



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA



PÓS-ELÉTRICA  
UFU

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Visualização e Classificação de Características para a Discriminação Entre Indivíduos  
com a Doença de Parkinson Submetidos a Tratamento com Levodopa e Estimulação  
Profunda do Cérebro

ALESSANDRO RIBEIRO DE PÁDUA MACHADO

UBERLÂNDIA - MG

- 2016 -



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA



PÓS-ELÉTRICA  
UFU

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Visualização e Classificação de Características para a Discriminação Entre Indivíduos  
com a Doença de Parkinson Submetidos a Tratamento com Levodopa e Estimulação  
Profunda do Cérebro

Tese apresentada ao Colegiado do Programa  
de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da  
Universidade Federal de Uberlândia como  
parte dos requisitos para a obtenção do título  
de Doutor.

Alessandro Ribeiro de Pádua Machado

Orientador: Prof. Dr. Adriano de Oliveira Andrade

Co-orientador: Prof. Dr. Nader Pouratian

UBERLÂNDIA - MG

- 2016 -

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

M149v  
2016

Machado, Alessandro Ribeiro de Pádua, 1984-  
Visualização e classificação de características para a discriminação  
entre indivíduos com a doença de Parkinson submetidos a tratamento  
com Levodopa e estimulação profunda do cérebro / Alessandro Ribeiro  
de Pádua Machado. - 2016.  
90 f. : il.

Orientador: Adriano de Oliveira Andrade.

Coorientador: Nader Pouratian.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa  
de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

Inclui bibliografia.

1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Parkinson, Doença de - Teses.  
3. Eletromiografia - Teses. I. Andrade, Adriano de Oliveira. II.  
Pouratian, Nader. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de  
Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. IV. Título.

---

CDU: 621.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA



PÓS-ELÉTRICA  
UFU

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do título de doutor em Engenharia Elétrica e aprovada, em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica na Universidade Federal de Uberlândia.

---

Alessandro Ribeiro de Pádua Machado

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Adriano de Oliveira Andrade  
Orientador

---

Prof. Dr. Adriano Alves Pereira  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Prof. Dr. Gilmar da Cunha Sousa  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Profa. Dra. Luciane Fernanda Rodrigues Martinho Fernandes  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Prof. Dr. Carlos Galvão Pinheiro Júnior  
Universidade Federal de Goiás

Uberlândia, dezembro de 2016



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me guiar e sempre estar presente na minha vida.

Agradeço à minha família, pelo amor e apoio constantes. Principalmente à minha esposa Caroline, aos meus pais José e Maria, aos meus irmãos Everton e Reginnelly e aos meus sobrinhos Guilherme e Giovanna.

Agradeço aos amigos e colegas de pesquisa do BIOLAB (UFU), principalmente ao Hudson, pelo empenho ao fabricar o hardware utilizado neste trabalho. Também agradeço aos amigos e colegas do Neurosurgical Brain Mapping & Restoration Lab (University of California, Los Angeles - UCLA).

Agradeço ao meu orientador Adriano de Oliveira Andrade, por todo suporte e amizade, e ao co-orientador Nader Pouratian, por abrir as portas para a realização desta pesquisa na UCLA.

Agradeço à Associação de Parkinson de Uberlândia, por auxiliar na captação de voluntários para este estudo

Agradeço às agências brasileiras financiadoras de pesquisa, CAPES, CNPq, FAPEMIG e a Fundação Lemann, pelo apoio financeiro.

## RESUMO

Ao longo dos anos vários tratamentos têm sido adotados para o gerenciamento do comportamento motor em pessoas que sofrem da Doença de Parkinson, incluindo tratamentos baseados em medicamentos e Estimulação Profunda do Cérebro. Geralmente a eficácia desses tratamentos é avaliada através de mensurações subjetivas, onde os resultados estão sujeitos a erros e dependem da experiência do examinador. Neste estudo foram empregadas análises objetivas com a finalidade de se visualizar e capturar diferenças motoras entre grupos de pacientes com Doença de Parkinson submetidos ao tratamento medicamentoso e à Estimulação Profunda do Cérebro e um grupo controle com sujeitos saudáveis. Um total de 38 sujeitos participaram desta pesquisa, sendo 10 indivíduos saudáveis pertencentes ao grupo controle, 12 indivíduos com a doença de Parkinson tratados com a Estimulação Profunda do Cérebro e 16 indivíduos com a Doença de Parkinson tratados com medicamento. Os sujeitos foram avaliados através de monitoramento durante a execução de três tarefas dinâmicas (movimento de pinça dos dedos, movimento de levar o dedo indicador ao nariz, supinação e pronação do antebraço) e uma tarefa estática (cotovelo em extensão sem a realização de movimentos voluntários). Com o objetivo de se mensurar o movimento e a atividade muscular resultantes dessas tarefas, dois pares de sensores inerciais e dois pares de sensores eletromiográficos foram utilizados. A extração de características foi utilizada para se estimar informações relevantes sobre os dados e, então, as características em espaço de alta dimensionalidade foram reduzidas em um espaço de baixa dimensionalidade através do mapeamento não linear de Sammon. O método estatístico de análise de variância não paramétrico foi empregado para a verificação de diferenças relevantes entre os grupos ( $p < 0,05$ ). Adicionalmente, o método de validação cruzada K-fold para análises discriminantes foi empregado para a classificação dos dados. Os resultados mostraram diferenças visuais e estatísticas para todos os grupos e condições. Os métodos empregados foram bem-sucedidos para a discriminação entre os grupos, sendo, portanto, eficientes para a caracterização das diferenças com uma taxa média de sucesso de  $81\% \pm 6\%$  (média  $\pm$  o desvio padrão) e  $71\% \pm 8\%$ , para os grupos de classificação e teste, respectivamente. Esse estudo mostrou a discriminação entre grupos de pessoas em condições saudáveis e não-saudáveis. Os métodos empregados foram capazes de discriminar indivíduos com a Doença de Parkinson tratados com levodopa e Estimulação Profunda do Cérebro, contribuindo assim para a objetiva caracterização e

visualização das características extraídas dos sensores inerciais e eletromiográficos para cara grupo investigado.

**Palavras chave:** Doença de Parkinson; Estimulação Profunda do Cérebro; Levodopa; Sensores inerciais; Eletromiografia.

## **ABSTRACT**

Over the years, a number of distinct treatments have been adopted for the management of the motor symptoms of Parkinson's disease (PD), including pharmacologic therapies and deep brain stimulation (DBS). Efficacy is most often evaluated by subjective assessments which are prone to error and dependent on the experience of the examiner. Our goal was to identify an objective means of assessing response to therapy. In this study, we employed objective analyses in order to visualize and identify differences between three groups: healthy control (N=10), subjects with PD treated with DBS (N=12), and subjects with PD treated with levodopa (N=16). Subjects were assessed during execution of three dynamic tasks (finger taps, finger to nose, supination and pronation) and a static task (rest, i.e., extended arm with no active movement). Measurements were acquired with two pairs of inertial and electromyographic sensors. Feature extraction was applied to estimate the relevant information from the data after which high-dimensional feature space was reduced to a two-dimensional space by using the nonlinear Sammon's map. The statistical method Non-Parametric Analysis of Variance was employed for the verification of relevant statistical differences among the groups ( $p < 0.05$ ). In addition, K-fold cross-validation for discriminant analysis based on Gaussian Finite Mixture Modeling was employed for data classification. The results showed visual and statistical differences for all groups and conditions (i.e., static and dynamic tasks). The employed methods were successful for the discrimination of the groups. Classification accuracy was  $81\% \pm 6\%$  (mean  $\pm$  standard deviation) and  $71\% \pm 8\%$ , for classification and test groups respectively. This research showed the discrimination between healthy and diseased groups conditions. The methods were also able to discriminate individuals with PD treated with DBS and levodopa. These methods enable objective characterization and visualization of features extracted from inertial and electromyographic sensors for different groups.

**Keywords:** Parkinson's Disease; Deep Brain Stimulation; Levodopa; Inertial Sensors; Electromyography.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	10
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral .....	14
2.1 Objetivos específicos .....	14
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	15
3.1 Doença de Parkinson.....	15
3.2 Diagnóstico.....	17
3.3 Tratamentos para a doença de Parkinson .....	19
3.4 Comparação entre os métodos atuais de tratamento .....	22
3.5 Métodos para avaliação objetiva do movimento .....	23
3.6 Ferramentas e técnicas para o processamento de sinais.....	26
3.6.1 Transformada de Hilbert.....	26
3.6.2 Janelamento .....	27
3.6.3 Sammon's Map.....	27
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1 Caracterização do grupo experimental .....	29
4.2 Equipamento para detecção e registro dos movimentos do punho.....	29
4.3 Procedimentos .....	34
4.4 Análise dos dados .....	37
4.4.1 Estimativa da componente resultante, filtragem e remoção de tendências lineares e não lineares .....	37
4.4.2 Transformada de Hilbert.....	38
4.4.3 Janelamento do sinal.....	39
4.4.4 Extração de características.....	40
4.4.5 Sammon's Mapping .....	41
4.5 Análise estatística .....	41
4.6 Análise de classificação .....	42
5. RESULTADOS.....	43
5.1 Visualização e resultados estatísticos dos dados projetados.....	43
5.1 Resultados de classificação dos dados projetados .....	57
5.2 Tarefas.....	61
5.3 Métodos .....	61
5.4 Discriminação entre os grupos .....	62
6. DISCUSSÃO.....	63

6.1 A relevância das tarefas .....	63
6.2 O papel dos métodos de processamento dos dados .....	65
6.3 Avaliação geral das taxas de sucesso .....	65
6.4 Aplicações potenciais e práticas .....	66
6.5 Outras aplicações do método.....	68
7. CONCLUSÃO .....	70
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	71
9. ANEXOS .....	83
9.1 Anexo I: Comprovante de aprovação pelo Comitê de Ética fornecido pela UFU .....	83
9.2 Anexo II: Comprovante de aprovação pelo Comitê de Ética fornecido pela UCLA	89

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, lentamente progressiva, ainda incurável com sintomas motores que podem ser gerenciados com alguns tratamentos (Dhall e Kreitzman, 2016). A DP afeta, aproximadamente, 3% da população acima dos 65 anos de idade (Patel, Lorincz, *et al.*, 2009) e é associada com uma severa perda na função das células neurais dopaminérgicas dentro da substância negra pars compacta (Shah *et al.*, 2010). DP é uma causa comum de tremor e seus sintomas se apresentam principalmente nas mãos, pés e cabeça. Os sintomas primários da DP são tremores (movimentos oscilatórios), bradicinesia (lentidão os movimentos) e rigidez (aumento da tonicidade muscular) (Giuffrida *et al.*, 2009; Patel, Mancinelli, *et al.*, 2009; Stacy, 2009; Shah *et al.*, 2010; Rissanen *et al.*, 2011; Houde *et al.*, 2013; Jahanshahi, 2013). DP pode gerar impactos negativos significantes em vários aspectos da qualidade de vida, incluindo aqueles associados com a funcionalidade física e social, como capacidade de beber, comer e escrever (Schrag *et al.*, 2000; St George *et al.*, 2010; Teskey *et al.*, 2012).

Existe um consenso crescente de que a DP pode se manifestar com padrões diferentes (Thenganatt e Jankovic, 2014). Tipos distintos da doença manifestam padrões de sintomas diferentes, tais como dominância em tremor, instabilidade postural e dificuldade na marcha (Stebbins *et al.*, 2013; Thenganatt e Jankovic, 2014). Estes subtipos estão associados com diferentes padrões de início e velocidade de progressão da doença (Selikhova *et al.*, 2009; Van Rooden *et al.*, 2010). Além disso, os diferentes subtipos da DP são correlacionados com diferentes padrões genéticos (Stebbins *et al.*, 2013)

De acordo com um estudo de revisão (Rizzo *et al.*, 2016), o qual avaliou a acurácia de diagnósticos clínicos da DP obtidos entre 1986 e 2014, é imperativo um correto diagnostico da DP para se obter tratamentos apropriados para os pacientes, assim como para estudos epidemiológicos e farmacológicos. Apesar de todos os avanços obtidos em neuroimagem e genética, o diagnóstico da DP ainda é primordialmente clínico (Rizzo *et al.*, 2016). A escala subjetiva mais utilizada é a Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson, em tradução livre do inglês “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” (UPDRS) (The Unified Parkinson's Disease

Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations, 2003), a qual é composta de quatro partes: Parte I (experiências não motoras do dia-a-dia); Parte II (experiências motoras do dia-a-dia); Parte III (avaliação motora); Parte IV (complicações motoras). Existem várias outras escalas de classificação usadas para avaliação de problemas motores em pacientes com DP, mas tais escalas ainda não foram devidamente validadas (Jankovic, 2008). Assim, a DP continua a ser diagnosticada puramente através de critérios clínicos, com avaliação subjetiva do examinador.

Com relação aos tratamentos disponíveis para a DP, a droga levodopa é considerada o “padrão ouro” (Sharma *et al.*, 2012). Desde que a descoberta de que a perda de dopamina é relacionada com a DP, a levodopa é reconhecida como a droga mais eficaz para o tratamento da DP (Dhall e Kreitzman, 2016; Muñoz *et al.*, 2016). Entretanto, em longo prazo, o uso da droga pode acarretar uma piora no tratamento dos efeitos motores do paciente e a incidência de efeitos adversos, piorando sua qualidade de vida (Deuschl *et al.*, 2006; Sharma *et al.*, 2012; Xie *et al.*, 2016). Assim, métodos alternativos devem ser levados em consideração com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Métodos invasivos, como cirurgias ablativas e estimulação profunda do cérebro (EPC) também são amplamente usadas para o tratamento da DP, mas os métodos ablativos são majoritariamente aplicados em sujeitos com contraindicação à equipamentos implantáveis e em pacientes que vivem em países com recursos econômicos limitados (Machado *et al.*, 2006).

O uso da EPC tem mostrado melhorar os sintomas motores em pacientes em estágios avançados da doença que não apresentam respostas aos tratamentos tradicionais (Xie *et al.*, 2016). A EPC foi aprovada pelo *US Food and Drug Administration* (agência estadunidense para a regulação de alimentos e medicamentos) para o tratamento dos sintomas motores da DP em 2002 (Chen *et al.*, 2012). A hiperatividade do núcleo subtalâmico (STN) e globo pálido interno (GPi) é fundamentado como parte do mecanismo patofisiológico da DP, sendo estes os dois alvos mais comuns para a EPC (Chen *et al.*, 2012). A EPC é administrada nos pacientes apenas nos casos em que os benefícios sejam maiores do que os possíveis riscos cirúrgicos e também apenas se os benefícios sintomáticos forem mais eficazes que o tratamento com drogas (St George *et al.*, 2010). Quando otimizada, a EPC diminui os sintomas motores, tais como rigidez, tremor e bradicinesia (Xie *et al.*, 2016), entretanto, até o momento não existem estudos



que mostram que a EPC pode completamente reverter os sintomas motores, assim como o paciente era antes do surgimento da doença.

Com o intuito de definir diferenças entre EPC e tratamentos baseados em medicamentos, vários estudos (De Gaspari *et al.*, 2006; Deuschl *et al.*, 2006; Martínez-Martin e Deuschl, 2007; Schupbach *et al.*, 2007; Weaver *et al.*, 2009; St George *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2010; Antonini *et al.*, 2011; Schuepbach *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2016) mostram resultados comparativos. Geralmente, essas investigações comparam grupos de pacientes com DP tratados com EPC com pacientes com DP tratados com medicamentos. A maior parte dos estudos atuais aplicam escalas subjetivas para a avaliação das diferenças entre os métodos de tratamento. O estudo de revisão de Xie e colaboradores (Xie *et al.*, 2016) buscou por estudos que focam nas diferenças entre grupos de pacientes com a DP tratados por EPC e por medicamento. Foi encontrado que indivíduos tratados com EPC mostraram melhores resultados com relação à análise subjetiva da UPDRS. Deuschl e colaboradores (Deuschl *et al.*, 2006) avaliaram 156 pacientes PD avançada. Foi encontrado que, de acordo com escalas subjetivas, a EPC proporcionou melhores resultados com relação a aspectos motores e sociais. De Gaspari e colaboradores (De Gaspari *et al.*, 2006) também encontraram que ambos os grupos mostraram significantes melhorias com relação à função motora.

Foi realizada uma revisão da literatura e, apesar da existência de diversas pesquisas com relação à diferenciação entre os efeitos da EPC e medicamentos nos pacientes com DP, não foi encontrado o uso de métodos objetivos para se comparar e visualizar as possíveis diferenças entre indivíduos submetidos a diferentes tratamentos. Adicionalmente, a maior parte dos estudos não realizaram a inclusão de estudo do comportamento motor de pessoas saudáveis para se comparar com os pacientes com DP submetidos aos diferentes métodos de tratamento. Como já é bem estabelecido que pacientes tratados com EPC mostram melhoras no comportamento motor quando comparados com pacientes tratados com medicamento (Deuschl *et al.*, 2006; Xie *et al.*, 2016), um classificador automático desses grupos poderia ser capaz de comparar os grupos e mostrar se os pacientes tratados com EPC apresentam as melhoras esperadas e se eles têm os parâmetros do estimulador corretamente configurados. Além disso, uma discriminação automática e objetiva entre sujeitos saudáveis e sujeitos com DP tratados com medicamento poderia proporcionar parâmetros que poderiam estar relacionados

com a eficácia do tratamento, tornando possível uma melhoria na administração do medicamento, tratamento em geral e na qualidade de vida do paciente.

Com o objetivo de capturar padrões de movimentos e, objetivamente, ser capaz de analisar os comportamentos motores de pacientes com a DP, dispositivos que podem ser fixados ou vestidos no corpo com sensores embutidos são apresentados em alguns estudos (Patel *et al.*, 2006; Patel, Lorincz, *et al.*, 2009; Rissanen *et al.*, 2011; Dai *et al.*, 2013; Houde *et al.*, 2013; Shah, Coste, Lemaire, *et al.*, 2013; Shah, Coste, Schkommodau, *et al.*, 2013). A maior parte dos sistemas consistem em dispositivos vestíveis que contêm sensores inerciais, tais como giroscópios e acelerômetros e outros contêm sensores de eletromiografia (EMG) para coletar a atividade muscular do membro afetado.

Com o objetivo de melhor entender a DP e os resultados de seus tratamentos, este estudo descreve o uso de um sistema composto de uma luva customizada com sensores inerciais embutidos (acelerômetros, giroscópios e magnetômetros) e sensores de EMG, usados para a caracterização dos sintomas motores do punho de pacientes com DP tratados com EPC, pacientes com DP tratados com levodopa e voluntários saudáveis.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

O objetivo desta tese é a apresentação de um método que busca por uma classificação automática entre os grupos de sujeitos com DP tratados com medicamento e com neuroestimulador e os sujeitos saudáveis, com a finalidade de um melhor entendimento acerca da doença e também a possibilidade de um melhor acompanhamento dos tratamentos.

### **2.1 Objetivos específicos**

- A. Validar o equipamento e o software desenvolvido para a utilização com a finalidade de mensurar o movimento humano em pacientes com a DP;
- B. Comparar diferenças motoras entre pacientes com DP tratados com EPC e pessoas saudáveis;
- C. Comparar diferenças motoras entre pacientes com DP tratados com medicamento e pessoas saudáveis;
- D. Verificar se a técnica de redução de dimensionalidade de Sammons pode ser utilizada nesse contexto com o objetivo de projetar as diferenças apresentadas entre o comportamento motor dos sujeitos avaliados.

### **3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 Doença de Parkinson**

O nome da doença de Parkinson (DP) foi primeiramente sugerido por Jean Martin Charcot, no século XIX, fazendo alusão à descrição realizada por James Parkinson, que publicou um texto que descrevia a doença com riqueza de detalhes (Teive, 2002). A DP é uma doença neurodegenerativa em que os quatro principais problemas motores são: tremor; bradicinesia; rigidez e instabilidade postural (Calne, 2005; Moore e Newell, 2005; Yanagisawa, 2006; Blumenfeld e Bronte-Stewart, 2015). O tremor é tipicamente o primeiro sintoma motor em pacientes com a doença de Parkinson e pode ser resultado de uma perda de dopamina, mascarando propriedades dos núcleos da base. Geralmente, o tremor é de repouso e possui uma frequência entre 4 e 7 Hz, essa é a característica mais marcante da DP (Moore e Newell, 2005). A bradicinesia gera lentidão nos movimentos, atrapalhando o paciente principalmente na marcha. A rigidez, como o próprio nome já explica, gera dificuldade nos movimentos por rigidez muscular. A instabilidade postural é uma grande causadora de quedas nas pessoas de terceira idade com DP (Gelb *et al.*, 1999; Moore e Newell, 2005; Yanagisawa, 2006). Acredita-se que a bradicinesia e a rigidez ocorrem devido à superatividade da substância negra pars reticulata (SNr) e do globo pálido interno (GPi), induzindo o tálamo a ter uma inibição excessiva. Os mesmos sintomas podem ocorrer com uma superatividade do núcleo subtalâmico. Na DP existe uma diminuição de entrada de dopamina no corpo estriado, isso gera um aumento na ativação da via indireta e uma diminuição da ativação da via direta (Moore e Newell, 2005).

A DP geralmente atinge os pacientes geralmente entre 40 e 70 anos, com uma predominância na sexta década de vida, e é muito rara de acontecer antes dos 30 anos. A maior parte dos casos de Parkinson acontece com homens (De Lau e Breteler, 2006).

Todos os anos milhares de pessoas passam a apresentar algum tipo de distúrbio do movimento. Estudos mostram que a população idosa é a mais afetada pelo tremor, sendo a limitação física destes indivíduos uma das piores consequências desse problema (Bhagwath, 2001; Almeida *et al.*, 2010). Assim como a expectativa de vida das pessoas aumenta, o número de casos de doenças relacionadas com a idade também aumenta. No ano de 2012 foi feito um estudo que estimou que a cada 10.000 pessoas, 180 eram

afetadas pela DP e, como o tempo de vida está aumentando esse número também cresce (Pan *et al.*, 2012).

Portadores de desordens do movimento possuem dificuldades para a realização de diversas atividades do dia-a-dia, tais como comer, beber água, escrever e segurar objetos (Matsumoto *et al.*, 2012), isso pode causar constrangimento e diversos transtornos para essas pessoas. Assim podemos perceber a necessidade de métodos para a melhor compreensão deste problema e sua atenuação, ou mesmo anulação.

Muitos estudos relacionados à análise do tremor em populações senis são realizados em grupos específicos, incluindo até mesmo indivíduos da mesma família (Louis *et al.*, 1998; Louis *et al.*, 2001; Benito-Leon *et al.*, 2003). Essa falta de heterogeneidade pode limitar os estudos. Devido a esse fato, percebe-se a necessidade de estudos que relacionem grupos heterogêneos, de preferência com um alto número de voluntários.

Sintomas não motores também estão relacionados com a DP. Problemas com a fala são comumente encontrados em pacientes atacados pela doença. O problema com a fala em pacientes com DP é caracterizado como disartria hipocinética manifestada pela diminuição do volume da voz, as vezes seguido por um aumento na velocidade da fala. O resultado pode ser uma voz muito baixa, dificultando com que o paciente seja ouvido por outros. A diminuição do volume e aceleração da fala são manifestações da bradicinecinesia na musculatura que envolve esta ação (Adler e Ahlskog, 2000).

Apesar de a DP não ser considerada uma doença que causa demência, a maior parte dos pacientes possuem valores reduzidos em testes neuropsicométricos. Adicionalmente, uma demência se desenvolve entre 10% e 30% dos pacientes com DP. Geralmente, a demência é diagnosticada tardiamente na DP (Adler e Ahlskog, 2000).

Outro sintoma não motor encontrado em pacientes com DP é a depressão, que atinge entre 40% e 60% dos pacientes. Não se sabe se a depressão é uma reação proveniente das diversas outras complicações da doença ou se é uma manifestação de degeneração neuronal. A ansiedade também é comum em pacientes que sofrem da DP. Em pacientes com a doença em estágios avançados, especialmente quando são submetidos a altas doses de medicamentos dopaminérgicos, alucinações também podem ocorrer (Adler e Ahlskog, 2000).

### 3.2 Diagnóstico

O correto diagnóstico da DP é muito importante tanto para estudos epidemiológicos, farmacológicos e clínicos, como para fins terapêuticos. Apesar dos avanços nos estudos da doença, o diagnóstico da DP ainda é majoritariamente clínico, sendo comuns erros de diagnóstico (Rizzo *et al.*, 2016). Existem casos de diferentes diagnósticos em um mesmo paciente com DP durante um acompanhamento de alguns anos (Caslake *et al.*, 2008; Rizzo *et al.*, 2016). Na maioria dos casos de erro de diagnóstico os pacientes são diagnosticados em níveis acima dos que eles realmente estão, podendo ocorrer a intensidade do tratamento (Caslake *et al.*, 2008), consequentemente aumentando também os efeitos indesejados. Isso nos mostra que existe a necessidade de um método objetivo e eficaz para o diagnóstico da doença que não seja susceptível aos erros humanos. Como já foi citado na introdução, a severidade da doença é geralmente avaliada com o uso da UPDRS (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations, 2003). Apesar de não avaliadas, outras escalas e questionários também são utilizados (Jankovic, 2008). A *Hoehnand Yahr Scale* é uma ferramenta utilizada para a avaliação de pacientes com DP, classificando-os em estágios que variam entre 0 e 5 (Mansur *et al.*, 2007). Esta escala compreende cinco estágios para a avaliação do grau de severidade dos sintomas motores da DP e abrange sinais, tais como tremor, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia (Goulart e Pereira, 2005). Pacientes classificados nos estágios I, II e III apresentam estágio da doença de leve a moderado, aqueles que estão entre IV e V possuem incapacidades graves, sendo que pacientes no estágio V possuem incapacidade de se locomoverem sozinhos. O método de utilização desta ferramenta inclui análise da severidade dos tremores de repouso, postural e cinético. A análise inclui avaliação de tarefas como extensão dos braços, toque ao nariz com os dedos, beber líquidos com copos e colheres e desenhos de espirais (Almeida, 2011). O exame clínico de *Bain* (Bain *et al.*, 1993) consiste na realização de alguns exames para a análise de componentes do tremor (tremor de repouso, tremor postural, tremor cinético e tremor intencional). De acordo com o estudo de Almeida (Almeida, 2011), esses componentes são analisados da seguinte maneira: 1 – o componente de repouso do tremor da cabeça é avaliado com o paciente deitado em um sofá, com a cabeça apoiada em almofadas e o componente postural é coletado com o paciente sentado sem o apoio da cabeça e olhando para frente; 2 – o componente postural do tremor dos membros inferiores é analisado com o

paciente sentado e com a perna estendida, enquanto o tremor de repouso é analisado com os pés do paciente posicionados no chão, os membros superiores são avaliados com o paciente sentado; 3 – o componente de repouso do tremor é analisado enquanto os braços estão relaxados e totalmente apoiados no colo do paciente, enquanto o componente postural é analisado com os braços esticados, com as mãos pronadas e dedos separados; 4 – o componente cinético é medido durante a fase transitória do teste de dedo no nariz e o componente intencional é medido enquanto o dedo indicador do sujeito se aproxima de um alvo colocado no limite de alcance. Para a avaliação do tremor vocal, os pacientes falam seu nome, endereço e data de aniversário. Além disso eles devem emitir uma nota musical com a voz (Almeida, 2011). Todas as tarefas recebem uma nota entre 0 e 10, onde 0, 1, 2 e 3 os sintomas são considerados leves, 4, 5 e 6 os sintomas são considerados moderados, 7, 8 e 9 os sintomas são considerados severos e 10 os sintomas são considerados extremamente graves (Bain *et al.*, 1993).

Além das escalas, questionários também são utilizados para a avaliação da DP. O Questionário da Doença de Parkinson PDQ-39 (do inglês: Parkinson's Disease Questionnaire) foi desenvolvido em 1995 na Universidade de Oxford, na Inglaterra. Este questionário é auto administrável e aborda aspectos da experiência pessoal de pacientes com DP com o objetivo de avaliar a qualidade de vida do paciente. O questionário possui 39 questões, divididos em 8 categorias. A pontuação desta escala varia entre 0 e 100. O questionário de Qualidade de Vida na Doença de Parkinson PDQL (do inglês: Parkinson's Disease Quality of Life) tem como objetivo medir a saúde física e emocional, além de refletir áreas de funções que são importantes para os portadores da DP. É um questionário auto administrável com 37 itens subdivididos em quatro categorias que são os sintomas parkinsonianos e sistêmicos, função emocional e social.

As escalas subjetivas consistem, inclusive, na comparação visual e não é livre da subjetividade do avaliador. Adicionalmente, esse tipo de análise não possibilita a extração de informações críticas do tremor, como frequência, amplitude e velocidade (Andrade *et al.*, 2013), que não podem ser detectadas pelos meios utilizados. Em alguns casos, a discriminação entre tremor fisiológico e patológico não pode ser clinicamente realizada (Timmer *et al.*, 1996; Andrade *et al.*, 2013).

A revisão realizada por (Rizzo *et al.*, 2016) conclui que a validade dos diagnósticos clínicos da DP não é satisfatória e que a acurácia dessas análises não apresentou nenhuma melhora significativa nos últimos 25 anos. O estudo enfatiza que

outros métodos para o aumento da acurácia no diagnóstico da DP são necessários com urgência.

### 3.3 Tratamentos para a doença de Parkinson

Vários medicamentos são usados para tratar a DP, nos estágios iniciais a levodopa tem sido amplamente utilizada desde os anos 70 (Cotzias *et al.*, 1967; Pan *et al.*, 2012). Entretanto, na grande maioria dos pacientes, o efeito da levodopa diminui com o passar do tempo e os efeitos da DP, conseqüentemente, aumentam, assim como a dose do medicamento (Pan *et al.*, 2012). Como já foi citado na introdução, a levodopa pode ter seus efeitos anulados com o tratamento de longo prazo e induzir o paciente a pioras (Deuschl *et al.*, 2006; Sharma *et al.*, 2012; Xie *et al.*, 2016).

Existem outras opções para o tratamento da DP, inclusive métodos cirúrgicos. Atualmente são utilizados procedimentos cirúrgicos ablativos ou estimulação do tálamo, globo pálido ou do núcleo subtalâmico. A talamotomia é geralmente realizada em pacientes com tremor isolado, pois esse procedimento possui um pequeno impacto na rigidez e na discinesia (Moore e Newell, 2005). Palidotomia e subtalamotomia geram diminuição do tremor, rigidez e discinesias da DP (Moore e Newell, 2005). O alvo da Palidotomia é a porção ventral posterior lateral do globo pálido (Moore e Newell, 2005). A palidotomia unilateral possui maior efeito no tremor contralateral e na discinesia (Samii *et al.*, 1999). Tais resultados são vistos apenas em pacientes que respondem bem ao tratamento com levodopa (Moore e Newell, 2005). Como todo procedimento cirúrgico, esse tipo de intervenção gera riscos, tais como hemorragias, afonia, distúrbios cognitivos e de marcha. Tais efeitos podem ser duplicados em caso de intervenções bilaterais, sendo que essas não são tipicamente recomendadas (Hallett e Litvan, 2000). De acordo com Moore (2005) (Moore e Newell, 2005) a subtalamotomia melhora a maioria dos sintomas motores contralaterais da DP, o mesmo acontece quando o procedimento ocorre de forma bilateral. Os efeitos colaterais são raros, mas podem ocorrer, são eles a coréia e o balismo (Moore e Newell, 2005). Os métodos citados são mais utilizados em pacientes com contraindicações a dispositivos implantáveis e também em pacientes que residem em países com condições financeiras limitadas (Machado *et al.*, 2006).



Entre as formas de tratamento invasivo disponíveis para a doença de Parkinson, uma das opções é a Estimulação Profunda do Cérebro (EPC), que é uma das terapias mais importantes na neurocirurgia funcional (Awan *et al.*, 2009) e é um tratamento efetivo para várias desordens do movimento (Miocinovic *et al.*, 2013; Shukla *et al.*, 2014), incluindo os sintomas da DP (Chen *et al.*, 2012; Basu *et al.*, 2013; Dai e D'angelo, 2013; Shah, Coste, Schkommodau, *et al.*, 2013). A EPC possui várias vantagens com relação às técnicas ablativas, pois lesiona uma porção muito menor do cérebro, é reversível e ainda existe a possibilidade de se alterar os parâmetros da estimulação a qualquer momento após a cirurgia. Os efeitos indesejados exclusivos da EPC incluem várias horas para o ajuste dos parâmetros dos eletrodos, possibilidade de falhas dos eletrodos, necessidade de troca de baterias entre 3 e 5 anos e a potencial existência de infecção cutânea através dos eletrodos. Alguns dos efeitos colaterais da EPC incluem hemorragia, enxaquecas, piora em discinesias (no caso de estimulação do núcleo subtalâmico), parestesias, súbitas mudanças cognitivas e de humor e até morte (Moore e Newell, 2005). Desde 1962, pesquisadores observaram que a EPC é capaz de reduzir dramaticamente a amplitude do tremor, e estes efeitos têm sido observados em estimulações no tálamo (núcleo ventral intermediário), globo pálido e no núcleo subtalâmico (Beuter *et al.*, 2001). A estimulação profunda do cérebro é uma técnica atrativa, pois gera uma estimulação ajustável e reversível (Awan *et al.*, 2009; Weaver *et al.*, 2009; Wichmann *et al.*, 2011). Devido à esta vantagem, atualmente esta técnica tem substituído amplamente as cirurgias ablativas em pacientes com DP em países desenvolvidos (Wichmann *et al.*, 2011).

A cirurgia de estimulação profunda do cérebro foi aprovada pelo *US Food and Drug Administration* em 2002 para a DP (Chen *et al.*, 2012). No mundo, mais de 125000 procedimentos de EPC já foram realizados (Shah *et al.*, 2010; Pouratian *et al.*, 2012). Os efeitos benéficos da EPC são bem documentados (Witt *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2014). Gross e Lozano (Gross e Lozano, 2000) perceberam que existe um decréscimo de entre 45 e 97% no tremor em pacientes após cirurgias de EPC. Apesar do fato de alguns dos mecanismos do procedimento ainda não serem bem conhecidos e controversos (Bronstein *et al.*, 2011; Miocinovic *et al.*, 2013; Shah, Coste, Lemaire, *et al.*, 2013) a EPC tem sido usada para um número cada vez maior de doenças neurológicas (Chen *et al.*, 2012).

Estimulação talâmica, assim como a talamotomia, é muito eficaz para se reduzir o tremor contralateral da DP (Schuurman *et al.*, 2000). Assim como ocorre com a

talamotomia, as discinesias vistas na DP em estágio avançado não são significativamente melhoradas com a EPC realizada no tálamo, por essa razão os pacientes com DP são recomendados a realizar EPC no núcleo subtalâmico ou no globo pálido (Moore e Newell, 2005).

De forma similar à cirurgia ablativa, o alvo para a EPC palidal é o Globo Pálido interno (GPi). Entretanto, o procedimento pode ser realizado bilateralmente, o que é uma vantagem sobre a palidotomia, além do fato da EPC possuir um menor número de efeitos adversos (Moore e Newell, 2005). A estimulação bilateral no GPi melhora os sintomas do tremor, rigidez e discinesia. O benefício com relação ao tremor e à bradicinesia é observável no período em que o paciente está sem o efeito do levodopa. Também existem evidências mostrando melhorias dos sintomas durante o período em que o levodopa está ativo, na maioria das vezes com redução na discinesia (Burchiel *et al.*, 1999). Estimulação bilateral no GPi geralmente não permite uma redução nas dosagens dos medicamentos para a DP. EPC palidal unilateral geralmente é realizada após palidotomia contralateral em alguns pacientes com DP, gerando resultados satisfatórios (Galvez-Jimenez *et al.*, 1998).

A EPC do núcleo subtalâmico geralmente é realizada bilateralmente e tem demonstrado melhoras nos momentos em que a medicação não é utilizada (Limousin *et al.*, 1998), assim alguns pacientes podem até ficar totalmente independentes do levodopa (Moro *et al.*, 1999). Os efeitos colaterais reportados por pacientes após esse tipo de intervenção incluem problemas cognitivos e de comunicação, apatia, apraxia nas pálpebras e alucinações (Antonini *et al.*, 2011). Estimulação bilateral no núcleo subtalâmico pode ser uma melhor opção com relação à estimulação bilateral do GPi em pacientes com DP (Krack *et al.*, 1998).

A EPC apenas é administrada em pacientes no caso em que os benefícios são maiores que os possíveis riscos da cirurgia e a redução dos sintomas da doença seja mais efetivo do que terapias com drogas (St George *et al.*, 2010).

Os efeitos terapêuticos da EPC são encontrados de forma subjetiva, através de observação dos efeitos de diversos parâmetros de estimulação e programação manual do dispositivo. Assim, até o momento não há uma forma objetiva, baseada em parâmetros fisiológicos, para otimizar a eficácia das configurações da EPC para a melhora de sintomas motores (Levin *et al.*, 2009; Rissanen *et al.*, 2011).

### 3.4 Comparação entre os métodos atuais de tratamento

Com o objetivo de se estudar as diferenças entre tratamentos baseados em EPC e medicação, vários estudos (De Gaspari *et al.*, 2006; Deuschl *et al.*, 2006; Martinez-Martin e Deuschl, 2007; Schupbach *et al.*, 2007; Weaver *et al.*, 2009; St George *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2010; Antonini *et al.*, 2011; Uhrikova *et al.*, 2011; Schuepbach *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2016) mostram resultados comparativos.

Um estudo de revisão (Xie *et al.*, 2016) avaliou dezesseis trabalhos, através de uma revisão sistemática, para observar e comparar a eficácia da EPC com medicamento. O estudo encontrou que indivíduos tratados com EPC obtiveram melhores resultados com relação aos pacientes tratados por levodopa com relação às complicações motoras avaliadas pela UPDRS. Os autores também declararam que, devido ao pequeno número de estudos, os resultados devem ser avaliados com cautela.

Deuschl e colaboradores (Deuschl *et al.*, 2006) avaliaram 156 pacientes abaixo de 75 anos de idade com DP em estágio avançado e com severas complicações motoras. Eles encontraram que, de acordo com as escalas subjetivas, a EPC gerou melhores resultados com relação aos resultados sociais e motores. Também foi enfatizado que o grupo de pacientes que receberam neuroestimulação foi mais susceptível a sérios efeitos, incluindo uma hemorragia cerebral seguida de morte.

O estudo de De Gaspari e colaboradores (De Gaspari *et al.*, 2006) também avaliou pacientes tratados com medicamento e pacientes tratados com EPC. Os autores encontraram que ambos os grupos revelaram melhoras significantes com relação à função motora, mas com relação às escalas neuropsiquiátricas, o tratamento com EPC apresentou significativas pioras, resultando em problemas comportamentais de longo prazo para alguns pacientes.

Weaver e colaboradores (Weaver *et al.*, 2009) avaliaram pacientes com DP tratados por EPC (n=121) e por medicamento (n=134) por seis meses. O estudo utilizou pacientes com DP classificados no estágio 2, ou mais, de acordo com a escala de *Hoehn and Yahr Scale* enquanto não estavam sob efeito do medicamento; pacientes com boa resposta ao levodopa; pacientes com sintomas motores incapacitantes persistentes, apesar da medicação; idade superior a 21 anos. Para a avaliação, os pacientes foram submetidos a procedimentos da UPDRS e a testes neurocognitivos. Autores concluíram que o tratamento com EPC foi mais efetivo no aumento do tempo sem problemas

motores e de qualidade de vida com relação ao tratamento com medicamento. Apesar disso, a EPC foi associada com um aumento no risco de sérios efeitos adversos.

Apesar da existência de vários estudos que avaliam diferenças subjetivas entre o efeito da EPC e do levodopa, não foi encontrado em nossa revisão da literatura o uso de métodos objetivos para se comparar e visualizar as possíveis diferenças de indivíduos submetidos a diferentes técnicas de tratamento. Além disso, a maior parte dos estudos não incluem sujeitos saudáveis para uma comparação com este grupo. Como já se sabe que sujeitos com EPC mostram melhoras no comportamento motor quando comparados com sujeitos tratados com medicamentos (Deuschl *et al.*, 2006; Xie *et al.*, 2016), um classificador automático desses grupos poderia ser capaz de compará-los e mostrar se os pacientes tratados com EPC apresentam as melhoras esperadas para o tratamento e possuem os parâmetros do estimulador corretamente ajustados. Adicionalmente, uma discriminação entre sujeitos saudáveis e pacientes com DP tratados com medicamento poderia nos fornecer parâmetros que poderiam estar relacionados com a eficácia do medicamento, tratamento em geral e da qualidade de vida do paciente. Como não existe padronização do melhor tratamento para a DP (Deuschl *et al.*, 2006), estudos objetivos poderiam contribuir para esse avanço.

### **3.5 Métodos para avaliação objetiva do movimento**

Trabalhos recentes (Spyers-Ashby e Stokes, 2000; Patel *et al.*, 2006; Rissanen *et al.*, 2007; Salarian *et al.*, 2007; Patel *et al.*, 2008; Lemoyne *et al.*, 2009; Patel, Lorincz, *et al.*, 2009; Patel, Mancinelli, *et al.*, 2009; Hilliard *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011; Niazmand *et al.*, 2011; Uhrikova *et al.*, 2011; Kuncel *et al.*, 2012; Tsipouras *et al.*, 2012; Houde *et al.*, 2013; Shah, Coste, Schkommodau, *et al.*, 2013; Kashiara *et al.*, 2014; Biswas *et al.*, 2015) mostram a utilização de sensores inerciais para a mensuração do tremor. Recentemente, a tecnologia dos sensores inerciais e a integração de mais de um sensor em um mesmo chip geram melhores resultados na avaliação do tremor (Kashiara *et al.*, 2014). De acordo com Giuffrida e colaboradores (Giuffrida *et al.*, 2009) os dados obtidos através de acelerômetros e giroscópios possuem uma forte correlação com a UPDRS, essa evidência mostra que esses sensores podem ser úteis para encontrar medidas objetivas, levando em conta que a UPDRS é uma forma de avaliação subjetiva do paciente. A variação angular durante avaliações de bradicinesia e

rigidez pode ser feita com o uso de giroscópios (Veluvolu e Ang, 2011), essa característica pode representar o ritmo e a amplitude do movimento, os quais são variáveis de modelos de bradicinesia e rigidez na UPDRS (Hilliard *et al.*, 2011).

Hoje em dia os acelerômetros são os sensores mais comuns para a avaliação de distúrbios motores, esses sensores mensuram forças de aceleração linear em três direções ortogonais, sendo capazes de capturar o movimento pela ação da gravidade e muscular, incluindo tremores (Andrade *et al.*, 2013). Os acelerômetros possuem uma forte correlação com os dados obtidos através da UPDRS (Van Someren *et al.*, 1998).

Giroscópios são dispositivos que avaliam o deslocamento angular e não são sensíveis à força gravitacional, podendo também ser usados para a quantificação de distúrbios do movimento (Tong *et al.*, 2003; Andrade *et al.*, 2013). Os giroscópios mostraram uma forte correlação com os dados da UPDRS, mais forte inclusive que os dados de acelerômetros (Salarian *et al.*, 2007).

Magnetômetros são sensores inerciais projetados para a verificação da direção e intensidade dos campos magnéticos (Siciliano e Khatib, 2008). Em nossa revisão de literatura não foi encontrado nenhum estudo relevante que fez o uso de magnetômetro para a quantificação e avaliação de movimentos relacionados com distúrbios motores.

Existem estudos (Bacher *et al.*, 1989; Giuffrida *et al.*, 2009; Rissanen *et al.*, 2011; Basu *et al.*, 2013; Chernbumroong *et al.*, 2013; Shah, Coste, Lemaire, *et al.*, 2013; Shukla *et al.*, 2014) que utilizaram eletromiografia (EMG) como uma ferramenta para a avaliação do movimento humano em pacientes com distúrbios motores. A EMG é considerada como uma superposição da atividade de várias unidades motoras ativas durante a contração muscular (Basmajian, 1979). Os sinais eletromiográficos podem ser adquiridos por meios de eletrodos intramusculares e de superfície (Elble, 2000; Morrison *et al.*, 2006). Para a avaliação da geração dos sintomas da DP a partir de um músculo específico são utilizadas amplitude, frequência, e padrão desse músculo (Milanov, 2001). Com relação à correlação entre EMG e a UPDRS é observado que acontece de forma moderada (Spieker *et al.*, 1998; Giuffrida *et al.*, 2009). Apesar dos sensores inerciais mostraram uma melhor correlação, a EMG pode ser utilizada como uma informação complementar, confirmando a resposta dos outros sensores.

Com relação à montagem dos sensores, alguns estudos (Niazmand *et al.*, 2011; Dai *et al.*, 2013) descrevem sistemas que os utilizam fixados em luvas de tecido, outros estudos (Giuffrida *et al.*, 2009; Lemoyne *et al.*, 2009; Patel, Lorincz, *et al.*, 2009; Rissanen *et al.*, 2011; Shah, Coste, Schkommodau, *et al.*, 2013) utilizam os sensores

fixados diretamente na pele dos sujeitos. A utilização de luvas para a fixação dos sensores inerciais faz com que o procedimento fique mais confortável para o voluntário de pesquisa. Outra vantagem da utilização de luvas é que essas podem ser lavadas e são de fácil colocação (Niazmand *et al.*, 2011). Apesar de a utilização dos sensores fixados diretamente na pele ser mais fácil, tal método pode não ser muito confortável para o sujeito (Niazmand *et al.*, 2011).

Poucos estudos (Patel, Mancinelli, *et al.*, 2009; Rissanen *et al.*, 2011) utilizaram sensores inerciais em pacientes submetidos à EPC. Esses estudos avaliaram as variações do tremor dos pacientes com o objetivo de auxiliarem o neurologista durante a sua configuração. O estudo de Rissanen e colaboradores (Rissanen *et al.*, 2011) apresentaram um método para a quantificação dos efeitos da EPC em portadores de DP com tremor através do uso da EMG e da acelerometria. Nesse estudo, um grupo controle com 13 indivíduos e outro grupo, com EPC, também com 13 indivíduos realizaram tarefas isométricas e dinâmicas, ambas com o neuroestimulador ligado e desligado (no caso dos portadores de DP com EPC). Durante as tarefas, EMG de superfície foi realizada no musculo bíceps braquial e a aceleração foi obtida com sensores fixados à face anterior do antebraço dos voluntários. Cinco características foram obtidas através da EMG e da acelerometria: RMS da aceleração, entropia da aceleração, coerência entre EMG e aceleração. Os resultados das análises mostraram que as características dos sinais obtidas do grupo controle foram mais similares ao grupo com EPC com o neuroestimulador estava ligado com relação ao mesmo grupo com o equipamento desligado. A observação dos pesquisadores indica que o método pode ser utilizado para se quantificar os efeitos da EPC, mas sugere que mais estudos são necessários. Patel e colaboradores (Patel, Mancinelli, *et al.*, 2009) apresentaram um estudo que utiliza acelerômetros para registrarem dados a partir de pacientes com o neuroestimulador ligado e desligado com o objetivo de monitorar as mudanças nos sintomas do tremor. No estudo foram recrutados 4 pacientes. Nove acelerômetros foram fixados bilateralmente nos membros superiores e inferiores. Os pacientes realizaram tarefas da UPDRS. A coleta dos dados foi realizada antes, durante e depois do ajuste do neuroestimulador pelo neurologista. Os autores usaram intensidade, modulação, frequência, e coordenação dos movimentos como características que representam os movimentos. Os resultados foram baseados na inspeção visual. As alterações clínicas da UPDRS foram relacionadas com as mudanças nos valores das características. Os autores também inspecionaram a característica espaço, através da técnica de mapeamento de

Sammon. Foi encontrado que valores distintos da característica espaço se correlacionaram com o tremor. Os autores também encontraram que as alterações no valor RMS foram associadas com mudanças nos valores clínicos obtidos através da UPDRS. Ambos os estudos citados acima foram modestos com relação às opções de sensores utilizados. Sensores como magnetômetros e giroscópios poderiam ser utilizados com a finalidade de se obter resultados mais consistentes e confiáveis. Outra limitação dos estudos foi a configuração do neuroestimulador, apenas ligado e desligado. Nessa revisão literária não foi encontrado nenhum estudo que apresentasse resultados com diferentes intensidades do neuroestimulador.

Um ponto muito importante que foi enfatizado por Patel e colaboradores (Patel, Mancinelli, *et al.*, 2009) é a possibilidade de maximização da vida da bateria do estimulador. Os autores citam que o consumo do estimulador é linear até uma corrente de 3.6V e existe um aumento brusco quando esse valor é elevado, isso acontece devido à ativação de um duplicador de voltagem. Esse aumento na amplitude eleva significativamente o uso da de corrente, diminuindo a vida da bateria. Portanto, é importante que se configure o estimulador da forma mais otimizada possível para se evitar o procedimento de troca de bateria.

### **3.6 Ferramentas e técnicas para o processamento de sinais**

O processamento de sinais é a análise e/ou modificação de sinais por meio da teoria fundamental, aplicações e algoritmos, de forma a extrair informações desses sinais ou torná-los mais apropriados para alguma aplicação específica. Este processo utiliza matemática, estatística, computação, heurística e representações linguísticas, formalismos e técnicas de representação, modelagem, análise, síntese, descoberta, recuperação, detecção, aquisição, extração, aprendizagem, segurança e forense (Moura, 2009).

#### **3.6.1 Transformada de Hilbert**

A transformada de Hilbert é uma das transformadas integrais, que foi assim nomeada após Dave Hilbert apresentá-la para resolver um caso de equações integrais na área de matemática física. A transformada de Hilbert é amplamente empregada para a

identificação e análise de parâmetros que variam com o tempo. Enquanto a transformada de Fourier move um sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência, ou vice-versa, a transformada de Hilbert deixa o sinal no mesmo domínio (Zhang *et al.*, 2016). A transformada de Hilbert pode ser computada com os seguintes passos: 1 – calcular a transformada de Fourier de um dado sinal  $x(t)$ ; 2 – rejeitar as frequências negativas; 3 – calcular a transformada de Fourier inversa. Assim, o resultado será um sinal de valor complexo onde as partes reais e imaginárias formam um par da transformada de Hilbert (Liu, 2012).

Uma característica muito importante da transformada de Hilbert é que ela pode ser empregada como um detector de bordas em sinais, inclusive quando o sinal possui ruídos. Devido a essa característica, a transformada de Hilbert tem sido muito aplicada na análise de sinais biomédicos (Ripardo *et al.*, 2011).

### **3.6.2 Janelamento**

Embora seja um conceito simples, o janelamento pode ser um termo desconhecido, sendo uma rotina necessária para a extração de pontos específicos de um sinal, com o intuito de facilitar a análise e incluir apenas os pontos de interesse de um determinado protocolo de coleta de dados.

### **3.6.3 Sammon's Map**

Frequentemente existe a necessidade de se reduzir a dimensionalidade de um grupo de dados com a finalidade de que eles sejam mais fáceis de se tratar computacionalmente, ou para que a visualização seja facilitada. Para a finalidade de visualização, frequentemente existe o interesse de se reduzir a dimensionalidade de um grande número de vetores (que representam pontos no espaço) com o máximo de preservação de sua estrutura, fazendo com que as relações geométricas entre os dados originais sejam mantidas.

PCA (Principal Component Analysis) é uma técnica para redução de dimensionalidade que maximiza a variância original presente no grupo de dados, porém não preserva estruturas complexas (Jain e Dubes, 1988). Assim existe a necessidade de



reduzir a dimensionalidade dos dados, porém preservando-se sua estrutura durante essa redução.

Em seu trabalho (Sammon, 1969), Sammon descreveu um algoritmo de mapeamento linear, o qual se mostrou muito eficiente para a análise de dados multivariados. O algoritmo mapeia um espaço de alta dimensionalidade (espaços abstratos independentes do espaço físico) e o reduz para um espaço de menor dimensionalidade, tentando preservar a estrutura das distâncias entre os pontos. Essa abordagem é considerada não linear, pois o mapeamento não pode ser representado como uma combinação das variáveis originais (Lerner *et al.*, 1998). Para isso, o algoritmo utiliza o método de Newton de segunda ordem para otimizar a seguinte função:

$$S = \frac{1}{\sum_{i < j} d_{ij}} \sum_{i < j} \frac{(d_{ij} - D_{ij})^2}{d_{ij}}$$

onde  $d_{ij}$  representa a distância entre os pontos  $i$  e  $j$  no espaço de dados original e  $D_{ij}$  representa a distância entre os pontos  $i$  e  $j$  mapeados no espaço projetado (Medeiros e Costa, 2009).

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Brasil, e na Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA), EUA. Para a realização dos experimentos no Brasil foi obtida a aprovação pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia sob o número 270.782 (Anexo I) e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 07075413.6.0000.5152. Para a realização dos experimentos nos EUA a UCLA Institutional Review Board forneceu a aprovação de número 14-001491 (AnexoII).

A coleta dos dados, bem como a forte cooperação ocorrida na UCLA se deu graças ao Doutorado Sanduíche proporcionado pela CAPES, através do PDSE (Projeto de Doutorado Sanduíche no Exterior).

### **4.1 Caracterização do grupo experimental**

Um total de 38 sujeitos participaram deste estudo. Os sujeitos foram classificados como saudáveis ( $S_S = 10$ ), indivíduos que sofrem da doença de Parkinson tratados com levodopa ( $S_{DP} = 16$ ) e indivíduos que sofrem da doença de Parkinson tratados com estimulação profunda do cérebro ( $S_{EPC} = 12$ ).

Os sujeitos do grupo experimental  $S_{EPC}$  (11 homens e uma mulher com idades variando entre 59 e 76 anos) foram recrutados na UCLA. Indivíduos do grupo experimental  $S_S$  (três homens e sete mulheres com idades variando entre 23 e 64 anos) e  $S_{DP}$  (seis homens e dez mulheres com idades variando entre 47 e 92 anos) foram recrutados na UFU.

Os critérios de inclusão para o grupo  $S_{DP}$  foi a presença de problemas motores provenientes da DP, tratamento com levodopa e ausência de neuroestimulador. Para o grupo  $S_S$  o critério de inclusão foi a ausência de quaisquer problemas motores ou outras incapacidades físicas.

O critério de inclusão do grupo  $S_{EPC}$  o critério de inclusão foi o uso de neuroestimulador para o tratamento de complicações motoras provenientes da DP.

### **4.2 Equipamento para detecção e registro dos movimentos do punho**

Para a realização da pesquisa, um sistema (TREMSEM) que contém uma luva com sensores fixados, um dispositivo com microcontrolador e duas placas de eletromiografia e um software foi especialmente desenvolvido e sua patente foi devidamente registrada (Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI. Número de patente: BR 10 2014 023282 6). A luva foi confeccionada em dois tamanhos (pequena e grande) em um material confortável (Neoprene®). Para a fixação da luva na mão do sujeito utiliza-se velcro, aumentando a possibilidade de ajuste e, conseqüentemente, o conforto do usuário. Dois conjuntos de sensores inerciais (Sensor 1 e Sensor 2) foram fixados na luva (Figura 1) e, com o objetivo de enriquecer ainda mais o sistema, dois conjuntos de sensores de EMG (EMG 1 e EMG 2) também foram adicionados (Figura 2).

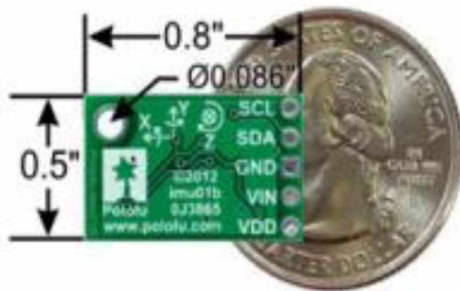


**Figura 1-** Sensores inerciais fixados na luva customizada para a mensuração do movimento do punho. O sensor 1 é posicionado na mão, enquanto o sensor 2 é posicionado no antebraço.



**Figura 2 -** Eletrodos de EMG posicionados nos músculos extensores (EMG 1) e flexores (EMG 2) do punho. Os eletrodos de referência são posicionados na mão do voluntário.

Cada conjunto de sensores inerciais (Figura 3) (L3GD20H e LSM303D, STMicroelectronics, Suíça) é composto por acelerômetros de três eixos (sensibilidade mínima de  $\pm 2$  g), giroscópios de três eixos (sensibilidade mínima de  $\pm 245$  °/s) e magnetômetros de três eixos (sensibilidade mínima de  $\pm 2$  gauss). A massa aproximada do conjunto de sensores é de menos de 1 grama. Os sensores podem ser facilmente removidos da luva, facilitando o processo de lavagem e esterilização, caso necessário.



**Figura 3-** Placa com os sensores inerciais.

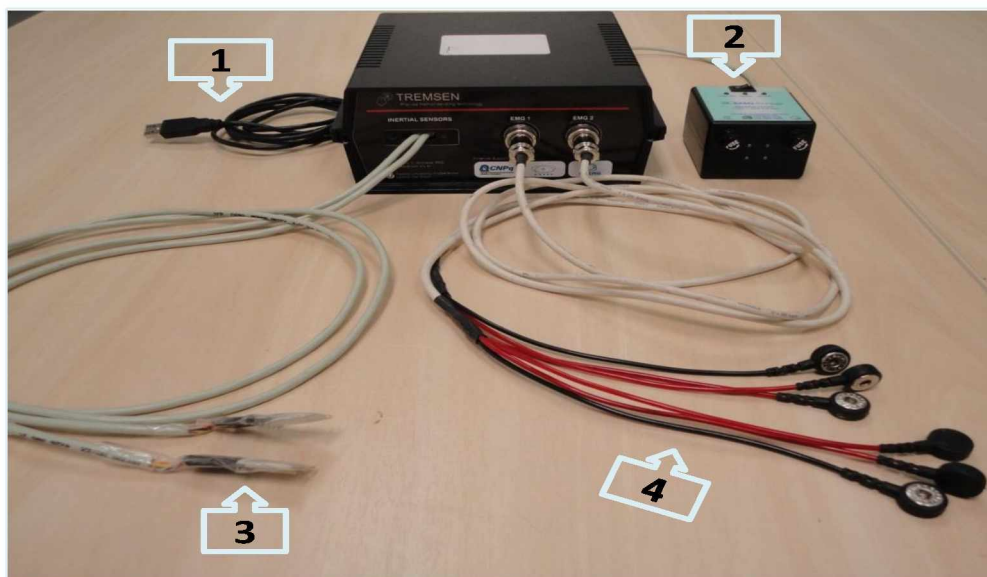
Os eletrodos de EMG (Figura 4) são descartáveis (diâmetro de 36 mm, Ag/AgCl - Meditrace 200, Tyco / Kendall, USA).



**Figura 4** - Eletrodo de superfície descartável para a coleta dos sinais musculares.

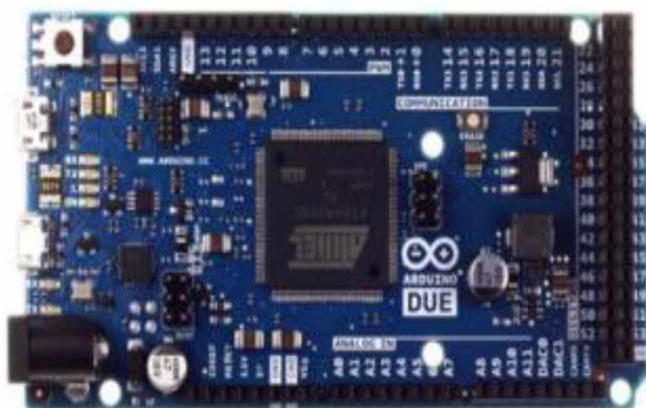
Os sinais de EMG foram condicionados e filtrados por meio de um hardware específico (EMG System do Brasil), assim o envelope do sinal foi disponibilizado. Todo o sistema de EMG foi alimentado por baterias recarregáveis, isso pode assegurar o isolamento entre os voluntários e a rede elétrica do local da coleta.

Os sensores inerciais e eletromiográficos são conectados a um microcontrolador Arduino Due. Todo o sistema (Figura 5) foi denominado de TREMSEM.



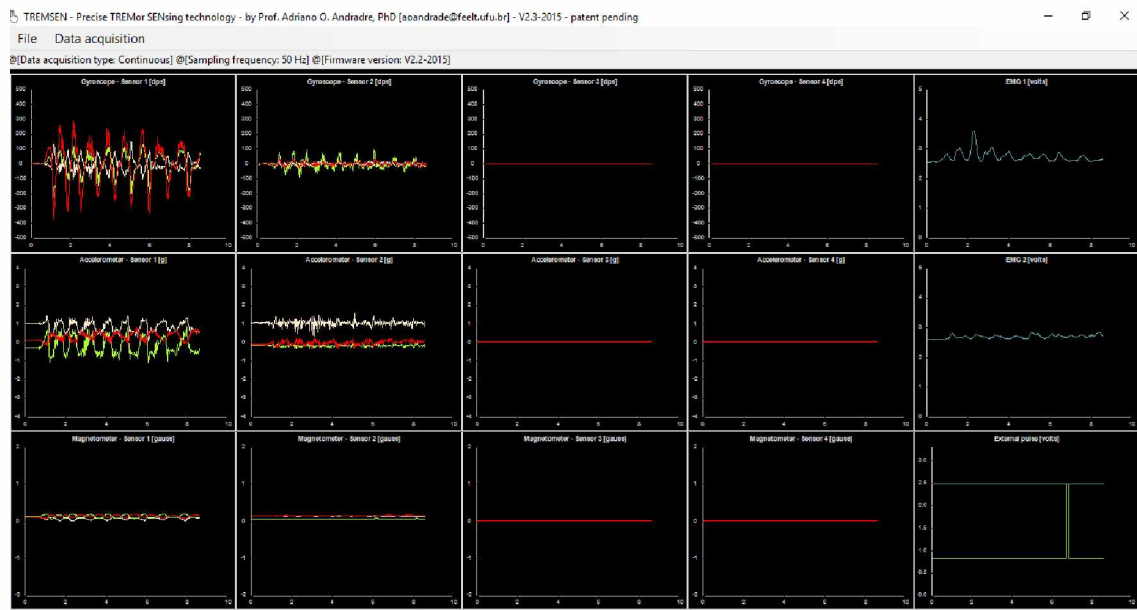
**Figura 5** - Hardware TREMSEM com os acessórios: 1- cabo USB para a conexão com o computador; 2- bateria externa do sistema de eletromiografia; 3- sensores inerciais; 4- sensores de EMG.

Os sinais obtidos foram digitalizados pelo microcontrolador (Figura 6), composto por uma placa microcontroladora com CPU da Atmel SAM3X8E ARM Cortex-M3, de 32 bits, com 54 pinos de entrada/saída digitais e 12 pinos de entrada analógica. A resolução do conversor analógico/digital é de 12 bits.



**Figura 6** - Arduino Due utilizado como microcontrolador dos sinais dos sensores inerciais e de EMG.

O controle e a visualização em tempo real foram realizados pelo software TEMSEM, desenvolvido em C# (Microsoft), como mostra a Figura 7.



**Figura 7-** Principal interface gráfica do programa TREMSEM, responsável pelo controle e visualização durante a aquisição de dados. O software é preparado para receber dados de até quatro grupos de sensores inerciais, entretanto apenas dois grupos de sensores foram utilizados nesta pesquisa. A primeira coluna mostra os dados coletados na mão do sujeito, enquanto a segunda coluna mostra os dados obtidos do antebraço. A ultima coluna mostra um envelope típico dos sinais eletromiográficos dos músculos extensores e flexores do punho. A forma do pulso externo é ilustrada na parte inferior da ultima coluna.

Adicionalmente aos sensores inerciais e de EMG, o hardware tem a capacidade de receber pulsos através de um botão externo (Figura 8), que pode ser controlado pelo executor da pesquisa sempre que ele julgar necessário, para qualquer tipo de anotação relacionada a execução da tarefa experimental.



**Figura 8 -** Gerador de pulsos externos.



### 4.3 Procedimentos

Após a avaliação neurológica (para os pacientes com DP submetidos ao tratamento com EPC e com levodopa), os três grupos de voluntários foram submetidos aos procedimentos da pesquisa, que envolviam os seguintes passos: explicação sobre a pesquisa e os procedimentos com posterior assinatura do termo de consentimento; preparação e montagem do equipamento; realização das tarefas.

Os sujeitos repetiram por cinco vezes uma sequência de quatro tarefas. Cada tarefa teve a duração de dez segundos, assim o voluntário repetia o movimento durante esse período. Não houve descanso entre cada uma das quatro tarefas. Entre cada sequência de quatro tarefas o paciente teve 30 segundos de descanso. As tarefas foram as seguintes:

- **Tarefa 1:** com o cotovelo completamente estendido, o paciente realizou o movimento de pinça, unindo o polegar com o dedo indicador (os outros dedos também seguiam o movimento do dedo indicador) (Figura 9).



**Figura 9** - Movimento de pinça dos dedos.

- **Tarefa 2:** a partir da posição inicial (cotovelo completamente estendido) o voluntário levava o dedo indicador até a ponta de seu próprio nariz, retornando à posição inicial novamente (Figura 10).



**Figura 10** - Movimento de dedo ao nariz.

- **Tarefa 3:** com o cotovelo completamente estendido, o voluntário realizava pronação e supinação do antebraço (Figura 11).



**Figura 11-** Supinação e pronação do antebraço.

- **Tarefa 4:** o paciente permanecia com o cotovelo em extensão, sem a realização de movimentos voluntários (Figura 12).



**Figura 12 -** Braço em extensão sem a realização de movimentos voluntários.

Com a finalidade de registrar o início e o final de cada uma das tarefas, o gerador de pulsos foi pressionado no início e no final de cada uma das cinco séries de repetições e também durante cada troca de atividades dentro das séries. Tal procedimento pôde auxiliar o janelamento dos dados no momento de sua análise.

Um protocolo foi desenvolvido para que cada coleta de dados fosse realizada de forma idêntica. O protocolo envolve a luva, o posicionamento dos sensores de EMG e as configurações do software. Segue abaixo o protocolo utilizado:

#### **1. Configuração do sistema:**

- A. Conectar o cabo USB ao computador;
- B. Conectar o gerador externo de pulsos à porta externa A;
- C. Conectar a bateria do sistema de EMG;
- D. Conectar os eletrodos de EMG:



- i. EMG 1 – eletrodos posicionados na região dos músculos extensores do punho: solicitar que o sujeito estenda o punho com a finalidade de localizar os músculos próximos ao epicôndilo lateral do úmero.
- ii. EMG 2 – eletrodos posicionados na região dos músculos flexores do punho: solicitar que o sujeito flexione o punho com a finalidade de localizar os músculos próximos ao epicôndilo medial do úmero.
- iii. Posicionar ambos os eletrodos de referência de EMG próximos ao dedo mínimo, na região hipotenar.

## **2. Configurar o software TREMSEM**

- A. Checar as configurações, clicar em start e verificar que os movimentos não estão saturados na janela de registro;
- B. Anotar as configurações no formulário de protocolo;
- C. Configurações de sensibilidade dos sensores inerciais:
  - i. Acelerômetro:  $\pm 6$  g;
  - ii. Giroscópio:  $\pm 2000$  °/s;
  - iii. Magnetômetro:  $\pm 2$  gauss.

## **3. Colocar a luva na mão de maior tremor do sujeito**

**4. Solicitar que o sujeito realize movimentos de extensão e flexão do cotovelo, seguidos por rotação da mão, para confirmar se o software registra saturação. Em caso de saturação, remover e reposicionar todos os eletrodos**

## **5. Solicitar que o paciente realize cada uma das tarefas por dez segundos**

- A. Tarefa 1
- B. Tarefa 2
- C. Tarefa 3
- D. Tarefa 4

**6. Solicitar que o sujeito descanse da maneira que melhor lhe convier por 30 segundos**

## **7. Repetir os passos 5 e 6 por mais quatro vezes.**

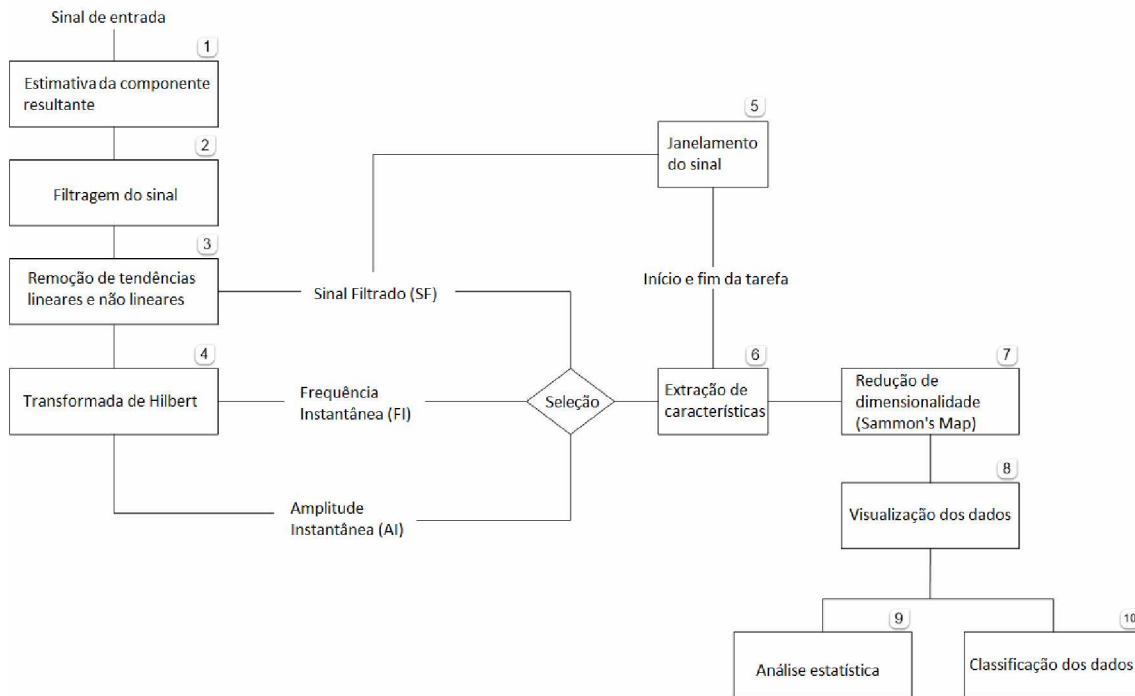
## **8. Parar a aquisição**

## **9. Salvar os dados com o número do paciente**

- A. Verificar se os arquivos estão salvos antes de fechar o software;
- B. É aconselhado que o examinador mantenha um arquivo que contenha anotações sobre quaisquer incidentes que possam ocorrer durante o experimento e também informações importantes sobre o sujeito.

## 4.4 Análise dos dados

Com a finalidade de auxiliar a compreensão da análise dos dados, o fluxograma abaixo (Figura 13) representa os principais passos. A taxa de amostragem dos sinais é de 50Hz.



**Figura 13** - Fluxograma com a descrição dos principais passos do processamento dos sinais.

### 4.4.1 Estimativa da componente resultante, filtragem e remoção de tendências lineares e não lineares

A componente resultante (passo 1 da Figura 13) de cada sinal foi estimada de acordo com a equação abaixo:

$$= \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$$

onde X, Y e Z são as coordenadas individuais obtidas através dos sensores inerciais e de EMG.

A componente resultante foi então filtrada através de um filtro Butterworth de ordem 4, com corte inferior de frequência de 0.5Hz e corte superior de frequência de 25Hz (passo 2 da Figura 13). Um filtro IIR de fase zero foi aplicado para evitar

distorções de fase. A aplicação do filtro IIR de fase zero consiste em primeiramente filtrar o sinal digitalizado, reverter o sinal filtrado, filtrá-lo agora revertido e por fim revertê-lo mais uma vez (Ling *et al.*, 2011). O principal objetivo desse passo foi eliminar a influência de componentes de baixa frequência indesejados, como a gravidade e o campo magnético da Terra.

Com o intuito de remover a influência de tendências lineares e não lineares sob o sinal pré-processado, ele foi subtraído de sua média e também de sua 20ª ordem polinomial (passo 3 da Figura 13). A transformada de Hilbert foi então aplicada para a estimação da amplitude instantânea e da frequência instantânea (passo 4 da Figura 13), assim como descrito em trabalho anterior (Andrade *et al.*, 2008).

#### 4.4.2 Transformada de Hilbert

Assim como descrito em (Andrade, 2005), para uma serie temporal arbitraria,  $x(t)$ , a transformada de Hilbert,  $y(t)$ , é obtida da seguinte equação:

$$Y(t) = \frac{1}{\pi} P \int_{-\infty}^{\infty} \frac{X(t')}{t - t'} dt'$$

onde P é o principal de valor de Cauchy, definido por:

$$P \int_{-\infty}^{\infty} \frac{X(t')}{t - t'} dt' = \lim_{R \rightarrow \infty} \int_{-R}^R \frac{X(t')}{t - t'} dt'$$

onde R pode ser compreendido como uma variável auxiliar responsável por transformar a integral indefinida por definida. Com essa definição,  $x(t)$  e  $y(t)$  formam o sinal analítico  $Z(t)$ , como indica a equação abaixo:

$$Z(t) = X(t) + iY(t) = a(t)e^{j\theta(t)}$$

onde  $a(t)$  representa a amplitude instantânea:

$$a(t) = [X^2(t) + Y^2(t)]^{\frac{1}{2}}$$

e  $\theta(t)$  representa a fase instantânea:

$$\theta(t) = \arctan \left( \frac{Y(t)}{X(t)} \right)$$

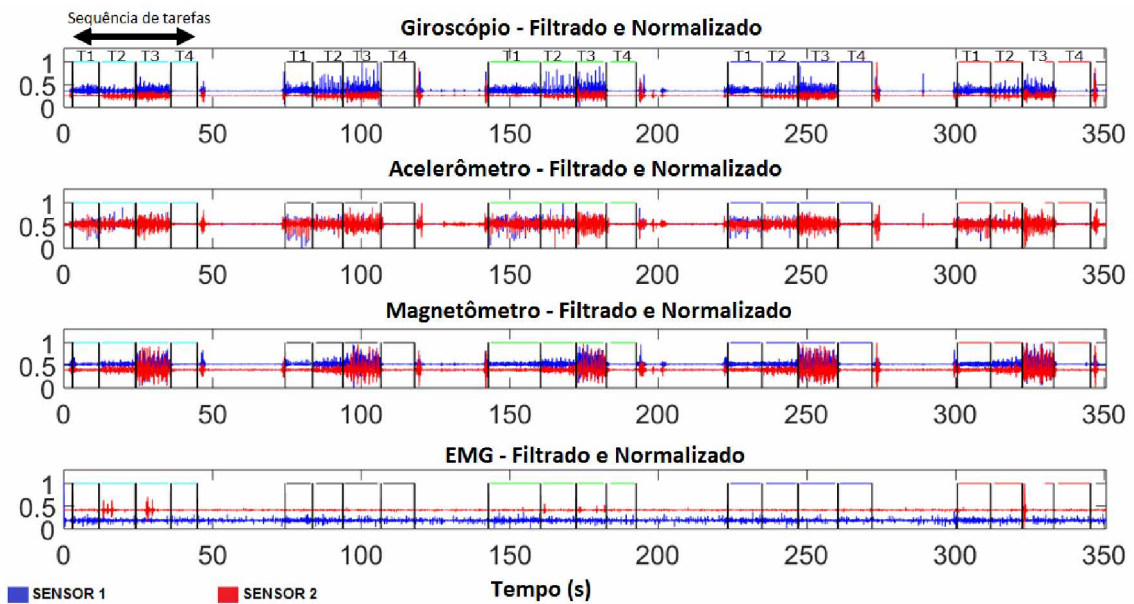
A frequência instantânea foi definida em (Huang *et al.*, 1998):

$$\omega(t) = \left( \frac{d\theta(t)}{dt} \right)$$

#### 4.4.3 Janelamento do sinal

Com o intuito de se identificar o início e o final de cada uma das tarefas, uma inspeção visual foi realizada no sinal (com o auxílio da marcação realizada pelo pulso externo) e os valores de tempo foram anotados em uma tabela. Esse janelamento foi de fundamental importância para nos assegurarmos de que não houve confusão no momento de analisar as tarefas e também para não utilizarmos os períodos de descanso dos voluntários (passo 5 da Figura 13).

Figura 14 ilustra um exemplo típico de componentes resultantes dos sensores inerciais e de eletromiografia. Os períodos específicos os períodos da sequência das tarefas (Tarefa 1, Tarefa 2, Tarefa 3 e Tarefa 4) estão delimitados pelas janelas retangulares, indicando o início e o fim de cada uma das tarefas.



**Figura 14** - Resultados típicos da aplicação da filtragem e do janelamento. As tarefas, separadas por pulsos, foram denominadas da seguinte forma: Tarefa 1- T1; Tarefa 2- T2; Tarefa 3- T3; Tarefa 4- T4. Informações sobre os sensores 1 e 2 estão indicadas de acordo com suas localizações físicas demonstradas pelas figuras 1 e 2. Os pulsos externos estão indicados pelas linhas verticais (em preto) entre as tarefas. Nos períodos entre cada sequência de quatro tarefas os voluntários estavam livres para executarem qualquer movimento desejado ou, simplesmente, relaxarem, assim, tais períodos não foram considerados para a análise dos dados.

#### 4.4.4 Extração de características

Com os dados devidamente filtrados, normalizados e janelados foi realizada uma extração de características específicas através do sinal filtrado (SF), amplitude instantânea (AI) e da frequência instantânea (FI), assim como indicado no passo 6 da Figura 13. As características, descritas por (Gruss *et al.*, 2015), são separadas em características relacionadas à amplitude, características relacionadas à variabilidade e entropia. As características estimadas são as seguintes:

##### **Características relacionadas com a amplitude:**

MAV – Valor absoluto médio;

RMS - Valor RMS ou média quadrática;

PEAK – Máximo global;

MAVSDN – Valores médios absolutos das segundas diferenças do sinal normalizado;

MAVSD – Média dos valores absolutos das segundas diferenças;

MAVFDN – Média dos valores absolutos das primeiras diferenças do sinal normalizado;

MAVFD - Média dos valores absolutos das primeiras diferenças do sinal.

##### **Características relacionadas com a variabilidade:**

INTERQ\_RANGE – Intervalo interquartil do sinal;

Range – Diferença entre o valor máximo e mínimo do sinal;

STD – Desvio padrão;

VAR – Variância.

##### **Entropia:**

Entropia Aproximada – Mensura o número de formas específicas em que o sistema pode ser organizado.

Para cada método utilizado (SF, AI e FI), foi gerada uma matriz contendo as características extraídas de todos os sensores. Após isso, a combinação das matrizes estimadas para cada método foi analisada: SF-AI, SF-FI, AI-FI, SF-AI-FI. O objetivo

dessa etapa foi identificar qual combinação poderia gerar os melhores resultados de discriminação.

#### **4.4.5 Sammon's Mapping**

Com o objetivo de reduzir a dimensionalidade de espaço da característica para um espaço bidimensional, o método de *Sammon's mapping* foi utilizado (passo 7 da figura 13). As projeções dos dados foram realizadas levando em conta cada uma das tarefas específicas, assim foi plotado um gráfico de pontos da projeção obtida (passo 8 da Figura 13), proporcionando a visualização dos dados e suas possíveis diferenças.

Todo o trabalho foi realizado através do software MatLab<sup>®</sup>. O programa desenvolvido permite a geração dos gráficos com a opção de escolha das matrizes utilizadas (SF, FI e AI) e também das quatro tarefas realizadas pelos voluntários. Para a separação entre os grupos de voluntários, cada um deles foi representado no gráfico por um símbolo diferente.

A análise do dimensionamento reduzido dos dados foi realizada através de duas estratégias distintas: 1- análise estatística; 2- avaliação da classificação dos resultados.

#### **4.5 Análise estatística**

No presente trabalho foi utilizada a metodologia da análise de variância multivariada não-paramétrica (NPMANOVA - Non-Parametric MANOVA), pois a pressuposição de normalidade bivariada não foi satisfeita para nenhuma das atividades. A pressuposição de normalidade bivariada foi verificada por meio do teste de Mardia (Mardia, 1970). No entanto, ao nível de significância de 5%, a normalidade bivariada não foi atendida em nenhuma das atividades.

A NPMANOVA, também conhecido como PERMANOVA (análise de variância multivariada permutacional) é muito utilizada para dados ecológicos. O teste consiste em comparar medidas de distâncias entre pares de observações dentro do mesmo grupo contra as distâncias em diferentes grupos, ou seja, é um teste não paramétrico que compara distância entre dois ou mais grupos por meio de medidas de distâncias (Anderson, 2001). Na NPMANOVA adotou-se a distância euclidiana, considerando

10.000 permutações. A análise foi realizada através do software PAST (PAleontological STatistics) (Hammer *et al.*, 2001) e um valor-p de 5% foi considerado.

#### 4.6 Análise de classificação

Adicionalmente à análise estatística foi utilizada uma técnica de validação cruzada com a finalidade de validação dos resultados. A validação cruzada é uma técnica utilizada para avaliar a capacidade de generalização de um modelo a partir de uma amostra. Esta técnica estima o quão preciso é o modelo em modo prático, ou seja, o seu desempenho para um novo conjunto de dados.

O método utilizado para a classificação dos dados é o método K-fold de validação cruzada baseado na modelagem de mistura finita, no contexto de agrupamento de dados (Fraley e Raftery, 2002). O modelo K-fold consiste em dividir o conjunto total de dados em K subgrupos do mesmo tamanho, assim um desses subgrupos é utilizado para teste e os outros subgrupos são utilizados para a estimação dos parâmetros, calculando-se assim a acurácia do modelo. Esse processo é realizado K vezes, alternando de forma circular o subgrupo de teste. Ao final das K iterações calcula-se a acurácia sobre os erros encontrados e obtém-se uma medida mais confiável sobre a capacidade do modelo de representar o processo que gerou os dados.

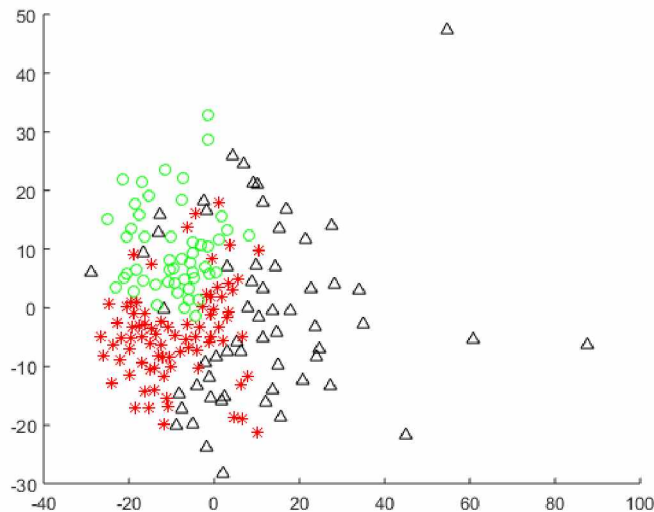
Neste trabalho, o valor K foi igual a 10, assim o modelo foi treinado com 9 subgrupos. Com o objetivo de validar o classificador e evitar sobreposições de dados (tornando os resultados tendenciosos) os subgrupos de treinamento (classificação) e teste foram criados aleatoriamente, com a seleção de dados de cinco participantes de cada um dos três grupos e sem repetição (dados de indivíduos do subgrupo de treinamento não foram usados para o teste e vice-versa). Um total de 1000 pares de subgrupos de treinamento e teste foram criados. Para isso foi utilizado o pacote *mclust* (disponível em R Project for Statistical Computing (R Core Team (2016), 2010)) (Fraley *et al.*, 2016). Esse pacote apresenta diversas funções para análises de grupos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Visualização e resultados estatísticos dos dados projetados

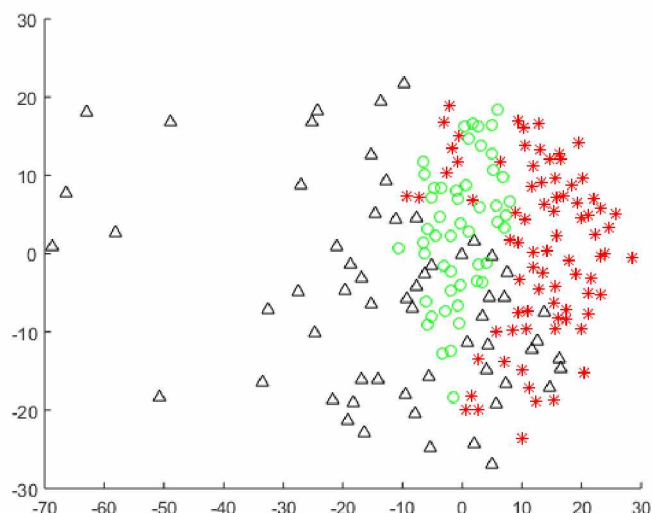
Seguem os gráficos onde foi utilizada uma combinação das características extraídas da cada um dos métodos (SF, FI, AI, SF-FI, SF-AI, FI-AI e SF-FI-AI). Cada gráfico representa uma tarefa (Tarefa 1, Tarefa 2, Tarefa 3 e Tarefa 4, respectivamente). Nas imagens, os triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ .

#### Método SF

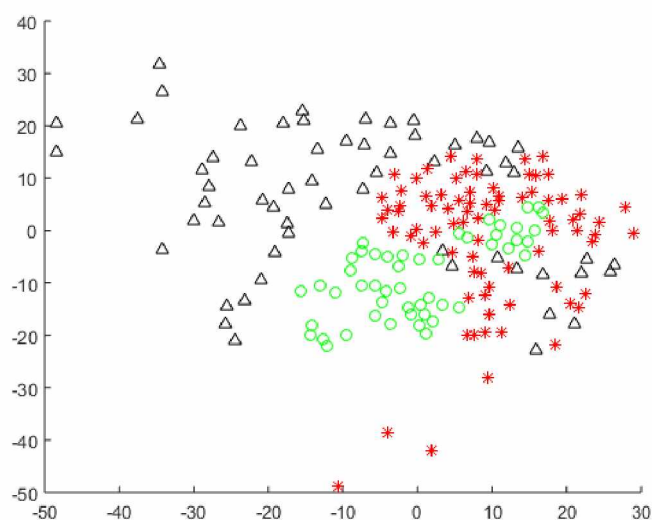


**Figura 15** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.

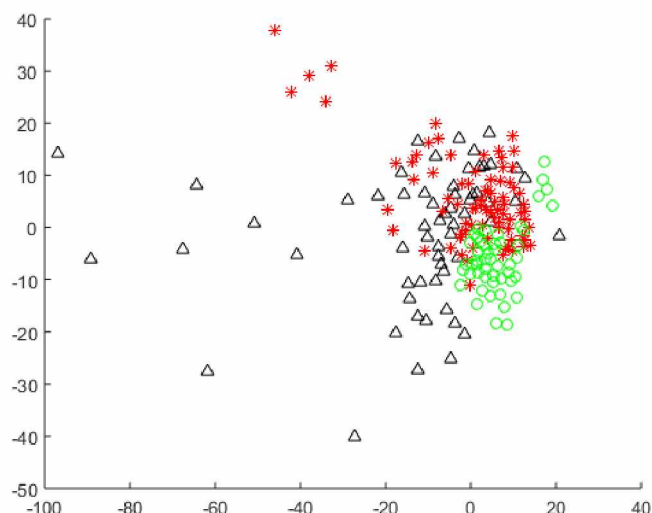




**Figura 16** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

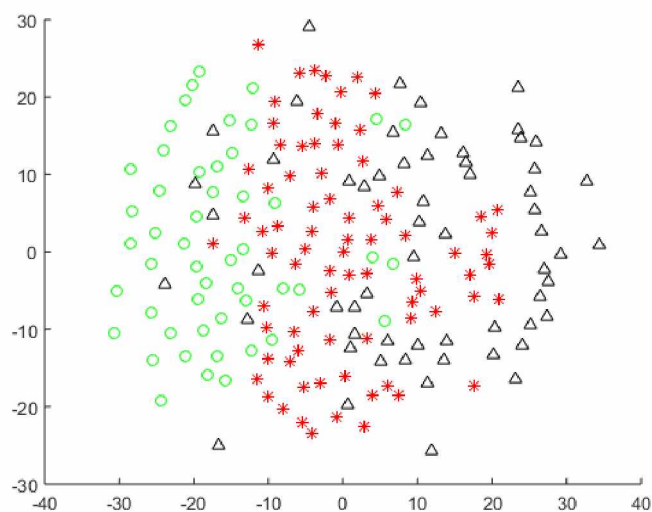


**Figura 17** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.

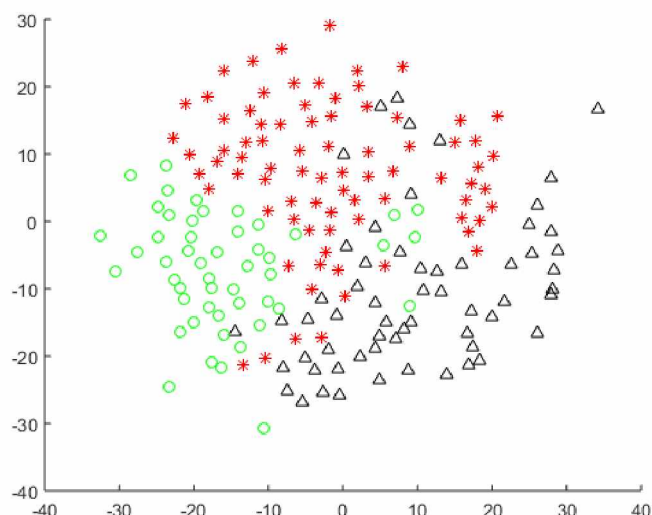


**Figura 18** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

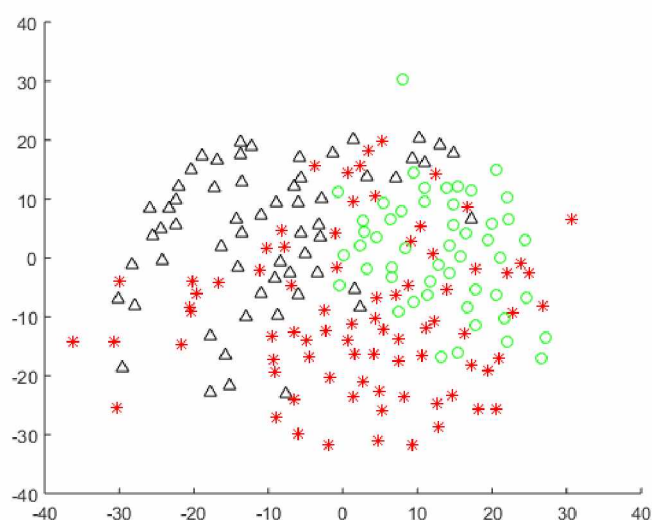
## Método FI



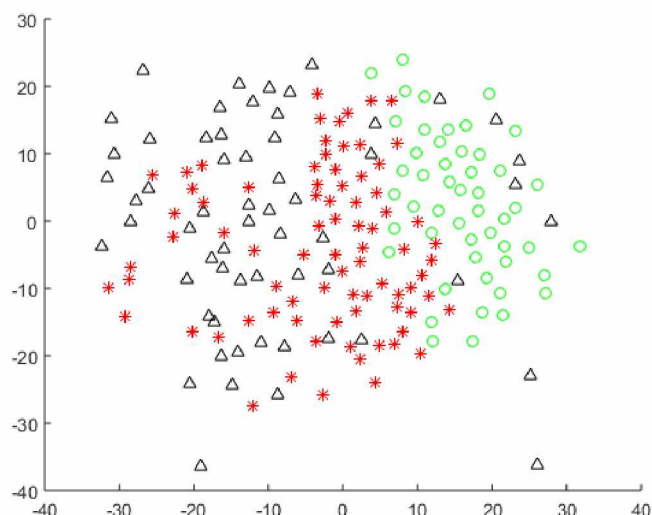
**Figura 19** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1



**Figura 20** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

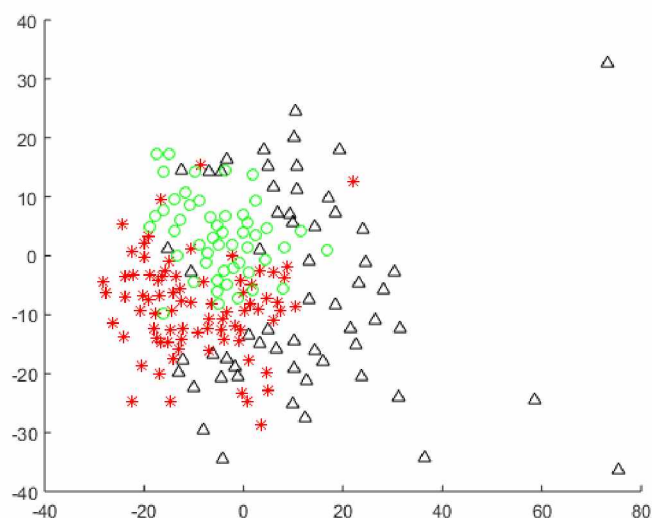


**Figura 21**- Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.

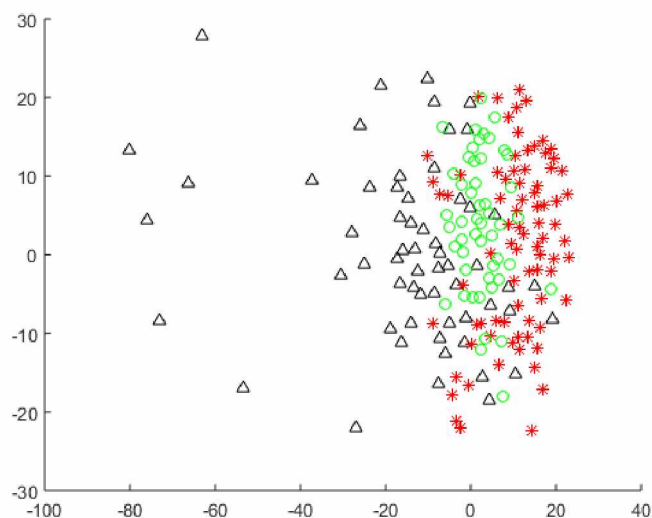


**Figura 22** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

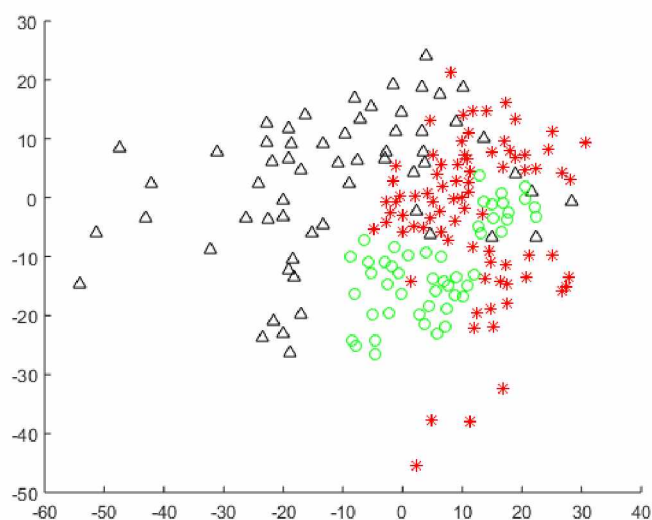
## Método AI



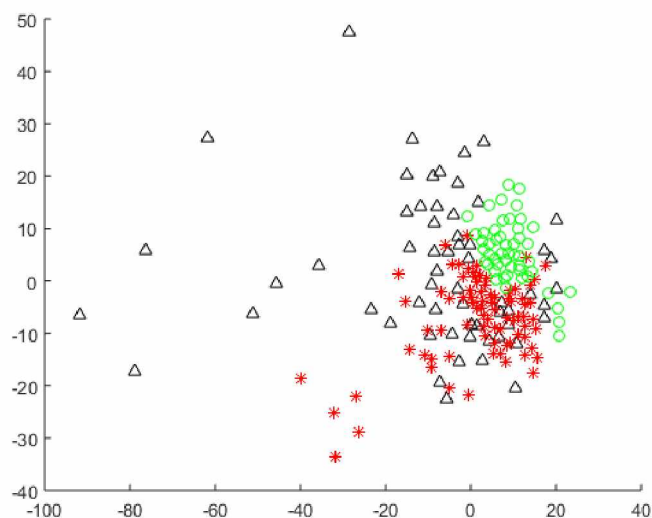
**Figura 23** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.



**Figura 24** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

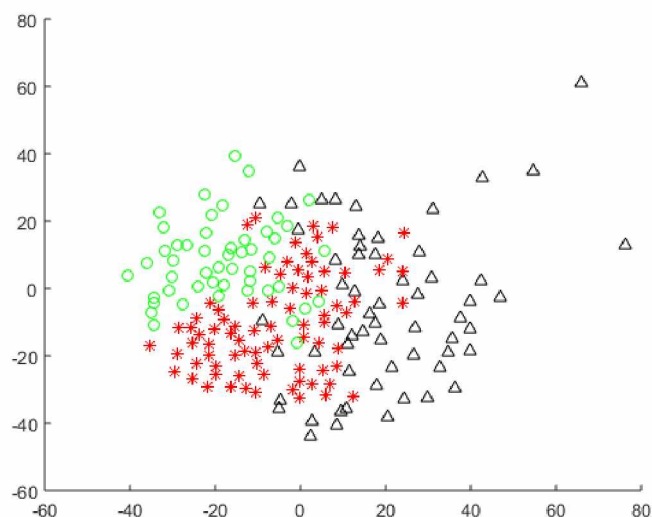


**Figura 25** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.

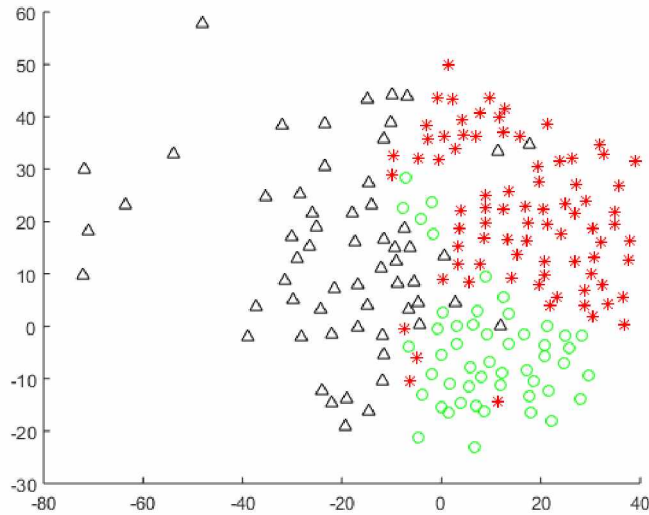


**Figura 26** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

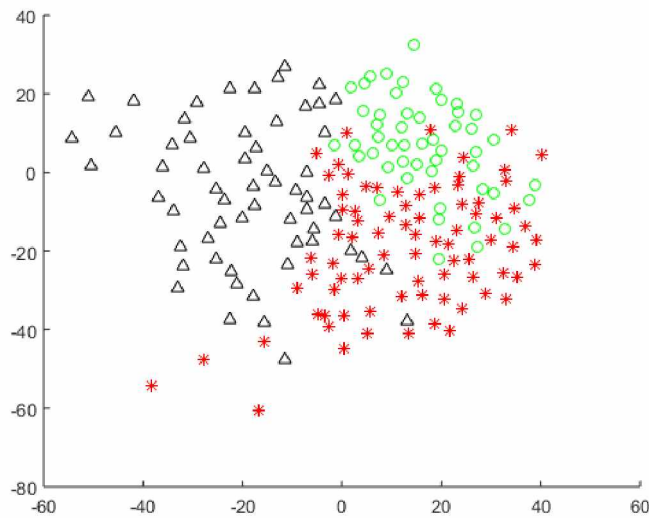
## Método SF-FI



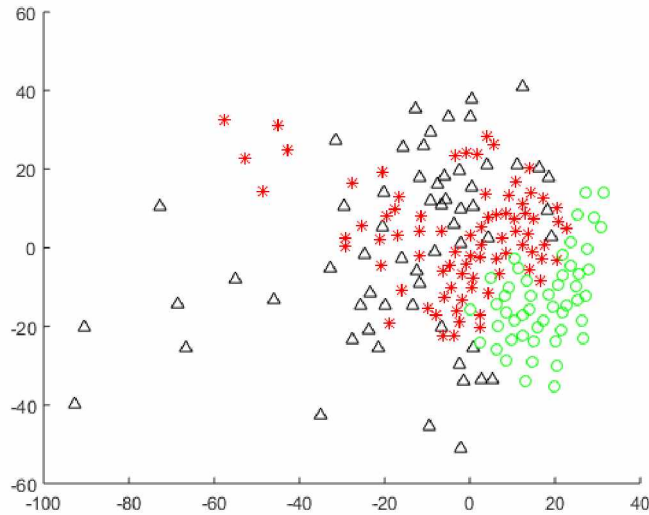
**Figura 27** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.



**Figura 28** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

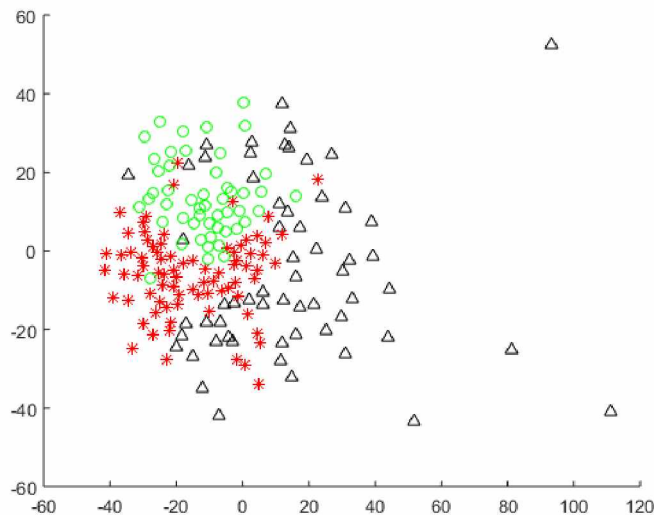


**Figura 29** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.



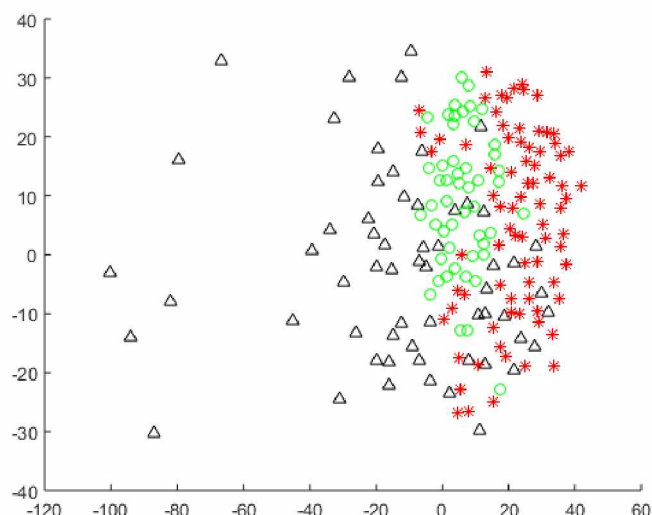
**Figura 30** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

### Método SF-AI

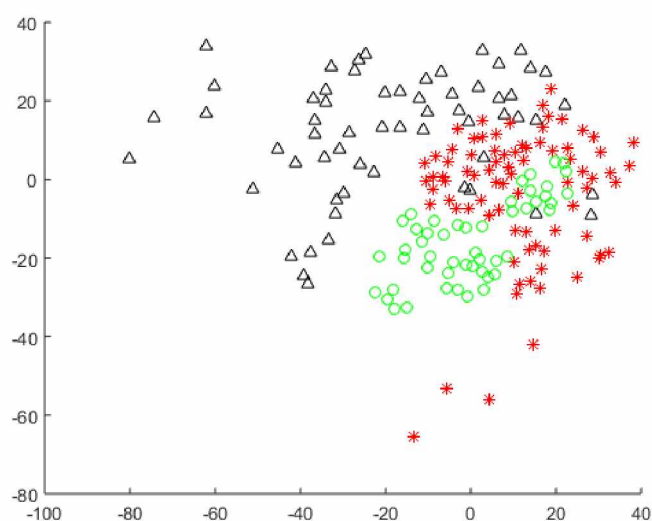


**Figura 31** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.

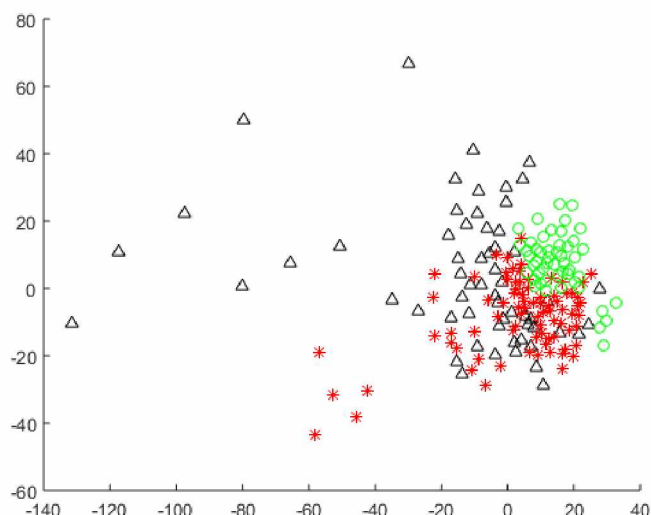




**Figura 32** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

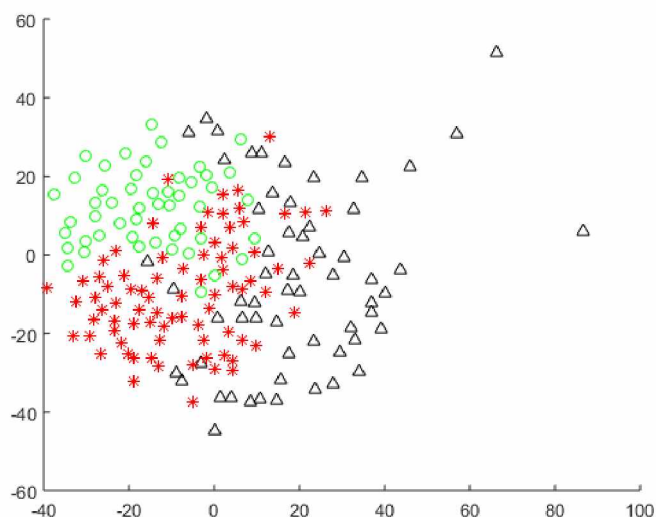


**Figura 33** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.

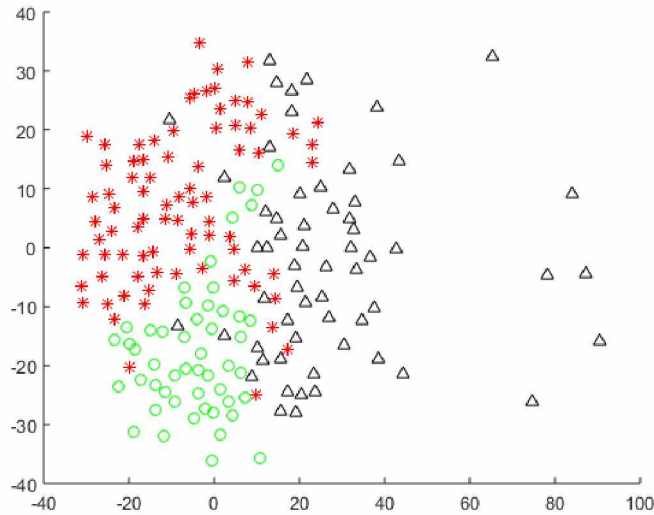


**Figura 34** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

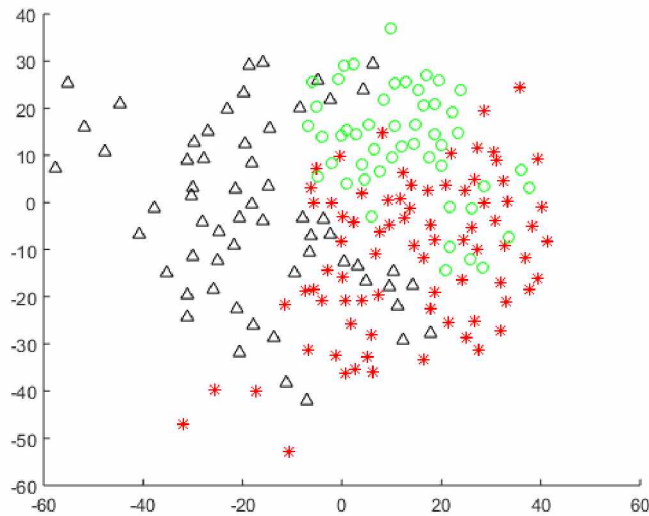
## Método FI-AI



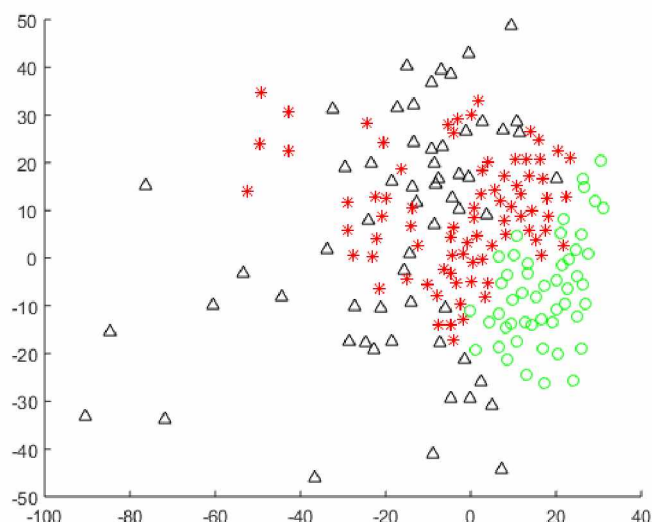
**Figura 35** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.



**Figura 36** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.

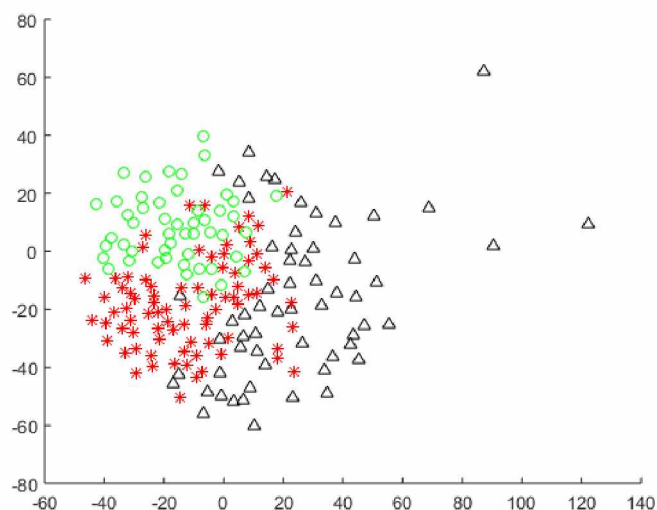


**Figura 37** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.

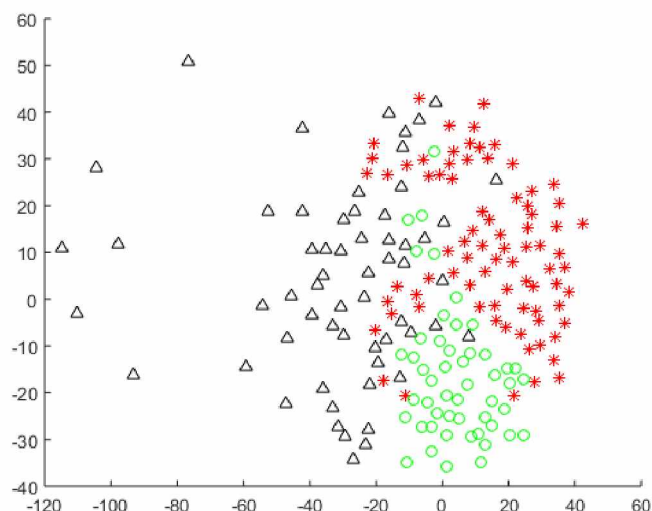


**Figura 38-** Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método FI-AI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

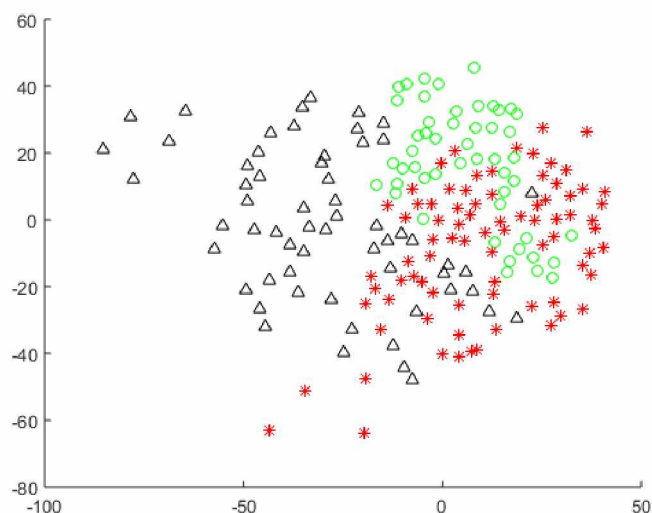
## Método SF-AI-FI



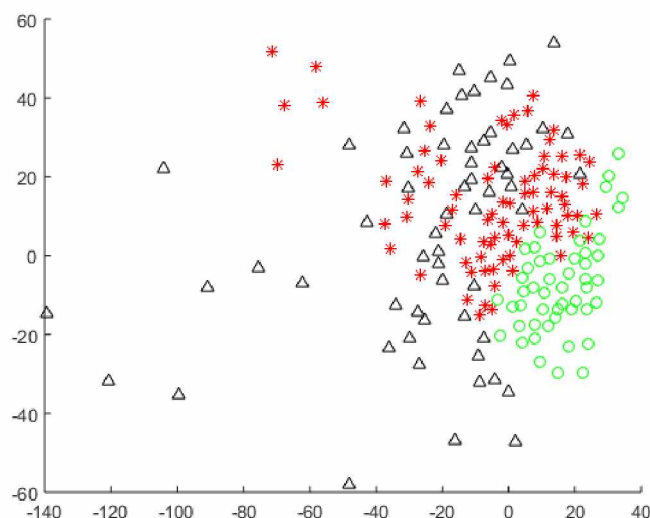
**Figura 39-** Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 1.



**Figura 40** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 2.



**Figura 41** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 3.



**Figura 42** - Separação dos grupos através do uso do método de projeção de Sammon com a utilização do método SF-AI-FI. As visualizações são plotagens que representam os scores da projeção não linear de vetores de alta dimensionalidade da primeira componente (eixo x) contra a segunda componente (eixo y). Triângulos representam  $S_{EPC}$ , os círculos representam  $S_S$  e os asteriscos representam  $S_{DP}$ . A figura representa apenas a Tarefa 4.

Visualmente, houve uma clara separação entre os grupos para todas as tarefas e para todas as combinações de características (métodos). Para todas as tarefas e métodos, o valor  $p$ , com a correção de Bonferroni, foi menor que 0,05. Desta forma, a discriminação entre os grupos foi estatisticamente confirmada.

## 5.1 Resultados de classificação dos dados projetados

A Tabela 1 representa a taxa de sucesso (normalizada entre 0 e 1) para os dados empregados para treinar o classificador (grupo de dados de classificação) e a Tabela 2 mostra os resultados de dados apresentados ao classificador treinado (grupo de dados de teste).

**Tabela 1-** Taxa de sucesso para o grupo de classificação, considerando os métodos de processamento e as tarefas. Os resultados estão normalizados entre 0 e 1, onde 1 significa 100%. Os grupos mostrados no topo da Tabela ( $S_S$ ,  $S_{DP}$  e  $S_{EPC}$ ) fora dos parênteses são os grupos reais e os grupos entre parênteses são os grupos previstos. MédiaVP e STDVP são a média e o desvio padrão dos verdadeiros positivos.

CLASSIFICAÇÃO												
Método	Tarefa	$S_S$ ( $S_S$ )	$S_S$ ( $S_{DP}$ )	$S_S$ ( $S_{EPC}$ )	$S_{DP}$ ( $S_S$ )	$S_{DP}$ ( $S_{DP}$ )	$S_{DP}$ ( $S_{EPC}$ )	$S_{EPC}$ ( $S_S$ )	$S_{EPC}$ ( $S_{DP}$ )	$S_{EPC}$ ( $S_{EPC}$ )	MédiaVP	STDVP
SF	1	0,85	0,11	0,04	0,11	0,79	0,10	0,12	0,18	0,70	0,78	0,05
	2	0,85	0,06	0,09	0,12	0,84	0,04	0,17	0,13	0,70	0,80	0,06
	3	0,69	0,27	0,05	0,16	0,72	0,11	0,09	0,21	0,70	0,70	0,01
	4	0,90	0,08	0,01	0,23	0,66	0,11	0,05	0,34	0,61	0,72	0,12
	Média	0,82	0,13	0,05	0,16	0,75	0,09	0,11	0,22	0,68	0,75	0,05
	Std	0,07	0,07	0,02	0,04	0,06	0,03	0,04	0,06	0,04	0,05	0,01
AI	1	0,81	0,11	0,08	0,10	0,80	0,10	0,15	0,19	0,66	0,75	0,07
	2	0,78	0,16	0,06	0,17	0,76	0,07	0,18	0,12	0,70	0,75	0,03
	3	0,73	0,24	0,02	0,20	0,71	0,09	0,06	0,15	0,79	0,74	0,03
	4	0,93	0,04	0,03	0,12	0,76	0,12	0,11	0,35	0,54	0,74	0,14
	Média	0,81	0,14	0,05	0,15	0,76	0,10	0,13	0,20	0,67	0,75	0,05
	Std	0,06	0,06	0,02	0,04	0,02	0,02	0,04	0,07	0,07	0,05	0,02
FI	1	0,85	0,10	0,05	0,17	0,57	0,26	0,13	0,19	0,68	0,70	0,10
	2	0,88	0,05	0,08	0,11	0,76	0,13	0,09	0,12	0,79	0,81	0,04
	3	0,79	0,16	0,05	0,24	0,56	0,20	0,10	0,13	0,77	0,71	0,10
	4	0,94	0,05	0,01	0,12	0,62	0,26	0,14	0,22	0,64	0,73	0,14
	Média	0,86	0,09	0,05	0,16	0,63	0,21	0,11	0,17	0,72	0,74	0,08
	Std	0,04	0,04	0,02	0,05	0,07	0,05	0,02	0,04	0,06	0,06	0,01
SF-AI	1	0,84	0,12	0,04	0,09	0,80	0,12	0,13	0,18	0,69	0,77	0,06
	2	0,83	0,10	0,07	0,13	0,81	0,06	0,15	0,15	0,69	0,78	0,05
	3	0,74	0,26	0,01	0,19	0,72	0,09	0,04	0,14	0,82	0,76	0,04
	4	0,94	0,05	0,01	0,16	0,72	0,12	0,05	0,36	0,59	0,75	0,12
	Média	0,84	0,13	0,03	0,14	0,76	0,10	0,09	0,21	0,70	0,76	0,05
	Std	0,05	0,06	0,02	0,03	0,04	0,02	0,05	0,07	0,06	0,05	0,01
SF-FI	1	0,87	0,12	0,02	0,12	0,75	0,13	0,06	0,15	0,79	0,80	0,04
	2	0,88	0,05	0,06	0,09	0,85	0,05	0,09	0,06	0,85	0,86	0,01
	3	0,87	0,12	0,01	0,17	0,76	0,06	0,04	0,11	0,86	0,83	0,05
	4	0,95	0,04	0,01	0,13	0,68	0,20	0,05	0,33	0,62	0,75	0,14
	Média	0,89	0,08	0,02	0,13	0,76	0,11	0,06	0,16	0,78	0,81	0,05
	Std	0,03	0,04	0,02	0,02	0,05	0,05	0,02	0,09	0,08	0,05	0,02
AI-FI	1	0,86	0,10	0,04	0,12	0,74	0,14	0,08	0,15	0,76	0,79	0,05
	2	0,88	0,09	0,03	0,09	0,82	0,09	0,11	0,08	0,81	0,84	0,03
	3	0,81	0,16	0,03	0,21	0,70	0,10	0,06	0,15	0,79	0,77	0,05
	4	0,96	0,04	0,01	0,11	0,69	0,20	0,05	0,33	0,62	0,76	0,13
	Média	0,88	0,10	0,03	0,13	0,74	0,13	0,08	0,18	0,75	0,79	0,06
	Std	0,04	0,03	0,01	0,04	0,04	0,04	0,02	0,08	0,06	0,05	0,01
SF-AI-FI	1	0,86	0,12	0,02	0,13	0,75	0,12	0,06	0,16	0,78	0,80	0,04
	2	0,88	0,09	0,03	0,10	0,82	0,09	0,08	0,12	0,81	0,84	0,03
	3	0,77	0,20	0,02	0,24	0,66	0,10	0,04	0,17	0,78	0,74	0,05
	4	0,96	0,04	0,01	0,12	0,71	0,17	0,03	0,35	0,62	0,76	0,13
	Média	0,87	0,11	0,02	0,15	0,73	0,12	0,05	0,20	0,75	0,78	0,06
	Std	0,05	0,05	0,01	0,05	0,05	0,02	0,02	0,07	0,06	0,05	0,01

**Tabela 2** - Taxa de sucesso para o grupo de teste, considerando os métodos de processamento e as tarefas. Os resultados estão normalizados entre 0 e 1, onde 1 significa 100%. Os grupos mostrados no topo da Tabela ( $S_S$ ,  $S_{DP}$  e  $S_{EPC}$ ) fora dos parênteses são os grupos reais e os grupos entre parênteses são os grupos previstos. MédiaVP e STDVP são a média e o desvio padrão dos verdadeiros positivos.

TESTE												
Método	Tarefa	$S_S$ ( $S_S$ )	$S_S$ ( $S_{DP}$ )	$S_S$ ( $S_{EPC}$ )	$S_{DP}$ ( $S_S$ )	$S_{DP}$ ( $S_{DP}$ )	$S_{DP}$ ( $S_{EPC}$ )	$S_{EPC}$ ( $S_S$ )	$S_{EPC}$ ( $S_{DP}$ )	$S_{EPC}$ ( $S_{EPC}$ )	MédiaVP	STDVP
SF	1	0,73	0,18	0,08	0,15	0,67	0,17	0,14	0,21	0,65	0,69	0,03
	2	0,68	0,15	0,17	0,15	0,72	0,13	0,22	0,17	0,61	0,67	0,04
	3	0,59	0,31	0,10	0,25	0,56	0,19	0,15	0,24	0,61	0,59	0,02
	4	0,73	0,20	0,08	0,27	0,48	0,24	0,07	0,40	0,53	0,58	0,10
	Média	0,68	0,21	0,11	0,21	0,61	0,18	0,14	0,26	0,60	0,63	0,03
	Std	0,05	0,05	0,03	0,06	0,09	0,03	0,04	0,07	0,04	0,06	0,02
AI	1	0,72	0,17	0,11	0,14	0,69	0,17	0,18	0,21	0,61	0,67	0,04
	2	0,65	0,25	0,10	0,23	0,63	0,13	0,21	0,14	0,65	0,64	0,01
	3	0,62	0,33	0,06	0,30	0,53	0,16	0,12	0,20	0,68	0,61	0,05
	4	0,77	0,11	0,12	0,14	0,61	0,26	0,12	0,40	0,47	0,62	0,10
	Média	0,69	0,22	0,10	0,20	0,62	0,18	0,16	0,24	0,60	0,64	0,03
	Std	0,06	0,07	0,02	0,06	0,05	0,04	0,04	0,08	0,06	0,06	0,01
FI	1	0,82	0,13	0,05	0,22	0,47	0,31	0,13	0,29	0,58	0,62	0,13
	2	0,85	0,07	0,09	0,16	0,66	0,18	0,13	0,15	0,72	0,74	0,07
	3	0,72	0,21	0,07	0,27	0,49	0,24	0,13	0,18	0,69	0,63	0,09
	4	0,89	0,08	0,03	0,15	0,49	0,36	0,15	0,34	0,52	0,63	0,17
	Média	0,82	0,12	0,06	0,20	0,53	0,27	0,13	0,24	0,63	0,66	0,11
	Std	0,05	0,05	0,02	0,04	0,07	0,06	0,01	0,07	0,08	0,07	0,01
SF-AI	1	0,74	0,17	0,09	0,15	0,67	0,18	0,15	0,23	0,62	0,68	0,04
	2	0,68	0,19	0,14	0,19	0,67	0,14	0,19	0,18	0,62	0,66	0,02
	3	0,65	0,32	0,03	0,28	0,55	0,17	0,10	0,19	0,71	0,64	0,06
	4	0,76	0,16	0,09	0,19	0,55	0,26	0,06	0,41	0,53	0,61	0,10
	Média	0,71	0,21	0,09	0,20	0,61	0,19	0,13	0,25	0,62	0,65	0,04
	Std	0,04	0,06	0,03	0,04	0,06	0,04	0,05	0,08	0,05	0,05	0,01
SF-FI	1	0,81	0,16	0,03	0,19	0,61	0,20	0,08	0,22	0,70	0,71	0,07
	2	0,85	0,07	0,00	0,13	0,77	0,09	0,14	0,10	0,76	0,79	0,04
	3	0,79	0,19	0,02	0,22	0,65	0,13	0,08	0,15	0,78	0,74	0,06
	4	0,82	0,13	0,05	0,16	0,52	0,33	0,07	0,44	0,49	0,61	0,14
	Média	0,82	0,14	0,03	0,18	0,64	0,19	0,09	0,23	0,68	0,71	0,07
	Std	0,02	0,04	0,02	0,03	0,07	0,07	0,02	0,11	0,10	0,06	0,03
AI-FI	1	0,80	0,15	0,05	0,17	0,63	0,20	0,10	0,22	0,67	0,70	0,07
	2	0,82	0,13	0,05	0,13	0,74	0,13	0,15	0,13	0,72	0,76	0,04
	3	0,74	0,21	0,05	0,27	0,57	0,16	0,11	0,19	0,70	0,67	0,06
	4	0,82	0,14	0,05	0,14	0,55	0,31	0,06	0,44	0,49	0,62	0,13
	Média	0,79	0,16	0,05	0,18	0,62	0,20	0,11	0,25	0,65	0,69	0,07
	Std	0,03	0,03	0,00	0,05	0,06	0,06	0,02	0,10	0,08	0,06	0,02
SF-AI-FI	1	0,78	0,18	0,04	0,18	0,64	0,18	0,08	0,21	0,71	0,71	0,05
	2	0,82	0,12	0,05	0,14	0,71	0,15	0,13	0,00	0,72	0,75	0,05
	3	0,70	0,25	0,04	0,31	0,53	0,16	0,09	0,21	0,70	0,64	0,08
	4	0,80	0,15	0,06	0,16	0,55	0,29	0,06	0,44	0,50	0,62	0,12
	Média	0,78	0,18	0,05	0,20	0,61	0,20	0,09	0,22	0,66	0,68	0,06
	Std	0,04	0,04	0,01	0,06	0,07	0,05	0,02	0,11	0,08	0,06	0,02



A partir da Tabela 1 foi possível a extração de dados para se obter a Tabela 3, onde o valor médio das tarefas para cada um dos métodos está presente. A Tabela 4 mostra o valor do desvio padrão desses valores.

**Tabela 3** - Valor médio de cada uma das tarefas perante cada um dos métodos de processamento para o grupo de classificação.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>								
Tarefa	SF	AI	FI	SF-AI	SF-FI	AI-FI	SF-AI-FI	Média geral
1	0,78	0,75	0,70	0,77	0,80	0,79	0,80	0,77
2	0,80	0,75	0,81	0,78	0,86	0,84	0,84	0,81
3	0,70	0,74	0,71	0,76	0,83	0,77	0,74	0,75
4	0,72	0,74	0,73	0,75	0,75	0,76	0,76	0,75
Média	0,74	0,75	0,74	0,76	0,81	0,79	0,78	

**Tabela 4** - Valor do desvio padrão de cada uma das tarefas perante cada um dos métodos de processamento para o grupo de classificação.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>								
Tarefa	SF	AI	FI	SF-AI	SF-FI	AI-FI	SF-AI-FI	Média geral
1	0,05	0,07	0,10	0,06	0,04	0,05	0,04	0,06
2	0,06	0,03	0,04	0,05	0,01	0,03	0,03	0,04
3	0,01	0,03	0,10	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05
4	0,12	0,14	0,14	0,12	0,14	0,13	0,13	0,13
Média	0,06	0,07	0,10	0,07	0,06	0,06	0,06	

A partir da Tabela 2 foi possível a extração de dados para se obter a Tabela 5, onde o valor médio das tarefas para cada um dos métodos está presente. A Tabela 6 mostra o valor do desvio padrão desses valores.

**Tabela 5** - Valor médio de cada uma das tarefas perante cada um dos métodos de processamento para o grupo de teste.

<b>TESTE</b>								
Tarefa	SF	AI	FI	SF-AI	SF-FI	AI-FI	SF-AI-FI	Média geral
1	0,69	0,67	0,62	0,68	0,71	0,70	0,71	0,68
2	0,67	0,64	0,74	0,66	0,79	0,76	0,75	0,72
3	0,59	0,61	0,63	0,64	0,74	0,67	0,64	0,65
4	0,58	0,62	0,63	0,61	0,61	0,62	0,62	0,61
Mean	0,63	0,64	0,66	0,65	0,71	0,69	0,68	

**Tabela 6** - Valor do desvio padrão de cada uma das tarefas perante cada um dos métodos de processamento para o grupo de teste.

<b>TESTE</b>								
Tarefa	SF	AI	FI	SF-AI	SF-FI	AI-FI	SF-AI-FI	Média Geral
1	0,03	0,04	0,13	0,04	0,07	0,07	0,05	0,06
2	0,04	0,01	0,07	0,02	0,04	0,04	0,05	0,04
3	0,02	0,05	0,09	0,06	0,06	0,06	0,08	0,06
4	0,10	0,10	0,17	0,10	0,14	0,13	0,12	0,12
Média	0,05	0,05	0,12	0,05	0,08	0,08	0,07	

## 5.2 Tarefas

A partir dos dados apresentados nas tabelas vários resultados puderam ser extraídos:

A Tarefa 2 foi a que demonstrou a maior taxa de sucesso, com uma média geral de 0,80 e 0,72, para os grupos de dados de classificação e teste respectivamente.

A Tarefa 3 apresentou a pior taxa de sucesso para o grupo de classificação (0,71) e a Tarefa 4 apresentou a pior taxa de sucesso para o grupo de teste.

A Tarefa 2 apresentou a menor média do desvio padrão para os grupos de classificação (0,04) e teste (0,04).

O maior valor médio de desvio padrão foi extraído da Tarefa 4, 0,13 e 0,12, para os grupos de classificação e teste respectivamente.

## 5.3 Métodos

Considerando os métodos, o método SF-FI foi o que apresentou as maiores taxas de sucesso para os grupos de classificação (0,81) e teste (0,71).

Os métodos SF e FI apresentaram a pior taxa de sucesso para os grupos de classificação (0,74) e o método SF mostrou a pior taxa de sucesso para os grupos de teste (0,63).

Outra observação que pode ser extraída foi que para as tarefas 1, 2 e 3 o melhor método foi SF-FI para os grupos de classificação (0,80, 0,86 e 0,83, respectivamente) e

teste (0,71, 0,79 e 0,74, respectivamente). Para a Tarefa 4, os melhores métodos para classificação foram FI-AI e SF-AI-FI (0,76) e o melhor método para o grupo de teste foi FI (0,63). O maior valor geral de desvio padrão foi obtido do método FI para ambos os grupos de classificação e teste (0,10 e 0,12, respectivamente).

#### **5.4 Discriminação entre os grupos**

Com relação aos sujeitos e, considerando os valores médios de todas as tarefas, o grupo  $S_S$  mostrou a maior taxa de sucesso no grupo de classificação com o método SF-FI (0,89) e a maior taxa de sucesso para o grupo de teste com os métodos FI e SF-FI (0,76).

O grupo  $S_{DP}$  mostrou a maior taxa de sucesso para o grupo de classificação com os métodos AI, SF-AI e SF-FI (0,76) e a maior taxa de sucesso para o grupo de teste com o método FI (0,64).

O grupo  $S_{EPC}$  mostrou a maior taxa de sucesso para ambos os grupos com o método SF-FI (0,78 para classificação e 0,68 para teste).

O grupo  $S_{EPC}$  foi o que apresentou as piores taxas médias de sucesso para as tarefas 1, 2 e 4 (0,72, 0,77 e 0,60, respectivamente) comparado com os grupos  $S_S$  (0,85, 0,85 e 0,94, respectivamente) e  $S_{DP}$  (0,74, 0,81 e 0,69, respectivamente). Apenas na Tarefa 3 o grupo  $S_{DP}$  apresentou a menor taxa de sucesso, comparado com os outros grupos (0,77 –  $S_S$ , 0,69 –  $S_{DP}$  e 0,79 –  $S_{EPC}$ ).

Considerando cada uma das tarefas, em todos os métodos, no grupo  $S_S$  a Tarefa 4 apresentou a maior taxa de sucesso para os grupos de classificação e teste (0,94 e 0,80, respectivamente) e a Tarefa 3 apresentou a pior taxa de sucesso para os grupos de classificação e teste (0,77 e 0,69, respectivamente). Para o grupo  $S_{DP}$  a Tarefa 2 apresentou a maior taxa de sucesso para os grupos de classificação e teste (0,81 e 0,70, respectivamente) e as tarefas 3 e 4 apresentaram a pior taxa de sucesso para o grupo de classificação (0,69) e a Tarefa 4 apresentou a pior taxa de sucesso para o grupo de teste (0,54). Finalmente, para o grupo  $S_{EPC}$ , a Tarefa 3 apresentou a maior taxa de sucesso para o grupo de classificação (0,79) e as tarefas 2 e 3 apresentaram a maior taxa de sucesso para os grupos de teste (0,69), a Tarefa 4 apresentou a pior taxa de sucesso para os grupos de classificação e teste (0,60 e 0,50, respectivamente).

## 6. DISCUSSÃO

De acordo com a nossa revisão da literatura (De Gaspari *et al.*, 2006; Deuschl *et al.*, 2006; Deuschl *et al.*, 2006; Martinez-Martin e Deuschl, 2007; Schupbach *et al.*, 2007; Weaver *et al.*, 2009; St George *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2010; Antonini *et al.*, 2011; Schuepbach *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2016) os resultados deste estudo mostraram diferenças entre os padrões de movimento para os três grupos avaliados. A maior diferença de nosso estudo, quando contrastado com outros estudos da área, é o fato de que introduzimos a possibilidade de visualização e classificação dos dados de uma forma objetiva, que não depende da experiência (ou de outros fatores que podem interferir) do examinador e de escalas subjetivas. Baseados em nossa revisão, este estudo é o primeiro com esse foco.

A partir do método proposto para a análise dos dados, vários parâmetros puderam ser extraídos a partir dos dados dos pacientes. Parâmetros que envolvem as tarefas, os métodos de processamento dos dados e também os sujeitos forneceram informações importantes com relação às características dos grupos avaliados.

Nossos resultados levam em consideração a diferenciação entre os tratamentos para a DP e o grupo controle sem considerar os subtipos da doença. Não se sabe se a existência desses subtipos da doença geraram alguma influência sobre os resultados encontrados, pois os diferentes subtipos apresentam diferentes padrões de movimento. A variabilidade encontrada em alguns métodos pode ser gerada por esse fator. Além disso, existe a possibilidade de diferentes comportamentos na execução das tarefas serem gerados por esses subtipos. Um estudo futuro, com o uso do nosso sistema e protocolo com um novo grupo de participantes separados por subtipos da DP, poderia responder essa questão.

### 6.1 A relevância das tarefas

A partir de uma perspectiva metodológica, as tarefas realizadas neste estudo já são bem estabelecidas, descritas na UPDRS (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations, 2003) e aplicadas em avaliações clínicas. Vários estudos avaliaram o movimento de pinça dos dedos (Tarefa 1) (Shimoyama *et al.*, 1983; Nagasaki *et al.*, 1988; Freeman *et al.*, 1993; Bronte-Stewart *et al.*, 2000;

Okuno *et al.*, 2006), dedo ao nariz (Tarefa 2) (Bronte-Stewart *et al.*, 2000), pronação e supinação (Tarefa 3) (Whishaw *et al.*, 2002) e tremor postural das mãos (Tarefa 4) (Hellwig *et al.*, 2009). Assim, podemos afirmar que os resultados de nosso estudo foram obtidos através de procedimentos amplamente utilizados em procedimentos de avaliações neurológicas.

De acordo com a visualização obtida através da técnica de mapeamento de Sammon, os grupos investigados puderam ser discriminados pela execução das diferentes tarefas experimentais. Estes resultados confirmam as diferenciações já observadas em estudos que as avaliaram com métodos subjetivos e, adicionalmente, confirmam que as tarefas executadas permitem a discriminação entre grupos de sujeitos e tipos de tratamento.

Os resultados da classificação foram apresentados com o objetivo de reforçar a informação visual fornecida pela técnica de mapeamento de Sammon. A análise de classificação permite a avaliação de modelos para grupos, os quais são gerados através dos dados experimentais disponibilizados. Com o objetivo de analisar a generalização do modelo (i.e., resultados baseados em grupos de dados não utilizados para a estimativa do modelo) nós dividimos nossos grupos de dados em grupos de classificação e teste. Levando esta informação em conta foi possível a obtenção dos resultados apresentados nas tabelas 1 e 2, das quais foi possível entender de uma forma objetiva as diferenças entre grupos, tarefas e métodos de processamento.

A tarefa que produziu a melhor taxa de sucesso foi a Tarefa 2 (dedo ao nariz). Para esta tarefa a média geral da taxa de sucesso foi de 0,80 e 0,72, para os grupos de classificação e teste, respectivamente. Quando comparada com outras tarefas, a Tarefa 2 é consideravelmente mais complexa e possui maior complexidade de movimentos, pois envolve a coordenação do braço, antebraço e ombro. Entretanto, toda essa complexidade motora gera padrões de dados que melhor caracterizam os grupos estudados, gerando menor sobreposição de dados, como confirmado pelas taxas de sucesso mostradas nas tabelas 1 e 2.

Entretanto, as taxas de sucesso relativamente altas (acima de 0,75 e 0,61 para os grupos de classificação e teste, respectivamente) obtidas para as outras tarefas indicam que elas não podem ser negligenciadas para fins de discriminação. Estudos futuros devem considerar a análise conjunta das características extraídas de diferentes tipos de tarefas, com o objetivo de melhorar as taxas de sucesso.

Apesar das quatro tarefas avaliadas terem demonstrado ótimos resultados com relação à separação de grupos, outras tarefas, que também fazem parte da rotina de avaliação clínica, também podem ser analisadas.

## **6.2 O papel dos métodos de processamento dos dados**

Neste estudo foram aplicados três métodos de processamento dos dados. O primeiro (SF) foi baseado no sinal filtrado, o qual apresenta dados mais correlacionados com os dados originais. O segundo (AI) leva em consideração as mudanças na amplitude do sinal. O terceiro (FI) captura as alterações da frequência do sinal ao longo do tempo.

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que a combinação dos métodos SF e FI (SF-FI) foi a que apresentou a melhor taxa de sucesso geral (0,81 e 0,71 para classificação e teste, respectivamente). Ao se observar a Tarefa 2 e o método SF-FI podemos encontrar a melhor taxa de sucesso dentro das tarefas (0,86 e 0,79 para classificação e teste, respectivamente). O sucesso deste método (quando comparado com o AI e suas combinações) pode estar relacionado com a taxa considerável de sobreposição entre os componentes da amplitude produzidos durante a execução das diferentes tarefas.

## **6.3 Avaliação geral das taxas de sucesso**

Segue abaixo um resumo das taxas médias de sucesso, e os respectivos desvios padrão, obtidas através da realização da média das médias das tabelas 1 e 2:

- $S_S$  ( $S_S$ ):  $0,85 \pm 0,05$  e  $0,75 \pm 0,04$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_{DP}$  ( $S_{DP}$ ):  $0,73 \pm 0,05$  e  $0,60 \pm 0,07$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_{EPC}$  ( $S_{EPC}$ ):  $0,72 \pm 0,06$  e  $0,63 \pm 0,07$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;

A partir das tabelas 1 e 2 também foi possível se estimar o índice de sobreposições entre os grupos (e seus desvios padrão) como demonstrado abaixo:

- $S_{EPC} (S_{DP})$ :  $0,19 \pm 0,07$  e  $0,24 \pm 0,09$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_{DP} (S_{EPC})$ :  $0,12 \pm 0,03$  e  $0,20 \pm 0,05$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_S (S_{DP})$ :  $0,11 \pm 0,05$  e  $0,17 \pm 0,05$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_{DP} (S_S)$ :  $0,14 \pm 0,04$  e  $0,20 \pm 0,05$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_S (S_{EPC})$ :  $0,04 \pm 0,02$  e  $0,07 \pm 0,02$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;
- $S_{EPC} (S_S)$ :  $0,09 \pm 0,03$  e  $0,12 \pm 0,03$  para os grupos de classificação e teste, respectivamente;

A análise dos resultados nos permite identificar que o grupo  $S_{DP}$  apresentou sobreposição com os outros dois grupos. Tal fato pode estar relacionado com a variabilidade dos resultados do tratamento (levodopa), o qual é dependente do tempo, podendo gerar uma maior variabilidade dos padrões de movimento.

A variabilidade entre os grupos foi baixa (menor que 0,07), sugerindo similaridades nos padrões de movimentos entre indivíduos do mesmo grupo.

#### **6.4 Aplicações potenciais e práticas**

Os resultados encontrados neste estudo podem ser empregados em diferentes contextos. A visualização dos dados obtida a partir do método de mapeamento de Sammon e os limites para cada um dos grupos, criados pelo método de classificação) podem considerar os resultados como comportamentos motores típicos de cada um dos grupos, projetados em um espaço de dimensionalidade reduzida.

A identificação e diagnóstico da DP é realizada através do quadro clínico clássico, porém este quadro pode apresentar-se de forma fragmentária, dificultando o seu reconhecimento. Essas formas fragmentárias da DP podem ser divididas em dois

tipos básicos: a forma rígido-acinética, caracterizada pela presença de acinesia e/ou rigidez, e a forma hipercinética, onde está presente apenas o tremor (Siderowf e Stern, 2006). Assim, como a identificação da DP é obtida por meio de avaliações dos profissionais da área da saúde, estes podem estar sujeitos a quaisquer erros inerentes aos seres humanos fazendo com que o diagnóstico da DP não seja totalmente seguro, assim, a discriminação automática entre um grupo de controle saudável e um grupo de sujeitos com a DP pode trazer benefícios nos casos de diagnóstico inicial e também de gerenciamento do progresso da doença.

Nos piores casos, quando a doença não pode ser gerenciada através do uso de medicamentos, ou quando os medicamentos interferem na qualidade de vida dos pacientes, as diretrizes médicas atuais sugerem a realização do procedimento cirúrgico. Com relação à EPC, o consenso é oferecer a cirurgia aos pacientes quando o tratamento com levodopa fracassar e quando todas as outras alternativas também não forem bem-sucedidas. Levando essa informação em consideração, Xie *et al.* (Xie *et al.*, 2016) sugeriu que mais estudos são necessários para se avaliar o melhor momento para a realização da cirurgia de implante do neuroestimulador, pois além dos efeitos colaterais que podem surgir após o implante também existem os riscos inerentes à própria cirurgia, que incluem a morte do paciente. Assim, a expectativa das melhoras na qualidade de vida do paciente também tem que ser balanceada com esses possíveis riscos (Deuschl *et al.*, 2006). Os possíveis problemas resultantes do procedimento cirúrgico consistem em hemorragia (resultando em problemas neurológicos permanentes, ou morte em 1,1% dos casos), infecções, deslocamento dos eletrodos da posição desejada, erosão da pele, rompimento do cabo resultando em mal funcionamento do dispositivo. A taxa média de surgimento destes problemas está entre 4,3 e 17,8% (Xie *et al.*, 2016). De forma geral a EPC é um procedimento seguro, porém, como qualquer outro procedimento cirúrgico, não está imune a riscos. Com o uso da ferramenta de visualização empregada neste estudo é possível o monitoramento do progresso da doença através da comparação dos padrões de movimento dos pacientes com a DP. Um ponto ainda mais importante é o fato da visualização dos dados permitir a visualização do comportamento motor do paciente, assim é possível observar se este está abandonando a área onde ficam os pacientes tratados com medicamento, isso seria uma evidência de deterioração motora, a qual poderia ser usada para a decisão da real necessidade do emprego da EPC.



Um aspecto inovador deste estudo é, certamente, o emprego de indivíduos tratados com EPC. Através disso o estudo possibilitou a observação do comportamento motor destes indivíduos, o que ainda não está descrito na literatura. Os padrões de movimento específicos dos pacientes tratados com a EPC devem ser posteriormente estudados e explicados através da sincronização de informações do neuroestimulador, sensores de EMG e inerciais e de sinais eletrocortigráficos.

Dados de mais pacientes tratados com medicação podem ser incluídos no banco de dados e posteriormente analisados. O uso desses dados poderia fortalecer os resultados quando o sujeito não é classificado dentro do grupo esperado, assim os clínicos deveriam verificar se o tratamento proposto está sendo tão eficaz quanto deveria ser. Então procedimentos alternativos poderiam ser aplicados com o objetivo de levar o paciente de volta ao grupo adequado.

Através do uso deste sistema as escalas subjetivas podem ser comparadas e avaliadas com o objetivo de verificar qual (quais) escala (s) apresenta (m) maior correlação com ele. Assim, tais escalas seriam preferencialmente utilizadas e outras (que demonstram pouca ou nenhuma correlação) poderiam ser descartadas. Tal procedimento poderia minimizar a incidência de erros mesmo com o uso das escalas subjetivas atualmente empregadas.

## **6.5 Outras aplicações do método**

Além das aplicações citadas para o uso da ferramenta em pacientes com a DP, outras patologias que afetam o sistema motor também podem ser avaliadas, tais como síndrome piramidal (interrupção anatômica ou funcional da via corticoespinal), doença de Huntington (distúrbio neurológico hereditário caracterizado por causar movimentos corporais anormais e falta de coordenação), esclerose lateral amiotrófica (nesta doença as células nervosas se degeneram, reduzindo a funcionalidade dos músculos que elas atendem), entre outras. Utilizando o mesmo protocolo e os mesmos sensores os pacientes podem ser submetidos a avaliações para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento destas doenças, da mesma forma com que a avaliação é realizada em pacientes com a DP. Deve-se levar em conta que particularidades de cada doença devem ser levadas em consideração no momento de avaliar os pacientes. Por exemplo: movimentos realizados por pacientes com a DP podem ser inviáveis para pacientes

portadores de outras patologias. Portanto pequenas adaptações devem ser feitas para otimizar o sistema para cada patologia.

## 7. CONCLUSÃO

Concluindo, o dispositivo e os métodos descritos neste estudo poderiam, potencialmente, gerar uma classificação automática entre os grupos de sujeitos com DP tratados com medicamento, com neuroestimulador e sujeitos saudáveis, limitando o papel subjetivo dos métodos e escalas que são susceptíveis ao viés humano. A visualização gerada pela técnica de Sammon tem a capacidade de preservar a distância entre os diferentes grupos, assim todos eles puderam ser claramente identificados quando avaliados em todas as diferentes tarefas. O método de processamento baseado na combinação dos sinais filtrados com as amplitudes instantâneas (SF-AI) foi o que forneceu as melhores taxas de sucesso, mostrando-se o mais eficiente para a discriminação dos três diferentes grupos avaliados. A Tarefa 4 (braço em extensão sem a realização de movimentos voluntários) permitiu a melhor distinção dos indivíduos saudáveis. A Tarefa 2 (dedo ao nariz) permitiu a melhor distinção dos sujeitos com DP tratados com medicamento e a Tarefa 3 (supinação e pronação) foi a que melhor diferenciou os pacientes com DP tratados com EPC.

## 8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ADLER, C. H.; AHLISKOG, J. E. **Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician.** Humana Press, 2000. ISBN 9780896036079. Disponível em: < [https://books.google.com.br/books?id=C-Hg9\\_e-SBwC](https://books.google.com.br/books?id=C-Hg9_e-SBwC) >.

ALMEIDA, M. F. et al. Investigation of age-related changes in physiological kinetic tremor. **Ann Biomed Eng**, v. 38, n. 11, p. 3423-39, Nov 2010. ISSN 1573-9686 (Electronic), 0090-6964 (Linking).

ALMEIDA, M. F. S. D. **Análise temporal da relação entre o tremor fisiológico cinético e o envelhecimento com base em desenhos digitalizados da espiral de Arquimedes.** 2011. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) - Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

ANDERSON, M. J. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance. **Austral ecology**, v. 26, n. 1, p. 32-46, 2001. ISSN 1442-9993.

ANDRADE, A. **Decomposition and analysis of electromyographic signals.** 2005. Tese (Doutorado em Cybernetics) - University of Reading, Reading, 2005.

ANDRADE, A. O.; KYBERD, P.; NASUTO, S. J. The application of the Hilbert spectrum to the analysis of electromyographic signals. **Information Sciences**, v. 178, n. 9, p. 2176-2193, 5/1/2008. ISSN 0020-0255.

ANDRADE, A. O. et al. **Human Tremor: Origins, Detection and Quantification.** 2013. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/export/citation/EndNote/practical-applications-in-biomedical-engineering/human-tremor-origins-detection-and-quantification>.

ANTONINI, A. et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. **J Neurol**, v. 258, n. 4, p. 579-85, Apr 2011. ISSN 1432-1459 (Electronic), 0340-5354 (Linking).

AWAN, N. R.; LOZANO, A.; HAMANI, C. Deep brain stimulation: current and future perspectives. **Neurosurg Focus**, v. 27, n. 1, p. E2, Jul 2009. ISSN 1092-0684 (Electronic), 1092-0684 (Linking).

BACHER, M.; SCHOLZ, E.; DIENER, H. C. 24 hour continuous tremor quantification based on EMG recording. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 72, n. 2, p. 176-83, Feb 1989. ISSN 0013-4694 (Print), 0013-4694 (Linking).

BAIN, P. G. et al. Assessing tremor severity. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 56, n. 8, p. 868-873, 1993. ISSN 0022-3050.

BASMAJIAN, J. V. **Muscles alive, their functions revealed by electromyography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979. ISBN 0683004131 9780683004137.

BASU, I. et al. Pathological tremor prediction using surface electromyogram and acceleration: potential use in 'ON-OFF' demand driven deep brain stimulator design. **J Neural Eng**, v. 10, n. 3, p. 036019, Jun 2013. ISSN 1741-2552 (Electronic), 1741-2552 (Linking).

BENITO-LEON, J. et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. **Mov Disord**, v. 18, n. 4, p. 389-94, Apr 2003. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

BEUTER, A. et al. Effect of deep brain stimulation on amplitude and frequency characteristics of rest tremor in Parkinson's disease. **Thalamus & Related Systems**, v. 1, n. 3, p. 203-211, 11// 2001. ISSN 1472-9288.

BHAGWATH, G. Tremors in elderly persons: clinical features and management. **Hospital Physician**, v. 49, 2001.

BISWAS, D. et al. Recognizing upper limb movements with wrist worn inertial sensors using k-means clustering classification. **Human Movement Science**, v. 40, p. 59-76, 2015.

BLUMENFELD, Z.; BRONTE-STEWART, H. High Frequency Deep Brain Stimulation and Neural Rhythms in Parkinson's Disease. **Neuropsychol Rev**, v. 25, n. 4, p. 384-97, Dec 2015. ISSN 1573-6660 (Electronic), 1040-7308 (Linking).

BRONSTEIN, J. M. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. **Arch Neurol**, v. 68, n. 2, p. 165, Feb 2011. ISSN 1538-3687 (Electronic), 0003-9942 (Linking).

BRONTE-STEWART, H. M. et al. Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 15, n. 1, p. 36-47, Jan 2000. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

BURCHIEL, K. J. et al. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. **Neurosurgery**, v. 45, n. 6, p. 1375-82; discussion 1382-4, Dec 1999. ISSN 0148-396X (Print), 0148-396X (Linking).

CALNE, D. A definition of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 11 Suppl 1, p. S39-40, Jun 2005. ISSN 1353-8020 (Print), 1353-8020 (Linking).

CASLAKE, R. et al. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, n. 11, p. 1202-7, Nov 2008. ISSN 1468-330X (Electronic), 0022-3050 (Linking).

CHEN, X. L. et al. Deep Brain Stimulation. **Interventional Neurology**, v. 1, n. 3-4, p. 200-212, 2012. ISSN 1664-9737.

CHERNBUMROONG, S. et al. Elderly activities recognition and classification for applications in assisted living. **Expert Systems with Applications**, v. 40, n. 5, p. 1662-1674, 4// 2013. ISSN 0957-4174.

COTZIAS, G. C.; VAN WOERT, M. H.; SCHIFFER, L. M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. **N Engl J Med**, v. 276, n. 7, p. 374-9, Feb 16 1967. ISSN 0028-4793 (Print), 0028-4793 (Linking).

DAI, H.; D'ANGELO, L. T. Quantitative assessment of tremor during deep brain stimulation using a wearable glove system. **SENSOR, MESH AND AD HOC COMMUNICATIONS AND NETWORKS (SECON)**, 2013 10th Annual IEEE Communications Society Conference on, 2013, 24-27 June 2013. p.81-85.

DAI, H. et al. A portable system for quantitative assessment of parkinsonian rigidity. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2013, p. 6591-4, 2013. ISSN 1557-170X (Print), 1557-170X (Linking).

DE GASPARI, D. et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, n. 4, p. 450-3, Apr 2006. ISSN 0022-3050 (Print), 0022-3050 (Linking).

DE LAU, L. M.; BRETELIER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 6, p. 525-35, Jun 2006. ISSN 1474-4422 (Print), 1474-4422 (Linking).

DEUSCHL, G. et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 9, p. 896-908, 2006.

DEUSCHL, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 9, p. 896-908, Aug 31 2006. ISSN 1533-4406 (Electronic), 0028-4793 (Linking).

DHALL, R.; KREITZMAN, D. L. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety. **Neurology**, v. 86, n. 14 Suppl 1, p. S13-24, Apr 5 2016. ISSN 1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).

ELBLE, R. J. Origins of tremor. **The Lancet**, v. 355, n. 9210, p. 1113-1114, 2000. ISSN 0140-6736.

FRALEY, C.; RAFTERY, A. E. Model-Based Clustering, Discriminant Analysis, and Density Estimation. **Journal of the American Statistical Association**, v. 97, n. 458, p. 611-631, 2002. ISSN 01621459.

FRALEY, C. et al. **Gaussian Mixture Modelling for Model-Based Clustering, Classification, and Density Estimation** 2016. Disponível em <https://pdfs.semanticscholar.org/5bbc/022e371259d39cef9c47f453545a95cc36b2.pdf>.

FREEMAN, J. S.; CODY, F. W.; SCHADY, W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 1078-84, Oct 1993. ISSN 0022-3050 (Print), 0022-3050 (Linking).

GALVEZ-JIMENEZ, N. et al. Pallidal stimulation in Parkinson's disease patients with a prior unilateral pallidotomy. **Can J Neurol Sci**, v. 25, n. 4, p. 300-5, Nov 1998. ISSN 0317-1671 (Print), 0317-1671 (Linking).

GELB, D. J.; OLIVER, E.; GILMAN, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. **Arch Neurol**, v. 56, n. 1, p. 33-9, Jan 1999. ISSN 0003-9942 (Print), 0003-9942 (Linking).

GIUFFRIDA, J. P. et al. Clinically deployable Kinesia technology for automated tremor assessment. **Mov Disord**, v. 24, n. 5, p. 723-30, Apr 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic), 0885-3185 (Linking).

GOULART, F.; PEREIRA, L. X. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. **Fisioterapia e pesquisa**, v. 11, n. 1, p. 8, 2005-04-30 2005. ISSN 2316-9117.

GROSS, R. E.; LOZANO, A. M. Advances in neurostimulation for movement disorders. **Neurol Res**, v. 22, n. 3, p. 247-58, Apr 2000. ISSN 0161-6412 (Print), 0161-6412 (Linking).

GRUSS, S. et al. Pain Intensity Recognition Rates via Biopotential Feature Patterns with Support Vector Machines. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0140330, 2015. ISSN 1932-6203 (Electronic), 1932-6203 (Linking).

HALLETT, M.; LITVAN, I. Scientific position paper of the Movement Disorder Society evaluation of surgery for Parkinson's disease. Task Force on Surgery for Parkinson's Disease of the American Academy of Neurology Therapeutic and Technology Assessment Committee. **Mov Disord**, v. 15, n. 3, p. 436-8, May 2000. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

HAMMER, Ø.; HARPER, D. A. T.; RYAN, P. D. **PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis** 2001.

HELLWIG, B. et al. A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 2, p. 431-435, 2009. ISSN 1388-2457.

HILLIARD, J. D.; FRYSSINGER, R. C.; ELIAS, W. J. Effective subthalamic nucleus deep brain stimulation sites may differ for tremor, bradykinesia and gait disturbances in Parkinson's disease. **Stereotact Funct Neurosurg**, v. 89, n. 6, p. 357-64, 2011. ISSN 1423-0372 (Electronic), 1011-6125 (Linking).

HOUDE, D. et al. A Novel Glove Monitoring System Used to Quantify Neurological Symptoms During Deep-Brain Stimulation Surgery. **Sensors Journal, IEEE**, v. 13, n. 9, p. 3193-3202, 2013. ISSN 1530-437X.

HUANG, N. E. et al. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. **Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 454, n. 1971, p. 903-995, 1998.

JAHANSHAHI, M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. **Front Syst Neurosci**, v. 7, p. 118, 2013. ISSN 1662-5137 (Electronic), 1662-5137 (Linking).

JAIN, A. K.; DUBES, R. C. **Algorithms for clustering data**. Prentice-Hall, Inc., 1988. 320 ISBN 0-13-022278-X.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368-376, April 1, 2008 2008.

KASHIHARA, K. et al. Official Japanese Version of the International Parkinson and Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Validation Against the Original English Version. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 1, n. 3, p. 200-212, 2014. ISSN 2330-1619.

KIM, J. W. et al. Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson's disease. **Med Biol Eng Comput**, v. 49, n. 3, p. 365-71, Mar 2011. ISSN 1741-0444 (Electronic), 0140-0118 (Linking).

KRACK, P. et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. **Brain**, v. 121 ( Pt 3), p. 451-7, Mar 1998. ISSN 0006-8950 (Print), 0006-8950 (Linking).

KUNCCEL, A. M. et al. Tremor reduction and modeled neural activity during cycling thalamic deep brain stimulation. **Clin Neurophysiol**, v. 123, n. 5, p. 1044-52, May 2012. ISSN 1872-8952 (Electronic), 1388-2457 (Linking).

LEMOYNE, R.; COROIAN, C.; MASTROIANNI, T. Quantification of Parkinson's disease characteristics using wireless accelerometers. Complex Medical Engineering, 2009. CME. ICME International Conference on, 2009, 9-11 April 2009. p.1-5.

LERNER, B. et al. On pattern classification with Sammon's nonlinear mapping an experimental study. **Pattern Recognition**, v. 31, n. 4, p. 371-381, 1998/04/01 1998. ISSN 0031-3203.

LEVIN, J. et al. Objective measurement of muscle rigidity in Parkinsonian patients treated with subthalamic stimulation. **Mov Disord**, v. 24, n. 1, p. 57-63, Jan 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic), 0885-3185 (Linking).



LIMOUSIN, P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. **N Engl J Med**, v. 339, n. 16, p. 1105-11, Oct 15 1998. ISSN 0028-4793 (Print), 0028-4793 (Linking).

LING, Z. et al. Application of zero-phase digital filter in ultrasonic pressure measurement. Electric Information and Control Engineering (ICEICE), 2011 International Conference on, 2011, 15-17 April 2011. p.3021-3023.

LIU, Y.-W. Hilbert Transform and Applications. In: (Ed.). **Fourier Transform Applications**: InTech, 2012. cap. 12, p.312. ISBN 978-953-51-0518-3.

LOUIS, E. D. et al. Evidence for familial aggregation of tremor in normal individuals. **Neurology**, v. 57, n. 1, p. 110-4, Jul 10 2001. ISSN 0028-3878 (Print), 0028-3878 (Linking).

LOUIS, E. D. et al. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. **Arch Neurol**, v. 55, n. 12, p. 1553-9, Dec 1998. ISSN 0003-9942 (Print), 0003-9942 (Linking).

MACHADO, A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. **Mov Disord**, v. 21 Suppl 14, p. S247-58, Jun 2006. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

MANSUR, P. H. et al. A review on techniques for tremor recording and quantification. **Crit Rev Biomed Eng**, v. 35, n. 5, p. 343-62, 2007. ISSN 0278-940X (Print), 0278-940X (Linking).

MARDIA, K. V. Measures of Multivariate Skewness and Kurtosis with Applications. **Biometrika**, v. 57, n. 3, p. 519-530, 1970. ISSN 00063444.

MARTINEZ-MARTIN, P.; DEUSCHL, G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 22, n. 6, p. 757-65, Apr 30 2007. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

MATSUMOTO, Y. et al. Analysis of EMG signals of patients with essential tremor focusing on the change of tremor frequency. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2012, p. 2244-50, 2012. ISSN 1557-170X (Print), 1557-170X (Linking).

MEDEIROS, C. J. F. D.; COSTA, J. A. F. **UMA COMPARAÇÃO DE MÉTODOS DE REDUÇÃO DE DIMENSIONALIDADE UTILIZANDO ÍNDICES DE PRESERVAÇÃO DA TOPOLOGIA**. Anais do IX Congresso Brasileiro de Redes Neurais /Inteligência Computacional (IX CBRN) Ouro Preto: Sociedade Brasileira de Redes Neurais 2009.

MILANOV, I. Electromyographic differentiation of tremors. **Clin Neurophysiol**, v. 112, n. 9, p. 1626-32, Sep 2001. ISSN 1388-2457 (Print), 1388-2457 (Linking).

MIOCINOVIC, S. et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. **JAMA Neurol**, v. 70, n. 2, p. 163-71, Feb 2013. ISSN 2168-6157 (Electronic), 2168-6149 (Linking).

MOORE, A. J.; NEWELL, D. W. **Neurosurgery: Principles and Practice**. Springer, 2005. ISBN 9781852335229. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=soFste2casQC>.

MORO, E. et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 53, n. 1, p. 85-90, Jul 13 1999. ISSN 0028-3878 (Print), 0028-3878 (Linking).

MORRISON, S.; MILLS, P.; BARRETT, R. Differences in multiple segment tremor dynamics between young and elderly persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, n. 9, p. 982-90, Sep 2006. ISSN 1079-5006 (Print), 1079-5006 (Linking).

MOURA, J. What is signal processing? [President's Message]. **IEEE Signal Processing Magazine**, v. 26, n. 6, p. 6-6, 2009. ISSN 1053-5888.

MUÑOZ, P.; PARIS, I.; SEGURA-AGUILAR, J. Commentary: Evaluation of Models of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, p. 161, 04/19

NAGASAKI, H. et al. Characteristic difficulty in rhythmic movement with aging and its relation to Parkinson's disease. **Exp Aging Res**, v. 14, n. 4, p. 171-6, Winter 1988. ISSN 0361-073X (Print), 0361-073X (Linking).

NIAZMAND, K. et al. Quantitative evaluation of Parkinson's disease using sensor based smart glove. Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2011 24th International Symposium on, 2011, 27-30 June 2011. p.1-8.

OKUNO, R. et al. Finger taps movement acceleration measurement system for quantitative diagnosis of Parkinson's disease. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. Suppl, p. 6623-6, 2006. ISSN 1557-170X (Print), 1557-170X (Linking).

PAN, S. et al. Parkinson's Disease tremor classification – A comparison between Support Vector Machines and neural networks. **Expert Systems with Applications**, v. 39, n. 12, p. 10764-10771, 9/15/ 2012. ISSN 0957-4174.

PATEL, S. et al. Processing Wearable Sensor Data to Optimize Deep-Brain Stimulation. **Pervasive Computing, IEEE**, v. 7, n. 1, p. 56-61, 2008. ISSN 1536-1268.

PATEL, S. et al. Using Wearable Sensors to Enhance DBS Parameter Adjustment for Parkinson's Disease Patients Through Measures of Motor Response. Medical Devices and Biosensors, 2006. 3rd IEEE/EMBS International Summer School on, 2006, 4-6 Sept. 2006. p.141-144.

PATEL, S. et al. Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors. **IEEE Trans Inf Technol Biomed**, v. 13, n. 6, p. 864-73, Nov 2009. ISSN 1558-0032 (Electronic), 1089-7771 (Linking).

PATEL, S. et al. Optimizing deep brain stimulation settings using wearable sensing technology. *Neural Engineering*, 2009. NER '09. 4th International IEEE/EMBS Conference on, 2009, April 29 2009-May 2 2009. p.6-9.

POURATIAN, N. et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and safety. **Degenerative neurological and neuromuscular disease**, v. 2012, n. 2, p. 10.2147/DNND.S25750, 2012. ISSN 1179-9900.

R CORE TEAM (2016). **R: A language and environment for statistical computing**: R Foundation for Statistical Computing 2010.

RIPARDO, A. A. et al. Método de contornos ativos pSnakes aplicado em imagens de ecocardiograma de eixo curto para cálculo de fração de ejeção. **Research on Biomedical Engineering**, v. 27, n. 3, 2011.

RISSANEN, S. et al. Analysis of surface EMG signal morphology in Parkinson's disease. **Physiol Meas**, v. 28, n. 12, p. 1507-21, Dec 2007. ISSN 0967-3334 (Print), 0967-3334 (Linking).

RISSANEN, S. M. et al. Analysis of EMG and acceleration signals for quantifying the effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 58, n. 9, p. 2545-53, Sep 2011. ISSN 1558-2531 (Electronic), 0018-9294 (Linking).

RIZZO, G. et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v. 86, n. 6, p. 566-76, Feb 9 2016. ISSN 1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).

SALARIAN, A. et al. Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 54, n. 2, p. 313-22, Feb 2007. ISSN 0018-9294 (Print), 0018-9294 (Linking).

SAMII, A. et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. **A 2-year follow-up study**, v. 122, n. 3, p. 417-425, 1999-03-01 00:00:00 1999.

SAMMON, J. W. A Nonlinear Mapping for Data Structure Analysis. **IEEE Transactions on Computers**, v. C-18, n. 5, p. 401-409, 1969. ISSN 0018-9340.

SCHRAG, A.; JAHANSHAHI, M.; QUINN, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 308-312, 2000. ISSN 0022-3050.

SCHUEPBACH, W. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. **N Engl J Med**, v. 368, n. 7, p. 610-22, Feb 14 2013. ISSN 1533-4406 (Electronic), 0028-4793 (Linking).

SCHUPBACH, W. M. et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. **Neurology**, v. 68, n. 4, p. 267-71, Jan 23 2007. ISSN 1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).

SCHUURMAN, P. R. et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. **N Engl J Med**, v. 342, n. 7, p. 461-8, Feb 17 2000. ISSN 0028-4793 (Print), 0028-4793 (Linking).

SELIKHOVA, M. et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. **Brain**, v. 132, n. Pt 11, p. 2947-57, Nov 2009. ISSN 1460-2156 (Electronic), 0006-8950 (Linking).

SHAH, A. et al. A method to quantitatively evaluate changes in tremor during deep brain stimulation surgery. *Neural Engineering (NER)*, 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on, 2013, 6-8 Nov. 2013. p.1202-1205.

SHAH, A. et al. Using acceleration sensors to quantify symptoms during deep brain stimulation surgery. **Biomed Tech (Berl)**, Sep 7 2013. ISSN 1862-278X (Electronic), 0013-5585 (Linking).

SHAH, R. S. et al. Deep brain stimulation: technology at the cutting edge. **J Clin Neurol**, v. 6, n. 4, p. 167-82, Dec 2010. ISSN 2005-5013 (Electronic), 1738-6586 (Linking).

SHARMA, A.; SZETO, K.; DESILETS, A. R. Efficacy and safety of deep brain stimulation as an adjunct to pharmacotherapy for the treatment of Parkinson disease. **Ann Pharmacother**, v. 46, n. 2, p. 248-54, Feb 2012. ISSN 1542-6270 (Electronic), 1060-0280 (Linking).

SHIMOYAMA, I. et al. [Microcomputer analysis of finger tapping as a measure of cerebellar dysfunction]. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, v. 23, n. 6, p. 437-40, Jun 1983. ISSN 0470-8105 (Print), 0470-8105 (Linking).

SHUKLA, P.; BASU, I.; TUNINETTI, D. Towards closed-loop deep brain stimulation: Decision tree-based Essential Tremor patient's state classifier and tremor reappearance predictor. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2014, p. 2605-8, Aug 2014. ISSN 1557-170X (Print), 1557-170X (Linking).

SICILIANO, B.; KHATIB, O. **Springer Handbook of Robotics**. Springer Science & Business Media, 2008. ISBN 354023957X.

SIDEROWF, A.; STERN, M. B. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 6, n. 4, p. 295-301, Jul 2006. ISSN 1528-4042 (Print), 1528-4042 (Linking).

SPIEKER, S. et al. Long-term measurement of tremor. **Mov Disord**, v. 13 Suppl 3, p. 81-4, 1998. ISSN 0885-3185 (Print), 0885-3185 (Linking).

SPYERS-ASHBY, J. M.; STOKES, M. J. Reliability of tremor measurements using a multidimensional electromagnetic sensor system. **Clin Rehabil**, v. 14, n. 4, p. 425-32, Aug 2000. ISSN 0269-2155 (Print), 0269-2155 (Linking).

ST GEORGE, R. J. et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. **Neurology**, v. 75, n. 14, p. 1292-9, Oct 5 2010. ISSN 1526-632X (Electronic), 0028-3878 (Linking).

STACY, M. Medical treatment of Parkinson disease. **Neurol Clin**, v. 27, n. 3, p. 605-31, v, Aug 2009. ISSN 1557-9875 (Electronic), 0733-8619 (Linking).

STEBBINS, G. T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Mov Disord**, v. 28, n. 5, p. 668-70, May 2013. ISSN 1531-8257 (Electronic), 0885-3185 (Linking).

TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson: um guia prático para pacientes e familiares**. Lemos, 2002. ISBN 9788574500423. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=e2FHAAAACAAJ>.

TESKEY, W. J. E.; ELHABIBY, M.; EL-SHEIMY, N. Inertial Sensing to Determine Movement Disorder Motion Present before and after Treatment. **Sensors**, v. 12, n. 3, p. 3512, 2012. ISSN 1424-8220.

THENGANATT, M. A.; JANKOVIC, J. Parkinson disease subtypes. **JAMA Neurol**, v. 71, n. 4, p. 499-504, Apr 2014. ISSN 2168-6157 (Electronic), 2168-6149 (Linking).

TIMMER, J.; LAUK, M.; DEUSCHL, G. Quantitative analysis of tremor time series. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 101, n. 5, p. 461-8, Oct 1996. ISSN 0013-4694 (Print), 0013-4694 (Linking).

TONG, K. Y.; MAK, A. F.; IP, W. Y. Command control for functional electrical stimulation hand grasp systems using miniature accelerometers and gyroscopes. **Med Biol Eng Comput**, v. 41, n. 6, p. 710-7, Nov 2003. ISSN 0140-0118 (Print), 0140-0118 (Linking).

TSIPOURAS, M. G. et al. An automated methodology for levodopa-induced dyskinesia: assessment based on gyroscope and accelerometer signals. **Artif Intell Med**, v. 55, n. 2, p. 127-35, Jun 2012. ISSN 1873-2860 (Electronic), 0933-3657 (Linking).

UHRIKOVA, Z. et al. Validation of a new tool for automatic assessment of tremor frequency from video recordings. **J Neurosci Methods**, v. 198, n. 1, p. 110-3, May 15 2011. ISSN 1872-678X (Electronic), 0165-0270 (Linking).

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. **Movement Disorders**, v. 18, n. 7, p. 738-750, 2003. ISSN 1531-8257.

VAN ROODEN, S. M. et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. **Mov Disord**, v. 25, n. 8, p. 969-78, Jun 15 2010. ISSN 1531-8257 (Electronic), 0885-3185 (Linking).

VAN SOMEREN, E. J. et al. A new actigraph for long-term registration of the duration and intensity of tremor and movement. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 45, n. 3, p. 386-95, Mar 1998. ISSN 0018-9294 (Print), 0018-9294 (Linking).

VELUVOLU, K. C.; ANG, W. T. Estimation of physiological tremor from accelerometers for real-time applications. **Sensors (Basel)**, v. 11, n. 3, p. 3020-36, 2011. ISSN 1424-8220 (Electronic), 1424-8220 (Linking).

WEAVER, F. M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 301, n. 1, p. 63-73, Jan 7 2009. ISSN 1538-3598 (Electronic), 0098-7484 (Linking).

WHISHAW, I. Q. et al. Impairment of pronation, supination, and body co-ordination in reach-to-grasp tasks in human Parkinson's disease (PD) reveals homology to deficits in animal models. **Behavioural Brain Research**, v. 133, n. 2, p. 165-176, 7/18/ 2002. ISSN 0166-4328.

WICHMANN, T. et al. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 6, p. 1032-41, May 2011. ISSN 1531-8257 (Electronic), 0885-3185 (Linking).

WILLIAMS, A. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. **Lancet Neurology**, v. 9, n. 6, p. 581-591, 2010. ISSN 1474-4422

WITT, K. et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 7, p. 605-614, 7// 2008. ISSN 1474-4422.

WU, B. et al. Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. **Neuroscience Bulletin**, v. 30, n. 1, p. 153-161, 2014/02/01 2014. ISSN 1673-7067.

XIE, C.-L. et al. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. **Scientific Reports**, v. 6, p. 25285.

YANAGISAWA, N. Natural history of Parkinson's disease: From dopamine to multiple system involvement. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 12, Supplement 2, p. S40-S46, 10// 2006. ISSN 1353-8020.

ZHANG, N. et al. Application of hilbert transform in vehicle dynamics analysis. 2016 IEEE International Conference on Vehicular Electronics and Safety (ICVES), 2016, 10-12 July 2016. p.1-6.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Anexo I: Comprovante de aprovação pelo Comitê de Ética fornecido pela UFU

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE UMA ÓRTESE ATIVA PARA ATENUAÇÃO DO TREMOR DE MEMBRO SUPERIOR EM INDIVÍDUOS COM A DOENÇA DE PARKINSON

**Pesquisador:** Adriano de Oliveira Andrade

**Área Temática:** Área 4. Equipamentos, insumos e dispositivos para saúde novos, ou não registrados no país.

**Versão:** 2

**CAAE:** 07075413.6.0000.5152

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 270.782

**Data da Relatoria:** 24/05/2013

##### Apresentação do Projeto:

Esta pesquisa é um ensaio clínico, controlado cruzado, randomizado, tendo como objetivo geral desenvolver e avaliar uma órtese ativa, inédita no Brasil, cuja função é atenuar o tremor humano no membro superior de indivíduos com a doença de Parkinson. A pesquisa será subdividida em três etapas, sendo elas: (i) projeto mecânico e elétrico da órtese; (ii) implementação da órtese; (iii) avaliação clínica da órtese. No total, 40 indivíduos com a doença de Parkinson participarão do estudo. Estes serão divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais, GI e GII, de mesmo tamanho. Inicialmente o grupo GI executará uma série de testes funcionais sem o uso da órtese, enquanto o grupo GII executará os mesmos testes com o uso da mesma. Posteriormente, haverá uma inversão e após um intervalo de tempo, o grupo GI executará os testes com o uso da órtese e o grupo GII sem o uso da mesma. Os dados analisados serão características no domínio do tempo e/ou da frequência estimadas a partir da atividade do tremor que será mensurada por meio de acelerômetros. Testes estatísticos serão aplicados às características obtidas para os grupos GI e GII com o intuito de verificar as seguintes hipóteses: (i) existe alguma diferença nas médias ou medianas dos grupos GI e GII; (ii) existe diferença entre as médias ou medianas do grupo GI, considerando o uso ou não da órtese; (iii) existe diferença entre as médias ou medianas do grupo GII, considerando o uso ou não da órtese. A obtenção de resultados que confirmem as hipóteses

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



da pesquisa indicará o sucesso do uso da órtese ativa como uma ferramenta capaz de atenuar o tremor em indivíduos diagnosticados com a doença de Parkinson. Para testar a aplicabilidade da órtese serão recrutados 40 indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária igual ou superior a 50 anos, com o diagnóstico da doença de Parkinson, fornecido por um neurologista. A definição do número de participantes na pesquisa é baseada na análise de estudos correlatos [38]. Neste estágio ainda não é possível estimar o número de participantes baseado no poder do teste estatístico, visto que os valores da média e desvio padrão das características que os pesquisadores utilizarão não estão disponibilizados na literatura. Contudo, ao final do estudo esperam poder estimar o poder do teste bem como reportá-lo para que outras pesquisas possam utilizar esta informação na definição do tamanho da amostra. Para isso, serão empregados o teste t pareado e o teste t de duas amostras independentes disponíveis no software estatístico BioEstat 5.0.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo geral deste estudo é desenvolver um dispositivo ortótico ativo capaz de atenuar o tremor humano no membro superior de indivíduos com a doença de Parkinson.

Os objetivos específicos do estudo são:

- (i) detectar e avaliar o tremor em membros superiores por meio da acelerometria;
- (ii) desenvolver e/ou aplicar técnicas de processamento de sinais que possibilitem a discriminação entre movimentos voluntários e tremor;
- (iii) avaliar e aplicar tecnologias de atuadores que possam ser incorporados como elementos de amortecimento de tremor na órtese;
- (iv) desenvolver uma órtese de baixo custo e simples, ou seja, discreta e que permita a movimentação livre do polegar e dos outros dedos da mão;
- (v) avaliar a funcionalidade do dispositivo ortótico.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o protocolo, o risco da participação dos indivíduos nesta pesquisa é mínimo, sendo que se existir, consistirá em apenas um leve desconforto ao usar a órtese durante as realizações das tarefas. E também segundo o protocolo, os benefícios serão vários. Durante a execução dos experimentos os voluntários poderão sentir uma redução do tremor na região do punho permitindo melhorias nas realizações de tarefas, e ainda na habilidade para alcançar, pegar e manipular objetos; aumento da autoestima; melhoraria do convívio social; além de contribuir para o avanço das pesquisas em doenças relacionadas ao tremor, no Brasil.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

-Financiamento Próprio.

-(i)Descrição da arquitetura da órtese: Os principais elementos que compõe o projeto da órtese ativa são: (1) sensor de movimento que será utilizado é formado por um conjunto de acelerômetros de 3 eixos com resolução suficiente para detectar as oscilações do tremor humano. (2)O detector de tremor será responsável por discriminar a atividade de movimento voluntário do tremor. Este módulo será implementado por meio de filtros ativos baseados em amplificadores operacionais. As frequências de corte dos filtros serão customizadas para pacientes portadores da doença de Parkinson. (3)O microcontrolador será o elemento que fará o processo de digitalização dos sinais analógicos e geração de códigos que controlarão o atuador. (4)O atuador será o elemento responsável por produzir forças contrárias ao tremor. Este será desenvolvido por meio de material ferromagnético cujas propriedades físicas podem ser controladas a partir de campo elétrico. (5)A órtese será posicionada no membro superior do paciente e alimentada por meio de baterias. (ii)Projeto mecânico da órtese:Será desenvolvido um projeto mecânico da órtese, por meio de um software (e.g., Blender ou 3D Max) que permite a visualização e simulação da mesma no membro do paciente. O projeto mecânico deve considerar as dimensões dos dispositivos eletrônicos, do atuador bem como da alimentação (bateria). (iii)Projeto eletrônico da órtese: Nesta etapa do estudo será realizada uma pesquisa visando a seleção dos componentes eletrônicos mais apropriados à implementação da órtese. Critérios como baixo consumo de corrente, facilidade de programação e custo serão considerados na escolha dos mesmos. Ainda, serão implementados diagramas elétricos e programas específicos de modo a gerar circuitos impressos armazenados na órtese. (iv)Seleção e controle do atuador: Serão realizados estudos para a definição de um atuador cujas propriedades mecânicas possam ser controladas por meio de campo elétrico, de modo a atender aos requisitos de atenuação do tremor em tempo real do projeto. O atuador será controlado por meio de um programa (firmware) customizado e embarcado em um microcontrolador.(v)Estudo piloto: Será realizado um estudo piloto com pacientes portadores de doença de Parkinson de modo a auxiliar na definição dos parâmetros do filtro mostrado na Figura 1. Caso haja uma grande variabilidade destes parâmetros em função do indivíduo, será proposta uma técnica de filtragem adaptativa a ser implementada no microcontrolador. (vi)Avaliação da funcionalidade da órtese: A órtese será utilizada por pacientes que apresentam a doença de Parkinson durante a execução de tarefas específicas, tais como: levar um copo d'água à boca, escrever, desenhar e realizar movimentos de alcance no plano sagital com

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 270.782

membro superior. Os seguintes exames serão realizados com o intuito de verificar o grau de atenuação do tremor bem como avaliar a interferência da órtese na execução de movimentos voluntários: eletromiografia de superfície; espirografia baseada em mesa digitalizadora e uso de canetas próprias para a detecção do tremor; a cinemática com o uso de sensores reflexivos e câmeras de infra-vermelho; o torque articular.

- Critério de Inclusão: Indivíduos voluntários de ambos os sexos com idade igual ou superior a 50 anos participarão do estudo. Os critérios de inclusão são: (i) apresentar diagnóstico neurológico de Doença de Parkinson; (ii) estar classificado entre os estágios I a III da Escala de Hoehn & Yahr; (iii) não apresentar evidências clínicas de demências ou declínio cognitivo. Isto significa que a capacidade de raciocínio, percepção e julgamento não se encontrarão prejudicadas, sem afetar a execução das tarefas de avaliação funcional.

-Critério de Exclusão: Serão excluídos aqueles indivíduos que: (i) apresentarem quadro de demência na avaliação pelo neurologista; (ii) estiverem classificados entre os estágios IV e V da Escala de Hoehn & Yahr da doença de Parkinson; (iii) não se adaptarem a órtese por qualquer razão durante o experimento; (iv) apresentarem alguma lesão musculoesquelética do membro superior diagnosticada pelo médico; (v) apresentarem dificuldades para a compreensão do questionário de qualidade de vida e não concordarem em responder o mesmo.

- Os participantes da pesquisa serão recrutados no ambulatório de neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, sob a coordenação da neurologista Profa. Sheila Fenelon. Indivíduos com a doença de Parkinson, identificados nos prontuários existentes, serão selecionados. Os pesquisadores entrarão em contato com o paciente durante consulta de rotina para convidá-lo a participar da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou os termos conforme a resolução 196/96.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Atendeu as pendências apontadas no parecer 239.156.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 270.782

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Como o protocolo foi classificado pelo pesquisador como área especial 4, necessita de apreciação pela CONEP.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: dezembro de 2014.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2015.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

¿ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

¿ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144  
UF: MG Município: UBERLÂNDIA  
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 270.782

aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¿ ANVISA ¿ junto com seu posicionamento.

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

UBERLÂNDIA, 13 de Maio de 2013

---

**Assinador por:**  
**Sandra Terezinha de Farias Furtado**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
**Bairro:** Santa Mônica **CEP:** 38.408-144  
**UF:** MG **Município:** UBERLÂNDIA  
**Telefone:** (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

## 9.2 Anexo II: Comprovante de aprovação pelo Comitê de Ética fornecido pela UCLA

20/01/2015

<https://webirb.research.ucla.edu/WebIRB/Doc/0/5DFT1B4CM664B5EP34031PJVF0/fromString.html>



University of California Los Angeles  
11000 Kinross Avenue, Suite 211  
Los Angeles, CA 90095-1694

<http://ohrpp.research.ucla.edu>  
GC-IRB: (310) 825-7122  
M-IRB: (310) 825-5344

### APPROVAL NOTICE New Study

DATE:	1/15/2015
TO:	NADER POURATIAN NEUROSURGERY
FROM:	JAMES MC GOUGH, MD  Chair, MIRB3
RE:	IRB#14-001491 Instrumented Glove to Measure Tremor in Clinic

The UCLA Institutional Review Board (UCLA IRB) has approved the above-referenced study. UCLA's Federalwide Assurance (FWA) with Department of Health and Human Services is FWA00004642.

#### Submission and Review Information

Type of Review	Full Board Review
Approval Date	1/15/2015
Expiration Date of the Study	10/22/2015

#### Specific Conditions for Approval

- **Research Participants Bill of Rights** - By California law, a copy of the Research Participants Bill of Rights in a language in which the participant is fluent must be given to all research participants in this study as there is a real or foreseeable risk of biomedical harm. Numerous translations are available for download on the HRPP website at <http://www.ohrpp.research.ucla.edu/pages/bill-of-rights>.
- **Translations Needed** - Please submit translated copies of your consent documents as an amendment(s) before recruiting or consenting any subjects for whom these translations are required. [If medical study being conducted in

<https://webirb.research.ucla.edu/WebIRB/Doc/0/5DFT1B4CM664B5EP34031PJVF0/fromString.html>

1/2



CA–Be sure and provide subjects with the appropriately translated Research Participant's Bill of Rights. Numerous translations are available for download on the HRPP website at <http://www.ohrpp.research.ucla.edu/pages/bill-of-rights.>

### Regulatory Determinations

– **Medical Device - Nonsignificant Risk** - The UCLA IRB determined that the medical device being used in this study is a non-significant risk device and the abbreviated IDE requirements must be followed [21CFR 812.2(b)].

Documents Reviewed included, but were not limited to:

Document Name	Document Version #
<a href="#">14-001491_Recruitment Script for medical glove clinical trial-1.pdf.pdf</a>	0.01
<a href="#">14-001491_informed glove consent form-1.pdf.pdf</a>	0.01

**Important Note:** Approval by the Institutional Review Board does not, in and of itself, constitute approval for the implementation of this research. Other UCLA clearances and approvals or other external agency or collaborating institutional approvals may be required before study activities are initiated. Research undertaken in conjunction with outside entities, such as drug or device companies, are typically contractual in nature and require an agreement between the University and the entity.

### General Conditions of Approval

As indicated in the PI Assurances as part of the IRB requirements for approval, the PI has ultimate responsibility for the conduct of the study, the ethical performance of the project, the protection of the rights and welfare of human subjects, and strict adherence to any stipulations imposed by the IRB.

The PI and study team will comply with all UCLA policies and procedures, as well as with all applicable Federal, State, and local laws regarding the protection of human subjects in research, including, but not limited to, the following:

- Ensuring that the personnel performing the project are qualified, appropriately trained, and will adhere to the provisions of the approved protocol,
- Implementing no changes in the approved protocol or consent process or documents without prior IRB approval (except in an emergency, if necessary to safeguard the well-being of human subjects and then notifying the IRB as soon as possible afterwards),
- Obtaining the legally effective informed consent from human subjects of their legally responsible representative, and using only the currently approved consent process and stamped consent documents, as appropriate, with human subjects,
- Reporting serious or unexpected adverse events as well as protocol violations or other incidents related to the protocol to the IRB according to the OHRPP reporting requirements.
- Assuring that adequate resources to protect research participants (i.e., personnel, funding, time, equipment and space) are in place before implementing the research project, and that the research will stop if adequate resources become unavailable.
- Arranging for a co-investigator to assume direct responsibility of the study if the PI will be unavailable to direct this research personally, for example, when on sabbatical leave or vacation or other absences. Either this person is named as co-investigator in this application, or advising IRB via webIRB in advance of such arrangements.