP3);
- *SVM trained with stochastic gradient descent* (SGD);
- *SVM trained with sequential minimal optimization* (SMO);
- *Classification via clustering* (CVC);
- *Hoeffding tree* (HT);
- *Systematically developed forest of multiple decision trees* (SysFor);
- *Radial basis function network* (RBF);
- Large linear classification (LibLINEAR).

Cada modelo foi treinado usando variações das características extraídas: FC, PC e FC+PC. Para cada variação foram testadas quantidades variáveis de características, iniciando com uma única (a que obteve menor p-value) e incluindo-as uma a uma, até que todas as que passaram nos testes estatísticos fossem utilizadas. Isso resultou em 113.698 modelos de classificação distintos.

Devido à quantidade limitada de participantes disponíveis, cada modelo foi treinado e validado usando validação cruzada (*cross-validation*) com a estratégia *leave-one-out* (LOO), em que um participante é deixado de fora do treinamento e utilizado para teste, repetindo-se esse processo para cada participante. Essa estratégia maximiza o uso dos dados disponíveis para treinamento e validação, proporcionando uma estimativa robusta do desempenho do modelo.

4.6 Resultados

Todos os experimentos foram ranqueados de acordo com a acurácia, especificidade e sensibilidade obtidas. Os 10 experimentos com melhor desempenho estão listados na Tabela

3. A coluna “características” indica o número de características usadas no treinamento de todas as que foram extraídas: por exemplo, “22/42” indica que 22 características foram utilizadas de um total de 42 extraídas. As colunas SS, BBT, DIM e FIX indicam os parâmetros de pré-processamento utilizados: SS (suavização espacial), BBT (*brain/background threshold*), DIM (redução de dimensionalidade) e FIX (redução de ruídos). Esses 10 modelos de maior acurácia compartilham 3 diferentes configurações de pré-processamento.

Tabela 3 – Performance dos 10 experimentos com maior acurácia e especificidade quando testados com o conjunto de dados inicial

Grupo de carac.	Classif.	Número de carac.	Parâmetros				Performance (%) LOO cross validation		
			SS	BBT	DIM	FIX	Acurácia	Esp.	Sen.
FC+PC	MLP2	28/42	0	10	0 (68)	30	95.8	100.0	91.6
FC+PC	MLP1	46/47	2	11	0 (64)	30	95.8	97.2	94.4
FC+PC	MLP2	41/47	2	11	0 (64)	30	95.8	97.2	94.4
FC+PC	MLP3	43/47	2	11	0 (64)	30	95.8	97.2	94.4
FC+PC	MLP3	41/47	2	11	0 (64)	30	95.8	97.2	94.4
FC+PC	MLP2	35/40	4	10	0 (71)	32	95.8	97.2	94.4
FC+PC	MLP2	39/47	2	11	0 (64)	30	95.8	94.4	97.2
FC+PC	MLP1	35/40	4	10	0 (71)	32	95.8	94.4	97.2
FC+PC	MLP1	28/42	0	10	0 (68)	30	94.4	100.0	88.8
FC+PC	MLP1	27/42	0	10	0 (68)	30	94.4	97.2	91.6

Todos os 37 experimentos melhor ranqueados usaram o parâmetro DIM com valor 0 (automático), o que sugere que a estimativa automática de redução de dimensionalidade do FSL foi eficaz nesse conjunto de dados. Devido à estratégia de seleção de características utilizada, muitos experimentos não possuem uma quantidade suficiente de características para alcançar valores de acurácia elevados.

O grupo de características FC+PC foi usado pelos 17 experimentos melhor ranqueados, o que sugere que as características extraídas por FC e PC podem ser complementares e relevantes para a tarefa de classificação de TEA. Devido à estratégia de seleção de características, esse grupo possui maior representação numérica no conjunto de experimentos (56.849) quando comparado com os grupos FC (32.890) e PC (24.959). A Figura 7 ilustra a distribuição de experimentos por acurácia e grupo de características.

A acurácia máxima alcançada por um experimento usando o grupo de características FC+PC foi de 95,83%, enquanto os valores máximos de acurácia para os grupos FC e PC foram 91,67% e 94,44%, respectivamente.

Em relação aos algoritmos de classificação, todos os 11 experimentos melhor ranqueados usaram uma variação do MLP (*Multilayer Perceptron*) com uma, duas ou três

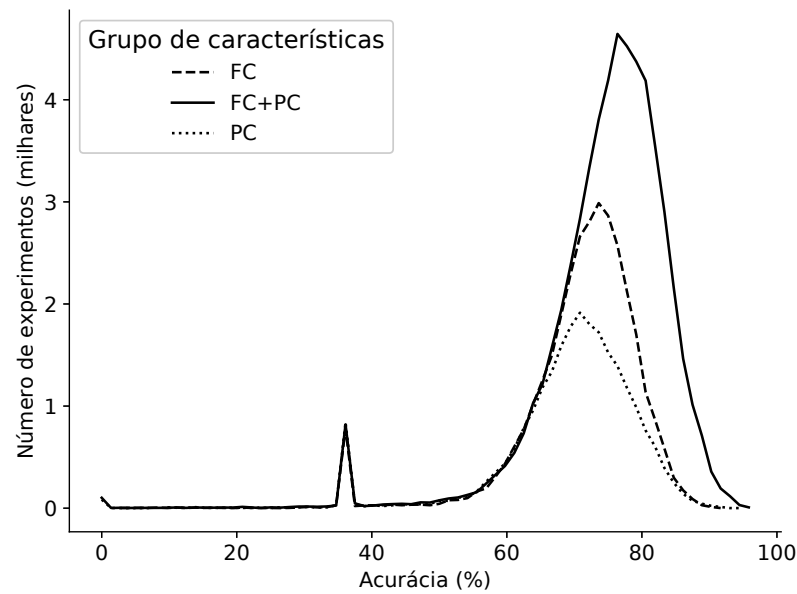


Figura 7 – Distribuição dos experimentos por acurácia e grupo de características

camadas ocultas.

A Figura 8 mostra os valores máximos de acurácia e especificidade alcançadas por modelos treinados com dados pré-processados com cada uma das 108 configurações de pré-processamento. Apenas modelos treinados com dados pré-processados com uma configuração de parâmetros alcançaram acurácia e especificidade máximas de 96% e 100%, respectivamente, indicando que a qualidade dos modelos para diagnóstico de TEA é afetada significativamente pelos parâmetros de pré-processamento usados nas imagens de ressonância magnética.

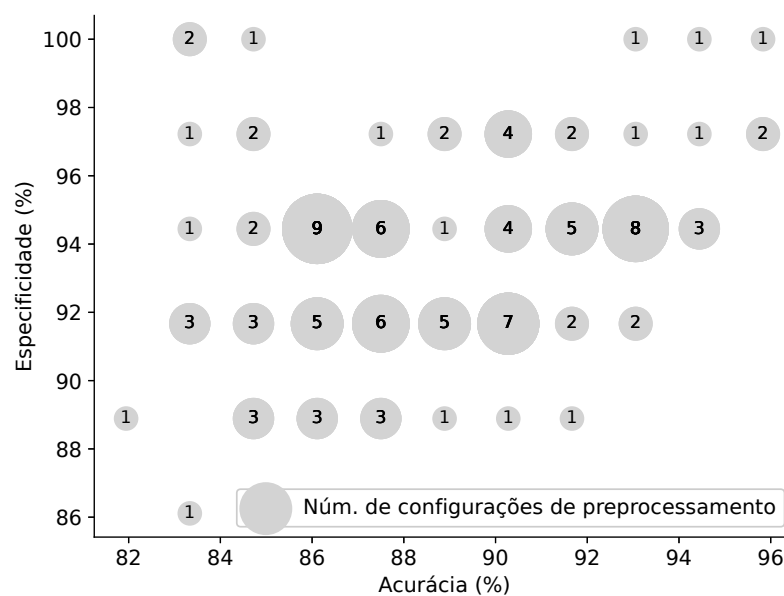


Figura 8 – Acurácia e especificidade máxima obtidas a partir de cada uma das 108 configurações de pré-processamento

4.7 Generalização

Para avaliar a aplicabilidade dos modelos treinados em cenários de uso reais, em que imagens de ressonância magnética capturadas posteriormente ao treinamento dos modelos seriam submetidas para classificação, foram realizados alguns experimentos para avaliar a capacidade de generalização.

Para cada um dos dez melhores modelos de classificação, foram aplicados os mesmos parâmetros de pré-processamento — exceto pelo parâmetro de redução de dimensionalidade que, nos casos em que foi configurado para 0 (automático) nos modelos iniciais, agora foi configurado para usar o valor efetivamente estimado automaticamente, para que fosse possível utilizar o mesmo número de características utilizadas no experimento inicial — ao grupo de 216 participantes do grupo NYU dos conjuntos de dados ABIDE I e II que não foram usados na etapa anterior. A Tabela 4 mostra a distribuição de idade desses novos participantes.

Tabela 4 – Distribuição de idade dos participantes do conjunto de dados estendido

Gênero	Grupo	Mín	Máx	Média	Desvio padrão	Participantes
Feminino	TEA	8.04	22.11	11.44	4.52	10
Masculino	TEA	5.12	29.98	10.67	5.39	117
Masculino	TD	5.99	31.78	13.49	5.88	89
Feminino	TEA + TD	8.04	22.11	11.44	4.52	10
Masculino	TEA + TD	5.12	31.78	11.89	5.81	206

Os 72 participantes pré-processados anteriormente foram então utilizados para treinar os modelos de classificação, enquanto os novos 216 participantes foram usados na etapa de teste, para avaliar a performance dos mesmos. As características foram extraídas e selecionadas usando a mesma metodologia descrita anteriormente, e os modelos de classificação foram treinados e avaliados usando os mesmos classificadores, grupos e quantidade de características.

A Tabela 5 mostra os resultados dos 10 melhores experimentos com o grupo estendido. A performance foi significativamente menor do que a do experimento inicial: o modelo com melhor resultado obteve uma acurácia de 61,4% e uma especificidade de 58,4%. Essa redução demonstra a dificuldade de generalização dos modelos treinados com os dados iniciais para novos conjuntos de dados, indicando que as configurações de pré-processamento otimizadas para o conjunto de dados inicial podem não ser as mais adequadas para outros conjuntos de dados.

Tabela 5 – Performance dos 10 experimentos com maior acurácia e especificidade quando testados com o novo conjunto de dados

Grupo de carac.	Classif.	Número de carac.	Parâmetros				Performance (%) (conjunto estendido)		
			SS	BBT	DIM	FIX	Acurácia	Esp.	Sen.
FC+PC	MLP2	28/42	0	10	0 (68)	30	52.9	49.5	57.0
FC+PC	MLP1	46/47	2	11	0 (64)	30	60.5	54.2	68.0
FC+PC	MLP2	41/47	2	11	0 (64)	30	59.6	44.9	77.0
FC+PC	MLP3	43/47	2	11	0 (64)	30	61.4	58.4	65.0
FC+PC	MLP3	41/47	2	11	0 (64)	30	60.5	61.0	60.0
FC+PC	MLP2	35/40	4	10	0 (71)	32	57.9	48.3	69.3
FC+PC	MLP2	39/47	2	11	0 (64)	30	60.0	44.0	79.0
FC+PC	MLP1	35/40	4	10	0 (71)	32	58.4	57.6	59.4
FC+PC	MLP1	28/42	0	10	0 (68)	30	53.8	44.5	65.0
FC+PC	MLP1	27/42	0	10	0 (68)	30	53.8	46.2	63.0

5 Conclusão

5.1 Síntese dos Resultados e Impacto do Pré-processamento

O presente trabalho cumpriu seu objetivo principal de investigar, de forma sistemática e automatizada, o impacto das configurações de pré-processamento no desempenho de classificadores de TEA baseados em rs-fMRI. A construção de um *pipeline* capaz de executar e avaliar 108 configurações distintas, totalizando mais de 113 mil experimentos.

Os resultados da validação interna (*leave-One-Out*) no conjunto inicial de 72 participantes demonstraram um potencial diagnóstico elevado, com acurácia de 95,8% e especificidade de 100%. A análise qualitativa destes resultados aponta para a superioridade da combinação de características de Correlação Completa e Parcial (FC+PC). Este achado corrobora as hipóteses neurobiológicas discutidas na fundamentação teórica, sugerindo que a caracterização do autismo exige uma visão dual: capturar tanto a conectividade global (via FC) quanto as interações diretas e locais (via PC), refletindo a complexidade das teorias de hipo e hiperconectividade cerebral.

Além disso, observou-se que a etapa de remoção de ruídos (FIX/ICA) e a redução de dimensionalidade automática foram cruciais para os melhores desempenhos. Isso valida a premissa de que o controle rigoroso de artefatos, especialmente os decorrentes de micromovimentos da cabeça, comuns em populações com TEA, é determinante para evitar correlações espúrias que poderiam mascarar ou mimetizar biomarcadores neurais.

5.2 O Desafio da Generalização

Um dos pontos centrais desta investigação foi a avaliação da capacidade de generalização dos modelos. Ao aplicar as melhores configurações aprendidas em um novo conjunto de 216 participantes (*dataset* estendido), observou-se uma redução na acurácia para 61,4%. Longe de invalidar o modelo, este resultado oferece uma evidência empírica robusta sobre os desafios intrínsecos à aplicação de *machine learning* em neuroimagem, alinhando-se ao fenômeno do *overfitting* em cenários de "*Small-N, High-Dimensionality*" (pequenas amostras e alta dimensionalidade).

A discrepância entre a performance interna e externa ilustra, na prática, o dilema viés-variância e as limitações da validação cruzada *leave-one-out* em amostras restritas, conforme alertado na literatura teórica. Ademais, a dificuldade de generalização aponta para a existência de heterogeneidade biológica não capturada na amostra de treinamento inicial. O modelo, altamente especializado em discriminar os padrões de ruído e sinal do

primeiro grupo, enfrentou dificuldades diante da variabilidade demográfica (diferenças de idade) e fenotípica do segundo grupo.

5.3 Contribuição Tecnológica e Legado

Para além dos achados clínicos e estatísticos, a principal contribuição deste mestrado reside no desenvolvimento e formalização de uma ferramenta tecnológica para a comunidade científica. O sistema *fMRI Preprocessing Pipeline and Classifier* foi arquitetado sob o paradigma da reprodutibilidade, utilizando contêineres Docker para garantir que o ambiente experimental possa ser replicado independentemente da infraestrutura computacional.

Como prova da inovação e originalidade da solução desenvolvida, o software obteve o registro oficial de Programa de Computador junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), sob o processo nº BR512025004412-7, de titularidade da Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI).

5.4 Considerações Finais e Trabalhos Futuros

Conclui-se que o pré-processamento não é uma etapa passiva, mas um hiperparâmetro ativo que define o teto de performance de qualquer modelo de classificação. Embora modelos baseados em *multilayer perceptron* (MLP) e conectividade híbrida (FC+PC) tenham mostrado excelente capacidade de ajuste aos dados de treinamento, sua translação para a prática clínica (generalização) depende menos da complexidade do algoritmo e mais da representatividade dos dados de entrada.

Como trabalhos futuros, sugere-se: (i) a aplicação de técnicas de Data Augmentation e harmonização de sítios para reduzir a variância entre scanners; e (ii) a expansão da análise para incluir o gênero como variável biológica preditora, visando mitigar vieses demográficos.

O sistema registrado e a análise sistemática aqui apresentada constituem, portanto, um passo metodológico firme em direção a diagnósticos assistidos por computador mais transparentes, reprodutíveis e cientificamente fundamentados.

Referências

- ALAERTS, K.; SWINNEN, S. P.; WENDEROTH, N. Sex differences in autism: a resting-state fmri investigation of functional brain connectivity in males and females. *Social cognitive and affective neuroscience*, Oxford University Press, v. 11, n. 6, p. 1002–1016, 2016. Citado 2 vezes nas páginas [16](#) e [32](#).
- ASSOCIATION, A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision DSM – IV – TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. ISBN 978-0890420256. Citado na página [17](#).
- BAXTER, A. J. et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, Cambridge University Press, v. 45, n. 3, p. 601–613, 2015. Citado na página [17](#).
- BECKMANN, C. F.; SMITH, S. M. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 23, n. 2, p. 137–152, 2004. Citado na página [35](#).
- BERISHA, V. et al. Digital medicine and the curse of dimensionality. *NPJ digital medicine*, Nature Publishing Group UK London, v. 4, n. 1, p. 153, 2021. Citado na página [22](#).
- BOESEN, K. et al. Quantitative comparison of four brain extraction algorithms. *NeuroImage*, Elsevier, v. 22, n. 3, p. 1255–1261, 2004. Citado na página [27](#).
- BUXTON, R. B. *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques*. [S.l.]: Cambridge university press, 2009. Citado na página [20](#).
- CARBONE, P. S. et al. Primary care autism screening and later autism diagnosis. *Pediatrics*, American Academy of Pediatrics, v. 146, n. 2, 2020. Citado na página [16](#).
- CRADDOCK, C. et al. The neuro bureau preprocessing initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 7, n. 27, p. 5, 2013. Citado 3 vezes nas páginas [13](#), [14](#) e [21](#).
- CRADDOCK, C. et al. Towards automated analysis of connectomes: The configurable pipeline for the analysis of connectomes (c-pac). *Front Neuroinform*, v. 42, n. 10.3389, 2013. Citado na página [32](#).
- ESTEBAN, O. et al. fmripip: a robust preprocessing pipeline for functional mri. *Nature methods*, Nature Publishing Group US New York, v. 16, n. 1, p. 111–116, 2019. Citado na página [26](#).
- FILIPPI, M. et al. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fmri study in a large cohort of young healthy subjects. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 34, n. 6, p. 1330–1343, 2013. Citado na página [16](#).
- FRANK, E.; HALL, M. A.; WITTEN, I. H. The weka workbench. online appendix for "data mining: Practical machine learning tools and techniques". The University of Waikato, 2016. Citado na página [14](#).

- GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Digital image processing*. New York, NY: Pearson, 2018. Citado na página 20.
- HAGHIGHAT, H. A sex-dependent functional-effective connectivity model for diagnostic classification of autism spectrum disorder using resting-state fmri. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 85, p. 104837, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 35.
- HAGHIGHAT, H. et al. A sex-dependent computer-aided diagnosis system for autism spectrum disorder using connectivity of resting-state fmri. *Journal of Neural Engineering*, IOP Publishing, v. 19, n. 5, p. 056034, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 35.
- HAGHIGHAT, H. et al. An age-dependent connectivity-based computer aided diagnosis system for autism spectrum disorder using resting-state fmri. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 71, p. 103108, 2022. ISSN 1746-8094. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809421007059>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 35.
- HAHLER, E.-M.; ELSABBAGH, M. Autism: A global perspective. *Current Developmental Disorders Reports*, Springer, v. 2, n. 1, p. 58–64, 2015. Citado na página 16.
- HUS, Y.; SEGAL, O. Challenges surrounding the diagnosis of autism in children. *Neuropsychiatric disease and treatment*, Taylor & Francis, p. 3509–3529, 2021. Citado na página 13.
- JENKINSON, M. et al. Fsl. *Neuroimage*, Elsevier, v. 62, n. 2, p. 782–790, 2012. Citado na página 24.
- KIM, H.; LIM, C.-S.; KAANG, B.-K. Neuronal mechanisms and circuits underlying repetitive behaviors in mouse models of autism spectrum disorder. *Behavioral and Brain Functions*, Springer, v. 12, p. 1–13, 2016. Citado na página 13.
- LAMOGLIA, F. M.; BASTOS, G. S. The impact of rs-fmri preprocessing on the quality of machine learning models for autism spectrum disorder diagnosis. In: *2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. [S.l.: s.n.], 2025. p. 1–5. Citado na página 31.
- Lamoglia, Felipe M and Bastos, Guilherme S. *fMRI Preprocessing Pipeline and Classifier*. 2025. INPI process number BR512025004412-7. Disponível em: <<https://github.com/lamoglia/fmri-preprocessing-pipeline-and-classifier>>. Citado na página 14.
- LI, X. et al. The first step for neuroimaging data analysis: Dicom to nifti conversion. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 264, p. 47–56, 2016. Citado na página 26.
- LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. *The lancet*, Elsevier, v. 392, n. 10146, p. 508–520, 2018. Citado 4 vezes nas páginas 13, 16, 18 e 19.
- LORD, C. et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of autism and developmental disorders*, Springer, v. 19, n. 2, p. 185–212, 1989. Citado na página 18.

- MARTINO, A. D. et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular psychiatry*, Nature Publishing Group, v. 19, n. 6, p. 659–667, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 13, 14 e 31.
- MAZZIOTTA, J. C. et al. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *NeuroImage*, Elsevier BV, v. 2, n. 2, p. 89–101, jun. 1995. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1995.1012>>. Citado na página 30.
- MOHAN, A. et al. The significance of the default mode network (dmn) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *The Yale journal of biology and medicine*, v. 89, n. 1, p. 49, 2016. Citado na página 21.
- MOYAL, W. N.; LORD, C.; WALKUP, J. T. Quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders: what is known about the effects of pharmacotherapy? *Pediatric Drugs*, Springer, v. 16, 2014. Citado na página 16.
- OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 87, n. 24, p. 9868–9872, 1990. Citado na página 20.
- PADMANABHAN, A. et al. The default mode network in autism. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, Elsevier, v. 2, n. 6, p. 476–486, 2017. Citado na página 21.
- POLDRACK, R. A.; MUMFORD, J. A.; NICHOLS, T. E. *Handbook of functional MRI data analysis*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2024. Citado 4 vezes nas páginas 13, 16, 21 e 28.
- RAPIN, I.; TUCHMAN, R. F. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatric Clinics of North America*, Elsevier, v. 55, n. 5, p. 1129–1146, 2008. Citado na página 16.
- ROGGE, N.; JANSSEN, J. The economic costs of autism spectrum disorder: A literature review. *Journal of autism and developmental disorders*, Springer, v. 49, n. 7, p. 2873–2900, 2019. Citado na página 13.
- RUTTER, M. et al. Autism diagnostic interview-revised. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*, v. 29, n. 2003, p. 30, 2003. Citado na página 18.
- SAGHEER, T. A. et al. Motor impairments correlate with social deficits and restricted neuronal loss in an environmental model of autism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Oxford University Press US, v. 21, n. 9, p. 871–882, 2018. Citado na página 13.
- SANDIN, S. et al. The heritability of autism spectrum disorder. *Jama*, American Medical Association, v. 318, n. 12, p. 1182–1184, 2017. Citado na página 18.
- SHAW, K. A. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 16 sites, united states, 2022. *MMWR. Surveillance Summaries*, v. 74, 2025. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

- SIERO, J. C.; BHOGAL, A.; JANSMA, J. M. Blood oxygenation level-dependent/functional magnetic resonance imaging: underpinnings, practice, and perspectives. *PET clinics*, Elsevier, v. 8, n. 3, p. 329–344, 2013. Citado na página 21.
- SMITH, S. M. et al. Resting-state fmri in the human connectome project. *Neuroimage*, Elsevier, v. 80, p. 144–168, 2013. Citado na página 21.
- TRIANA, A. M. et al. Effects of spatial smoothing on group-level differences in functional brain networks. *Network Neuroscience*, v. 4, n. 3, p. 556–574, 07 2020. ISSN 2472-1751. Disponível em: <https://doi.org/10.1162/netn_a_00132>. Citado na página 29.
- WANG, C. et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, LWW, v. 96, n. 18, p. e6696, 2017. Citado na página 18.
- WASHINGTON, S. D. et al. Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 35, n. 4, p. 1284–1296, 2014. Citado na página 21.
- WEISSMAN-FOGEL, I. et al. Cognitive and default-mode resting state networks: Do male and female brains “rest” differently? *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 31, n. 11, p. 1713–1726, 2010. Citado na página 32.
- XU, T. et al. A connectome computation system for discovery science of brain. *Science Bulletin*, Elsevier, v. 60, n. 1, p. 86–95, 2015. Citado na página 32.
- YAN, C.; ZANG, Y. Dparsf: a matlab toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fmri. *Frontiers in systems neuroscience*, Frontiers, v. 4, p. 1377, 2010. Citado na página 26.
- YEN, C.; LIN, C.-L.; CHIANG, M.-C. Exploring the frontiers of neuroimaging: a review of recent advances in understanding brain functioning and disorders. *Life*, MDPI, v. 13, n. 7, p. 1472, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 21.

ANEXO A – Certificado de Registro de Programa de Computador



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512025004412-7**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 10/09/2025, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: fMRI Preprocessing Pipeline and Classifier

Data de publicação: 10/09/2025

Data de criação: 26/08/2025

Titular(es): UNIFEI - UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

Autor(es): GUILHERME SOUSA BASTOS; FELLIPE MARTINS LAMOGLIA

Linguagem: PYTHON; SHELL SCRIPT

Campo de aplicação: SD-06

Tipo de programa: TC-01

Algoritmo hash: SHA-256

Resumo digital hash: 66e54b8e579964e0bf5b9a9b7fb9918e3ee06e8ca633c6eee158eaea4710e794

Expedido em: 16/09/2025

Aprovado por:

Alexandre Gomes Ciano
Coordenador Geral da COGTI