



Universidade de Aveiro
Ano 2022/2023

**ANA RITA CUNHA
MARQUES**

**INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO
CO-RADS DO ENVOLVIMENTO PULMONAR DA
COVID-19**



Universidade de Aveiro
Ano 2022/2023

**ANA RITA CUNHA
MARQUES**

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO CO- RADS DO ENVOLVIMENTO PULMONAR DA COVID- 19

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tecnologias da Imagem Médica, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Augusto Silva, Professor Associado no Departamento de Eletrónica, Telecomunicações da Universidade de Aveiro, e supervisão do Dr. André Carvalho, Médico Especialista em Radiologia no Centro Hospitalar Universitário de São João no Porto.

o júri

presidente

Prof. Doutora Sílvia de Francesco
professor adjunto da Universidade de Aveiro

vogais

Prof. Doutor Miguel Ángel Guevara López
professor adjunto do Instituto Politécnico de Setúbal

Prof. Doutor Augusto Marques Ferreira da Silva
professor associado da Universidade de Aveiro

Agradecimentos

Gostaria de mostrar o meu apreço a todos os que de forma direta ou indireta estiveram envolvidos nesta jornada de trabalho.

Em primeiro lugar, expresso a minha gratidão ao meu orientador Professor Doutor Augusto Silva, que me orientou na escolha e desenvolvimento deste tema, bem como pelo constante apoio motivacional que foi imprescindível para o término deste trabalho.

Agradeço também ao meu supervisor Dr. André Carvalho, pela importante contribuição neste projeto na classificação utilizada, bem como pela sua disponibilidade. Sem a sua ajuda esta ferramenta também não teria sido conseguida.

Um muito obrigado à Engenheira Maria Vieira Reis, que teve parte integrante neste projeto, no que respeita à parte informática e computacional, que foi incansável na construção da nossa ferramenta de investigação.

Finalmente um agradecimento muito especial aos meus companheiros de mestrado Carlos Silva e Inês Azevedo, que me acompanharam ao longo destes dois anos. Guardo comigo momentos para sempre recordar, o apoio e a amizade que nunca faltaram. Família e amigos próximos foram também um enorme incentivo e um porto de dedicação e paciência durante esta longa jornada.

palavras-chave

Tomografia Computorizada; Covid-19, achados imagiológicos, classificação CO-RADS, Inteligência Artificial, CNN, *Deep Learning*, *Transfer Learning*, *CNN*, *ResNet 18 3D*

resumo

O surto de COVID-19, declarado como emergência de saúde pública de interesse internacional apareceu em dezembro de 2019. O diagnóstico rápido e precoce, bem como a prevenção para controlo da doença foi um objetivo mundial. A TC torácica é uma ferramenta com valor demonstrado na deteção de alterações pulmonares da nova pneumonia por coronavírus. Por se tratar de um processo crucial para desenvolver uma estratégia terapêutica, cada vez mais estudos se têm debruçado sobre a importância da imagem na estratificação da gravidade da doença. Para este projeto de investigação foram utilizados exames de TC torácica normais e exames com suspeita de infeção por COVID-19 no sentido de desenvolver uma ferramenta rápida, precisa e automática de classificação CO-RADS, baseada no envolvimento pulmonar da COVID-19, sustentada por mecanismos de Inteligência Artificial. É notório o aumento dos estudos de investigação de análise automática ou semi-automática de imagens médicas para auxílio da tomada de decisões no ramo da medicina. Esta possibilidade, poderá ser uma mais-valia para os radiologistas que são responsáveis pela classificação CO-RADS no final de cada relatório médico. Nesse sentido, procedemos ao longo deste projeto de investigação, à integração de características imagiológicas presentes nas imagens, em modelos de aprendizagem, para a classificação CO-RADS de TCs Torácicas de pacientes com suspeita de COVID-19. O processo teve início numa recolha exaustiva e significativa de casos para criar uma base de dados satisfatória garantindo a qualidade dos dados. A amostra deste estudo contemplou 334 pacientes que realizaram TC Torácica no Centro Hospitalar Universitário de São João do Porto. Foram utilizados 975 volumes de imagens que foram importados para o modelo ResNet 18 3D, que foi devidamente adaptado para uma classificação multi-classe. Obtivemos na fase de treino e validação da rede, uma acurácia de 93% e uma sensibilidade média de 92,8% na classificação automática em 6 classes e uma acurácia média de 94% e sensibilidade de 93,6% na classificação automática de três classes. Posteriormente houve a curiosidade de utilizar a nossa rede com volumes de diferentes espessuras e constatou-se que existe sensibilidade ao protocolo utilizado. Face a estes resultados, a ferramenta criada apresenta consistência para indiciar um potencial de generalização credível.

keywords

CT, Covid-19, imaging findings, CO-RADS, Artificial Intelligence, CNN, *Deep Learning, Transfer Learning, CNN, ResNet 18 3D.*

abstract

The outbreak of COVID-19, declared as a public health emergency of international concern appeared in December 2019. Rapid and early diagnosis as well as prevention for disease control was a worldwide goal. Chest CT is a tool that has shown great importance in detecting pulmonary changes in the new coronavirus pneumonia. As this is a crucial process for developing a therapeutic strategy, more and more studies are focusing on the importance of imaging in stratifying the severity of the disease. For this research project, normal CT scans and scans with suspected COVID-19 infection were used to develop a fast, accurate and automatic CO-RADS classification tool, based on COVID-19 lung involvement, supported by Artificial Intelligence mechanisms. There has been a notable increase in research studies into the automatic or semi-automatic analysis of medical images to aid decision-making in the medical field. This possibility could be an asset for radiologists who are responsible for the CO-RADS classification at the end of each medical report. Throughout this research project, we integrated the images characteristics present in the images into learning models for the CO-RADS classification of chest CT scans of patients with suspected COVID-19. The process began with an exhaustive and significant collection of cases to create a satisfactory database guaranteeing the quality of the data. The sample for this study included 334 patients who underwent thoracic CT scans at C.H.U.S. João in Porto. We used 975 volumes of images that were imported into the ResNet18 3D model, which was duly adapted for multi-class classification. In the training and validation phase of the network, we obtained an accuracy of 93% and an average sensitivity of 92,8% in the classification of 6 classes and an average accuracy of 94% and sensitivity of 93,6% in the classification of 3 classes. Subsequently, we were curious to use our network with volumes of different thickness and found that the model is sensitive to the acquisition protocol used. Given these results, the tool created shows enough consistency, to make its generalization feasible.

Abreviaturas

ACR – American College of Radiology
BN - Batch Normalizations
CA – Acurácia
Cm - centímetros
CNN – Convolutional Neural network
CONV – Camadas de convolução
COVID-19 – Coronavirus disease 2019
DL – Deep Learning
DTL- Deep transfer learning
FOV -Field of View, campo de visão
GGO – Ground Glass Opacity
Hb - Hemoglobina
HU - Hounsfield Units
IA – Inteligência Artificial
MERS – Síndrome respiratório do Médio Oriente
MIP – Projeção Intensidade Máxima
Mm – Milímetros
MP - Max Pooling
NIFTY - Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PACS - Picture Archiving and Communications System
PR- Precisão
RADS - Reporting and data system
ReLU- Rectified linear unit
RESNET - Rede Neural Residual
RNC - Redes Neurais Convolucionais
RNSA – Radiological Society of North America
RT-PCR - Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction
SARS - severe acute respiratory syndrome
TC- Tomografia Computorizada
TL -Transfer Learning
TSS – Tomographic Severity Score
URT – Unidades respiratórias terminais

Índice

Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xii
1. Introdução	1
1.1 Motivação	3
1.2 Estrutura da tese.....	3
2. Enquadramento Teórico	5
2.1 Anatomia e Fisiologia Pulmonar	5
2.1.1 Lobos Pulmonares.....	6
2.1.2 Anatomia radiológica pulmonar da TC Torácica.....	6
2.2 Tomografia Computorizada	8
2.3 TC torácica no diagnóstico COVID-19	10
2.4 Inteligência Artificial e avaliação da COVID-19.....	14
2.5 Sistemas de comunicação de presença/ausência da COVID-19.....	15
2.6 Sistema diagnóstico da presença da COVID-19 neste projeto	16
2.7 CO-RADS.....	18
3. Deep Learning na classificação de imagens.....	22
3.1 CNNs e a sua arquitetura	23
3.2 CNNs 2D e 3D.....	27
3.3 Transfer Learning.....	28
3.4 Modelos CNN importantes	29
3.5 ResNet.....	30
3.6 ResNet 18 3D	31
4. Materiais e Métodos do estudo.....	32
4.1 Parâmetros de aquisição da TC torácica.....	34
4.2 Arquitetura da nossa rede ResNet-18 3D.....	35
4.3 Ajustes necessários do volume e da Rede.....	36
4.4 Avaliação do desempenho da Rede	36
5. Apresentação e discussão de resultados	38
5.1 Sensibilidade ao protocolo	42
5.2 Visualização dos volumes mal classificados	44
5.3 Sumário dos resultados	46
5.4 Limitações do estudo.....	47
6. Conclusões	49
6.1 Sugestões para trabalho futuro.....	50
Referências	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Imagens axiais de TC de pacientes com COVID-19. a) 33 anos, 2 dias desde o início dos sintomas; b) 37 anos, 6 dias desde o início dos sintomas. Múltiplas opacidades em vidro despolido em ambos os pulmões; c) 56 anos, mostra opacidades em vidro despolido extensas e consolidação pulmonar; d) 47 anos, 9º dia de sintomas mostra opacidades extensas em vidro despolido em múltiplos lobos. (50)	2
Figura 2 - Pulmão. As Costelas protegem os pulmões, anatomia interna do pulmão demonstrado no lado direito da imagem. (5)	5
Figura 3 - Imagem axial de TC. Segmento apical. S - Representa os lobos superiores e I - lobo inferior esquerdo.	7
Figura 4 - Imagem axial TC. M - Lobo médio, L- Língua e I-Lobos inferiores.....	7
Figura 5- Imagem axial TC. Lobos inferiores, segmento basal.	7
Figura 6 - Evolução da história da Tomografia Computadorizada. (8).....	8
Figura 7 - 1ª,2ª,3ª e 4ª gerações dos Equipamentos de TC.	9
Figura 8 - 5ª, 6ª e 7ª Gerações de Equipamentos de TC. (19).....	9
Figura 9 - TC fase inicial. Imagem axial (a) mulher 46 anos com febre há 3 dias. Opacidades em vidro despolido nas áreas subpleurais dos lobos superiores e pequenos vasos espessados (setas pretas). (b) homem 34 anos, sintomas há 6 dias. Opacidade em vidro despolido em lâmina no lobo superior do pulmão esquerdo com espessamento dos septos interlobares, traduzindo um padrão “crazy-paving” (setas pretas). (12)	11
Figura 10 - TC em fase progressiva. Imagem axial (a,b) mulher 28 anos com febre e tosse há 7 dias. Múltiplas opacidades em vidro despolido e consolidativas observadas bilateralmente, predominantemente nos lobos inferiores. Broncograma aéreo (seta preta) visualizada na lesão focal da língua. (12)	11
Figura 11 - TC em fase progressiva. Imagens axiais (a,b) homem de 52 anos com febre há 5 dias e diarreia. Múltiplas opacidades.....	12
Figura 12 - TC em fase crítica. Imagem axial (a,b) de homem de 69 anos com febre e tosse há 6 dias. Extensas opacidades em vidro despolido e consolidativas bilaterais. (14)	12
Figura 13 - E- Homem 36 anos, rx de tórax; F- Imagem axial de TC com opacidade em vidro despolido unilateral e distribuição não periférica no lobo superior esquerdo (seta); G- Homem 58 anos, Rx de tórax mostra opacidades irregulares em vidro despolido na zona média e inferior bilateralmente, com internamento em UCI; H-Imagem axial TC com opacidades multifocais em vidro despolido – “crazy-paving”. (15)	13
Figura 14 - COVID-19 altamente improvável. TC torácica normal, sem achados imagiológicos que signifiquem doença infecciosa. Paciente com queixas há 5 dias, PCR negativo. (32).....	18
Figura 15 - Consolidações lobares sugestivas de infecção bacteriana. (32)	19
Figura 16 - Identificação de GGO unifocal em cada imagem. (29)(30)	19
Figura 17 - Caso 1 – áreas unilaterais de GGO no lobo superior esquerdo. Caso 2 - GGO bilateral em paciente com enfisema pulmonar. (29).....	20
Figura 18 - Homem 67 anos. A e b imagens axiais de Tc torácica apresentam GGO periféricas, bilaterais, multifocais com espessamento septal interlobular, aspeto crazy paving. De acordo com a classificação CO-RADS 5. (31) C e d cortes coronais do mesmo paciente.....	20
Figura 19 - Relação entre Machine Learning e Deep Learning (subdomínio ou ramo do ML).(33) ...	22
Figura 20 - Analogia a componentes de neurónios biológicos. (37)	24
Figura 21- Redes convolucionais - conjunto de camadas que realizam convoluções sucessivas numa imagem. A primeira camada de entrada, à esquerda, corresponde à imagem original. As camadas convolucionais sucessivas, codificadas a cor de laranja, permitem a extração de características para calcular representações intermédias. As alterações no tamanho da caixa indicam a evolução da dimensão dos mapas de características após convoluções e operações de <i>pooling</i> . A camada de previsão, codificada a rosa-escuro, prevê a classe de cada pixel. (38)	25
Figura 22 - Convolution Neural Network (CNN).(42)	26
Figura 23 - Representação standard da Convolução 2D/3D. (36)	27
Figura 24 - Representação esquemática da arquitetura a ser utilizada neste projeto. (37)	28
Figura 25 - Arquitetura ResNet. (42)	30
Figura 26 - Arquitetura original da ResNet-18. (43)	31

Figura 27 - Gráfico de representação das idades dos pacientes utilizados neste estudo. Maioria entre os 63 e 89 anos.	32
Figura 28 - Representação gráfica do número de casos por Score CO-RADS. CO-RADS 2 com maior amostra de casos	33
Figura 29 - Parâmetros de aquisição na TAC SOMATOM go.Now Syngo CT VA30 no C.H.U.S.João do Porto.....	34
Figura 30 - Arquitetura da nossa rede ResNet18 3D.....	35
Figura 31 - Matriz de Confusão.	36
Figura 32 - Progresso do treino de 6 classes.	38
Figura 33 - Matriz de confusão da Classificação automática CO-RADS em 6 classes a partir da ReNet18 3D.	39
Figura 34 - Progresso do treino de 3 classes.	40
Figura 35 - Matriz de confusão da Classificação automática CO-RADS 3 classes, a partir da ReNet18 3D.	41
Figura 36 - Matrizes de confusão de treino por Score: CO-RADS 1, CO-RADS 3 e CO-RADS 5.	42
Figura 37 - Classificação Automática CO-RADS 3 de cortes de 1mm utilizando a ResNet 18-3D.	43
Figura 38 - Classificação Automática CO-RADS 3 de cortes de 3mm utilizando a ResNet 18-3D.	43
Figura 39 - Predict da Rede - CO-RADS 5.....	44
Figura 40 - Visualizador Weasis - Volume de 10 mm.	45
Figura 41 - Visualizador Weasis - CO-RADS 5 bem classificado do mesmo paciente.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tabela esquemática dos brônquios lobares e segmentares de cada pulmão. (6)	6
Tabela 2 - CO-RADS Reporting System (28).....	17
Tabela 3 -Comparativo de precisão e perda entre todas as arquiteturas utilizadas no estudo e PointNet. A última coluna corresponde ao número de pesos que cada rede necessita treinar. (41)	29
Tabela 4 - Características do hardware utilizado no treino.	33
Tabela 5 - Performance da Rede na Classificação automática CO-RADS em 6 classes.....	47
Tabela 6 - Performance da Rede na Classificação automática CO-RADS em 3 classes.....	47

1. Introdução

A doença por coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. A maioria das pessoas que contraem COVID-19 apresentam sintomas ligeiros a moderados e recupera sem necessitar de tratamento especial. Porém, bastantes pessoas ficam gravemente doentes e necessitam de assistência médica.

Este vírus pode propagar-se a partir da boca ou nariz de uma pessoa infetada através de pequenas partículas líquidas que são emitidas através de tosse, espirro, fala ou respiração. Estas partículas podem ser pequenas gotículas respiratórias, de maiores dimensões ou aerossóis de dimensões microscópicas. Qualquer pessoa pode ser infetada ao inspirar o vírus se estiver perto de alguém com COVID-19 ou tocar numa superfície contaminada e em seguida tocar nos olhos, nariz ou boca. O vírus tem maior taxa de propagação em ambientes fechados e espaços com maior número de pessoas.

A COVID-19 foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, dia 12 de dezembro de 2019 e rapidamente se alastrou ao resto da população mundial.(1) Até as 18:25 horas de 1 de julho de 2022 houve 545.226.550 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.334.728 mortes confirmados pela OMS(2) . Em Portugal desde 3 de janeiro de 2020 registaram-se 5 171 236 casos confirmados de COVID-19 com 24 149 óbitos atribuíveis à doença. (2)

A partir do momento em que a Organização Mundial de Saúde declarou o surto de COVID-19 como emergência de saúde pública e de interesse internacional, países de todo o mundo começaram a trabalhar num diagnóstico rápido e assertivo de possíveis novos casos para prevenção e controlo rápido e eficaz.

Existem essencialmente dois tipos de teste utilizados no diagnóstico da COVID-19 que fornecem informações distintas: os testes de base molecular, que detetam a presença do vírus SARS-CoV-2; e os testes serológicos que detetam a resposta imunitária contra o vírus (produção de anticorpos pelo organismo).

Os testes de base molecular detetam a presença do vírus, no entanto não dão informação se a pessoa teve contacto anterior com o vírus. Trata-se de uma técnica altamente sensível e específica. Os testes permitem testar as pessoas numa fase precoce da infeção. Possibilitam também, quando realizados em grande escala, pressupor a natureza e a propagação do vírus na população. Trata-se de uma informação importante para a confirmação de casos e orientações de isolamento para as autoridades, a fim de tomar medidas adequadas para a proteger as pessoas. Estes testes funcionam como uma amostra retirada das fossas nasais, nasofaringe ou da parede posterior da orofaringe através de uma zaragatoa. Estes analisam o material genético viral específico que identifica a presença do vírus no organismo. Existem também testes moleculares de *point of care*, que podem ser realizados com dispositivos móveis em clínicas, consultórios ou mesmo em *drive-in* móveis.

Os testes serológicos detetam a resposta imunológica contra o vírus, o que significa, se positivos, contacto prévio com o vírus. Estes testes, também denominados imuno-ensaios, estão disponíveis em muitos formatos e diferentes variações, detetando de forma qualitativa e quantitativa se uma pessoa desenvolveu anticorpos contra o vírus. Os testes serológicos tornam-se importantes numa fase posterior da infeção, uma vez que os anticorpos precisam cerca de 5-10

dias para se desenvolverem e serem detetados no sangue. Quando realizados em grande escala, podem dar informações sobre a taxa de exposição ao vírus de uma população e, conseqüentemente, orientar as autoridades nos seus esforços para atenuar as medidas restritivas sociais.

A detecção é assumida pela presença de anticorpos (IgM e IgG). As IgM desenvolvem-se primeiro, o que sugere que a pessoa ainda se encontra numa fase bastante precoce da infecção. Mais tarde surgem as IgG que durante um período são detetadas em paralelo com as IgM. Finalmente, ao recuperar da doença, as IgM desaparecem e apenas as IgG permanecem (processo de seroconversão). No entanto, o padrão de seroconversão na COVID-19 pode ser diferente e não sabemos quanto tempo a IgG permanece ativa e que níveis poderão potencialmente conferir imunidade. O nível de exatidão é importante e, neste caso, é definido pela sua sensibilidade (capacidade de detetar pessoas infetadas) e pela sua especificidade (número de falsos positivos).(3)

A Tomografia Computadorizada (TC) é uma modalidade diagnóstica importante e amplamente utilizada em diversas indicações clínicas para diagnóstico e procedimentos terapêuticos guiados por imagem.

Os sistemas de TC permitem técnicas de reconstrução de imagem cada vez mais sofisticadas, bem como métodos de análise de imagem. A TC torácica é um método diagnóstico que possibilita visualizar achados imagiológicos que neste tipo de infecção seguem um padrão bastante típico. Existem já vários estudos baseados em imagens de TC, estando este método de exame a ser um importante ponto de partida para o diagnóstico e prognóstico da COVID-19. A infecção traduz-se essencialmente numa pneumonia intersticial. Os achados imagiológicos mais frequentes observados são opacidades “em vidro despolido” (*ground glass opacities*) multilobares bilaterais com ou sem consolidação ou espessamento dos septos interlobulares e intralobulares (denominado padrão *crazy-paving*); consolidações alveolares pulmonares e achados sugestivos de pneumonia organizativa (opacidades em banda, opacidades perilobulares e sinal de halo invertido, entre outros), como podemos ver exemplificados na figura1.

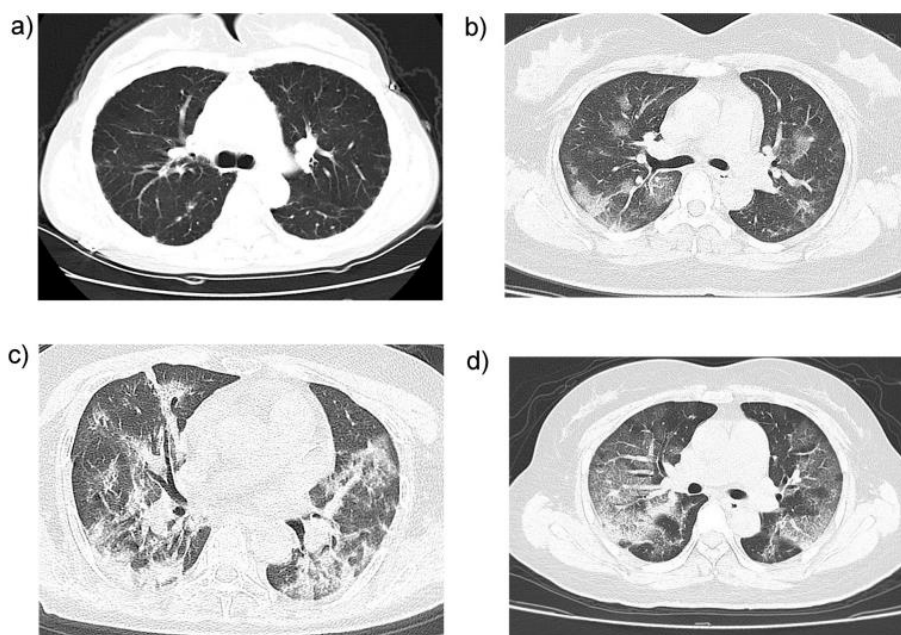


Figura 1 - Imagens axiais de TC de pacientes com COVID-19. a) 33 anos, 2 dias desde o início dos sintomas; b) 37 anos, 6 dias desde o início dos sintomas. Múltiplas opacidades em vidro despolido em ambos os pulmões; c) 56 anos, mostra opacidades em vidro despolido extensas e consolidação pulmonar; d) 47 anos, 9º dia de sintomas mostra opacidades extensas em vidro despolido em múltiplos lobos. (50)

Desta forma, a TC representa um importante método para auxiliar o diagnóstico de COVID-19 e avaliar o envolvimento pulmonar da infecção. O conhecimento detalhado das características de TC da COVID-19 contribui para o diagnóstico precoce, tratamento dos pacientes e pode limitar a disseminação desta patologia.

1.1 Motivação

A TC torácica é utilizada para avaliar o envolvimento pulmonar de pacientes infetados com COVID-19.

Existem cada vez mais estudos baseados em imagens de TC torácica que utilizam a Inteligência Artificial para investigação da detecção e gravidade da COVID-19.

No meu local de trabalho, tive oportunidade de ter contacto direto com pacientes e trabalhadores hospitalares em pleno pico da pandemia. Com a limitação de acesso a testes e muitas vezes o demorado tempo de resultado de testes PCR, a TC começou a ganhar bastante importância na detecção e orientação de pacientes com insuficiência respiratória e sintomatologia grave.

Os médicos radiologistas, nos tempos mais críticos de pandemia, realizaram inúmeros relatórios de TC torácicas de pacientes com suspeita de infecção por COVID-19, e a determinada altura, foi institucionalizado um modelo de relatório estruturado e de classificação da probabilidade da presença da infecção.

Dado este panorama, surgiu então a curiosidade de perceber se poderia a Inteligência Artificial ter um papel ativo nesta classificação, e de que forma este poderia ser estabelecido.

Modelos computacionais de aprendizagem profunda pré-existentes podem ajudar na avaliação do potencial de classificação dos diferentes graus de envolvimento pulmonar da infecção por COVID-19 automaticamente.

O principal objetivo desta tese é desenvolver uma ferramenta rápida, precisa e automática na classificação CO-RADS, através da TC torácica de cada paciente. Desta forma, o tratamento, acompanhamento e triagem dos pacientes é realizado de forma mais rápida, minimizando o tempo dos radiologistas na avaliação e classificação das imagens.

1.2 Estrutura da tese

Esta Tese de investigação está dividida em seis capítulos.

O primeiro capítulo engloba a Introdução e nele é feito um breve enquadramento aos temas a serem desenvolvidos, incluindo as principais motivações e estrutura deste trabalho de investigação.

O segundo capítulo consiste num enquadramento teórico, onde é abordada a base teórica dos principais conceitos do tema de investigação. Compreende uma breve referência à anatomia pulmonar, Tomografia Computorizada torácica, características imagiológicas da COVID-19 na TC bem como referências à importância da Inteligência Artificial no contexto da infecção por SARS-CoV-2, a identificação dos sistemas de comunicação de presença/ausência da COVID-19 e faz uma descrição do sistema CO-RADS que foi selecionado para o desenvolvimento desta tese de mestrado.

No terceiro capítulo introduzem-se conceitos básicos relacionados com a Inteligência Artificial que foi utilizada ao longo do desenvolvimento deste projeto de investigação: *Deep Learning, CNNs, Transfer Learning e ResNet*.

O quarto capítulo descreve os Materiais e Métodos do estudo. São descritos os parâmetros de aquisição das TCs utilizadas, é apresentada a arquitetura da CNN desenvolvida neste estudo bem como as métricas de desempenho.

O quinto capítulo consiste na apresentação e discussão de resultados e num breve confronto com alguns estudos congêneres.

Finalmente, no sexto capítulo aparece descrita a conclusão desta tese de mestrado, bem como a identificação de algumas sugestões para melhoria de resultados.

2. Enquadramento Teórico

2.1 Anatomia e Fisiologia Pulmonar

Este capítulo fornece uma visão geral da anatomia do pulmão e parênquima pulmonar.

Os pulmões são um órgão complexo e são responsáveis pela transferência de oxigénio e dióxido de carbono entre o ambiente e a corrente sanguínea, defesa do hospedeiro e homeostase imunológica.

Os pulmões estão inseridos na caixa torácica que consiste numa estrutura óssea do tórax que é composta por 12 pares de costelas e pelo esterno, os quais são suficientemente rígidos para proteger os órgãos contidos no seu interior e elásticos para permitir aos pulmões o seu movimento. O esterno consiste no manúbrio, corpo e apófise xifoide e é o ponto anterior mais importante para suporte da estrutura esquelética do tórax. Podemos visualizar todas estas estruturas na figura 2.

Os músculos respiratórios dividem-se em músculos da inspiração e da expiração e são responsáveis pela energia necessária à movimentação de gases entre os pulmões e o meio ambiente. O diafragma, um músculo em forma de cúpula, é o principal músculo da inspiração. Durante a respiração pode deslocar-se de 6 a 10 cm na vertical em inspiração profunda. Em repouso, este é responsável por cerca de 75% do volume corrente e o restante deriva da atividade dos músculos intercostais externos. A combinação destes movimentos expande a caixa torácica e os pulmões, a pressão dos gases intra-alveolares é reduzida, e é gerado um gradiente de pressão negativa com o ar atmosférico, que se desloca em direção aos alvéolos. Inversamente, a redução do volume pulmonar aumenta a pressão intra-alveolar, gera um gradiente positivo em relação à pressão atmosférica e desloca o ar alveolar para o exterior.

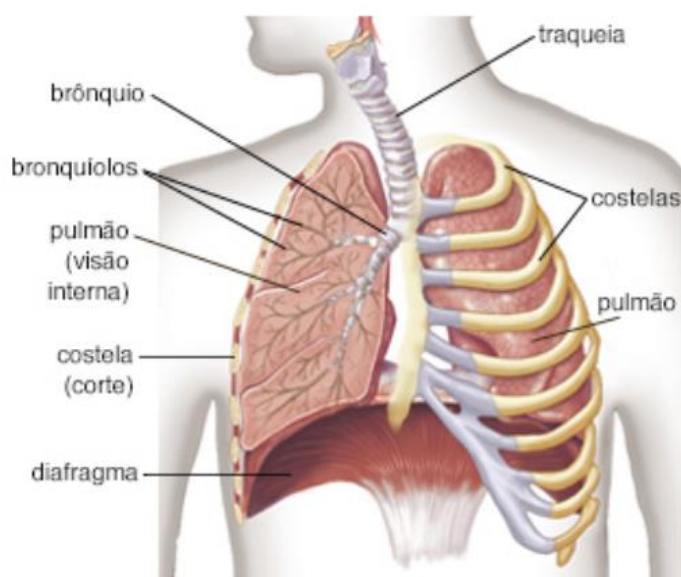


Figura 2 - Pulmão. As Costelas protegem os pulmões, anatomia interna do pulmão demonstrado no lado direito da imagem.
(5)

2.1.1 Lobos Pulmonares

Os pulmões direito e esquerdo não têm a mesma estrutura lobar. O pulmão direito tem três lobos (superior, médio e inferior) e é dividido por duas fissuras, que correspondem a invaginações da pleura visceral. A fissura oblíqua percorre o bordo inferior do pulmão numa direção póstero-superior até encontrar o bordo posterior do pulmão; a fissura horizontal é delimitada horizontalmente a partir do esterno até intersestar a fissura oblíqua. O pulmão esquerdo contém apenas lobos superior e inferior os quais se encontram separados por uma fissura oblíqua. A tabela 1 apresenta esquematicamente a divisão dos brônquios lobares do pulmão esquerdo e direito.

As fissuras pulmonares contêm uma lâmina de líquido e proporcionam a separação física entre os lobos, permitindo um movimento relativo (4).

Tabela 1 - Tabela esquemática dos brônquios lobares e segmentares de cada pulmão. (6)

PULMÃO ESQUERDO			PULMÃO DIREITO	
Brônquio Lobar	Divisão	Brônquio Segmentar	Brônquio Lobar	Brônquio Segmentar
Superior	Divisão Superior	Apico-posterior	Superior	Apical
		Anterior		Posterior
	Divisão Inferior (Língua)	Superior		Anterior
Inferior		Inferior	Médio	Lateral
				Medial
		Superior	Inferior	Superior
		Basal ântero-medial		Basal medial
	Basal lateral	Basal anterior		
	Basal posterior	Basal lateral		
			Basal posterior	

A anatomia lobar pode variar significativamente entre os indivíduos e as fissuras podem apresentar-se por vezes incompletas, não separando totalmente os lobos. No entanto, podem ser identificadas fissuras acessórias dentro dos lobos, que correspondem a variantes anatómicas.

2.1.2 Anatomia radiológica pulmonar da TC Torácica

Para melhor compreensão das imagens pulmonares de TC, resolvi selecionar algumas imagens axiais (figura 3,4 e 5) de pacientes de TC torácica normal utilizadas neste estudo e identificar as estruturas e lateralidades das mesmas.

Existem na TC torácica duas janelas de visualização principais: parênquima pulmonar e partes moles. A janela de visualização de parênquima pulmonar é a que vai ser apresentada nas imagens ao longo deste estudo. É nesta apresentação, que se consegue visualizar com maior detalhe a anatomia pulmonar, bem como as alterações causadas pela COVID-19, que aparecem normalmente representadas como imagens de cor branca ao longo do parênquima pulmonar, que quando normal, assume uma tonalidade escura, quase preta.

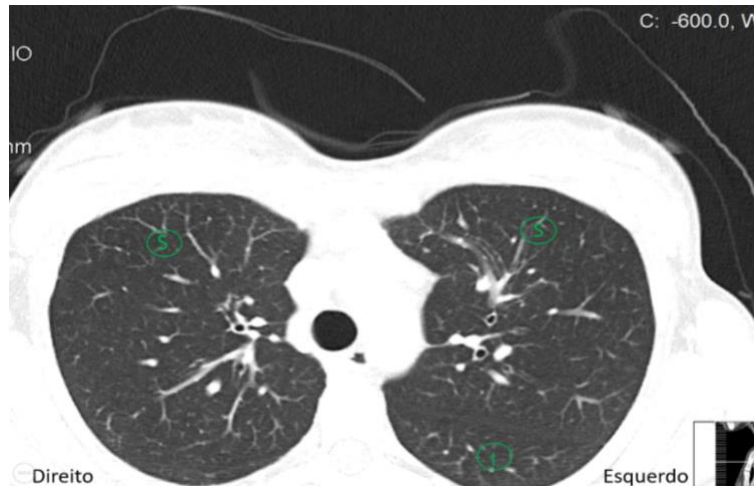


Figura 3 - Imagem axial de TC. Segmento apical. S - Representa os lobos superiores e l-lobo inferior esquerdo.

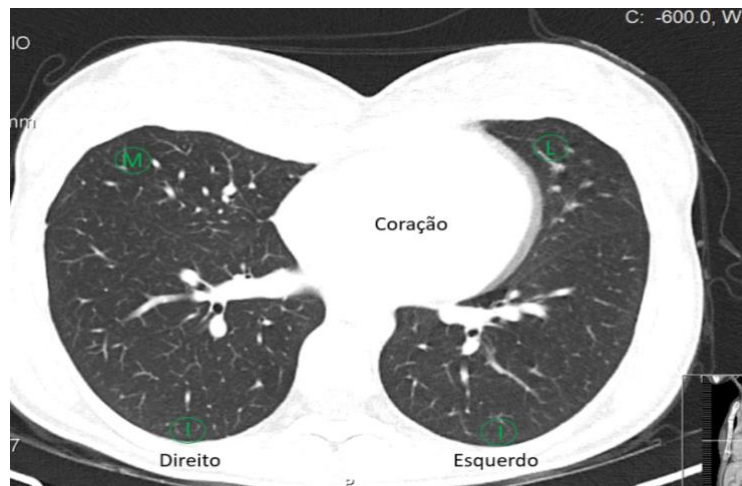


Figura 4 - Imagem axial TC. M - Lobo médio, L- Língua e l-Lobos inferiores.

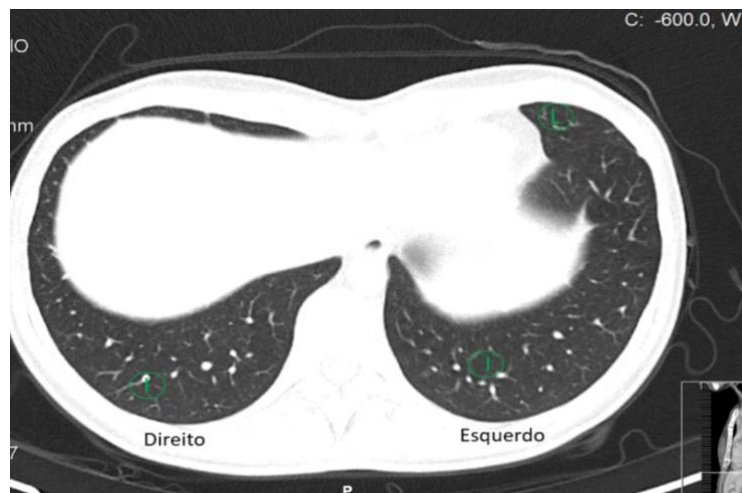


Figura 5- Imagem axial TC. Lobos inferiores, segmento basal.

2.2 Tomografia Computorizada

A Tomografia Computadorizada é um exame de diagnóstico de imagem, que tem por base a radiação X para obter imagens seccionais do interior do corpo humano.

A TC teve origem nos anos 70, revolucionando a medicina e rapidamente se tornou uma ferramenta de diagnóstico baseada em imagem de enorme importância. O primeiro tomógrafo foi desenvolvido pelo Engenheiro britânico *Godfrey Hounsfield*. Foi introduzido na prática clínica em 1972, no *Atkinson Morley Hospital*, em Londres, onde se realizavam apenas estudos radiológicos cerebrais.(5)

Apesar do primeiro tomógrafo ter sido implementado nos anos 70, os seus fundamentos remontam a anos anteriores. Em 1895 com a descoberta da radiação x por *Roentgen*, a 1917 pela formulação da teoria matemática *Radon* e a 1963 com o modelo utilizado para reconstrução da imagem tomográfica por *Cormack* (figura 6).(6)

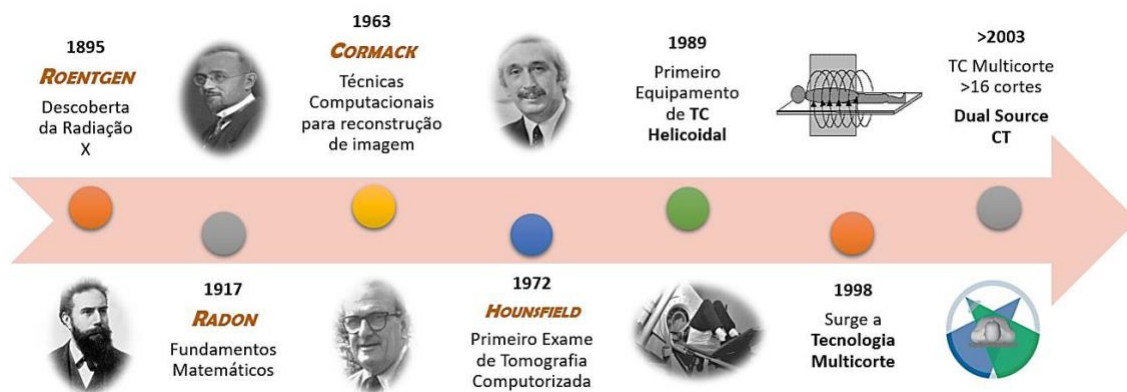


Figura 6 - Evolução da história da Tomografia Computadorizada. (8)

Ao longo do tempo os equipamentos foram sofrendo evolução e aperfeiçoamento tecnológico, e conseqüentemente, foram testadas diferentes relações de movimentos da mesa, ampola, detetores e da própria aquisição. Podem ser identificadas sete gerações de equipamentos de TC. (Figura 7 e 8)

Os equipamentos da 1.ª geração baseavam-se no princípio de translação-rotação, onde existia uma translação do conjunto que suportava a ampola e um único detetor de imagem.

Nos tomógrafos de 2.ª geração, aumentou o número de detetores, cerca de 30, contíguos, cujo feixe de radiação X tinha forma de leque, com abertura de 10 graus. Permitiu reduzir o tempo de corte para 18 segundos, pois eram medidas várias projeções em simultâneo.

A 3.ª geração é caracterizada pela eliminação do movimento de translação, mantendo-se apenas o movimento de rotação, o que deu origem a tempos de corte de 1 a 9 segundos.(6)(7)(8)

Os sistemas de 4.ª geração são conhecidos pelo arranjo circular estacionário de detetores, que completava 360 graus em torno do paciente, sendo que neste sistema apenas a ampola de radiação se movimentava, o que implicava um número de detetores muito superior às gerações anteriores.

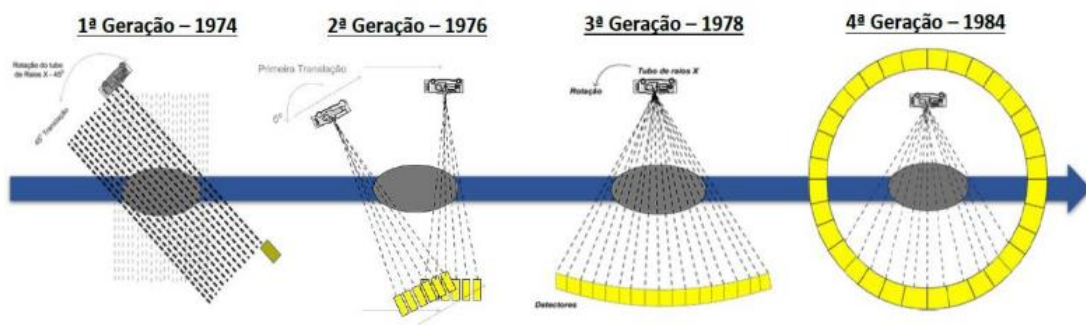


Figura 7 - 1ª, 2ª, 3ª e 4ª gerações dos Equipamentos de TC.

A 5.ª geração apresentava tomógrafos de feixe de elétrons que foram desenvolvidos para que se pudesse estudar a função cardíaca sem perda de qualidade de imagem. As imagens eram adquiridas em 50 milissegundos, o que permitia minimizar artefactos de movimento. Ao invés de uma ampola de radiação rotativa era utilizado um alvo de tungsténio em forma de arco, que rodeava o paciente e ficava numa posição oposta aos detetores.

Na 6.ª geração foi introduzido o conceito de Tomografia Computarizada helicoidal, no final da década de 80, que foi um marco evolutivo no desenvolvimento da TC relativamente à modalidade sequencial. Foi incorporado nestes sistemas a tecnologia de *slip ring* (anéis deslizantes) que consiste em contactos circulares com escovas de deslizamento na parte eletrónica do equipamento. A mesa tem um movimento de translação de velocidade constante, através da abertura da *gantry*, acoplada a um movimento de rotação contínuo da fonte de radiação em torno do paciente. Conseguiu reduzir-se o tempo de execução de exames para apenas numa apneia inspiratória e possibilitou também a reconstrução de imagens 3D.

Finalmente, a 7.ª geração multicorte ou multidetector, surgiu em 1998 e utiliza a tecnologia da geração anterior com a diferença que utiliza múltiplas filas de detetores. A TC helicoidal multidetector permite efetuar aquisições com ou sem movimento da mesa, ou seja, optar pelo modo sequencial ou helicoidal. Estes equipamentos permitem um maior número de cortes por rotação e uma espessura ou colimação mínima de corte menor.

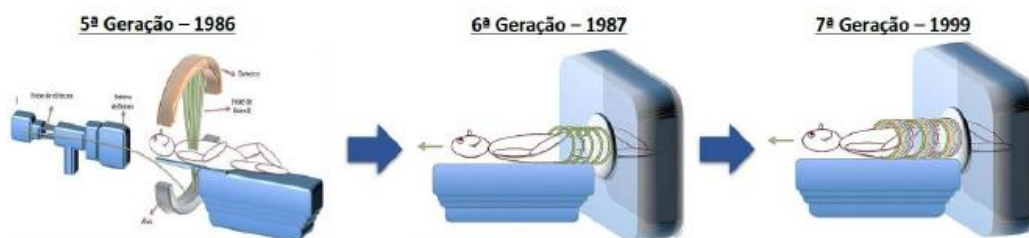


Figura 8 - 5ª, 6ª e 7ª Gerações de Equipamentos de TC. (19)

A TC permite a reconstrução de séries de imagens, num computador, através de algoritmos matemáticos, recorrendo a múltiplas projeções tomográficas sobre uma determinada região anatómica. O princípio básico da TC é calcular os coeficientes de atenuação linear do feixe de raios

X, em cada ponto de uma secção do corpo, a partir do conjunto de projeções obtidas de diferentes ângulos em torno do paciente, no qual o feixe de radiação é recebido por um conjunto de detetores que medem a intensidade da sua transmissão.

Atualmente são possíveis aquisições cada vez mais rápidas (em segundos), com espessuras de corte cada vez mais finas, que possibilitam reformatações multiplanares inferiores a 1mm, que tornam possível reconstruções 3D de extrema qualidade. Como exemplo de uma das mais recentes inovações na área de Tomografia Computadorizada, posso referir o aparelho Siemens NAEOTOM Alpha que incorpora um detetor de TC com contagem fotões - QuantaMax. Estes detetores superam limitações dos atuais detetores e fornecem dados de TC de resoluções muito altas, sem ruído eletrônico, com melhor relação contraste-ruído e menos dose de radiação, para além de informações espectrais intrínsecas. Esta nova tecnologia pode representar uma mudança de paradigma na imagem médica e redefinir as bases das TCs dos próximos anos.(9)

Assim sendo, a Tomografia Computadorizada é uma técnica de diagnóstico de imagem que nas últimas quatro décadas provou ser uma ferramenta fundamental em muitas aplicações clínicas e que está em constante desenvolvimento.

2.3 TC torácica no diagnóstico COVID-19

A TC é a modalidade imagiológica que permite obter imagens clínicas do pulmão com maior qualidade e definição. Uma característica importante da TC é a alta visibilidade dos limites e fissuras pulmonares que são estruturas de visibilidade linear e por vezes mal definidas, sendo esta a única modalidade de imagem capaz de estudar esse tipo de detalhe anatómico.

Na TC torácica podem ser utilizadas resoluções axiais muito baixas (0.7-1mm) e o espaçamento e espessura de corte são tipicamente de 3 mm. Com base nas imagens de menor espessura, técnicas avançadas de processamento de imagem, podem avaliar quantitativamente o pulmão, as estruturas das vias aéreas e vasos sanguíneos, possibilitando estudar os pulmões do ponto de vista estrutural e funcional (10).

A TC é uma boa ferramenta para o estudo da anatomia lobar. As fissuras apresentam baixo contraste, forma e aparência variáveis nas imagens de TC, o que às vezes torna difícil determinar a sua localização exata. Normalmente, as fissuras aparecem como uma lâmina fina, dividindo o parênquima pulmonar em duas partes (11).

Segundo as “Diretrizes de diagnóstico por imagem para pneumonia por novo coronavírus (1ª edição 2020)”(12) a COVID-19 pode ser classificada em diferentes fases: inicial, progressiva, crítica e de término. Existem, no entanto, sobreposições nos achados de imagem entre as diferentes fases:

Na **fase inicial** estão incluídos achados de TC de múltiplas opacidades em vidro despolido (isto é, um aumento da densidade do parênquima pulmonar que não obscurece os brônquios e vasos subjacentes) normalmente bilaterais/multilobares que podem ou não ser acompanhadas de consolidações parenquimatosas (opacidades pulmonares que obscurecem os vasos e brônquios subjacentes), que se distribuem principalmente ao longo da região bronco vascular e área subpleural como representado na figura 9.

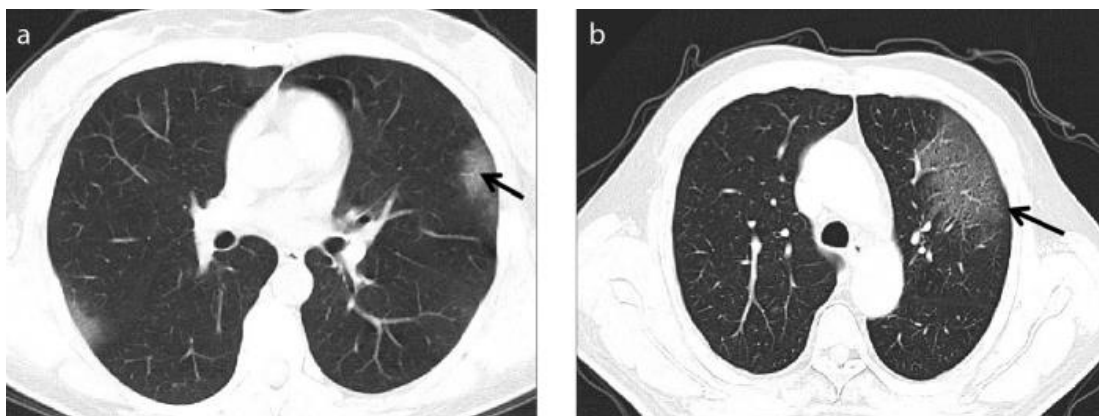


Figura 9 - TC fase inicial. Imagem axial (a) mulher 46 anos com febre há 3 dias. Opacidades em vidro despolido nas áreas subpleurais dos lobos superiores e pequenos vasos espessados (setas pretas). (b) homem 34 anos, sintomas há 6 dias. Opacidade em vidro despolido em lâmina no lobo superior do pulmão esquerdo com espessamento dos septos interlobares, traduzindo um padrão "crazy-paving" (setas pretas). (12)

Na **fase progressiva** podemos incluir a extensão e ampliação da lesão anterior. São observadas também opacidades em vidro despolido, consolidações e opacidades nodulares com formato alongado, que se distribuem principalmente nas zonas pulmonares central e periférica, região subpleural e base do pulmão (figura 10 e 11).

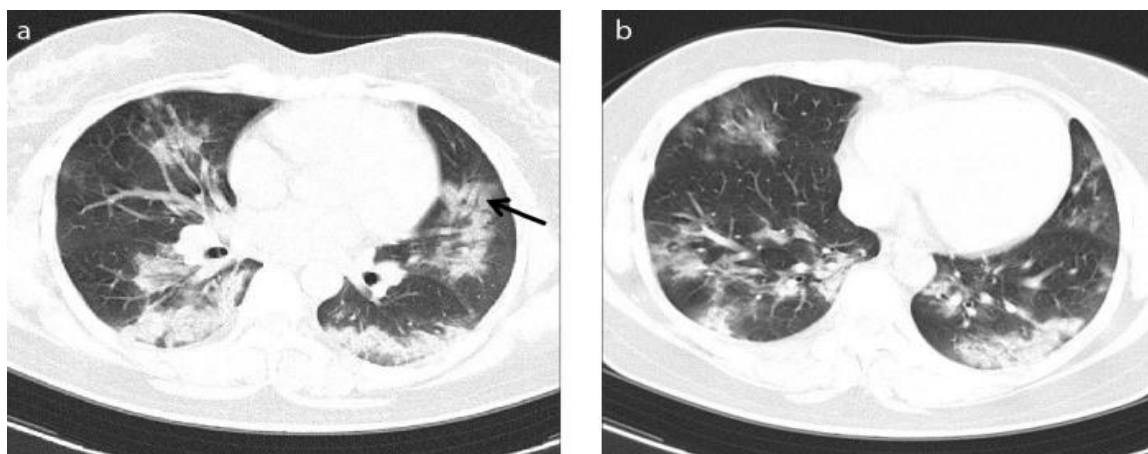


Figura 10 - TC em fase progressiva. Imagem axial (a,b) mulher 28 anos com febre e tosse há 7 dias. Múltiplas opacidades em vidro despolido e consolidativas observadas bilateralmente, predominantemente nos lobos inferiores. Broncograma aéreo (seta preta) visualizada na lesão focal da língula. (12)

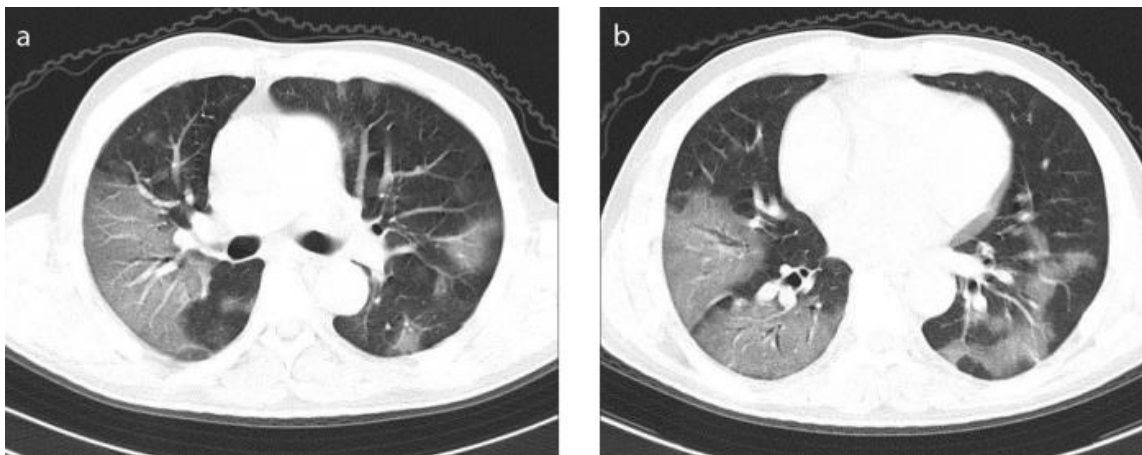


Figura 11 - TC em fase progressiva. Imagens axiais (a,b) homem de 52 anos com febre há 5 dias e diarreia. Múltiplas opacidades em vidro despolido bilaterais com atingimento central e periférico. (13)

Na **fase crítica** a lesão pode progredir para consolidação difusa bilateral e a presença de derrame pleural e adenomegalias mediastínicas pode eventualmente estar presente (figura 12).

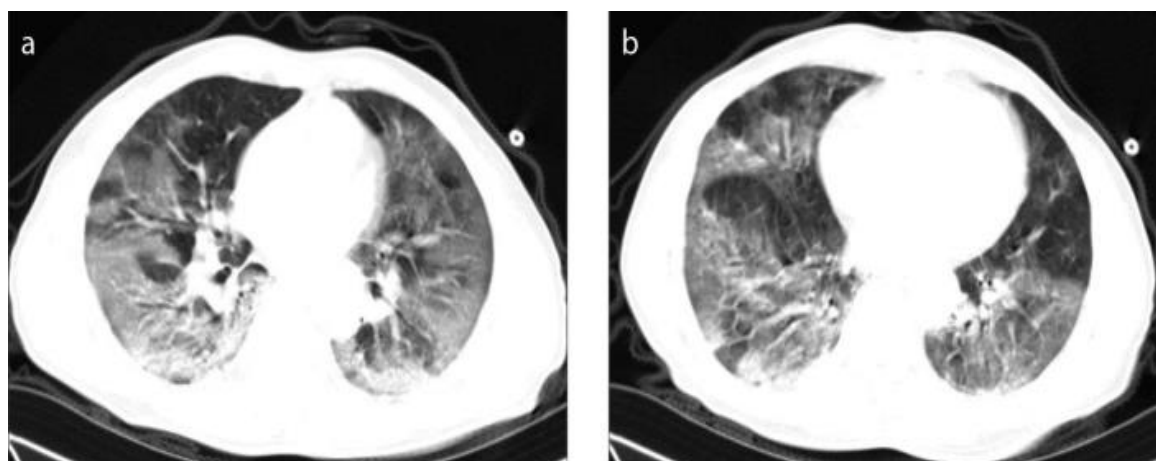


Figura 12 - TC em fase crítica. Imagem axial (a,b) de homem de 69 anos com febre e tosse há 6 dias. Extensas opacidades em vidro despolido e consolidativas bilaterais. (14)

Estes achados de imagem característicos da COVID-19 são semelhantes aos descritos na SARS e da síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS) induzida por outros coronavírus. Também nestes casos, a lesão pulmonar é uma pneumonia intersticial manifestada em TC por opacidades em vidro despolido, nódulos e consolidações alveolares.(13)

O vírus é colonizado no alvéolo e no epitélio brônquico respiratório na fase inicial, que origina edema da parede alveolar, exsudação inflamatória serosa e é manifestado através de opacidade em vidro despolido na imagem e o sinal de *“crazy-paving”* (que se caracteriza, por definição, por espessamento septal sobreposto em áreas de opacificação em vidro despolido) e é visto no momento do espessamento inflamatório intersticial alveolar. (9) O agravamento da doença pode levar a lesão pulmonar difusa aguda em vários graus e a exsudação inflamatória aumenta no alvéolo, o que resulta na coexistência de vidro despolido, consolidação e opacidades alongadas nas imagens de TC.(14) Para além disto, derrame pleural e adenomegalias mediastínicas podem

também ser observados, porém normalmente presentes em pacientes idosos críticos, que poderá estar relacionado com comorbidades subjacentes geralmente decorrentes da idade avançada destes pacientes.

Apesar da presença de achados de imagem característicos de COVID-19 serem úteis no diagnóstico e na estratificação de risco, importa ressaltar que tanto a radiografia torácica como a TC podem não apresentar anomalias nas fases iniciais da infecção em pacientes com sintomatologia leve e teste ácido nucleico positivo para COVID-19. Deste modo uma radiografia torácica e TC normais não a excluem de forma definitiva a doença.

Segue-se um exemplo de exames de TC e raios X (figura 13) ilustrativos destas duas técnicas de imagem e achados.

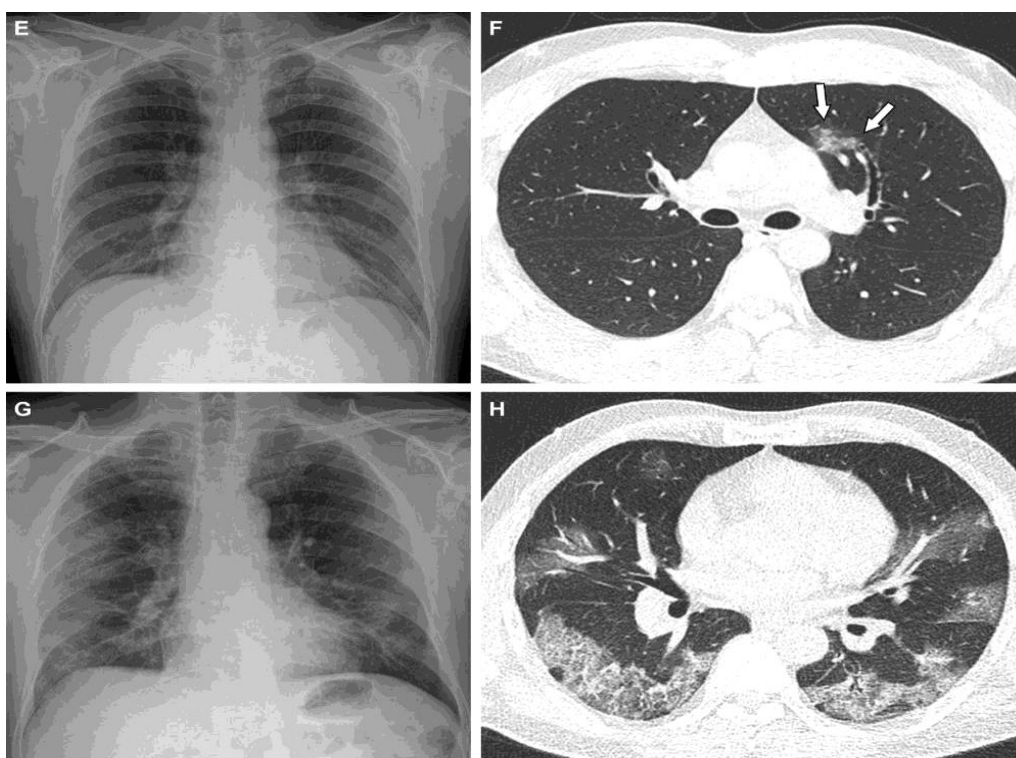


Figura 13 - E- Homem 36 anos, rx de tórax; F- Imagem axial de TC com opacidade em vidro despolido unilateral e distribuição não periférica no lobo superior esquerdo (seta); G- Homem 58 anos, rx de tórax mostra opacidades irregulares em vidro despolido na zona média e inferior bilateralmente, com internamento em UCI; H-Imagem axial TC com opacidades multifocais em vidro despolido – “crazy-paving”. (15)

Os pacientes geralmente apresentam progressão do 5º ao 8º dia, quando as opacidades pulmonares se tornam mais extensas e confluentes, com envolvimento pulmonar bilateral. A fase de pico ocorre entre o 9.º e 13.º dia e apresenta consolidação mais extensa, que acompanha a evolução da lesão pulmonar aguda. Existem variações entre pacientes, mas a partir de cerca de duas semanas, muitos entram na fase de absorção. Neste período, a consolidação pode diminuir e outras manifestações ausentes nas fases iniciais, como opacidades lineares, sinal de “halo invertido” (típico de pneumonia organizativa) e padrão de “crazy-paving” podem surgir. Durante as primeiras semanas de infecção achados imagiológicos de derrames pleurais, cavitação e fibrose pulmonar são raros. Com o passar das semanas os achados podem evoluir para uma fase mais estruturada e organizada e neste caso o vidro despolido e consolidações vão progressivamente

transforma-se em opacidades reticulares e podem evoluir para achados compatíveis com fibrose pulmonar (perda de volume, distorção arquitetural e bronquiectasias de tração, por exemplo). Segundo recomendações do Colégio Americano de Radiologia (ACR, American College of Radiology) e da Fleischner Society a TC deve ser utilizada para detecção do progresso da doença.(15) Assim sendo, a TC de tórax tem um papel importante na detecção, quantificação da doença e acompanhamento de pacientes com COVID-19, este último com extrema importância para a antecipação organizacional (disponibilidade de camas em Unidades de Cuidados Intensivos, por exemplo).(16) As manifestações desta pneumonia são diversas e mudam rapidamente. Os radiologistas devem estar atentos às diversas características da doença e alterações temporais. (14). A recolha contínua de dados e estudos epidemiológicos de maiores dimensões são necessários, para uma gama completa de achados de imagem e vias de transmissão. (17)

2.4 Inteligência Artificial e avaliação da COVID-19

A inteligência artificial (IA) pode definir-se como o ramo da ciência da computação dedicado à criação de sistemas para executar tarefas que normalmente requerem inteligência humana. A análise automática ou semiautomática de imagens assume um papel potencialmente importante no diagnóstico, quantificação da doença, avaliação da gravidade e prognóstico da pneumonia por COVID-19. Com a implementação de processos de trabalho baseados em IA, pode verificar-se uma redução na carga de trabalho dos radiologistas, simplificação do fluxo de trabalho, melhoria da precisão de diagnóstico e facilitar a alocação de recursos.

Têm sido publicados estudos que têm por base a TC e a radiografia de tórax para distinguir a COVID-19 de outros tipos de pneumonia e prever a gravidade da doença. Para além disso, estudos também demonstraram a capacidade da IA melhorar o desempenho dos radiologistas.(18)(19)(20)(21)(22)

Apesar de todos estes estudos e desenvolvimentos, para integrar os algoritmos de IA ao atendimento clínico de rotina, é defendido que os conjuntos de dados e códigos sejam abertos para que a comunidade mais ampla treine, teste e avalie o desempenho por exemplo de modelos de classificação. A disponibilidade de dados de imagem é um obstáculo importante para a implementação da IA no ambiente clínico. Os investigadores de IA precisam estar cientes da fonte de dados e possíveis viés que podem afetar a generalização dos algoritmos de IA.(23) Na recente publicação do *RSNA International COVID-19* isso é exemplificado como *Open Annotated Radiology Database (RICORD)*.(23)

Para ser possível o desenvolvimento de um algoritmo de IA, o fluxo de processamento das imagens médicas a serem utilizadas necessita seguir determinadas etapas. É necessária normalmente, a aprovação do comité de ética local antes que os dados médicos possam ser utilizados no seu desenvolvimento. Em ensaios clínicos de estudos prospetivos, os dados são coletados prospetivamente e é obrigatório o uso de consentimento informado dos participantes. Após aprovação ética, dados relevantes precisam ser consultados e devidamente anonimizados e armazenados com segurança. Qualquer informação de saúde protegida precisa ser removida tanto dos metadados DICOM como das imagens.(23)

No que respeita a tarefas de análise e reconhecimento de imagem associadas à COVID-19, há três aspetos principais que podem ser enquadrados e idealmente correlacionados: a triagem de

doentes COVID-19; a segmentação da infecção; e a avaliação da gravidade da doença. Da revisão bibliográfica decorrida ao longo deste trabalho destaco alguns exemplos:

Para a triagem da COVID-19 foi proposto um modelo híbrido que consiste em algoritmos tradicionais e técnicas de DL para determinar pacientes com COVID-19 a partir de imagens de raios X. (24) A rede utilizada nesta tese também foi utilizada e treinada para a distinção da COVID-19 de outras pneumonias comuns, na qual foi tomada o mapa de lesão pulmonar como entrada, gerada por redes de segmentação e utilizou os volumes de TC normalizados para a previsão do diagnóstico final.(25)

No que diz respeito à segmentação de lesões por COVID-19, foi proposta uma nova rede profunda de segmentação “Inf-Net” que usou um decodificador parcial paralelo para agregar recursos de alto nível e gerar um mapa global para aprimorar a área de limite das imagens de TC (26). Neste campo, posso também fazer referência a uma DNN treinada chamada U-net++ utilizada para segmentação de regiões pulmonares. Trata-se de uma arquitetura comum, pública e bastante poderosa nas segmentações de imagens médicas.(27)

Finalmente, relativamente à avaliação da gravidade da infecção por COVID-19 destaco alguns artigos. O primeiro diz respeito a um sistema automatizado de análise e quantificação “LungQuant” baseado em redes de DL que produz a percentagem do volume pulmonar afetado pela infecção COVID-19 e o Score de Gravidade da TC correspondente. (28) Outro estudo realizado recorreu a modelos de regressão *Light Gradient Boosting Machine (LightGBM)* e riscos proporcionais de *Cox (CozPH)* baseado em características quantitativas da lesão pulmonar por TC e parâmetros clínicos para classificação de avaliação grave/não grave.(25) Foi também proposta uma estrutura de aprendizagem sinérgica para avaliação da gravidade (grave/não grave) baseada em imagens de TC 3D (29), outro exemplo desenvolvido de IA consistiu em três modelos de DL que segmentam automaticamente cinco lobos pulmonares e em seguida atribuíram uma pontuação da gravidade da TC (CT-SS) para o grau de envolvimento do parênquima por lobo. (30) Destaco finalmente a utilização de redes DL para segmentar as regiões do pulmão e da lesão pulmonar através da decomposição das regiões de lesão 3D dos pulmões, recorrendo a canais siameses duplos compostos por quatro codificadores DNN para extrair recursos de imagem das regiões da lesão pulmonar. Foi realizada posteriormente a combinação de metadados clínicos para regularizar o modelo e melhorar a precisão do estudo. (18)

2.5 *Sistemas de comunicação de presença/ausência da COVID-19*

Em plena pandemia, na altura em que o acesso a testes precisos de RT-PCR era limitado, foram propostos vários sistemas de notificação para relatar TC torácica de pacientes com suspeita de COVID-19 em ambientes de elevada prevalência da doença.

Estes sistemas são caracterizados pela sua linguagem padronizada e categorias diagnósticas tendo como objetivo transmitir a probabilidade de anormalidades pulmonares representadas na TC que fossem características da doença COVID-19.

São possíveis de ser consultados diferentes sistemas de relatórios:

- ✓ Declaração de Consenso de Especialistas, da RSNA; (31)

- ✓ CO-RADS, desenvolvido pela Sociedade Holandesa de Radiologia;(32)
- ✓ COVID-RADS;(33)
- ✓ COVID-19s.(34)

Apesar de cada sistema de classificação poder ser útil para sugerir a presença ou ausência de COVID-19 quando os achados típicos estiverem presentes ou ausentes, respectivamente, o valor de qualquer sistema variará dependendo da prevalência da doença e do acesso e rapidez da RT-PCR. A experiência do radiologista também desempenha um papel importante.

2.6 Sistema diagnóstico da presença da COVID-19 neste projeto

No presente estudo, em concordância com o Orientador e Coorientador, foi selecionado o sistema CO-RADS para avaliar a probabilidade de presença da doença COVID-19 em cada TC torácica dos pacientes. O resumo da classificação utilizada está descrito na tabela 2.

Tabela 2 - CO-RADS Reporting System (28).

CATEGORIA/SCORE	DESCRIÇÃO
CO-RADS 6 - Comprovado	RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, independente dos achados imagiológicos.
CO-RADS 5 –Muito Alta suspeição: Achados típicos de COVID-19	Opacidades em vidro despolido com ou sem consolidações em regiões pulmonares perto de superfícies pleurais viscerais, incluindo fissuras, com distribuição multifocal bilateral e pelo menos um achado confirmatório: <ul style="list-style-type: none"> • Opacidades em vidro despolido de morfologia “nodular”, não demarcadas • Opacidades em vidro despolido bem demarcadas, delineando múltiplos lóbulos pulmonares secundários adjacentes • Padrão em “crazy-paving” • Padrões compatíveis com pneumonia organizativa • Vasos espessados (engorgitados) nas regiões de opacificação pulmonar
CO-RADS 4 – Alta suspeição: suspeição elevada para COVID-19	Achados similares aos da categoria CO-RADS 5 porém: <ul style="list-style-type: none"> • Sem contacto com a pleura visceral • Achados exclusivamente unilaterais • Distribuição predominantemente peri-bronco vascular • Achados sobrepostos em anomalias pulmonares difusas graves, pré-existent
CO-RADS 3 – Equívoco, características compatíveis com a COVID-19, mas também outras doenças	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidades em vidro despolido peri-hilares • Opacidades em vidro despolido extensas e homogéneas, com ou sem poupança de alguns lóbulos pulmonares secundários • Opacidades em vidro despolido com espessamento septal associado com ou sem derrame pleural, na ausência de outros achados típicos • Pequenas opacidades em vidro despolido não centrilobulares ou não localizadas na proximidade da pleura visceral • Padrões de consolidação compatíveis com pneumonia organizativa sem outros achados de COVID-19.
CO-RADS 2- Baixa suspeição – Típico de outra infeção, não COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Achados pulmonares típicos de origem infecciosa que são considerados não compatíveis com COVID-19, exemplos: <ul style="list-style-type: none"> - Bronquite (bronquiolite infecciosa, broncopneumonia, pneumonia lobar) - Abscessos pulmonares - Achados incluindo: micro nódulos centrilobulares com ou sem padrão “Tree-in-bud” - Consolidação segmentar ou lobular - Cavitação pulmonar.
CO-RADS 1- Muito baixa suspeição	Normal ou não infeccioso
CO-RADS 0 – Não interpretável	Aquisição tecnicamente insuficiente para atribuição de Score

2.7 CO-RADS

O CO-RADS para um sistema de relatórios e dados COVID-19 fornece um esquema de avaliação que simplifica a notificação com uma escala de cinco níveis de suspeição para envolvimento pulmonar de COVID-19 na TC torácica. Apresenta um desempenho muito bom para prever COVID-19 em pacientes com sintomas moderados a graves e concordância inter-observador substancial especialmente para as categorias 1 e 5. (35)

O nível de suspeita aumenta de muito baixo (CO-RADS 1) a muito alto (CO-RADS 5). Duas categorias adicionais codificam um exame insuficiente (CO-RADS 0) e infecção por SARS-CoV-2 comprovada por RT-PCR, independentemente dos achados imagiológicos (CO-RADS 6).

- **CO-RADS 0** – refere-se a nenhuma das cinco categorias selecionada devido a aquisições incompletas ou de qualidade insuficiente, como por exemplo, em casos de excessivos artefactos respiratórios consequentes de tosse ou insuficiência respiratória.
- **CO-RADS 1** – implica um nível de suspeição muito baixo para envolvimento pulmonar por COVID-19 com base em achados tomográficos normais ou de etiologia não infecciosa inequívoca como podemos verificar no exemplo da figura 14.

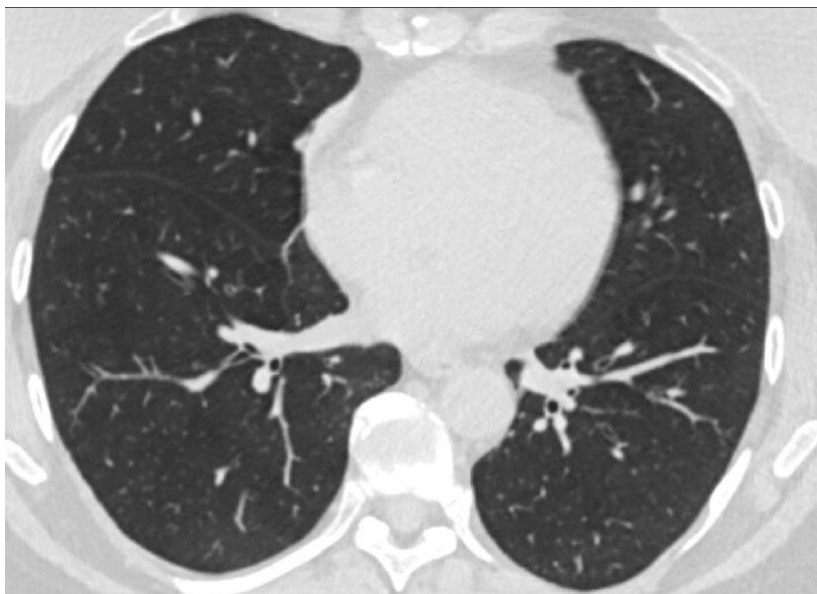


Figura 14 - COVID-19 altamente improvável. TC torácica normal, sem achados imagiológicos que signifiquem doença infecciosa. Paciente com queixas há 5 dias, PCR negativo. (32)

- **CO-RADS 2** – corresponde a um baixo nível de suspeição para envolvimento pulmonar por COVID-19 com base em achados tomográficos pulmonares típicos de etiologia infecciosa considerados não compatível com COVID-19, como pode ser identificado na figura 15.

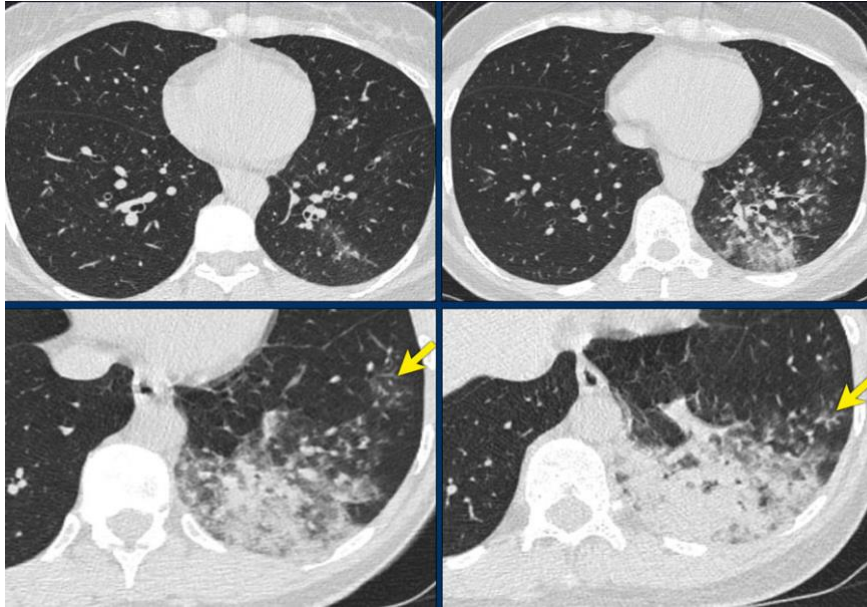


Figura 15 - Consolidações lobares sugestivas de infecção bacteriana. (32)

- **CO-RADS 3** – corresponde a achados equívocos para envolvimento pulmonar de COVID-19 com base em TC pulmonar. Podem identificar-se características também encontradas em outras pneumonias virais ou etiologias não infecciosas (figura 16).

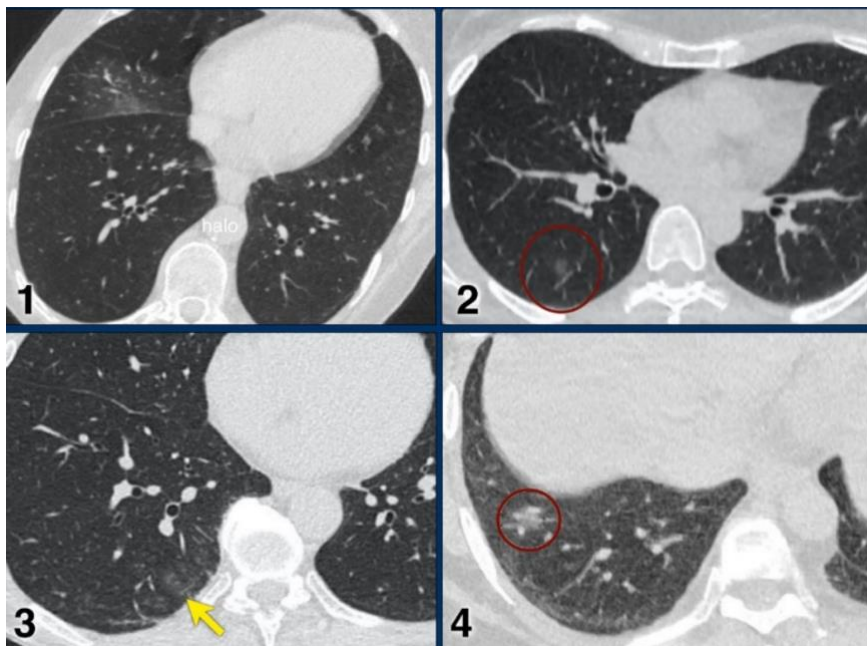


Figura 16 - Identificação de GGO unifocal em cada imagem. (29)(30)

- **CO-RADS 4** – implica um elevado nível de suspeição para envolvimento pulmonar por COVID-19 com base em achados de TC típicos para COVID-19, porém, podem apresentar alguma sobreposição com outras pneumonias virais. Os achados são semelhantes aos do CO-RADS 5. A figura 17 apresenta dois tipos de casos correspondentes a uma classificação CO-RADS 4.

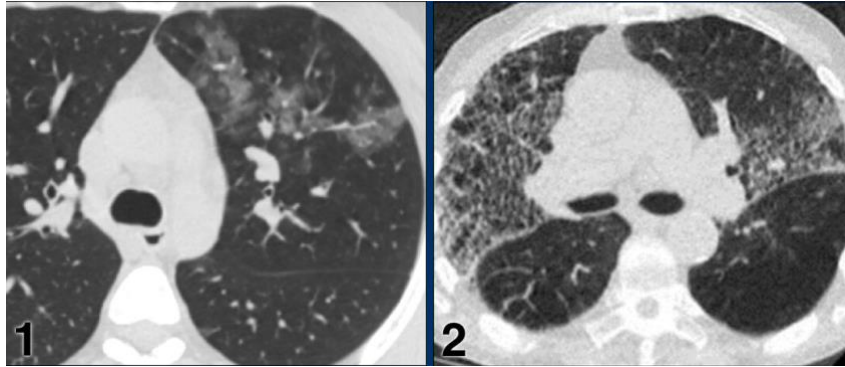


Figura 17 - Caso 1 – áreas unilaterais de GGO no lobo superior esquerdo. Caso 2 - GGO bilateral em paciente com enfisema pulmonar. (29)

- **CO-RADS 5** – sugere um nível de suspeita muito elevado para envolvimento pulmonar por COVID-19 com base nos achados da TC torácica típicos da patologia (figura 18). Requer a presença de pelo menos um padrão confirmatório que se alinha com a evolução temporal da doença.

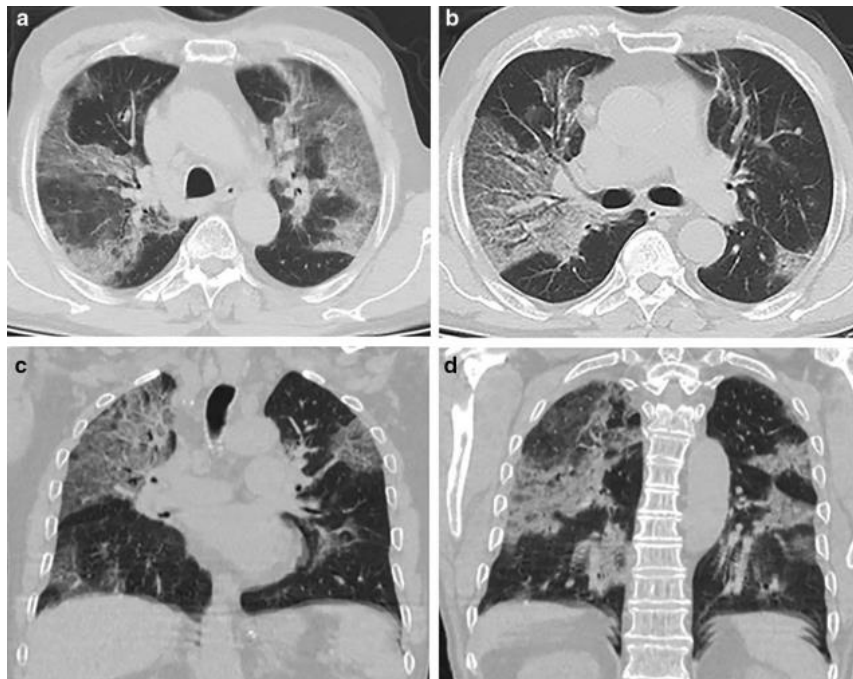


Figura 18 - Homem 67 anos. A e b imagens axiais de Tc torácica apresentam GGO periféricas, bilaterais, multifocais com espessamento septal interlobular, aspeto crazy paving. De acordo com a classificação CO-RADS 5. (31) C e d cortes coronais do mesmo paciente.

- **CO-RADS 6** – indica COVID-19 comprovado, conforme resultado de teste RT-PCR positivo para ácido nucleico específico do vírus.

Este sistema atende à necessidade de um sistema de relatórios estruturado e rápido que diminui a ambiguidade na comunicação entre médicos.(35)

3. *Deep Learning* na classificação de imagens

A “Aprendizagem Automática”, também conhecida como *Machine Learning*, é uma subárea da inteligência artificial que se concentra no desenvolvimento de algoritmos e modelos que permitem a um sistema computacional aprender e melhorar o seu desempenho numa tarefa específica com base na experiência adquirida através de dados. Em vez de programar explicitamente as instruções para executar uma tarefa, a Aprendizagem Automática permite que os sistemas desenvolvam a capacidade de reconhecer padrões e tomar decisões com base em dados, tornando-os mais autónomos e adaptáveis. Esta abordagem é amplamente utilizada em diversas aplicações, desde o reconhecimento de padrões até recomendações personalizadas, processamento de linguagem natural, processamento de imagem e muitas outras. Neste contexto, a aprendizagem deve ser entendida do seguinte modo:

- Dados de treino: O processo de aprendizagem começa com um conjunto de dados de treino, que contém exemplos com informações relevantes para a tarefa que se pretende que o sistema aprenda. Estes dados são geralmente divididos em duas partes: as entradas (características) e as saídas (rótulos ou respostas) correspondentes.
- Algoritmos de Aprendizagem: Utilizam-se algoritmos de aprendizagem para treinar o sistema com base nos dados de treino. Estes algoritmos ajustam os parâmetros do modelo de forma a minimizar a diferença entre previsões do sistema e os rótulos reais dos dados de treino.
- Modelos e Redes Neurais: Um modelo é uma representação matemática do sistema que está a ser treinado. Em muitos casos, como em redes neurais, este modelo consiste em camadas de neurónios computacionais interligados. O modelo é ajustado durante o treino para fazer previsões cada vez mais precisas.

Deep Learning (DL) consiste numa classe de algoritmos de *Machine Learning* caracterizados pelo uso de redes neurais que se organizam computacionalmente em arquiteturas “profundas” multi-camada. A relação entre ambos aparece esquematizada na figura 19.

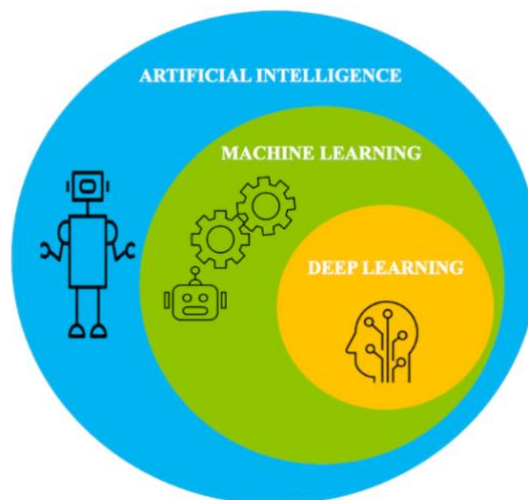


Figura 19 - Relação entre Machine Learning e Deep Learning (subdomínio ou ramo do ML).(33)

Dado o êxito comprovado na deteção de padrões visuais, não é surpresa encontrar modelos de DL em várias aplicações relacionadas com a análise automática de imagens radiológicas. (36) O algoritmo aprende uma composição de características que refletem uma hierarquia de características nos dados. Representações complexas são expressas em termos de representações mais simples. Com base no conteúdo das imagens, estes sistemas propõem uma abordagem de ponta (características simples) a ponta (características complexas). Estes modelos são normalmente construídos tendo por base uma rede neural convolucional (CNN – *Convolutional Neural network*) que é uma classe de rede neural artificial que tem sido aplicada com bastante sucesso no processamento e análise de imagens digitais. É caracterizada pela sua “aprendizagem” de parâmetros de filtros de convolução, que no caso de algoritmos tradicionais necessitariam de ser implementados programaticamente e neste caso, esses parâmetros são aprendidos diretamente dos dados.

Cada filtro realiza uma operação matemática linear denominada convolução e a sua organização em múltiplas camadas permite implicitamente a extração hierárquica de características da imagem. A procura pelos parâmetros ou pesos ideais usados em cada filtro ao longo de todas as camadas envolve um processo de aprendizagem assente em conjuntos de treino e teste tão alargados e representativos quanto possível.

As redes neurais pré-treinadas podem ser uma solução para o diagnóstico de COVID-19, bem como uma ferramenta promissora de análise de imagem que apoia os radiologistas na triagem, quantificação e classificação. Estas soluções de IA têm o potencial de analisar, muito rapidamente, múltiplos casos, para detetar se a TC do tórax apresenta anomalias pulmonares.

Dado o tema desta tese de mestrado ainda se basear numa doença relativamente recente, os conjuntos de dados ainda estão a ser identificados e tratados. Assim sendo, as fontes de dados são, regra geral, limitadas, bem como a anotação dos dados específicos desta nova estirpe do vírus SARS-CoV-2 está de longe de ser padronizada.

3.1 CNNs e a sua arquitetura

As redes neurais artificiais são inspiradas no processo biológico do cérebro humano, onde os neurónios trocam informações através de sinapses onde se propagam sinais electro-químicos (figura 20). Vários recetores podem ser ativados simultaneamente e o neurónio celular simples integra diferentes sinais, que através de sinapses com neurónios vizinhos, transmite um sinal de deteção. A propagação e deteção de sinais complexos podem ser modelados por redes de neurónios com base neste paradigma.

A unidade básica de uma rede neural artificial consiste no neurónio artificial ou nó que recebe como entrada um conjunto de valores que representam características, cada um multiplicado por um peso correspondente. As características pesadas são somadas e passam por uma função de ativação não linear. Assim, um neurónio artificial pode ser visto como um produtor de uma decisão ao pesar um conjunto de evidências. Desta forma, cada neurónio artificial funciona como um classificador simples, que emite um sinal de decisão baseado numa soma ponderada de evidências e uma função de ativação que integra sinais de neurónios anteriores.(37)

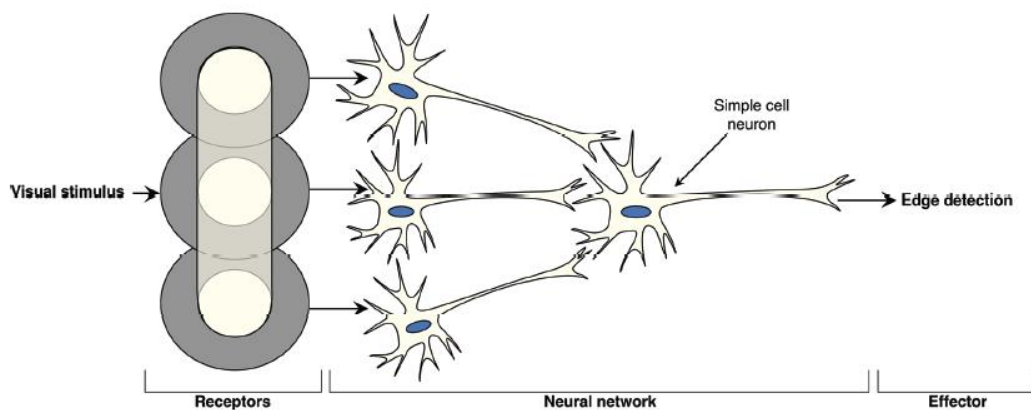


Figura 20 - Analogia a componentes de neurónios biológicos. (37)

As arquiteturas das redes neurais denominadas “multicamadas perceptroras” consistem em milhares de neurónios que podem representar funções não lineares muito complexas. Cada camada é normalmente construída incluindo vários neurónios (que no nosso caso pode ser entendido como um filtro) e as camadas vão sendo empilhadas e conectadas entre si (camada de saída conecta à camada de entrada da camada seguinte).

A primeira camada, denominada camada de entrada, representa dados de entrada como por exemplo intensidades de pixels individuais. Por sua vez, a camada de saída produz valores de destino como, por exemplo, um resultado de uma classificação. As camadas intermédias também conhecidas como “multicamadas perceptroras” consistem em camadas ocultas que não produzem diretamente saídas desejadas visíveis, porém calculam representações das características de entrada que são úteis no processo de inferência.

Geralmente, em processos de classificação, a ativação da camada de saída é submetida a uma função “*Softmax*” (função normalizada que mapeia um vetor de valores reais para uma distribuição de probabilidade – conversão de sinais brutos de ativação para probabilidades da classe alvo).

A fase de treino da rede consiste em ajustes de parâmetros (pesos e viés de cada nó). Estão contidos nas redes neurais milhões de parâmetros que vão sendo ajustados através de um algoritmo de otimização denominado “*gradient descent*” responsável por encontrar parâmetros com bom desempenho nos dados de treino tendo em conta a escolha duma função de custo que governará o processo de aprendizagem.(37) Nesta fase, uma função de custo mede quantitativamente o quão longe da previsão está a classe de destino ou valor de regressão. Todos os parâmetros são então atualizados na direção que favorece a minimização da função de custo – processo de retropropagação.(37) Através destas redes é possível compreender as informações espaciais das imagens, que a partir do acoplamento de várias camadas vai possibilitar a extração de características.

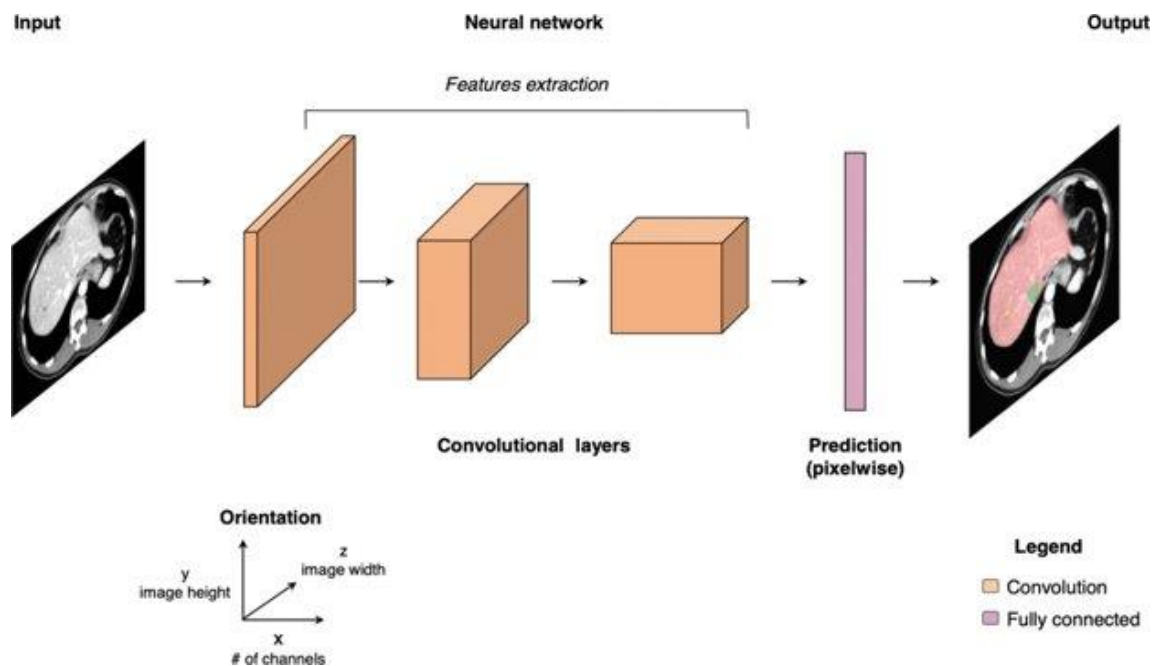


Figura 21- Redes convolucionais - conjunto de camadas que realizam convoluções sucessivas numa imagem. A primeira camada de entrada, à esquerda, corresponde à imagem original. As camadas convolucionais sucessivas, codificadas a cor de laranja, permitem a extração de características para calcular representações intermédias. As alterações no tamanho da caixa indicam a evolução da dimensão dos mapas de características após convoluções e operações de *pooling*. A camada de previsão, codificada a rosa-escuro, prevê a classe de cada pixel. (38)

Na sua maioria são constituídas, como referido anteriormente, por várias camadas. Estas diferem em funções bastante específicas e importantes no processo. Deste modo, podem ser destacadas as camadas convolucionais, camadas de funções de ativação, camadas de agrupamento e, finalmente, a camada *Softmax*.

A camada convolucional diz respeito à primeira e subjacente camada na arquitetura, na qual a convolução de uma imagem de entrada com diversos filtros (*kernels*) é conduzida e são produzidos os mapas de características. Normalmente vários filtros convolucionais são aprendidos por camada, o que produz mapas de características diferentes, cada um destacando onde diferentes características da imagem foram detetadas. As convoluções consistem na multiplicação de locais vizinhos de um determinado pixel, por uma pequena matriz de parâmetros aprendidos. É a esta matriz que chamamos filtro ou *kernel*.

A camada de ativação é caracterizada por uma função de ativação não linear, normalmente aparece logo a seguir à camada de convolução e é responsável pela criação de um mapa de características correspondente a cada filtro. Neste trabalho utilizamos a função *ReLU (Rectified Linear Unit)* que é consideravelmente mais rápida do que o *Tanh* e *Sigmoid*.(39) O papel de uma função de ativação é tipicamente o de uma função de seleção, que permite que algumas características passem para a saída.

A camada de agrupamento (*pooling*) é o terceiro tipo de camada, que normalmente aparece após as camadas de convolução. Ela trata da redução da amostragem do mapa de características de entrada através da substituição de cada área pela sua média ou máximo. Ajuda a reduzir o número de parâmetros da rede e simultaneamente retém as características mais importantes. Neste trabalho utilizamos a redução de resolução através do "*pooling do máximo*",

que propaga a ativação máxima dentro de uma região de *pooling*, num mapa de características de resolução mais baixa.

A camada totalmente conectada é o quarto tipo de camada com desempenho semelhante aos das redes neurais tradicionais. Contém grande parte dos parâmetros que podem ser aprendidos numa CNN. Normalmente conectadas aos elementos de características da camada anterior, ajudam a entender associações não lineares extraídas por camadas convolucionais.

Finalmente, a camada *Softmax* categoriza assuntos, selecionando as maiores probabilidades antecipadas de cada categoria. O vetor de características associado à classe mais provável é sublinhado pela função *Softmax*, enquanto os valores mais baixos são consideravelmente diminuídos. A figura 22 consiste numa representação ilustrativa das várias etapas constituintes de uma CNN.(40)

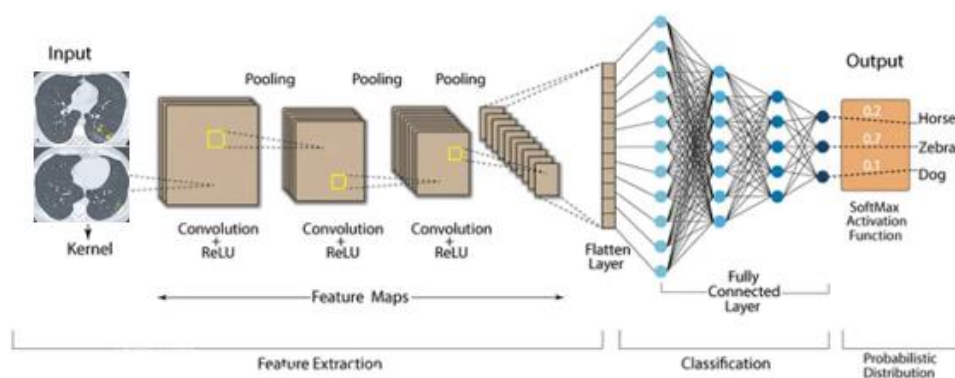


Figura 22 - Convolution Neural Network (CNN).(42)

No caso da nossa rede de classificação, os nós de saída podem ser considerados como um vetor de probabilidades logaritmizadas, não normalizadas para cada classe/Score de Gravidade. A função *Softmax* na camada final da CNN pode ser utilizada para normalizar a saída, para que ela parametrize uma distribuição categórica para probabilidades de classe.

Como já referido, o treino da rede neural consiste, desta forma, no ajuste iterativo sistemático de parâmetros (pesos e viés de cada nó). As redes neurais modernas que suportam modelos DL, contêm milhões desses parâmetros.

A principal vantagem do uso de CNNs deve-se à sua capacidade de gerar características automaticamente a partir da entrada de volumes de imagens, neste caso concreto, e criar representações significativas para os problemas (classificação CO-RADS). (16)

Deve dizer-se, entretanto, que, apesar das redes neurais serem utilizadas há décadas, nos últimos anos três fatores cruciais permitiram a sua utilização em grande escala: a disponibilidade de grandes quantidades de dados (acesso a bases de dados); hardware de computação mais barato e mais poderoso; e melhoria nas técnicas e arquiteturas de treino. (37)

3.2 CNNs 2D e 3D

As CNNs foram inicialmente propostas para reconhecer padrões de imagens 2D. São caracterizadas pela sua ótima capacidade de extrair características de imagens a duas dimensões. No entanto, no que refere a estudos de imagem médica, em modalidades mais complexas como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, os estudos volumétricos são de extrema importância. Estudos baseados em CNNs 2D utilizam cada fatia de imagem e fundamentam a sua classificação tendo por base cada fatia do estudo. A classificação final é determinada por uma estratégia de votação majoritária em todas as fatias da imagem. Porém, este processo acaba por negligenciar a conexão entre fatias de imagem 2D em estudos volumétricos negligenciando a coerência inter-fatia.

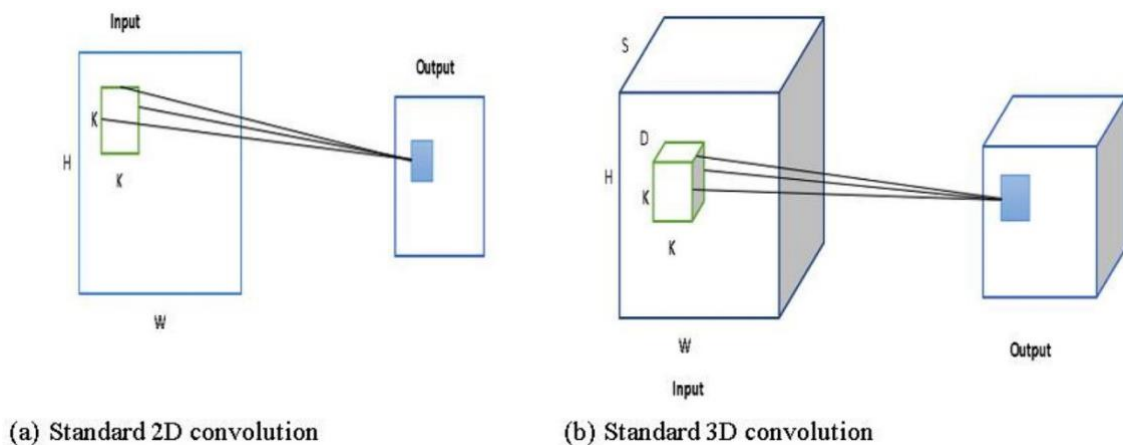


Figura 23 - Representação standard da Convolução 2D/3D. (36)

No sentido de colmatar esta falha de conexão entre sequências de fatias de imagens 2D surge a hipótese de empregar CNNs 3D ao invés de 2D, para que as decisões sejam baseadas em voxels. A figura 23 apresentada anteriormente enfatiza esquematicamente a representação da convolução 2D e 3D.

Trata-se de um desafio treinar um modelo 3D dado que o tamanho do conjunto de dados ainda é limitado, mesmo recorrendo a volumes de imagens de TC. Cada volume contém centenas de imagens, o que acarreta uma grande complexidade ao moledo 3D, nesse sentido, o modelo requer mais amostras de treino para evitar *overfitting*.(41)

Uma das soluções possíveis, que vai ser a base desta tese de mestrado, consiste em introduzir o *Transfer Learning* de um conjunto de dados de imagens 2D para exames tridimensionais (3D) neste caso TC torácicas. Desta forma, as características podem ser aprendidas de CNNs 2D e são transferidas para CNNs 3D. (figura 24)

As CNNs atraíram grande atenção depois de vencerem as competições *ImageNet*, para as quais foram empregadas com sucesso para uma tarefa de classificação de um banco de dados com cerca de um milhão de imagens com 1000 classes diferentes.(42)

A profundidade da rede é definida segundo o número de camadas convolucionais sequenciais e camadas totalmente conectadas no sentido da camada de entrada para a camada de saída. As estruturas da CNN são as mesmas para CNNs 2D e 3D, as únicas diferenças consistem na dimensão dos filtros e das imagens de entrada. Na maior parte dos estudos publicados as entradas de rede consistem em imagens RGB, no entanto, neste projeto de investigação trabalhamos as imagens no formato *Gray Scale*.

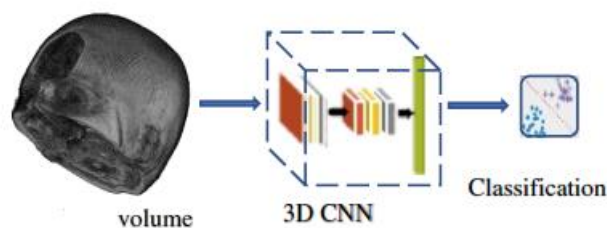


Figura 24 - Representação esquemática da arquitetura a ser utilizada neste projeto. (37)

3.3 Transfer Learning

Uma prática frequentemente aplicada, é a utilização de pesos e vícios de uma CNN pré-treinada para uma tarefa específica e re-treiná-la para uma nova tarefa, simplesmente retificando um subconjunto de pesos a partir das características específicas que são introduzidas no processo de treino. Isto torna-se possível pois as características gerais são extraídas por camadas convolucionais de CNNs, que podem ser utilizadas para muitas tarefas. Neste sentido, é possível transferir pesos de camadas convolucionais de um modelo para outro. Esta prática é denominada *Transfer Learning*. Uma das suas principais vantagens é a redução do longo período de treino exigido pelos algoritmos de DL.

O *ImageNet* é composto por um conjunto de dados visuais que inclui 1000 categorias de objetos como por exemplo plantas, animais, ferramentas, entre outros. Este conjunto de dados tem constituído a base de treino de vários modelos DL importantes que posteriormente são, por *Transfer Learning* adaptados para serem utilizados em contextos mais específicos incluindo aplicações médicas.

Deste modo, para ajustar os modelos a um problema de deteção/classificação, um número reduzido de parâmetros, normalmente envolvendo apenas as últimas camadas da CNN podem ser reaprendidos e resultar num treino mais rápido do modelo adaptado, do que outros que já foram treinados no conjunto de dados, por exemplo, da *ImageNet*. Surpreendentemente as redes que funcionam bem no conjunto de dados de referência também têm tido sucesso, quando aplicadas a outros conjuntos de dados de imagem recorrendo ao *Transfer Learning*.

Para além de abreviar o processo de treino, o *Transfer Learning* permite combater o problema de *overfitting* que tem origem no número limitado de imagens específicas de treino em DL.

Como os modelos pré-treinados com um amplo conjunto de dados *ImageNet* estão disponíveis, muitos autores obtiveram bons desempenhos ao reutilizar arquiteturas genéricas pré-

treinadas e ajustando as camadas finais da rede para incluir um conjunto de dados mais pequeno e especializado.(43)

No entanto, o conteúdo de imagens não médicas e radiológicas são diferentes. Essa diferença pode causar características pré-treinadas redundantes e um número excessivo de parâmetros para o domínio de imagens médicas.(44)

3.4 Modelos CNN importantes

A extração de características é o principal aspeto que diferencia o DL dos métodos tradicionais de ML, pois é realizado automaticamente no DL, contrariamente ao ML que é executado de forma exaustiva manualmente ou a métodos sistemáticos de extração. As características são importantes para o processo e podem ser adquiridas e representadas a partir de conjuntos de dados médicos de treino, conjuntos de imagens naturais ou por TL com redes de análise de imagens médicas pré-treinadas.(36)

Os modelos DL baseados em CNN mais citados na literatura são: *VGG16*, *ResNet*, *Inception*, *Xception* e *Inception-ResNet v2*. Todos eles podem ser transformados em CNN 3D substituindo as camadas convolucionais 2D por camadas convolucionais 3D. Os pesos dessas redes treinadas com *ImageNet* são transformados em 3D para treinar a versão 3D dessas redes.(45)

Tabela 3 -Comparativo de precisão e perda entre todas as arquiteturas utilizadas no estudo e PointNet. A última coluna corresponde ao número de pesos que cada rede necessita treinar. (41)

Método	Trem		Val		Parâmetros
	Perda	acc	Perda	acc	
ResNet 3D	0,4284	0,8279	0,4279	0,8272	
Extrusão 3D ResNet	0,3245	0,8599	0,3312	0,8612	47M
Rotação 3D ResNet	0,3892	0,8372	0,3484	0,8512	
Inception ResNet 3D	0,5653	0,7777	0,592	0,7558	
Extrusão 3D Inception ResNet	0,3127	0,8901	0,3157	0,8887	67M
Rotação 3D ResNet inicial	0,2880	0,8900	0,3133	0,8939	
EfficientNetB0 3D	0,3664	0,8534	0,3137	0,8605	
Extrusão 3D EfficientNetB0	0,2663	0,9276	0,2213	0,9217	4,7M
Rotação 3D EfficientNetB0	0,0312	0,9039	0,3004	0,9052	
EfficientNetB1 3D	0,3987	0,847	0,367	0,8372	
Extrusão 3D EfficientNetB1	0,3758	0,8771	0,3610	0,8420	7,5M
Rotação 3D EfficientNetB1	0,2325	0,8485	0,3526	0,8422	
EfficientNetB2 3D	0,4393	0,8324	0,3408	0,8547	
Extrusão 3D EfficientNetB2	0,3880	0,8592	0,3384	0,8595	8,8M
Rotação 3D EfficientNetB2	0,3273	0,8362	0,3271	0,8549	
EfficientNetB3 3D	0,459	0,8289	0,3906	0,8285	
Extrusão 3D EfficientNetB3	0,3887	0,8422	0,3809	0,8305	12,1 milhões
Rotação 3D EfficientNetB3	0,4111	0,8583	0,3856	0,8318	
EfficientNetB4 3D	0,4785	0,8176	0,4106	0,8097	
Extrusão 3D EfficientNetB4	0,3960	0,8544	0,3949	0,8123	19,7 milhões
Rotação 3D EfficientNetB4	0,4335	0,8207	0,4039	0,8153	
PointNet	1.1802	0,9132	1.2587	0,9048	1M

3.5 ResNet

A Rede Neural Residual (*ResNet*) foi a arquitetura escolhida para o desenvolvimento desta tese de mestrado. A sua principal contribuição foi a introdução de blocos residuais, conhecidos por apresentarem “conexões de salto ou atalho” (*skip connections*) que permitem que a saída das camadas anteriores contorne as próximas camadas, para propagar informações residuais ou diferenciais. Esta rede pode ser ajustada através da alteração do número de blocos que cada grupo possui. Esta rede venceu os concursos de localização e classificação ILSVRC 2015 e também os desafios de detecção e segmentação COCO.(46)

Os modelos *ResNet* normalmente são implementados com saltos de camada dupla ou tripla que contêm funções de ativação tipo ReLU e normalização de lote entre eles. Os blocos residuais permitem o treino de redes mais profundas.

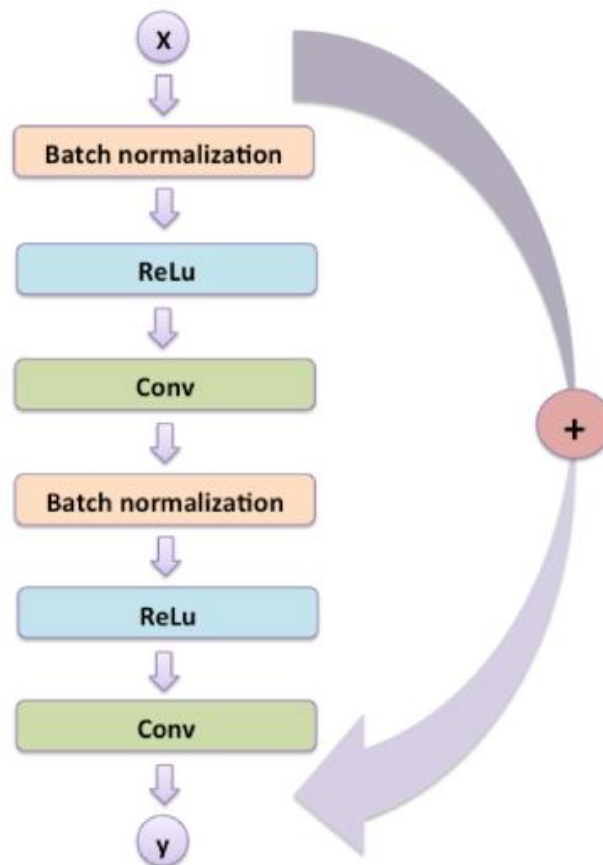


Figura 25 - Arquitetura ResNet. (42)

Em modelos CNN tradicionais, como VGG e outros, ao aumentar o número de camadas, a rede pode começar a sofrer com problema de desvanecimento do gradiente, tornando o treino mais difícil e levando a um desempenho estagnado ou mesmo divergente. As *ResNet* através das conexões residuais, permitem que os gradientes fluam mais facilmente através da rede, mesmo em arquiteturas profundas.

3.6 ResNet 18 3D

Optamos seguidamente por um modelo de classificação de volumes baseado na adaptação da rede *ResNet18 3D* (figura 26), a qual havia sido utilizada num estudo recente, na classificação da doença de Alzheimer utilizando volumes de Ressonância Magnética(41). Esta contempla cerca de 33.1 milhões de parâmetros e adaptamos esta rede para a classificação dos volumes da Covid-19. O modelo base foi importado do repositório GitHub de acordo com as indicações que podem ser consultadas no artigo (41).

A nossa adaptação consistiu no treino das camadas finais para poder realizar a nossa classificação.

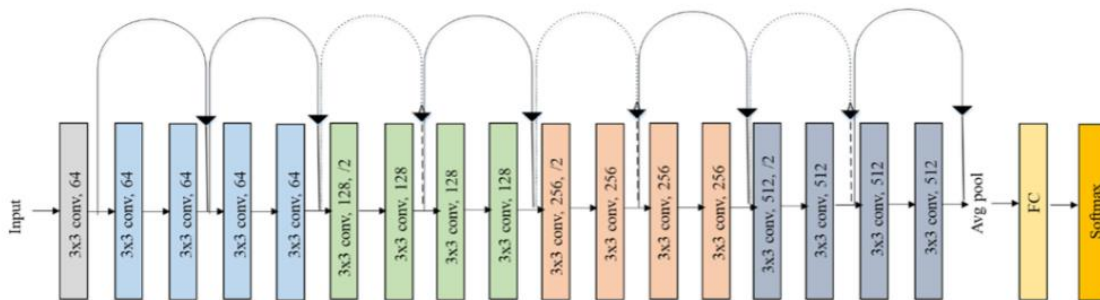


Figura 26 - Arquitetura original da ResNet-18. (43)

As redes 3D ainda são muito pouco abordadas em estudos de DL, daí a curiosidade em utilizar uma classificação multi-classe baseada num *Dataset* tridimensional. Desta forma, o treino não vai ser abordado fatia a fatia, o que torna o desenvolvimento do processo diferente e idealmente mais prático. O estudo fatia a fatia era mais suscetível a erros, pois por exemplo, num caso de CO-RADS 5 onde grande parte das fatias apresentavam alterações imagiológicas continha também fatias sem patologia que podiam influenciar os resultados. Com a abordagem volumétrica esses riscos são diminuídos pois é estudado todo o volume de cortes.

A segmentação não vai existir nesta abordagem. É apenas fornecido à rede o volume de dados que por sua vez vão ser interpretados e classificados para a questão colocada.

4. Materiais e Métodos do estudo

Para este projeto de investigação foi utilizada uma amostra de 334 pacientes que realizaram exames de TC torácica no Centro Hospitalar Universitário de São João no Porto. A seleção de pacientes foi realizada no sentido de abranger pacientes infetados por COVID-19 com diferentes gravidades clínicas e foram também utilizadas imagens de TCs torácicas de pacientes sem infeção, para melhor reconhecimento da patologia por parte da nossa rede.

Anteriormente ao início da seleção e utilização das imagens dos pacientes, foi necessário submeter um pedido de autorização por escrito dirigido à comissão de ética do CHUSJ/FMUP, que requeria um ofício dirigido ao Presidente do Conselho de Administração do CHSJ solicitando a autorização para sua realização, bem como outro ofício dirigido ao Presidente da Comissão de Ética do hospital incluindo o protocolo do projeto de investigação, concordância com o Diretor de Serviço de Radiologia e a avaliação do impacto sobre a proteção de dados.

Após a sua autorização, deu-se início à seleção e exportação dos exames selecionados através do arquivo PACS (*Picture Archiving and Communications System*). Este processo foi bastante demorado pois foram exportados 975 volumes de TC torácicas com o total de 150.000 imagens, cerca de 75Gb de dados.

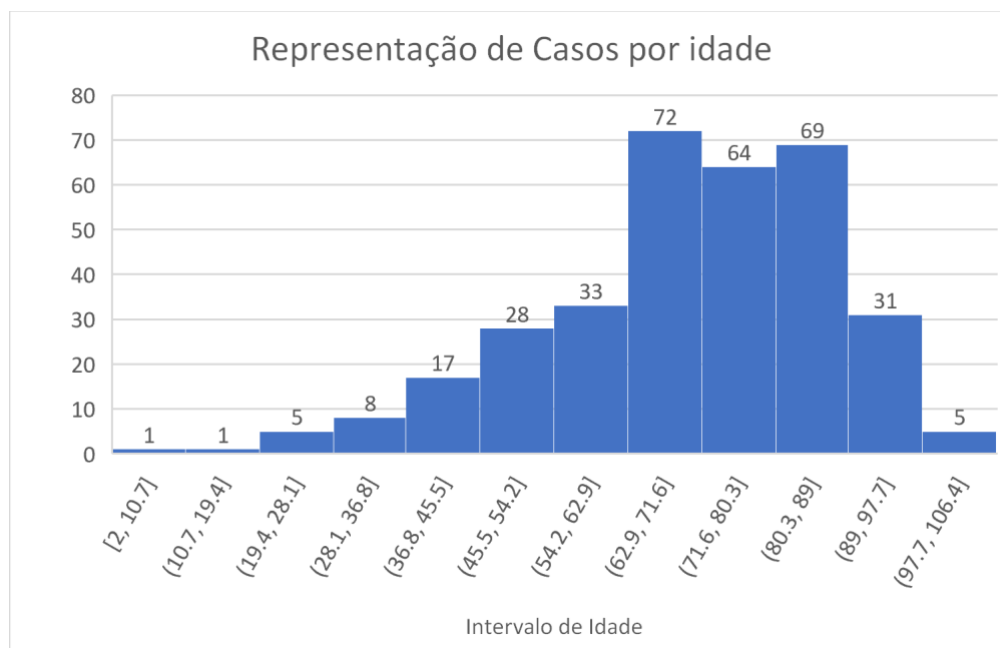


Figura 27 - Gráfico de representação das idades dos pacientes utilizados neste estudo. Maioria entre os 63 e 89 anos.

Este estudo de investigação é do tipo transversal retrospectivo, uma vez que os dados utilizados na investigação, bem como os exames de TC torácica, foram adquiridos antes do início do desenvolvimento desta tese de mestrado.

O consentimento informado foi dispensado devido à natureza retrospectiva do estudo, e todas as informações privadas dos pacientes foram anonimizadas após a seleção dos estudos imagiológicos.

Foram selecionados estudos axiais com séries de cortes de espessura 1mm e distância entre cortes de 10mm, bem como espessura de 3 mm por 3mm e de 10 mm. Todos eles com boa resolução (matriz 512x512) contendo inúmeras imagens, abrangendo toda a região pulmonar.

Para a classificação CO-RADS da probabilidade de infeção da COVID-19, neste projeto de investigação, optamos por escolher um método quantitativo visual, tendo por base imagens de TC. A classificação de cada caso foi decidida pelo supervisor deste projeto, Dr. André Carvalho que procedeu à classificação de cada exame segundo a classificação CO-RADS. A discriminação do número de casos por Score CO-RADS é apresentada na figura 28, na qual a sigla N representa as TC normais, sem achados imagiológicos para a infeção COVID-19.

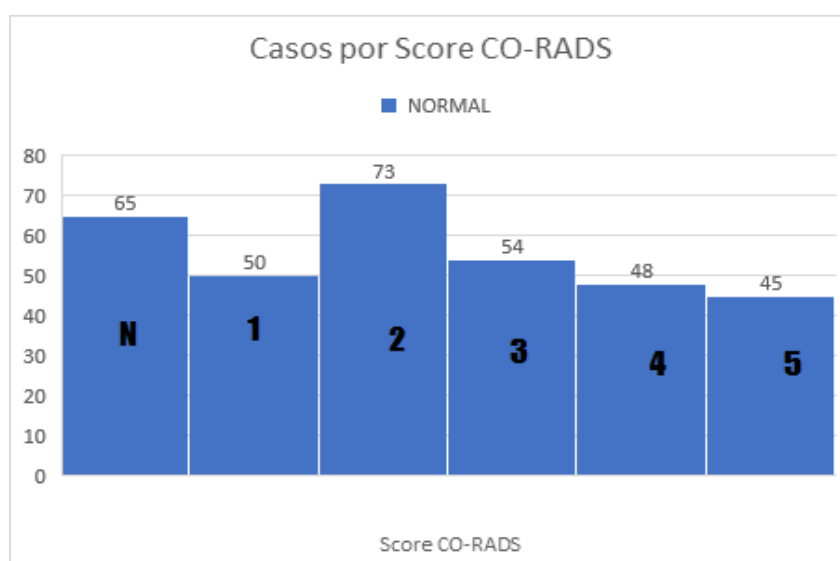


Figura 28 - Representação gráfica do número de casos por Score CO-RADS. CO-RADS 2 com maior amostra de casos

Iniciou-se a fase de tratamento de dados e alterações na rede para que os volumes de imagens dos estudos fossem otimizados e compatíveis para dar início ao treino de dados.

Recorrendo à plataforma de computação científica MATLAB, e a respetiva *toolbox de DL* foi implementado o modelo *ResNet 18 3D*, apresentado anteriormente e adaptado para problemas de classificação multi-classe.

Para a execução do processo informático que acaba por ser bastante exigente a nível computacional, foi utilizado um hardware cujas características estão descritas na tabela 4. Conteí com o apoio informático e de processamento da Engenheira Maria Vieira Reis, Engenheira Biomédica da Universidade de Aveiro.

Tabela 4 - Características do hardware utilizado no treino.

CPU	AMD Ryzen 5 3600 6-Core Processor 3.59 GHz
GPU	NVIDIA GeForce GTX 1650
RAM	16 GB 3200MHz
Tipo de Sistema	Sistema operativo de 64 bits, processador baseado em x64

4.1 Parâmetros de aquisição da TC torácica

Os exames foram adquiridos em três modelos diferentes de TC que pertencem ao serviço de Radiologia do C.H.U.S. João do Porto: *Siemens SOMATOM go.Up Syngo CT VA40A*, *Siemens SOMATOM Syngo CT VA48A* e *SOMATOM go.Now Syngo CT VA30*. Realizou-se uma aquisição helicoidal multicorte monofásica de modulação de dose automática (*CARE Dose*) e os parâmetros de aquisição da TC SOMATOM go.now Syngo CT VA30 e foram as seguintes:

- Espessura de corte – 1mm
- Incremento - 0.7mm
- Matriz - 512x512
- KV - 130
- Convolution Kernel – Br64
- Pitch – 0,8 e 1,5
- Rescale Type - UH
- Instance – UID
- High Bit-15
- Smallest Image Pixel Value – 0
- Largest Image Pixel Value – 9872
- Window center - - 600
- Window Width – 1200

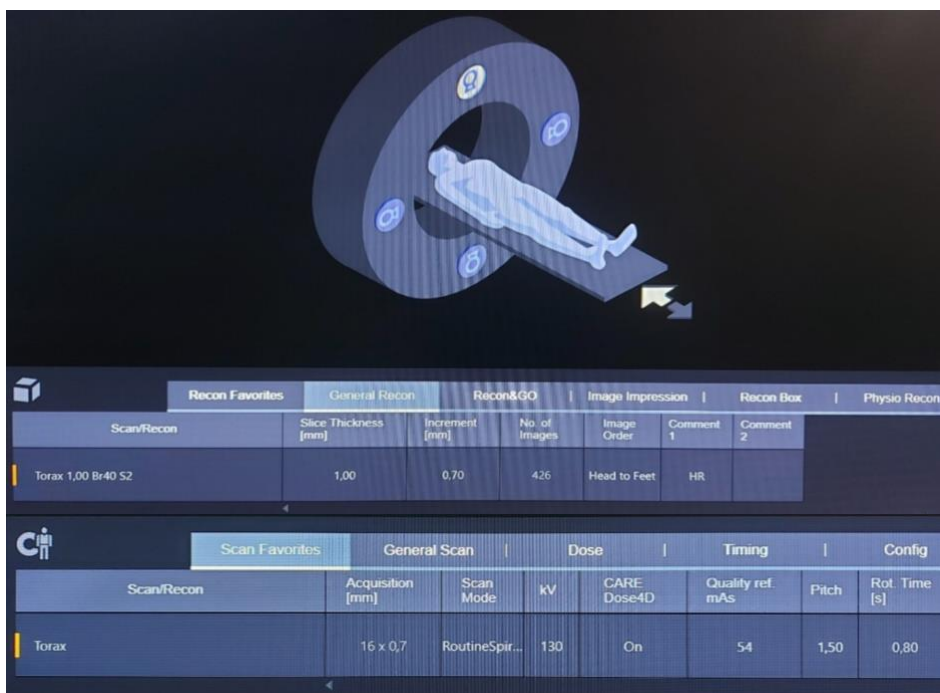


Figura 29 - Parâmetros de aquisição na TAC SOMATOM go.Now Syngo CT VA30 no C.H.U.S.João do Porto.

O exame é realizado com o paciente em posição de decúbito dorsal, são dadas as instruções ao paciente para o exame ser adquirido em apneia inspiratória. Segundo o protocolo da instituição, a espessura de corte é de 1mm e são reconstruídos volumes de 3mmx3mm, 1mmx10mm e 10mm. Cortes com orientação sagital e coronal são também reconstruídos, porém neste estudo apenas foram utilizados os cortes axiais, no sentido de lidar com os dados o mais próximos da aquisição quanto possível. As três orientações são apresentadas em janela pulmonar (1200 largura e centro – 600 HU) e partes moles (largura cerca de 300 e centro 50 HU).

4.2 Arquitetura da nossa rede ResNet-18 3D

A arquitetura da rede ResNet-18 3D utilizada neste trabalho encontra-se representada figura 30. Esta rede foi adaptada para 3D a partir da arquitetura original 2D da ResNet-18 (41), contendo 20 camadas de convolução (Conv), 20 camadas *Batch Normalizations* (BN), uma camada de Max Pooling (MP) e uma camada de *Global Average Pooling*, as últimas três para evitar *overfitting*. A função de ativação utilizada é a *ReLU*. Esta arquitetura foi previamente treinada com o ImageNet, tendo sido utilizados os pesos obtidos desse treino. Finalmente, as camadas *Fully Connected* e *Softmax* foram adaptadas de modo que a nossa rede classifique em 6 classes diferentes, ao invés das 1000 do ImageNet. Nesta etapa é criado um vetor de um conjunto de números com 6 saídas, cada uma para cada classificação (N-5). Apenas estas últimas três camadas foram treinadas de raiz.

Cada volume de TC torácico, após preparação dos dados de imagem, passa por uma operação de *resize* das imagens de matriz de 512x512xN voxels para uma matriz de 224x224x224 voxels, que são direcionadas para a rede *ResNet 18 3D* juntamente com os “pesos” da base de dados utilizada, a *ImageNet*. Os volumes são fornecidos à rede em formato *Gray Scale* sem nenhum pré-processamento ao nível das intensidades. A aprendizagem foi supervisionada segundo os rótulos CO-RADS referentes às categorias/Scores de cada paciente (1 a 5 previamente classificados pelo radiologista). Não foram considerados os estudos classificados como CO-RADS 6, pois este *score* engloba pacientes que já tenham confirmação de teste PCR positivo, podendo eventualmente não apresentar as alterações de parênquima pulmonar que pretendemos que sejam identificadas pela nossa rede.

Todas as camadas da rede, à exceção das últimas três, foram treinadas previamente através do ImageNet. Essas camadas são “congeladas” e apenas são incluídas no processo de treino as três últimas camadas.

Lateralmente a cada bloco do esquema de rede podemos visualizar a dimensão da convolução que foi realizada (número de filtros e dimensões destes).

O esquema do processo engloba vários estágios executados consecutivamente. Cada estágio representa uma parte do processo, que inclui a recepção da entrada do estágio anterior e execução de uma etapa da CNN e fornecimento da saída para o estágio seguinte.

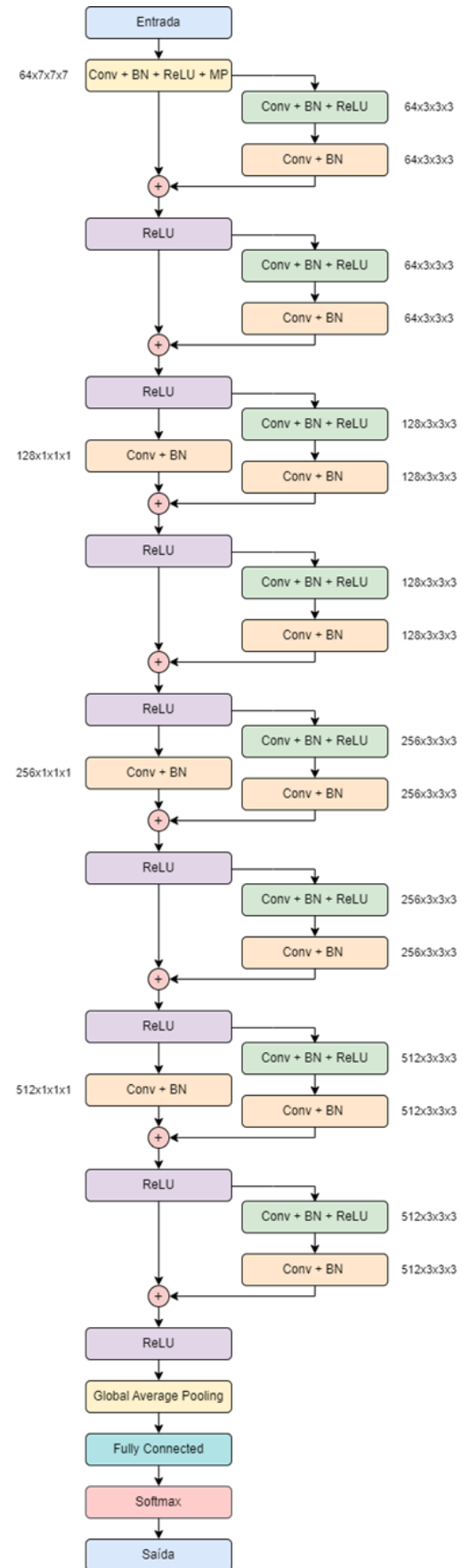


Figura 30 - Arquitetura da nossa rede ResNet18 3D.

4.3 Ajustes necessários do volume e da Rede

- As imagens requerem apenas um simples ajuste dos dados antes de entrarem na rede ResNet-18 3D. Cada caso retirado do sistema de arquivo hospitalar está em formato DICOM. O primeiro processamento a ser realizado consiste em converter os pixels de cada imagem DICOM em escala de HU.
- As imagens DICOM foram convertidas num volume em formato *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIFTI), esta conversão é realizada por conformidade computacional pois assim cada estudo passa a estar associado a uma única entidade (ficheiro) volumétrica.
 - O passo seguinte consiste em redimensionar o volume numa matriz de 512x512xN voxels para 214x214x214 voxels.
 - Segue-se a definição e configuração das camadas de saída de acordo com o número de classes no conjunto de dados. A alteração das camadas *Fully Connected* e *Softmax* passam a classificar 6 scores (normal, 1,2,3,4 e 5) ao invés das 1000 classes diferentes.
 - Utilização de *Batch Normalization* (normalização do lote) – lida com a mudança da distribuição do espaço de características ao longo do modelo durante a fase de treino. Responsável pela normalização da entrada da camada e manter a sua média próxima a 0 e o desvio padrão aproximadamente igual a 1. (47)
 - Função de ativação *ReLU* é adicionada a cada camada final para ser realizado o cálculo da probabilidade utilizada para a nossa classificação CO-RADS.

4.4 Avaliação do desempenho da Rede

Para a avaliação do desempenho da rede, neste caso, comparação das categorizações feitas automaticamente e as verdadeiras classificações CO-RADS avaliadas pelo supervisor deste projeto de investigação, foram utilizadas métricas calculadas essencialmente a partir da matriz de confusão.

Por se tratar de um problema multi-classe, as medidas de desempenho são calculadas para cada uma das classes. Pode interpretar-se o seu resultado através da matriz de confusão obtida a partir da Rede Neural.

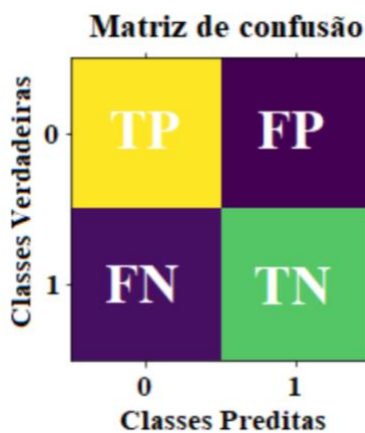


Figura 31 - Matriz de Confusão.

Uma matriz de confusão é uma tabela utilizada para descrever o desempenho de um classificador num conjunto de dados de teste, para os quais já são conhecidos os valores verdadeiros, esquematização na figura 31.(48)

São representados na tabela quatro termos básicos: verdadeiros positivos (TP) são os casos em que é classificado um score e este foi classificado corretamente, segundo o verdadeiro valor, aparecendo representados na matriz de confusão na diagonal central; Verdadeiros negativos (TN) o classificador prevê corretamente que um estudo não se associa a um determinado score, representados nos restantes elementos da diagonal principal; Falsos positivos (FP), no caso de a classificação prever um score, no entanto não ser a classificação correta, estes aparecem representados na linha horizontal quando o eixo vertical corresponde aos valores de “True” e finalmente os falsos negativos (FN), em que o nosso modelo prevê um score, no entanto ele pertence a outra classificação (assumem a posição vertical na matriz, quando os valores de “True” estão no eixo vertical).

Utilizamos para avaliação do desempenho do nosso método proposto para a classificação CO-RADS automática as métricas de Acurácia, Precisão, Recall e F1-Score (49).

A Acurácia (CA) é uma métrica utilizada para a exatidão de uma operação, diz respeito à proximidade de um resultado obtido experimentalmente ao valor de referência real. Desta forma, quanto maior o nível de Acurácia mais próximo do valor real é o resultado encontrado. Esta pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$CA = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

A Precisão (PR) da rede fornece a taxa de reconhecimento do classificador. É definida como a razão das previsões corretas do classificador para o número total de dados de entrada e pode ser calculada como:

$$PR = \frac{TP}{TP + FP}$$

Recall (RE) também conhecido como sensibilidade é a capacidade de um teste em discriminar, entre, por exemplo, suspeitos de patologia, aqueles efetivamente doentes. É a probabilidade de resultado positivo nos doentes (verdadeiro positivo) e pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$RE = \frac{TP}{TP + FN}$$

Finalmente, a métrica F1-Score é mais uma métrica utilizada para identificar a utilidade de um classificador e considera tanto a precisão quanto a sensibilidade. Quanto mais alto o F1-Score pontuar, melhor é o seu poder preditivo do algoritmo de classificação. Pode ser calculado como:

$$F1 = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

5. Apresentação e discussão de resultados

O treino da rede em *Machine Learning* obedece como prática comum, à divisão dos dados disponíveis em três subconjuntos. O primeiro conjunto engloba o conjunto de dados utilizados para o treino da rede, o segundo conjunto de dados pertence à fase de validação e o terceiro conjunto é utilizado para teste da rede.

O conjunto de dados de treino é utilizado para treinar e otimizar as características da rede neural. Consiste na execução repetida do treino de imagens e justes de erros e pesos das conexões da rede.

O conjunto de validação é usado para monitorizar o desempenho do modelo durante o processo de treino nomeadamente na escolha otimizada dos restantes hiperparâmetros. O conjunto de teste é utilizado apenas no final de um estudo para avaliar o desempenho final do modelo.(37) O conjunto de teste funciona como padrão de referência e a qualidade e veracidade deste conjunto de dados são indiscutivelmente mais importantes do que o conjunto de treino, porque este conjunto é utilizado para testes de desempenho e aprovação do modelo.(23)

Neste trabalho, o nosso modelo ResNet18 3D proposto, foi treinado durante 20 épocas, utilizando um tamanho de lote de 2 (ou *batch*) 70% dos dados utilizados para treino, 20% utilizados para teste e 10% para validação. Em cada época todas as imagens foram escolhidas aleatoriamente. Utilizamos um otimizador *sgdm* sendo a taxa de aprendizagem 5×10^{-4} . O treino demorou cerca de 32 minutos por época. Foi obtida uma acurácia de validação de 90%. O progresso do nosso treino aparece registado na figura 32.

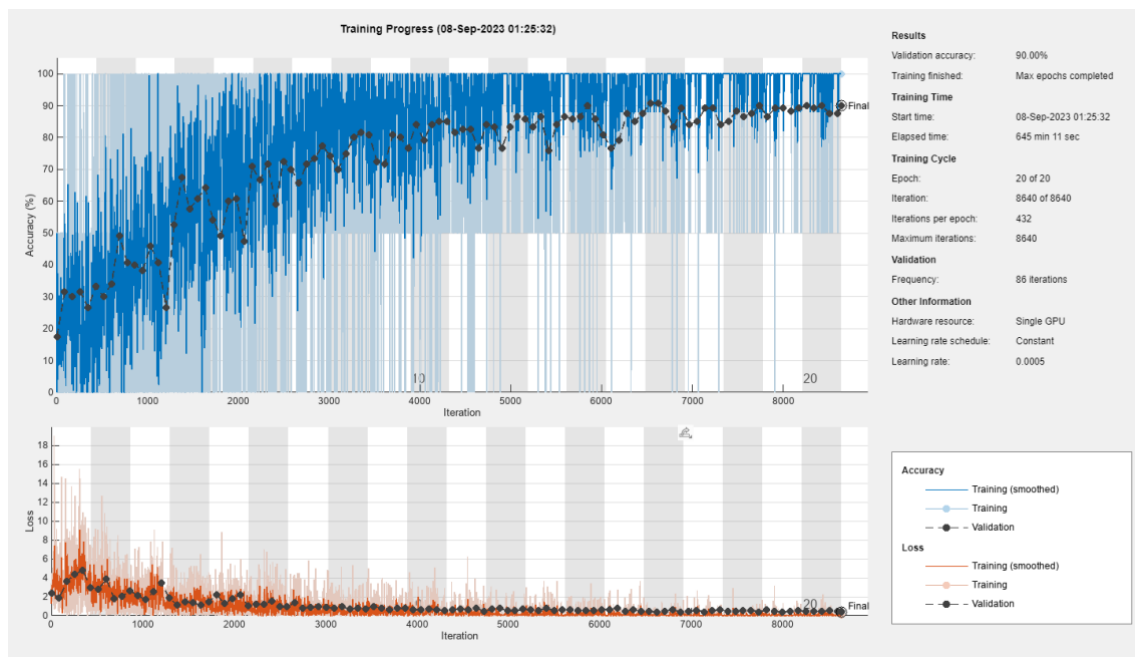


Figura 32 - Progresso do treino de 6 classes.

O modelo pré-treinado foi utilizado para extração de características das imagens. As redes neurais básicas foram congeladas para preservar os pesos do *ImageNet* durante a fase de treino. Foi aplicada a técnica de *Max Pooling* nas camadas totalmente conectadas para evitar overfitting

do modelo. E finalmente, a rede utilizou um classificador *Softmax* nas camadas finais para a classificação dos Scores CO-RADS.

Na figura 33 está apresentada a matriz de confusão gerada a partir do nosso treino, na classificação automática CO-RADS em 6 classes, tendo por base a nossa rede ResNet 18 3D.

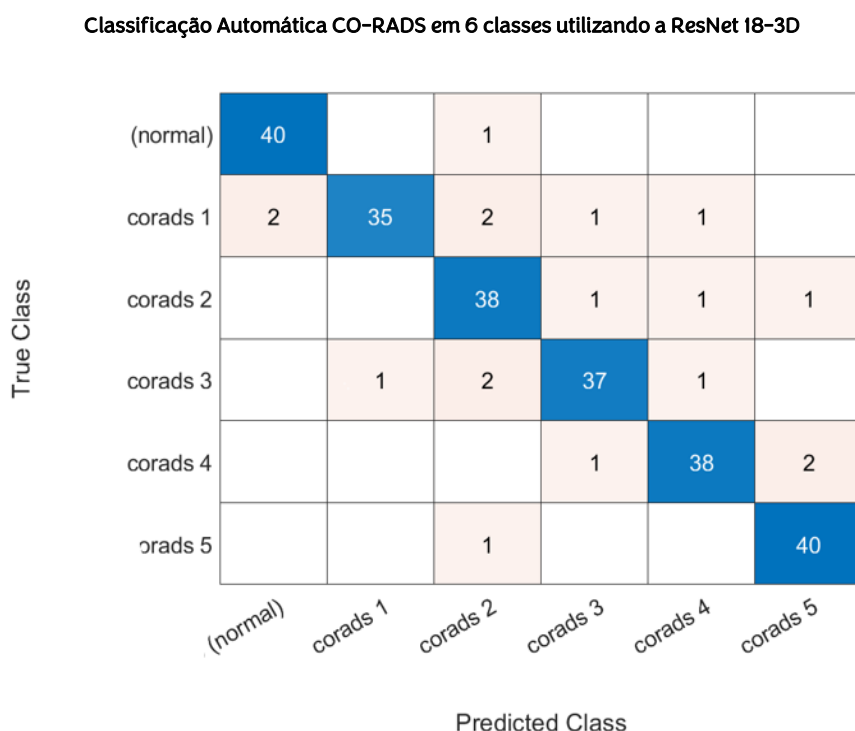


Figura 33 - Matriz de confusão da Classificação automática CO-RADS em 6 classes a partir da ResNet18 3D.

Através da análise da matriz de confusão do nosso treino, figura 33, podemos ver descrito o desempenho do nosso classificador automático num conjunto de dados de teste, para os quais já conhecíamos os verdadeiros valores. Desta forma, podemos verificar que:

- Dos 40 casos de TC normais, o nosso classificador apenas errou num caso.
- Na classificação CO-RADS 1, 35 casos foram corretamente classificados e 6 mal classificados;
- Na classificação CO-RADS 2, 38 foram corretamente classificados e 3 mal classificados;
- Na classificação CO-RADS 3, 37 foram corretamente classificados e 4 mal classificados;
- Na classificação CO-RADS 4, 38 foram corretamente classificados e 3 mal classificados;
- Na classificação CO-RADS 5 todos os casos foram corretamente classificados.

É de salientar que com a aplicação de filtros nas camadas convolucionais milhões de pesos são treinados. No entanto, apenas vão sendo utilizados os de maior importância no decorrer do

treino. Este estudo não se tratando de um treino de raiz, tem por base um *Dataset* que contém parâmetros já treinados e através de *Transfer Learning* é importado o modelo e apenas são treinadas as camadas finais - 10% a 15% dos pesos totais, com o objetivo de uma previsão rápida – cerca de 0,5 segundos por volume.

O processo seguinte foi a execução de outro treino, no entanto, com representação de apenas 3 classes, no sentido de unirmos alguns scores próximos e interpretar os resultados.

Como explicado anteriormente, juntamos as TC normais e de score CO-RADS 1, a segunda classe representada pelo CO-RADS 2 e 3 e, finalmente a terceira classe englobava os scores CO-RADS 4 e 5.

O modelo ResNet18 3D foi treinado durante 20 épocas igualmente, utilizando o mesmo tamanho de lote (2), 70% dos dados utilizados para treino, 20% utilizados para teste e 10% para validação. Utilizaram-se as mesmas condições que foram consideradas no treino anterior. O treino demorou cerca de 30 minutos por época. Foi obtida uma acurácia de validação de 91,23%, como representado na figura 34.

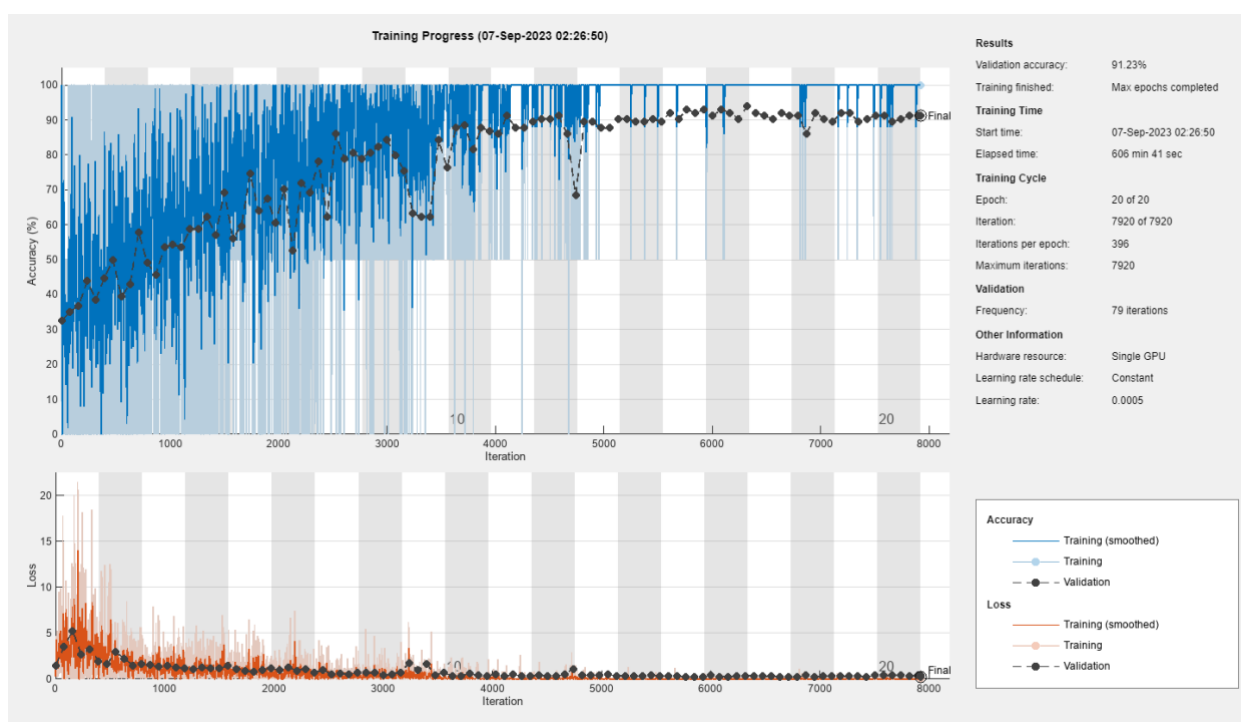


Figura 34 - Progresso do treino de 3 classes.

Pode rapidamente concluir-se através de uma breve interpretação do gráfico da figura 34, que para o nível de Acurácia de validação esta alteração foi ligeiramente positiva, no entanto, sem melhorias significativas (de 90% no primeiro treino descrito passamos a 91, 23%). Face a estes resultados, e tendo como objetivo principal deste projeto de investigação a classificação automática nas seis diferentes classes, não parece ser justificável o agrupamento de classes.

Outro parâmetro que também tem bastante relevância neste tipo de estudos, e que poderia ser tido em conta, caso o agrupamento de classes aumentasse substancialmente a melhoria da classificação, diz respeito ao valor máximo de iterações no treino. No primeiro treino podemos confirmar, através do registo da figura 32, foram realizadas 8640 iterações ao longo do treino, no

entanto, como seria de prever por termos menor número de classes, o segundo treino executou 7920. Consequentemente, o tempo total de treino também diminuiu 2 minutos por época. Assim sendo, também não se tratou de uma melhoria de resultados significativa ao ponto de justificar o agrupamento em classes para a nossa classificação automática CO-RADS.

Procedeu-se posteriormente à visualização da matriz de confusão do segundo treino, no sentido de identificar diferenças significativas, quando comparada à classificação automática CO-RADS em 6 classes.

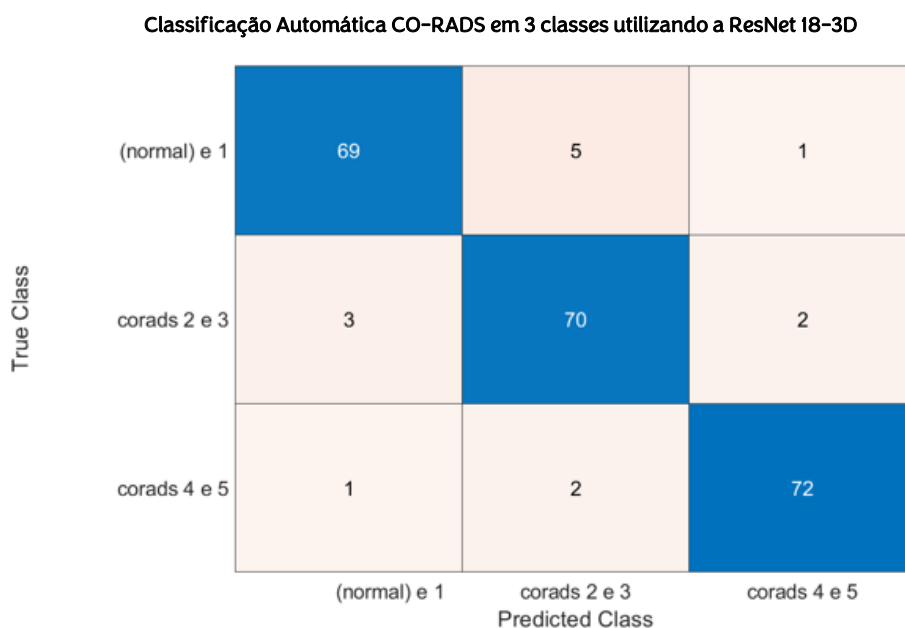


Figura 35 - Matriz de confusão da Classificação automática CO-RADS 3 classes, a partir da ReNet18 3D.

Através da análise da matriz de confusão de classificação automática a 3 classes, apresentada na figura 35, pode constatar-se que:

- Na classificação da classe de TCs normais e CO-RADS 1, 69 casos foram corretamente classificados e 6 mal classificados;
- Na classificação da classe intermédia, que englobava CO-RADS 2 e 3, 70 casos foram corretamente classificados e 5 mal classificados;
- Finalmente, na classificação da classe a que pertenciam os casos CO-RADS 4 e 5, 72 foram corretamente classificados e 3 mal classificados.

Desta forma, e como já referido anteriormente, os resultados obtidos neste estudo de classificação automática CO-RADS em 3 classes apresenta acurácia de 93,8%, a precisão média é de 94% e a sensibilidade média 93,6%. Face a uma valorização não significativa e mais ambígua por resultar na junção de scores, podemos concluir que faz sentido fazer-se a classificação automática CO-RADS utilizando as 6 classes possíveis.

O passo seguinte foi verificar o desempenho do nosso classificador automático num conjunto de dados mais alargado por score CO-RADS, tendo sido seleccionado o conjunto de todos os dados CO-RADS 1, CO-RADS 3 e CO-RADS 5 individualmente.

Os resultados obtidos estão apresentados nas matrizes de confusão de cada CO-RADS que pode ser consultado na figura 36.

corads 1	3	155	13	3	6	4
corads 3		7	15	146	4	
corads 5	2	2	4			149

Figura 36 - Matrizes de confusão de treino por Score: CO-RADS 1, CO-RADS 3 e CO-RADS 5.

Interpretando os valores das matrizes de confusão por score, podemos constatar que o score com mais classificações acertadas foi o CO-RADS 5. Nesta classificação 149 volumes foram bem classificados e apenas 8 não corresponderam ao score pretendido. A classificação CO-RADS 3 foi correta em 146 casos e falhou em 26 casos, no entanto 19 das falhas foram classificadas como CO-RADS 2 e 4, que são os Scores próximos, e muitas das vezes, neste tipo de classificação clínica, os próprios radiologistas podem ter alguma dificuldade na classificação, bem como apresentarem divergências mínimas na classificação. A classificação dos volumes CO-RADS 1 teve 155 classificações corretas, com 29 não acertadas, no entanto 26 delas também próximas do valor acertado.

5.1 Sensibilidade ao protocolo

Entretanto, houve a curiosidade de perceber se eventualmente a espessura de corte influenciaria de alguma forma os resultados. Resolveu-se seleccionar um grupo de casos de pacientes que incluíssem no seu estudo volumes de imagem de 1mm e 3mm de espessura respetivamente. Foram seleccionados 15 pacientes de Score CO-RADS 3 para este treino. Podemos ver representadas nas figuras 37 e 38 as matrizes de confusão de cada grupo.

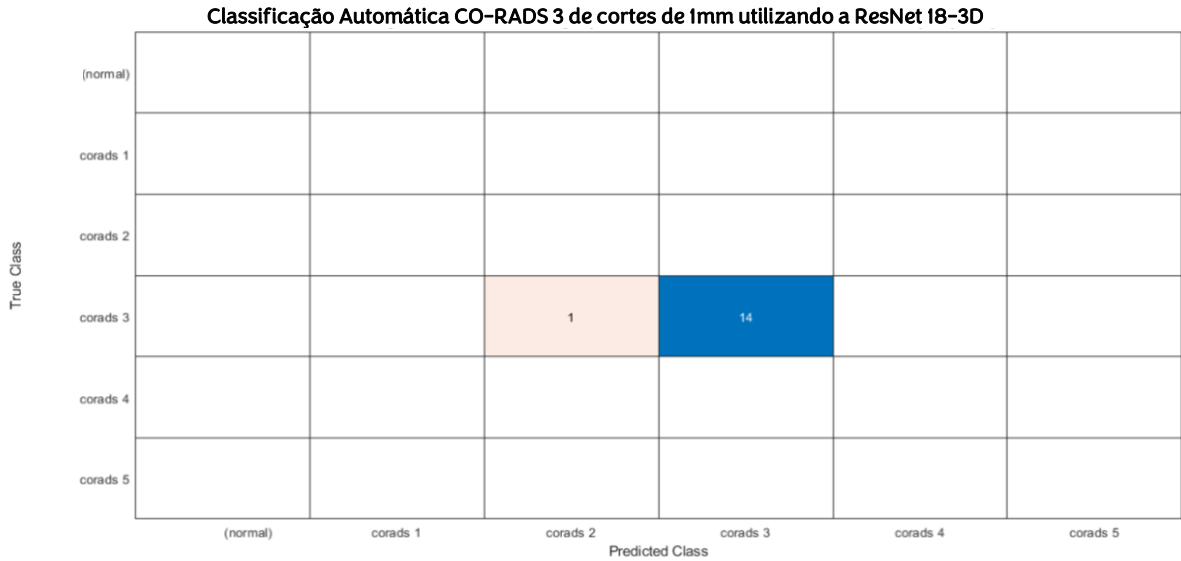


Figura 37 - Classificação Automática CO-RADS 3 de cortes de 1mm utilizando a ResNet 18-3D.

Através da interpretação dos resultados da matriz de confusão da figura 37, podemos concluir que dos 15 volumes de 1mm que foram utilizados para classificação a nossa rede apenas não classificou corretamente um caso, sendo que este diz respeito a um CO-RADS imediatamente anterior ao que devia ter sido classificado.

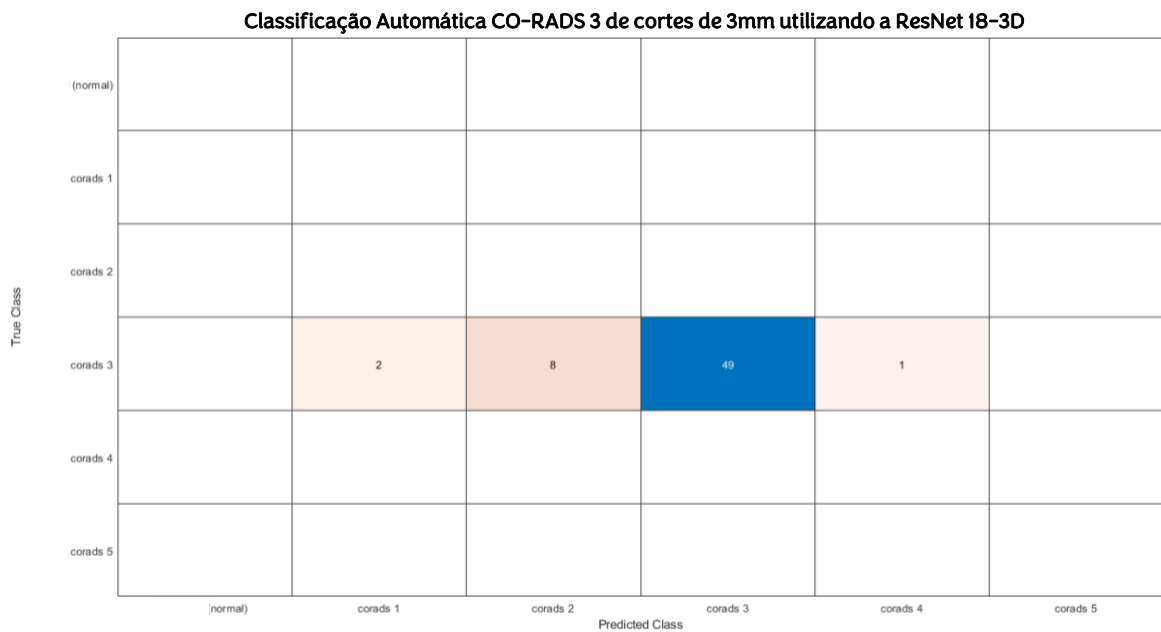


Figura 38 - Classificação Automática CO-RADS 3 de cortes de 3mm utilizando a ResNet 18-3D.

Utilizando os mesmos 15 pacientes CO-RADS 3, segundo a matriz de confusão da figura 38 podemos constatar que foram utilizados 60 volumes dos mesmos casos CO-RADS 3, no entanto de 3mm. Em todos os estudos treinados a maior amostra de volumes diz respeito a volumes de 3mm. Esta situação deve-se ao protocolo da instituição. Apenas é adquirido por exame um volume de

imagens de 1mm. Desta forma, grande parte da amostra de volumes que treinamos dizem respeito a volumes de 3mm de espessura, com 3mm de espaçamento entre cortes (avanços).

Pela interpretação das matrizes de confusão de diferentes espessuras, podemos então constatar que os dados apontam no sentido que haja sensibilidade ao protocolo e que para os cortes de 1mm o nosso classificador funcione melhor. Através da análise da taxa de acerto, que se confirma ser maior nos volumes de 1mm, podemos inferir que existe algum impacto na classificação e desta forma constatar que o protocolo utilizado pode influenciar os nossos resultados do classificador.

5.2 Visualização dos volumes mal classificados

Após os resultados da prestação da rede, houve a curiosidade de tentar perceber se havia alguma razão para os casos de classificação não correta. Resolveu-se, através na aplicação Weasis, que consiste num leitor de imagens DICOM, proceder à leitura de cada volume, no sentido de procurar motivos que poderiam estar na origem da classificação não correta, baseada nos predicts da nossa rede. Desta forma, cada caso mal classificado, foi importado para o Weasis e foram registadas as características de cada volume.

Para esta verificação foram selecionados os volumes de entrada do Score CO-RADS 5 mal classificados. A seleção desta classe deveu-se ao facto de ter sido a classe com melhores resultados de classificação automática neste estudo.

	A	B
66	Co-Rads 5\145-15015398 Corads 5\DICOM\0000DF80\AA597720\AA9676B9\0000CC85	5
67	Co-Rads 5\145-15015398 Corads 5\DICOM\0000DF80\AA597720\AA9676B9\0000E640	5
68	Co-Rads 5\145-15015398 Corads 5\DICOM\0000DF80\AA597720\AA9676B9\0000F98C	5
69	Co-Rads 5\145-15015398 Corads 5\DICOM\0000DF80\AA597720\AA9676B9\000052B9	5
70	Co-Rads 5\145-15015398 Corads 5\DICOM\0000DF80\AA597720\AA9676B9\0000BC49	5
71	Co-Rads 5\160-3034613 Corads 5\DICOM\0000934D\AA7DB016\AA43F208\00001987	5
72	Co-Rads 5\160-3034613 Corads 5\DICOM\0000934D\AA7DB016\AA43F208\0000A417	5
73	Co-Rads 5\160-3034613 Corads 5\DICOM\0000934D\AA7DB016\AA43F208\0000A2ED	5
74	Co-Rads 5\160-3034613 Corads 5\DICOM\0000934D\AA7DB016\AA43F208\00006C60	5
75	Co-Rads 5\163-11118254 Corads 5\DICOM\000084DD\AA978576\AA232785\0000A91E	5
76	Co-Rads 5\163-11118254 Corads 5\DICOM\000084DD\AA978576\AA232785\000068F0	5
77	Co-Rads 5\163-11118254 Corads 5\DICOM\000084DD\AA978576\AA232785\00002322	5
78	Co-Rads 5\163-11118254 Corads 5\DICOM\000084DD\AA978576\AA232785\00002322	1
79	Co-Rads 5\1.63 - 7006893 Co-rads 5\7006893 03-11-2020\DICOM\0000B09F\AABBAF83\AA8D82BD\00006FF3	1
80	Co-Rads 5\1.63 - 7006893 Co-rads 5\7006893 03-11-2020\DICOM\0000B09F\AABBAF83\AA8D82BD\0000227E	1
81	Co-Rads 5\1.63 - 7006893 Co-rads 5\7006893 03-11-2020\DICOM\0000B09F\AABBAF83\AA8D82BD\0000F90E	1
82	Co-Rads 5\1.63 - 7006893 Co-rads 5\7006893 03-11-2020\DICOM\0000B09F\AABBAF83\AA8D82BD\000093B2	1
83	Co-Rads 5\1.63 - 7006893 Co-rads 5\7006893 03-11-2020\DICOM\0000B09F\AABBAF83\AA8D82BD\0000013A	5
84	Co-Rads 5\1.35 - 9035913 Co-rads 5\9035913 18-01-2021\DICOM\000020E6\AA7E52B2\AA6A7191\0000482A	2
85	Co-Rads 5\1.35 - 9035913 Co-rads 5\9035913 18-01-2021\DICOM\000020E6\AA7E52B2\AA6A7191\00007CC6	5
86	Co-Rads 5\1.35 - 9035913 Co-rads 5\9035913 18-01-2021\DICOM\000020E6\AA7E52B2\AA6A7191\0000D38E	5
87	Co-Rads 5\1.35 - 9035913 Co-rads 5\9035913 18-01-2021\DICOM\000020E6\AA7E52B2\AA6A7191\00007632	5
88	Co-Rads 5\1.35 - 9035913 Co-rads 5\9035913 18-01-2021\DICOM\000020E6\AA7E52B2\AA6A7191\0000B3F6	5

Figura 39 - Predict da Rede - CO-RADS 5.

A figura 39 consiste em parte de um ficheiro Excel relativo ao predict da nossa rede para os volumes CO-RADS 5. Podemos ver identificados os ficheiros DICOM relativos a cada caso e está representada a cor verde a classe Score CO-RADS classificada com sucesso, ou seja, CO-RADS 5. A vermelho aparecem os casos mal classificados e o valor da classe CO-RADS com o qual o volume foi classificado.

Seguidamente, foi importado cada caso mal classificado (representados a vermelho na figura 39) para o visualizador Weasis, na expectativa de tentar encontrar semelhanças entre os casos mal classificados, que pudessem justificar a classificação incorreta.

Dos 89 volumes CO-RADS 5 classificados automaticamente pela nossa rede apenas 8 foram classificados incorretamente. Desses 8, através da análise de imagens pelo visualizador Weasis, 2 dos volumes dizem respeito a volumes de 10 mm, que são normalmente utilizados para realce de vasos e parênquima pulmonar, não se tratando de imagens de detalhe anatómico, como pode verificar-se na figura 40. Estes volumes dizem respeito a MIPs (Projeção de intensidade máxima) que estão incluídos no protocolo de TC torácica da instituição. É normalmente utilizado para distinção de estruturas hiperdensas em relação ao tecido circundante. Consiste num algoritmo que utiliza todos os dados num volume de interesse para gerar imagens bidimensionais. Este método é particularmente útil na prática diária para detetar pequenos nódulos pulmonares.

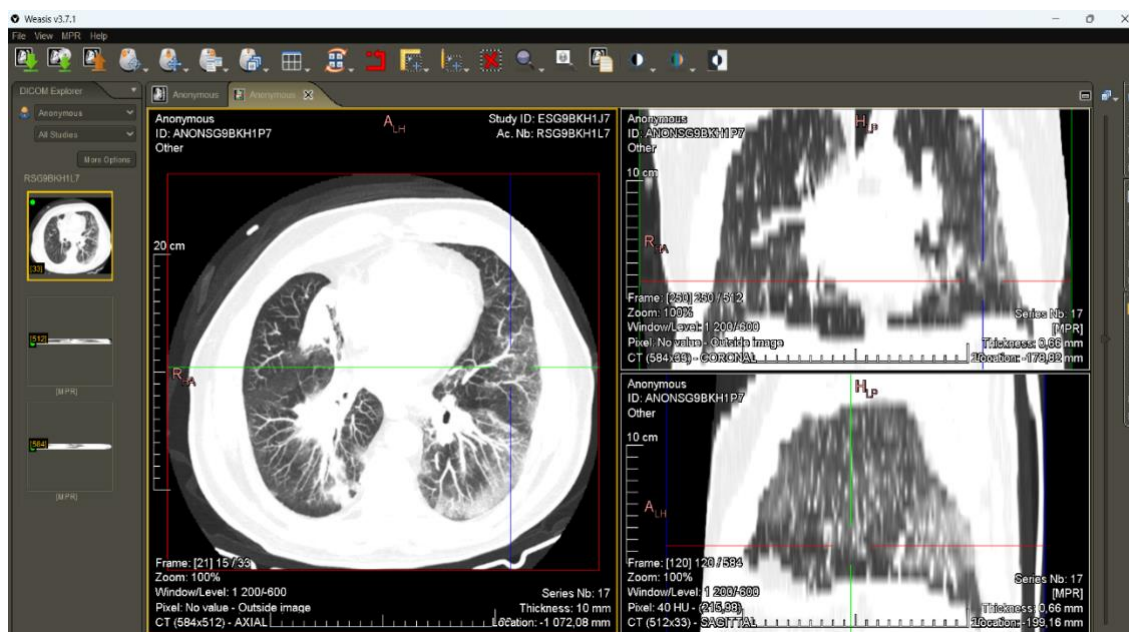


Figura 40 - Visualizador Weasis - Volume de 10 mm.

Através da análise da figura 40, pode constatar-se que este volume de imagens apresenta cortes de grande espessura (10mm) e, desta forma, não permite fazer reconstruções coronais (imagem superior) e sagitais (imagem inferior) do lado esquerdo da figura 40, de qualidade diagnóstica.

Assim sendo, faz sentido que estes volumes não tenham sido bem classificados no nosso classificador automático pois não são equiparáveis às imagens volumétricas de espessura mais reduzida (1mm e 3mm).

Também importante salientar que destes 8 volumes erradamente classificados, 4 deles pertencem ao mesmo paciente.

Para termo de comparação do impacto visual que a diferença de espessura de um volume pode causar nas reconstruções de imagem noutros planos, é apresentada na figura 41 um volume do mesmo paciente, no entanto reconstruído através de cortes de 3mm de espessura de corte. Neste caso é notório o aumento da qualidade de imagem, bem como o detalhe anatômico e do parênquima pulmonar.



Figura 41 - Visualizador Weasis - CO-RADS 5 bem classificado do mesmo paciente.

Comparando a qualidade de imagem pulmonar das figuras 40 e 41, percebemos facilmente que os volumes de cortes de espessura de 10mm não apresentam qualidade diagnóstica no que diz respeito ao parênquima pulmonar, apresentando muito baixa definição. Nesse sentido, é legítimo que o classificador tenha errado na classificação automática do score CO-RADS neste tipo de volumes.

5.3 Sumário dos resultados

Neste estudo, foram calculadas as métricas de avaliação de desempenho do classificador descritas anteriormente e pode ser consultado o resultado dos valores obtidos nas tabelas 5 e 6.

A tabela 5 diz respeito à Classificação automática CO-RADS utilizando as 6 classes (normais, 1,2,3,4 e 5) através da nossa rede ResNet 18 3D. Seguidamente testamos agrupar os nossos scores em apenas 3 classes (juntando os volumes de TCs Normais com os de score CO-RADS 1, agrupar na segunda classe os volumes CO-RADS 2 e 3 e finalmente na 3ª classe os volumes CO-RADS 4 e 5, no sentido de perceber qual seria o desempenho da nossa rede de classificação, se funcionasse com menos classes e qual o impacto que podia ser verificado.

Tabela 5 - Performance da Rede na Classificação automática CO-RADS em 6 classes.

Classificação Automática CO-RADS em 6 classes utilizando a ResNet 18-3D

Acurácia – 92,68%

Score	Precisão	Recall	F1-Score
N	0.95	0.98	0.96
1	0.97	0.85	0.91
2	0.86	0.93	0.89
3	0.93	0.90	0.91
4	0.93	0.93	0.93
5	0.93	0.98	0.95

Tabela 6 - Performance da Rede na Classificação automática CO-RADS em 3 classes.

Classificação Automática CO-RADS em 3 classes utilizando a ResNet 18-3D

Acurácia – 93,78%

Score	Precisão	Recall	F1-Score
1	0.95	0.92	0.93
2	0,91	0.93	0.92
3	0.96	0.96	0.96

Através da interpretação dos resultados das tabelas anteriores podemos constatar que obtivemos na classificação automática em 6 classes, uma precisão e sensibilidade média de 92,8%. A classe de precisão mais baixa corresponde ao Score CO-RADS 2 e a classe sensibilidade mais baixa corresponde ao CO-RADS 1. Na classificação automática CO-RADS em 3 classes obtivemos uma precisão média de 94% e uma sensibilidade média de 93,6%.

5.4 Limitações do estudo

Neste estudo, segundo o qual foi utilizado a arquitetura ResNet18 3D, o tamanho de entrada de imagens é de 224x224x224. Como o tamanho original das imagens apresenta uma matriz de 512x512xN, ao reduzir o tamanho das imagens de entrada, existe a possibilidade de perda de informações da imagem.

O uso efetivo de DL 3D é limitado dada a escassez dados. Alguns estudos recentes, para superar a quantidade limitada de casos empregaram técnicas de aumento de dados (rotações de imagem, inversões horizontais e cortes, o que também foi necessário neste estudo para equalizar

a proporção de casos, visto não termos a mesma quantidade de casos em Scores CO-RADS distintos).

Outra limitação que pode surgir neste tipo de classificação está relacionada com a confusão da rede em contexto de presença de outras patologias pulmonares, que podem ser intrínsecas ao paciente ou por complicação do estado clínico.

Limitações de memória das GPUs atualmente disponíveis, também são um fator a ter em conta, pois pode ser difícil ou por vezes impossível o ajuste de um volume de TC torácico.

O facto de termos apenas um anotador pode acrescentar à dúvida, que sempre existe, quanto ao potencial de generalização. No entanto, deve referir-se que o nível de detalhe do esquema de “*scoring*” CO-RADS, a experiência do anotador, e o número de casos que constituíram a nossa base de dados de trabalho fundamentam a expectativa de que o impacto numa eventual variabilidade inter-observador seja não significativo.

6. Conclusões

O primeiro passo no tratamento da COVID-19 é a triagem do paciente. Embora o diagnóstico final dependa principalmente de testes PCR, no caso de pacientes com sintomatologia respiratória grave, é sempre realizado um diagnóstico baseado em imagens médicas de TC torácica, o que permite um diagnóstico mais rápido e simples na identificação da patologia e potenciais riscos.

Foi possível demonstrar que a combinação da TC torácica e a IA podem fornecer ferramentas de classificação rápida de envolvimento pulmonar da COVID-19.

O objetivo deste trabalho consistiu na criação de um modelo automático de classificação CO-RADS (que avalia a probabilidade de presença da doença COVID-19), a partir simplesmente de um estudo volumétrico, sem recorrer a técnicas sofisticadas de pré-processamento e de segmentação que tornariam o processo mais demorado.

Foi utilizado um modelo pré-treinado ResNet 18 3D para extração de características e classificação CO-RADS. Obtivemos leituras de volumes de imagens de TCs Torácicas e sua classificação CO-RADS em 0.5 segundos, o que não é exequível por um médico radiologista. Este método reduz brutalmente o tempo de análise e classificação CO-RADS que é usualmente requerido pelos médicos que relatam os exames diagnósticos.

Deste modo, foi criada uma rede baseada em *Deep Learning* com capacidade de automaticamente classificar um volume de imagens de TC torácica segundo a classificação do sistema CO-RADS. A automatização do processo de classificação com base em critérios de envolvimento pulmonar e características das imagens, no sentido de identificar a IA como ferramenta promissora tanto no diagnóstico como no prognóstico da COVID-19. Desta forma, é facilitado e mais rápido o planeamento e atendimento a pacientes COVID bem como a avaliação da necessidade de instalações em UCI e suporte de ventilação.

Devemos realçar que não é claro que haja exemplos suficientes para alcançar uma aprendizagem clinicamente significativa nesta fase exploratória.

É nossa hipótese que as ferramentas baseadas na IA podem ser rapidamente desenvolvidas ampliando a capacidade de modificar e adaptar os modelos de IA existentes e combiná-los com os modelos iniciais. Dada a consistência de resultados, acreditamos no potencial de generalização/transposição desta rede a outras patologias pulmonares, mas para que isso aconteça, seria necessária uma base de dados bem mais alargada e categorizada por patologias.

Apesar do trabalho que aqui se descreve ser, à semelhança da maioria dos trabalhos congéneres, de natureza retrospectiva, para que possa realmente acontecer uma verdadeira generalização, a investigação deverá também decorrer no âmbito de estudos prospetivos. Se algum modelo for validado prospetivamente, eles poderão ter impacto nas boas práticas de tratamento e diretrizes personalizadas para pacientes ao longo do espectro da COVID-19, desde sintomatologia leve até à morte. Assim sendo, ficaria um caminho aberto para um maior papel da IA baseada em imagem e ser aplicado em pandemias futuras.

6.1 Sugestões para trabalho futuro

Para melhorar a qualidade de resultados existem várias sugestões que poderiam ser adotadas/incorporadas no processo:

- Necessidade de conjuntos de dados mais abrangentes e estudos prospetivos para avaliar o desempenho e generalização dos modelos de DL que estão a ser desenvolvidos. Com o aumento de bancos de dados públicos, os modelos de fusão multi-modal de dados podem aumentar o progresso na aplicação do DL à radiologia;
- Utilização de um processador de segmentação pulmonar, que certamente ajudaria no processo de classificação da CO-RADS de cada volume de imagens, bem como na segmentação da própria lesão;(18)
- Integração no estudo de conhecimento prévio de cada paciente. Metadados clínicos poderiam levar a uma mais-valia no desempenho e regularização deste modelo;
- Investigar, através de uma análise mais detalhada, mapas de atenção que avaliam as características que são mais valorizadas no decorrer do processo;
- Comparar este modelo com um estudo de raiz, com dados e computação que possibilite a execução do processo;
- Aprofundar o mecanismo de transporte dos dados do *ImageNet* que acarreta imensos recursos e como são alocados/transpostos na Radiologia;
- Esperar as que aplicações em radiologia processem imagens volumétricas de maior resolução para as quais as redes pré-treinadas ainda não estão prontamente disponíveis.

Referências

1. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol*. 2020;92:518–521. doi: 10.1002/JMV.25699. Cited: in : PMID: 32022275.
2. 38th WHO Regulatory Update on COVID-19 12 September 2021 [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/regulatory-updates/covid-19/38th-who-regulatory-update-on-covid-19_12sep2021.pdf?sfvrsn=a17518a9_5&download=true.
3. Que tipos de testes diagnósticos existem para detectar o COVID-19? - MedTech Europa [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.medtecheurope.org/resource-library/what-types-of-diagnostic-tests-exist-to-detect-covid-19/>.
4. Doel T, Gavaghan DJ, Grau V. Review of automatic pulmonary lobe segmentation methods from CT. *Comput Med Imaging Graph*. 2015;40:13–29. doi: 10.1016/j.compmedimag.2014.10.008. Cited: in : PMID: 25467805.
5. *Physics in Medicine & Biology*. 2006; doi: 10.1088/0031-9155/51/13/R03.
6. *Biomedical Engineering Handbook 2* - Joseph D. Bronzino - Google Livros [Internet]. [cited 2022 Jul 12]. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=T2UloAxcFdIC&oi=fnd&pg=PA3&dq=the+biomedical+engineering+handbook+second+edition+pdf&ots=J8Tqjot23x&sig=k6rLNA0x2NUdy59zFO97YrCsGu8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
7. *Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances* - Jiang Hsieh - Google Livros [Internet]. [cited 2022 Jul 12]. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=JX__ILLXFHkC&oi=fnd&pg=PR9&dq=computed+tomography+principles+design+artifacts+and+recent+advances+2009&ots=RIQ50qOVXm&sig=fTEal8A7pai24z5iyDvf_4KcND4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
8. Goldman LW. Principles of CT and CT Technology*. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 12];35:115–128. doi: 10.2967/jnmt.107.042978.
9. Gaillandre Y, Duhamel A, Flohr T, Faivre JB, Khung S, Hutt A, Felloni P, Remy J, Remy-Jardin M. Ultra-high resolution CT imaging of interstitial lung disease: impact of photon-counting CT in 112 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2023;33:5528–5539. doi: 10.1007/s00330-023-09616-x. Cited: in : PMID: 37071165.
10. Qi S, van Triest HJW, Yue Y, Xu M, Kang Y. Automatic pulmonary fissure detection and lobe segmentation in CT chest images. *Biomed Eng Online*. 2014;13:1–19. doi: 10.1186/1475-925X-13-59. Cited: in : PMID: 24886031.
11. Ukil S, Reinhardt JM. Anatomy-guided lung lobe segmentation in X-ray CT images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28:202–214. doi: 10.1109/TMI.2008.929101. Cited: in : PMID: 19188109.
12. Luo N, Zhang H, Zhou Y, Kong Z, Sun W, Huang N, Zhang A. Utility of chest CT in diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Diagn Interv Radiol*. 2020;26:437–442. doi: 10.5152/dir.2020.20144.
13. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* [Internet]. 2020;21:746–755.
14. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* [Internet]. 2020;30:3306–3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
15. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Copyr © Am Coll Radiol [Internet]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.
16. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Battistella E, Christodoulidis S, Hoang-Thi TN, Dangeard S, Deutsch E, Andre F, Guillo E, Halm N, et al. AI-driven quantification, staging and outcome prediction of COVID-19 pneumonia. *Med Image Anal* [Internet]. 2021;67:101860. doi: 10.1016/j.media.2020.101860. Cited: in : PMID: 33171345.
17. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 13];17:447–

451. doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008.
18. Li Z, Zhao S, Chen Y, Luo F, Kang Z, Cai S, Zhao W, Liu J, Zhao D, Li Y. A deep-learning-based framework for severity assessment of COVID-19 with CT images. *Expert Syst Appl.* 2021;185:115616. doi: 10.1016/J.ESWA.2021.115616.
 19. Almasi Nokiani A, Shahnazari R, Abbasi MA, Divsalar F, Bayazidi M, Sadatnaseri A. CT severity score in COVID-19 patients, assessment of performance in triage and outcome prediction: a comparative study of different methods. *Egypt J Radiol Nucl Med [Internet].* 2022;53:0–9. doi: 10.1186/s43055-022-00781-5.
 20. Yu Z, Li X, Sun H, Wang J, Zhao T, Chen H, Ma Y, Zhu S, Xie Z. Rapid identification of COVID-19 severity in CT scans through classification of deep features. *Biomed Eng Online [Internet].* 2020;19:1–13. doi: 10.1186/s12938-020-00807-x. Cited: in: : PMID: 32787937.
 21. Chaganti S, Grenier P, Balachandran A, Chabin G, Cohen S, Flohr T, Georgescu B, Grbic S, Liu S, Mellot F, et al. Automated quantification of CT patterns associated with COVID-19 from chest CT. *Radiol Artif Intell.* 2020;2:1–30. doi: 10.1148/ryai.2020200048.
 22. Wang J, Zheng Y, Chen Y, Hu X, Peng M, Fang Y, Shen B, Lu G. Laboratory indicators in COVID-19 and other pneumonias: Analysis for differential diagnosis and comparison of dynamic changes during 400-day follow-up. *Comput Struct Biotechnol J [Internet].* 2021;19:2497–2507. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.063. Cited: in: : PMID: 33936563.
 23. Willeminck MJ, Koszek WA, Hardell C, Wu J, Fleischmann D, Harvey H, Folio LR, Summers RM, Rubin DL, Lungren MP. Willeminck, Preparing Medical Ima, 2020. *Prep Med Imaging Data Mach Learn.* 2020;295:4–15. Cited: in: : PMID: 32068507.
 24. Altan A, Karasu S. Recognition of COVID-19 disease from X-ray images by hybrid model consisting of 2D curvelet transform, chaotic salp swarm algorithm and deep learning technique. *Chaos, Solitons and Fractals [Internet].* 2020;140:110071. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110071.
 25. Zhang K, Liu X, Shen J, Li Z, Sang Y, Wu X, Zha Y, Liang W, Wang C, Wang K. Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements, and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. *Cell.* 2020;181:1423–1433.
 26. Fan D-P, Zhou T, Ji G-P, Zhou Y, Chen G, Fu H, Shen J, Shao L. Inf-Net: Automatic COVID-19 Lung Infection Segmentation From CT Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2020;39:2626–2637. doi: 10.1109/TMI.2020.2996645.
 27. Zongwei Zhou, Md Mahfuzur Rahman Siddiquee, Nima Tajbakhsh JL. UNet++: A Nested U-Net Architecture for Medical Image Segmentation. In: Springer, editor. *Deep Learn Med Image Anal Multimodal Learn Clin.* 2018. p. Volume 11045.
 28. Lizzi F, Agosti A, Brero F, Raffaella -, Cabini F, Fantacci ME, Figini S, Lascialfari A, Laruina F, Oliva P, et al. Quantification of pulmonary involvement in COVID-19 pneumonia by means of a cascade of two U-nets: training and assessment on multiple datasets using different annotation criteria. *Int J Comput Assist Radiol Surg [Internet].* 2022;17:229–237. doi: 10.1007/s11548-021-02501-2.
 29. He K, Zhao W, Xie X, Ji W, Liu M, Tang Z, Shi Y, Shi F, Gao Y, Liu J, et al. Synergistic learning of lung lobe segmentation and hierarchical multi-instance classification for automated severity assessment of COVID-19 in CT images. *Pattern Recognit [Internet].* 2021;113:107828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2021.107828>.
 30. Lessmann N, Sánchez CI, Beenen L, Boulogne LH, Brink M, Calli E, Charbonnier J-P, Dofferhoff T, van Everdingen WM, Gerke PK, et al. Automated Assessment of COVID-19 Reporting and Data System and Chest CT Severity Scores in Patients Suspected of Having COVID-19 Using Artificial Intelligence. *Radiology [Internet].* 2021;298:E18–E28. doi: 10.1148/radiol.2020202439. Cited: in: : PMID: 32729810.
 31. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. 2020; doi: 10.1097/RTI.0000000000000524.
 32. Mathias Prokop, MD, PhD* • Wouter van Everdingen, MD, PhD* • Tjalco van Rees Vellinga, MD • Henriëtte Quarles van Ufford, MD, PhD • Luran Stöger, MD, PhD • Ludo Beenen, MD • Bram Geurts, MD • Hester Gietema MD, PhD • Jasenko Krdzalic, MD • Cornelia Schae P • for the C-19 SRWG of the DRS. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.

33. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. doi: 10.1007/s00330-020-06863-0/Published.
34. Sinem N, Begüm G, Mustafa E, Barış M, Appak Ö, Arzu A, Pınar S, Ziya B, Sema K, Çavuş A, et al. COVID-19 S: A new proposal for diagnosis and structured reporting of COVID-19 on computed tomography imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2020.
35. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296:E97–E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Cited: in: : PMID: 32339082.
36. Farhat H, Sakr GE, Kilany R. Deep learning applications in pulmonary medical imaging: recent updates and insights on COVID-19. *Mach Vis Appl [Internet]*. 2020;31:1–42. doi: 10.1007/s00138-020-01101-5.
37. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep learning: A primer for radiologists. *Radiographics*. 2017;37:2113–2131. doi: 10.1148/rg.2017170077. Cited: in: : PMID: 29131760.
38. Cheng PM, Montagnon E, Romero FP. Deep Learning : An Update for Radiologists. 2021;1427–1445.
39. Billones CD, Demetria OJLD, Hostallero DED, Naval PC. DemNet: A Convolutional Neural Network for the detection of Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. 2016 IEEE Reg 10 Conf. 2016. p. 3724–3727.
40. Shahriar N. What is Convolutional Neural Network — CNN (Deep Learning) [Internet]. Available from: <https://nafizshahriar.medium.com/what-is-convolutional-neural-network-cnn-deep-learning-b3921bdd82d5>.
41. Ebrahimi A, Luo S, Disease Neuroimaging Initiative for the A. Convolutional neural networks for Alzheimer’s disease detection on MRI images. *J Med Imaging*. 2021;8:1–18. doi: 10.1117/1.jmi.8.2.024503.
42. Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, Huang Z, Karpathy A, Khosla A, Bernstein M, et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *Int J Comput Vis [Internet]*. 2015;115:211–252. doi: 10.1007/s11263-015-0816-y.
43. Shin HC, Roth HR, Gao M, Lu L, Xu Z, Nogues I, Yao J, Mollura D, Summers RM. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35:1285–1298. doi: 10.1109/TMI.2016.2528162. Cited: in: : PMID: 26886976.
44. Candemir S, Nguyen X V., Folio LR, Prevedello LM. Training strategies for radiology deep learning models in data-limited scenarios. *Radiol Artif Intell*. 2021;3. doi: 10.1148/ryai.2021210014.
45. Merino I, Azpiazu J, Remazeilles A, Sierra B. 3D convolutional neural networks initialized from pretrained 2D convolutional neural networks for classification of industrial parts. *Sensors (Switzerland)*. 2021;21:1–18. doi: 10.3390/s21041078. Cited: in: : PMID: 33557360.
46. Lin TY, Maire M, Belongie S, Hays J, Perona P, Ramanan D, Dollár P, Zitnick CL. Microsoft COCO: Common objects in context. *Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics)*. 2014;8693 LNCS:740–755. doi: 10.1007/978-3-319-10602-1_48.
47. Ferreira FT, Sousa P, Galdran A, Sousa MR, Campilho A. End-to-End Supervised Lung Lobe Segmentation. *Proc Int Jt Conf Neural Networks*. 2018;2018-July. doi: 10.1109/IJCNN.2018.8489677.
48. Genesis G. Métricas de Classificação (parte 1) [Internet]. 9 Novembro 2020. Available from: https://pt.linkedin.com/pulse/métricas-de-classificação-parte-1-gallileu-genesis?utm_source=share&utm_medium=guest_desktop&utm_campaign=copy.
49. Ullah Z, Usman M, Latif S, Gwak J. Densely attention mechanism based network for COVID-19 detection in chest X-rays. *Sci Rep [Internet]*. 2023;13:1–14. doi: 10.1038/s41598-022-27266-9. Cited: in: : PMID: 36609667.
50. Liu KC, Xu P, Lv WF, Qiu XH, Yao JL, Gu JF, Wei W. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol [Internet]*. 2020;126:108941. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108941. Cited: in: : PMID: 32193037.