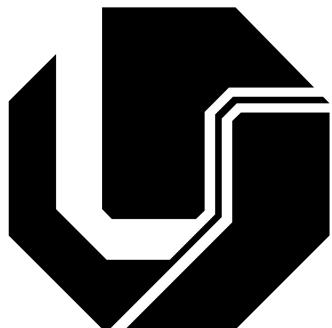


UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA



PUPILOMETRIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Bruna Moreira da Silva

Uberlândia, MG

2017

PUPILOMETRIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Bruna Moreira da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência, área de concentração: Processamento Digital de Sinais. Orientador: Prof. Dr. Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga

Uberlândia, MG

2017

PUPILOMETRIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Bruna Moreira da Silva

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências, no curso de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia. Área de concentração: Processamento Digital de Sinais. Orientador: Prof. Dr. Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga

Banca Examinadora:

Antônio C. P. Veiga, Dr. - Orientador (UFU)

Milena Bueno Pereira Carneiro, Dra. (UFU)

Cláriton Rodrigues Bernadelli, Dr. (UFTM)

*Dedico este trabalho à Deus, que habita
meu coração e ilumina meu caminho em
todos os momentos.*

*Aos meus Pais, César e Zilda pelo amor
incondicional e incentivo a cada sonho que
almejo.*

*Ao meu noivo Francisco, que acredita nos
meus planos com tanto amor.*

Agradecimentos

Primeiro agradeço à Deus por estar sempre presente no meu caminho guiando minhas decisões e intuições. Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia sob direção do Dr. Hélio Lopes que possibilitou acesso aos Ambulatórios para aplicar esse projeto. Ao médico psiquiatra e pesquisador Dr. Luiz Carlos de Oliveira Jr. pelo apoio fundamental, interesse e auxílio durante a fase de aquisição no Ambulatório. Aos médicos residentes do ambulatório de geriatria Dra. Karine Medeiros e Dr. Saadallah Azor Filho, muito obrigada pela grande receptividade e diversas explicações ao longo do caminho. À todos os pacientes que se voluntariaram para participar dessa pesquisa pela confiança. Ao meu orientador Prof. Dr. Paschoarelli por acreditar no meu potencial e me incentivar em todos os momentos dessa pesquisa com grande apoio. À querida Cinara, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, pela doçura que nos ajuda e se mostra sempre disponível. Aos meus colegas de Pós-Graduação Tiago Nunes e Rafael Augusto pelos inúmeros incentivos, auxílio e presença sempre que necessário. Às lideranças da Algar Telecom, André de Paula e Wendel de Melo, pelo imenso estímulo e confiança que depositaram em mim e no meu trabalho durante essa fase tão importante para o meu crescimento. À todos os meus amigos, colegas e alunos que contribuíram de alguma forma para que esse caminho fosse perseguido com muita dedicação e empenho.

Resumo

Da Silva, Bruna Moreira. & Veiga, Antônio Cláudio Paschoarelli. Pupilometria no diagnóstico da Doença de Alzheimer. Uberlândia, 2017. 100p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia.

A Doença de Alzheimer (DA), em seu exercício clínico, por ainda não possuir marcadores de diagnóstico precisos, está condicionada à avaliação médica para determinar a hipótese principal geradora da doença. Este trabalho tem por finalidade investigar o comportamento e os parâmetros de resposta da pupila em um grupo de pacientes com a Doença de Alzheimer e correlacionar com outro grupo sem o quadro clínico da doença. O método de investigação proposto é a pupilometria dinâmica embarcada num protótipo portátil, que consiste numa análise não invasiva para aferir de forma dinâmica o tamanho e outros parâmetros da pupila durante um ciclo pupilar utilizando um estímulo luminoso PLR. A análise de biomarcadores é promissora nesse cenário, uma vez que o diagnóstico da doença ocorre muito frequentemente quando o quadro já indica um comprometimento cognitivo do paciente, estágio esse considerado não mais inicial. A grande vantagem desse trabalho, com relação aos demais desse mesmo âmbito, é que a análise via software da pupilometria foi desenvolvida e embarcada numa linguagem computacional de código aberto em um dispositivo (minicomputador) portátil de baixíssimo custo.

Palavras-chave: **pupilometria, Pupila, SNA, Doença de Alzheimer, DA, PLR, Raspberry Pi, sistema Embarcado.**

Abstract

Da Silva, Bruna Moreira. & Veiga, Antônio Cláudio Paschoarelli. Pupilometry in the diagnosis of Alzheimer Disease. Uberlândia, 2017. 100p. Masters Dissertation – Faculty of Electrical Engineering, Federal University of Uberlândia.

Alzheimer's Disease (AD), in its clinical exercise, because it does not yet possess accurate diagnostic markers, is conditioned to the medical evaluation to determine a main generator of the hebratic disease. This study aims to investigate the behavior and response parameter of the pupil in a group of patients with Alzheimer's disease and to correlate with another group without the clinical picture of the disease. The proposed method of research is the Dynamic Pupilometry embedded in a portable prototype, which consists of a non-invasive analysis to dynamically measure the size and other parameters of the pupil during a pupillary cycle using a PLR luminous stimulus. A biomarkers analysis is promising in this scenario, since the diagnosis of the disease, much less important, when it comes to a condition that already knows a patient's cognitive impairment, a stage that is considered no more initial. A pupilometry software analysis program was developed and embedded in the open source computing language in a very low cost portable device (minicomputer).

Keywords: Pupilometry, Pupil, ANS, Alzheimer Disease, AD, PLR, Raspberry Pi, Embedded system.

Sumário

SUMÁRIO	08
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS.....	12
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	13
1.1 INTRODUÇÃO.....	13
1.2 OBJETIVOS DESTE TRABALHO.....	13
1.3 ESTADO DA ARTE.....	14
1.4 DOENÇA DE ALZHEIMER: CARACTERÍSTICAS E DIAGNÓSTICO.....	17
1.5 ESTRUTURA DESTE TRABALHO	22
1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS DESTE CAPÍTULO	23
CAPÍTULO 2 - PUPILOMETRIA.....	24
2.1 INTRODUÇÃO.....	24
2.2 PUPILA E AS CARACTERÍSTICAS DO OLHO HUMANO	24
2.3 PUPILOMETRIA.....	27
2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS DESTE CAPÍTULO	35
CAPÍTULO 3 - ESTRUTURA DO PROTÓTIPO: HARDWARE E SOFTWARE	36
3.1 INTRODUÇÃO.....	36
3.2 CONSTRUÇÃO DO HARDWARE	36
3.3 DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE	41
3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS DESTE CAPÍTULO	44
CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA DE AQUISIÇÃO E ANÁLISE PUPILOMÉTRICA	46
4.1 INTRODUÇÃO.....	46
4.2 CENÁRIO E AMOSTRAGEM.....	46
4.3 MODELO DO CICLO PUPILAR	49
4.4 AQUISIÇÃO EM VÍDEO E EXTRAÇÃO DOS PARÂMETROS PUPILARES	51
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
4.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS DESTE CAPÍTULO	53
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS	55
5.1 INTRODUÇÃO.....	55
5.2 RESULTADOS EM PACIENTES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	56

5.3 RESULTADOS EM PACIENTES SEM A DOENÇA ALZHEIMER	61
5.4 CORRELAÇÃO E ANÁLISE	65
5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS DESTE CAPÍTULO	68
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES, CONTRIBUIÇÕES E TRABALHOS FUTUROS	70
6.1 INTRODUÇÃO.....	70
6.2 CONTRIBUIÇÕES DESTE TRABALHO	71
6.3 PUBLICAÇÃO ORIGINADA DESTE TRABALHO	72
6.4 TRABALHOS FUTUROS.....	72
 REFERÉNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
APÊNDICE A.....	83
APÊNDICE B.....	90
APÊNDICE C.....	95

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 - EXEMPLO DO REFLEXO PUPILAR À LUZ (PLR) NA PUPILOMETRIA DINÂMICA.	15
FIGURA 1.2 - PROGRESSÃO NO CÓRTEX CEREBRAL DAS PLACAS DE AMILOIDE DE EMARANHADOS NEUROFIBRILARES DE ACORDO COM O AVANÇO DA DA.	18
FIGURA 1.3 - RETRAÇÃO TECIDUAL NO CÉREBRO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER COMPARADO À UM INDIVÍDUO SAUDÁVEL.....	19
FIGURA 1.4 - DECLÍNIO NO SCORE DO MINI EXAME DE ESTADO MENTAL AO LONGO DO TEMPO EM PACIENTES COM A DA.....	21
FIGURA 2.1 - ANATOMIA DO OLHO HUMANO.....	25
FIGURA 2.2 - VISÃO DORSAL DAS VIAS NEURAIS DA VISÃO.	25
FIGURA 2.3 - VARIAÇÕES DO DIÂMETRO PUPILAR DE ACORDO COM O NÍVEL DE ILUMINAÇÃO EXTERNA.	26
FIGURA 2.4 - PARÂMETROS EXTRAÍDOS DE UMA PESQUISA UTILIZANDO A PUPILOMETRIA DINÂMICA DURANTE UM CICLO PUPILAR.	29
FIGURA 2.5 - MODELO SISTEMÁTICO DO REFLEXO PUPILAR À LUZ, PLR.....	30
FIGURA 2.6 - (A) PUPILÔMETRO COLVARD: UTILIZADO COMO APOIO À CIRURGIAS DA CÓRNEA E CATARATA PARA MEDIR O TAMANHO DA PUPILA E DA CÓRNEA . (B) PUPILÔMETRO PROCYON P 3000 É LIGADO A UM COMPUTADOR E TEM SOFTWARE PRÓPRIO.	31
FIGURA 2.7 - PUPILÔMETRO PLR-2000 FEITO DE MATERIAL DE BORRACHA NECESSITA DA MÃO DO OPERADOR PARA COBRIR O OUTRO OLHO.....	32
FIGURA 2.8 - PUPILÔMETRO LIGADO AO COMPUTADOR QUE MEDE O DIÂMETRO PUPILAR CRIADO POR MIRTAHERI.....	33
FIGURA 2.9 - TELA DO SOFTWARE DE PUPILOMETRIA COM REGULAGEM LUMINOSA VIA PWM DESENVOLVIDO POR BERNADELLI.	33
FIGURA 2.10 - DISPOSITIVO DE PUPILOMETRIA DINÂMICA CONSTRUÍDO POR MONTEIRO PARA DETECÇÃO DE ALCOOLEMIA.	34
FIGURA 3.1 - PROTÓTIPO UTILIZADO COM OS DOIS VISORES E BATERIA EXTERNA COMO FONTE DE ALIMENTAÇÃO 5V.....	37
FIGURA 3.2 - RASPBERRY PI 2.	38
FIGURA 3.3 - RASPBERRY PI CÂMERA.	38

FIGURA 3.4 - (A) VISOR ESQUERDO DE PVC COM ISOLAMENTO DE BORRACHA E LED VERDE AO FUNDO. (B) VISOR DIREITO COM A CÂMERA PI NoIR AO FUNDO E A LENTE BICONVEXA POSICIONADA.....	39
FIGURA 3.5 - PROTÓTIPO CONECTADO AO NOTEBOOK E BATERIA PORTÁTIL.....	40
FIGURA 3.6 - DIAGRAMA DE BLOCOS DO PRIMEIRO SOFTWARE DE CAPTURA DO CICLO PUPILAR.....	42
FIGURA 3.7 - DETECÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA PUPILAR ATRAVÉS DA TRANSFORMADA DE HOUGH.	43
FIGURA 3.8 - DIAGRAMA DE BLOCOS DO SEGUNDO SOFTWARE DE ANÁLISE PUPILOMÉTRICA.....	44
FIGURA 4.1 - EXEMPLO DE ACOMODAÇÃO DOS VISORES DO PROTÓTIPO NA REGIÃO DOS OLHOS.....	48
FIGURA 4.2 - CURVA DA INTENSIDADE LUMINOSA RELATIVA DO LED PELO COMPRIMENTO DE ONDA (NM).....	50
FIGURA 5.1 - DETALHES DA AMOSTRA DO GRUPO 1: PACIENTES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER.	56
FIGURA 5.2 - PACIENTE COM A DOENÇA DE ALZHEIMER. IMAGEM À ESQUERDA OLHO COM PUPILA CONTRAÍDA (MIOSE); IMAGEM À DIREITA OLHO COM PUPILA DILATADA (MIDRÍASE).....	58
FIGURA 5.3 - CURVA DO RAIO PUPILAR EM FUNÇÃO DO TEMPO DO PACIENTE CDA_12 DO GRUPO 1.....	58
FIGURA 5.4 - AMOSTRA DO GRUPO 2: PACIENTES SEM DOENÇA DE ALZHEIMER.	61
FIGURA 5.5 - CURVA DO RAIO DA PUPILA EM FUNÇÃO DO TEMPO DO PACIENTE SDA_3 DO GRUPO 2.	62
FIGURA 5.6 - TAMANHO PUPILAR. IMAGEM À ESQUERDA OLHO COM PUPILA CONTRAÍDA (MIOSE); IMAGEM À DIREITA OLHO COM PUPILA DILATADA (MIDRÍASE).....	63
FIGURA 5.7 - CORRELAÇÃO DO VALOR MÉDIO DO PARÂMETRO AC_MÁX ENTRE O GRUPO 1 E 2.....	66
FIGURA 5.8 - CORRELAÇÃO DO VALOR MÉDIO DO PARÂMETRO LATÊNCIA ENTRE O GRUPO 1 E 2.....	67

Lista de Tabelas

TABELA 3.1 - CARACTERÍSTICAS ÓPTICAS E ELÉTRICAS DO LED CREE NA COR VERDE À TEMPERATURA DE 25 °C	40
TABELA 3.2 - ETAPAS DO ESTÍMULO LUMINOSO	42
TABELA 5.1 - DADOS AMOSTRAIS DOS GRUPOS	55
TABELA 5.2 - RESULTADO DOS PARÂMETROS DE RAIO E AMPLITUDE NOS PACIENTES DO GRUPO 1.....	57
TABELA 5.3 - RESULTADOS DOS PARÂMETROS DE LATÊNCIA E TEMPO PARA ACOMODAÇÃO DO GRUPO 1.	59
TABELA 5.4 - RESULTADOS DOS PARÂMETROS PARA CONSTRIÇÃO MÁXIMA DO GRUPO 1: ACELERAÇÃO, VELOCIDADE E TEMPO.	60
TABELA 5.5 - RESULTADOS DOS PARÂMETROS DE RAIO E AMPLITUDE PARA O GRUPO 2.	62
TABELA 5.6 - RESULTADOS DE LATÊNCIA E DE ACOMODAÇÃO PUPILAR EM PACIENTES DO GRUPO 2.....	64
TABELA 5.7 - RESULTADOS DOS PARÂMETROS PARA CONSTRIÇÃO MÁXIMA DO GRUPO 2: ACELERAÇÃO, VELOCIDADE E TEMPO.	65
TABELA 5.8 - CORRELAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DOS PARÂMETROS ENTRE O GRUPO 1 E GRUPO 2.....	67

Capítulo 1

Introdução

1.1 Introdução

Nos estudos de Foutiou et al. (1, 2) uma alteração nas características da pupila foi relacionada à pacientes com a Doença de Alzheimer (DA), indicando um possível comprometimento do sistema nervoso autônomo devido ao prejuízo da função cognitiva causado pela doença. A pupila é um orifício pelo qual a luz alcança o interior do olho e tem o seu tamanho alterado devido ao movimento muscular de contração e relaxamento. A alteração de diâmetro da pupila é um processo natural do indivíduo e pode representar um equilíbrio de fluxos do sistema nervoso autônomo (SNA) (3), porém, uma variação anormal na acomodação pupilar pode sugerir problema nesse sistema. (4)

A proposta dessa pesquisa é investigar o comportamento e características da pupila em pacientes com a Doença de Alzheimer utilizando como método de investigação a pupilometria, que fundamenta-se no estudo de mudanças no diâmetro da pupila, como função do processamento cognitivo. Esse método emprega o uso de um estímulo luminoso unilateral próximo à região ocular para provocar uma reação fisiológica conhecida como Reflexo Pupilar à Luz (PLR). Simultaneamente ao estímulo em um dos olhos, o outro olho é filmado no escuro utilizando uma câmera infravermelho. Por meio do vídeo resultante, os dados da pupila são extraídos para análise.

A análise via software da pupilometria utilizada neste trabalho teve seu desenvolvimento iniciado e embarcado por (5), mas sofreu melhorias e adaptações na linguagem computacional de código aberto para permitir a aplicação eficaz no âmbito desta pesquisa.

1.2 Objetivos deste trabalho

Este trabalho tem por objetivo principal aplicar a pupilometria para investigar o comportamento e os parâmetros de resposta da pupila entre um grupo de pacientes com a

Doença de Alzheimer e outro grupo de pacientes sem o quadro da doença. Essa aplicação tem a finalidade de explorar quais parâmetros da pupila podem se mostrar alterados em indivíduos portadores da doença e dessa forma apontar a possibilidade de novos biomarcadores de diagnóstico para a Doença de Alzheimer.

A pupilometria dinâmica apresentada nesta pesquisa consiste num método de análise rápido, não invasivo, que afere o tamanho da pupila e vários outros parâmetros a partir de um vídeo do olho do paciente, no qual é detectado a região pupilar e aferido as medidas de forma dinâmica, salvando os resultados para cada um dos quadros em que o vídeo final é dividido. O dispositivo utilizado é portátil com o software embarcado e foi desenvolvido inicialmente por (5) e aprimorado para os fins e necessidades dessa pesquisa.

Os grupos de pacientes que compõem a amostra foram selecionados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no ambulatório de psiquiatria, com o apoio do médico e pesquisador colaborador Dr. Luiz Cláudio de Oliveira Jr.

1.3 Estado da arte

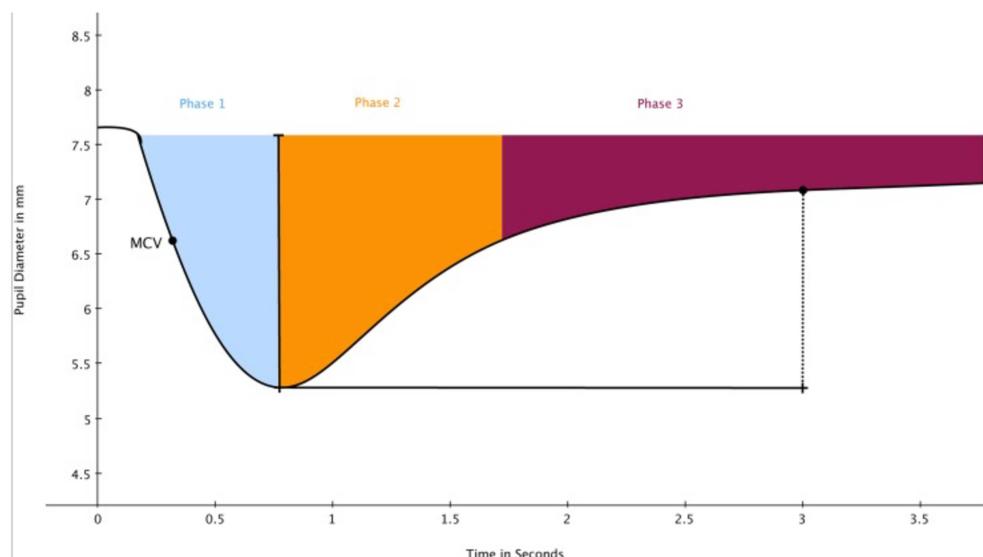
A pupila está localizada na região interna da íris e tem como principal atividade controlar, através do movimento de constrição e dilatação, a quantidade de luz que incide no olho. (6) Além disso, os movimentos pupilares não se limitam apenas como resposta à intensidade luminosa externa, eles também ocorrem devido às emoções que ativam o sistema nervoso Simpático, como a alegria e o medo. Num cenário diurno, conhecido como fotópico, há o reflexo motor da pupila que provoca a contração para limitar a quantidade de luz externa que entra por ela. (7) O mesmo efeito ocorre, porém, como reflexo de acomodação, quando se foca num objeto que está à uma distância próxima aos olhos. Em contrapartida, em condições de baixa luminosidade a pupila realiza o movimento de dilatação, permitindo dessa maneira que uma maior quantidade de luz a penetre para favorecer a acuidade visual.

A pupilometria, por sua vez, é a análise das mudanças no diâmetro pupilar em função do processamento cognitivo. (8) Também é considerada uma técnica importante que permite mensurar o tamanho da pupila e os reflexos pupilares. Uma das primeiras aplicações clínicas da pupilometria utilizando pupilômetro portátil se deu para avaliar a função do tronco encefálico e para analisar a dor em pacientes submetidos à anestesia geral. (9) Um importante

reflexo pupilar utilizado como técnica na pupilometria é o PLR, sigla em inglês para reflexo pupilar à luz, no qual ocorre uma alteração no tamanho da pupila em resposta à um estímulo luminoso externo ao olho. Durante o PLR, outros parâmetros além do diâmetro pupilar podem ser percebidos e aferidos, como a velocidade da pupila, aceleração, tempo para iniciar a contração pupilar após ativar a incidência luminosa (latência), entre outros.

A pupila se contrai com a presença de luminosidade e volta a se dilatar de forma automática para o seu tamanho inicial. No início desse ciclo, dependendo do nível de luminosidade, a contração pupilar tende a ser mais rápida atingindo uma velocidade para a máxima contração até alcançar um diâmetro bem inferior ao tamanho inicial. A Figura 1.1 adaptada de (10) ilustra com um exemplo as três fases do ciclo pupilar no PLR: a Fase 1 inicia no momento em que o estímulo de luz é acionado, instante 0 do eixo x, a pupila inicia sua constrição até atingir o seu menor valor de diâmetro. Na Fase 2 ocorre o movimento natural de dilatação pupilar, no qual ela tende de forma mais acelerada a voltar ao seu tamanho inicial e por fim, na Fase 3, a pupila continua esse movimento, porém, de forma mais lenta. O eixo x contempla o tempo, medido em segundos, ao passo que o eixo y representa o diâmetro da pupila em mm.

Figura 1.1 - Exemplo do reflexo pupilar à luz (PLR) na pupilometria Dinâmica.



Fonte: WANG, Y. et al. 2016. p. 04

Em geral, o controle automático das funções desempenhadas pelos órgãos do corpo humano, como a constrição e dilatação pupilar, é feito pelo sistema nervoso autônomo (SNA), que faz parte do sistema nervoso Periférico. O SNA se divide em simpático e parassimpático, que se diferem pela estruturação e função que desempenham. (11) O sistema nervoso parassimpático desempenha um importante e predominante papel durante o movimento de constrição pupilar, período esse em que é possível mensurar parâmetros como latência, velocidade e aceleração de constrição da pupila. No entanto, o início do movimento de dilatação pupilar sofre influência de ambos os sistemas, simpático e parassimpático. (10)

A pupilometria já foi empregada em trabalhos anteriores na investigação de condições como alcoolismo e esquizofrenia (12), transtorno de ansiedade (13) uso de drogas (14, 15), Diabetes Mellitus (16), síndrome de Down (17), depressão (18), Doença de Parkinson (19, 20) e Doença de Alzheimer (20, 21, 22). No âmbito da Doença de Alzheimer, alguns trabalhos também pautaram a pupila, o cristalino, a retina ou o nervo óptico, como possíveis biomarcadores para a doença. A análise de biomarcadores é promissora nesse cenário, uma vez que o diagnóstico da doença ocorre muito frequentemente quando o quadro já indica um comprometimento cognitivo do paciente, estágio esse considerado não mais inicial.

O estímulo pupilar feito com luz utilizando um disparo rápido de flash (21) para provocar a constrição, como também um flash controlado com intensidade crescente (23) ou simplesmente alterando bruscamente a iluminação do ambiente (24) tem se mostrado uma técnica promissora para a pupilometria por analisar de forma direta a integridade colinérgica no sistema nervoso. Outra forma de utilizar o estímulo luminoso foi proposta por (25), no qual sucessivos disparos de flash incidem no olho dos pacientes e resultam na hipótese de redução no parâmetro de amplitude e consequentemente no diâmetro pupilar, em pacientes com a DA.

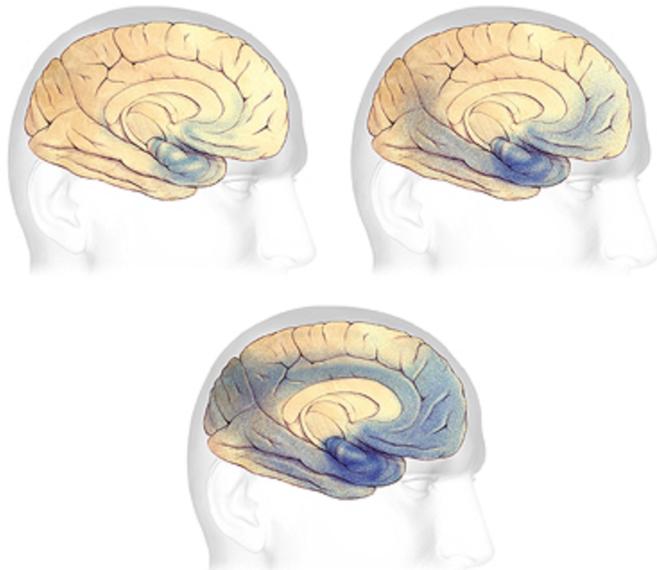
O teste clínico da dilatação pupilar para analisar a disfunção colinérgica, utilizando fármacos como pilocarpina ou tropicamida em formato de colírio para estimular o movimento da pupila, foi proposto por (26, 27) e resultaram em maior constrição e dilatação pupilar em pacientes com a DA. A utilização de fármacos como estimuladores implica numa técnica que demanda profissionais de saúde para avaliar a condição oftalmológica dos pacientes e portanto, por ser invasiva limita seu estudo e aplicação.

1.4 Doença de Alzheimer: características e diagnóstico

A causa mais frequente de déficit de memória em idosos é devido a demência, incluindo a Doença de Alzheimer (DA). (28) A capacidade cognitiva dos pacientes é progressivamente prejudicada, lesando a habilidade de aprender, comunicar, memorizar, realizar atividades diárias e ser capaz de fazer julgamentos. (29) A demência acarreta em torno de 5% da população mundial com idade superior a 65 anos, sendo que em 2010 um valor estimado de 35 milhões de pessoas já possuía demência e a previsão é que atinja o número de 81,1 milhões no ano de 2040. (30, 31, 32) Cerca de 50 a 70% dos casos de demência são devido à Doença de Alzheimer, se caracterizando pela forma mais comum de incidência, logo depois vem a demência vascular seguida da demência mista com 15 a 20% dos casos. (33, 34). A terceira patologia mais onerosa em 1998 nos Estados Unidos era a DA, com relação aos custos para a sociedade (35), levantando um enorme impacto financeiro na economia até 36 bilhões a cada ano. (36) No Reino Unido, estudos mais recentes sobre os custos relativos às demências chegam à 17 bilhões de euros por ano, com estimativa de alcançar em 2038 cerca de 50 bilhões de euros e 1,4 milhões de novos pacientes a cada ano. (37)

Patologicamente, em termos de alterações estruturais e funcionais, a DA é reconhecida pela presença de placas de amiloide extracelular contendo peptídeo amiloide no cérebro e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo proteína tau hiperfosforilada, isto é, nos emaranhados os filamentos ficam torcidos e desorganizados e por fim se rompem. Numa célula nervosa saudável, não há formação de emaranhados e os filamentos são organizados e paralelamente ordenados com o suporte da proteína tau para realizar as sinapses, ou seja, o componente principal dos emaranhados neurofibrilares é a proteína tau na forma altamente fosforilada. A Figura 1.2, retirada de (38), representa as regiões cerebrais com o acúmulo progressivo das placas de amiloide e emaranhados, na cor azul, no estágio inicial da Doença de Alzheimer (imagem superior à esquerda), estágio leve à moderado (imagem superior à direita) e estágio avançado (imagem inferior).

Figura 1.2 - Progressão no córtex cerebral das placas de amiloide de emaranhados neurofibrilares de acordo com o avanço da DA.

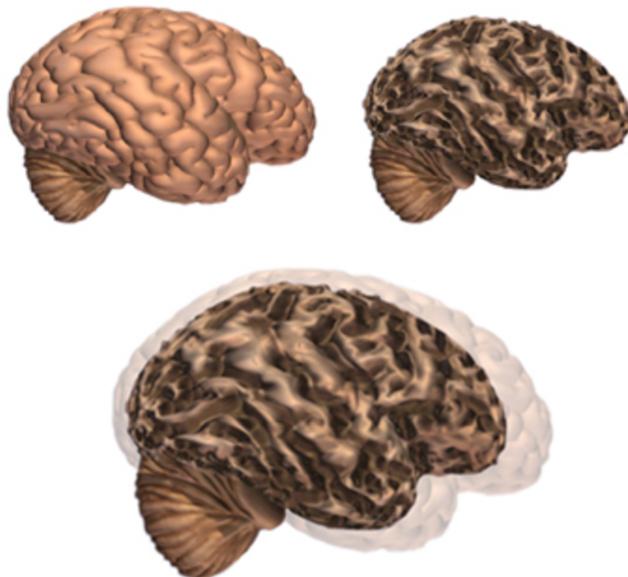


Fonte: Alzheimer's Association. 2017. p. 13

Com a progressão da doença, a presença das placas e dos emaranhados contendo a proteína tau aumentam e se dispersam no córtex cerebral comprometendo regiões relevantes à memória, aprendizagem e comunicação, como o hipocampo e áreas próximas ao lóbulo temporal. O acúmulo de placas de amiloide é identificado sobretudo antes do comprometimento cognitivo causado pela doença, ao passo que a perda sináptica e de neurônios, bem como o aumento dos emaranhados neurofibrilares, acontecem simultaneamente ao comprometimento. (39, 40)

No que se refere a funções anormais do organismo, a doença é caracterizada por uma disfunção sináptica e clinicamente por uma progressiva perda de memória. Partindo dessa constatação, há uma redução de sinapses e células nervosas no cérebro de um paciente com a DA, levando à retração tecidual significante comparado à um indivíduo saudável, como pode ser visualizado na Figura 1.3, retirada de (41). A imagem superior à esquerda representa um cérebro saudável e à direita um com a DA. A imagem inferior é uma sobreposição para comparar a redução de tamanho no cérebro com a doença.

Figura 1.3 - Retração tecidual no cérebro com a Doença de Alzheimer comparado à um indivíduo saudável.



Fonte: Alzheimer's Association. Viagem ao Cérebro. 2017. p 08

Portanto, no que tange ao diagnóstico definitivo da Doença de Alzheimer, é pertinente ressaltar que sua confirmação somente ocorre com a realização de exame histopatológico pós-morte, identificando a presença de placas de amiloide e emaranhados neurofibrilares (NFTs) no cérebro do paciente. (42) Vários exames são recomendados para excluir outras causas de demência e também para correlacionar e permitir o diagnóstico provável da DA. Alguns anos antes do início sintomático da doença é que se instaura as perdas de células nervosas e podem ser percebidas por meio de marcadores amiloides e de dano neuronal. Por possuírem estreita relação com a DA, esses marcadores aumentam a probabilidade assertiva de diagnóstico, entretanto, a falta de padronização e disponibilidade atual dos laboratórios os fazem limitar-se ao campo das pesquisas. (43)

Apesar de não ser exclusivo da DA, a detecção do peptídeo β -amiloide pode ser realizada por tomografia por emissão de pósitrons (PET), que normalmente aparecem de forma precoce no paciente identificando assim uma possível redução desse peptídeo no líquor ou aumento de concentração em tecidos cerebrais alguns anos antes dos primeiros sintomas. Por meio de ressonância magnética é possível visualizar atrofia do hipocampo e elevações na proteína tau. (44, 45) Um estudo publicado pela Academia Brasileira de Neurologia (46) avaliou de forma sistêmica várias condutas baseadas em evidências e concluiu que o diagnóstico da DA ainda deve basear-se nos critérios do manual NINCDS-ADRDA, que

foram publicados em 1984 pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strok*, instituto criado pelo congresso americano em 1950 e internacionalmente reconhecido pela influência no campo da Neurologia, junto à *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, associação americana voluntária de saúde e pesquisa sobre a DA.

Ficou-se estabelecido pelos critérios que para determinar o diagnóstico clínico como DA Possível ou DA Provável, é necessário a comprovação através de avaliações e exames neuropsicológicos de perda cognitiva e suspeita de demência. (47, 48) São eles:

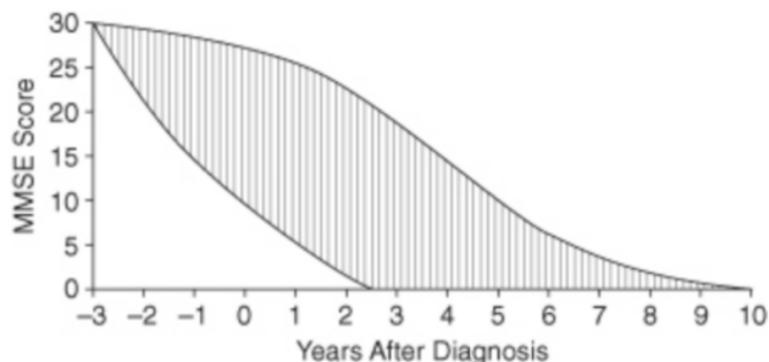
- **Doença de Alzheimer possível:** deve ser feita seguindo como base a síndrome demencial, justificada pela ausência de outras enfermidades neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas que poderiam ocasionar uma demência. Da mesma forma, pode ser realizada quando há presença de uma segunda enfermidade sistêmica ou cerebral capaz de causar demência, mas que não seja a causa primária da mesma.
- **Doença de Alzheimer provável:** é o diagnóstico mais preciso que pode ser feito enquanto o paciente está vivo. A demência pode ser confirmada como provável realizando avaliações clínicas e testes neuropsicológicos como o mini exame do estado mental, atestar prejuízo cognitivo em duas ou mais áreas, progressiva perda de memória junto com alguma outra função cognitiva, início percebido geralmente após os 65 anos e ausência de distúrbios sistêmicos ou cerebrais que possam justificar as progressivas perdas de cognição e memória. Confere uma probabilidade de 84% para o diagnóstico patológico. (49)
- **Doença de Alzheimer definida:** O paciente é dito com DA definida quando há confirmação histopatológica por meio de biópsia ou autópsia.

A abordagem padrão em vários estudos tem sido aplicar um exame de estado mental para avaliar a severidade da doença (50), conhecido como *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou Miniexame do Estado Mental (MEEM), que através de um questionário com escore máximo de 30 pontos classifica o desempenho cognitivo do paciente. (51).

A Figura 1.4, tirada de (52), apresenta o agravamento do desempenho cognitivo em pacientes com a doença de Alzheimer, através do score que se inicia em 0 (muito prejudicado, baixa escolaridade) e atinge o valor máximo de 30 (ótimo desempenho cognitivo, boa

escolaridade) representado pelo eixo y, ao longo dos anos que antecedem o diagnóstico e principalmente os anos seguintes a ele e estão retratados no eixo x.

Figura 1.4 - Declínio no score do Mini Exame de Estado Mental ao longo do tempo em pacientes com a DA.



Fonte: BUDSON, A. E.; KOWALL, N. W. 2011. p. 20

O sistema colinérgico, que está diretamente relacionado à memória e aprendizagem, também é afetado pela Doença de Alzheimer. Ele é composto pelo neurotransmissor Acetilcolina (ACh), seus receptores neuronais e enzimas que permitem a síntese e degradação da ACh. Novos tratamentos de síndromes psiquiátricas e neurológicas estão sendo desenvolvidos aprofundando-se o conhecimento no sistema colinérgico, especialmente nos mecanismos de ativação dos receptores colinérgicos que permitem a sinalização intracelular. (52, 53, 54)

Neste contexto, o ponto importante no cenário da DA, é que há uma redução significativa de 40 à 90% na atividade da colina acetiltransferase (ChAT), que é a enzima agente de catalisação do neurotransmissor Acetilcolina (ACh) na região do hipocampo e córtex cerebral. Em contrapartida, os níveis de butirilcolinesterase (BChE) são expressivamente aumentados em indivíduos portadores da doença. Essa enzima hidrolisa a acetilcolina de forma a degradar sua presença no cérebro. (55, 56, 57)

É importante ter presente os diversos estudos (58, 59, 60, 61) que correlacionam e investigam o desempenho e funcionamento do sistema nervoso autônomo em pacientes com a DA e são congruentes quanto a existência de disfunção autonômica, com acentuação do sistema simpático e depressão do parassimpático.

1.5 Estrutura deste trabalho

Essa dissertação está dividida em 6 capítulos, da seguinte maneira:

O Capítulo 1 introduz o tema alvo da pesquisa, explicita quais os objetivos pretendem ser alcançados com o trabalho, que envolve aplicar a técnica de pupilometria dinâmica em pacientes com a Doença de Alzheimer para investigar possíveis biomarcadores de diagnóstico para esse tipo de demência. Apresenta dados e informações clínicas e patológicas da doença e por fim orienta sobre a forma com que este trabalho escrito foi estruturado para facilitar a compreensão do todo.

O Capítulo 2 descreve em detalhes os métodos mais utilizados para realizar pupilometria dinâmica e apresenta as técnicas conhecidas e utilizadas em outros trabalhos promissores no assunto. Mostra os conceitos fisiológicos e anatômicos da pupila e suas principais características para promover o entendimento sobre o meio utilizado na aplicação da técnica de pupilometria.

O Capítulo 3 especifica a estrutura de hardware e software utilizada neste trabalho, de forma a detalhar como o software desempenha as funções de pupilometria e quais os componentes que formam o dispositivo para que tenha se tornado portátil e de baixo custo.

No Capítulo 4 é apresentado o método seguido para aplicar a pupilometria dinâmica nos pacientes com e sem a Doença de Alzheimer. Descreve em detalhes os parâmetros pupilares que foram extraídos pelo software no ciclo pupilar, o cenário aprovado pelo comitê de ética e a amostragem resultante. Enfim, encerra o capítulo descrevendo qual a análise estatística seguida para examinar os resultados.

O Capítulo 5 mostra em detalhes todos os resultados obtidos com a pesquisa, tanto para o grupo com a Doença de Alzheimer quanto para o grupo sem a doença. Os dados são apresentados de forma estruturada em tabelas e gráficos junto com a correlação e análise estatística entre os dois grupos.

O Capítulo 6 encerra a divisão deste trabalho proporcionando as conclusões e discussões sobre os resultados encontrados bem como as dificuldades, apresenta as contribuições e indica as possibilidades futuras acerca do tema.

1.6 Considerações finais deste capítulo

Este capítulo apresentou uma introdução sobre o tema escolhido para este trabalho bem como os objetivos almejados com a realização do mesmo no cenário escolhido. Foi mostrado um panorama patológico e clínico da doença de Alzheimer e seus impactos nos sistemas nervosos.

O estado da arte do uso da pupilometria em diferentes pesquisas mundiais nos últimos anos que tiveram destaque pelos resultados promissores também foi discutido. Por fim, exibiu a maneira como a dissertação foi estruturada e dividida para facilitar a compreensão do trabalho como um todo.

Capítulo 2

Pupilometria

2.1 Introdução

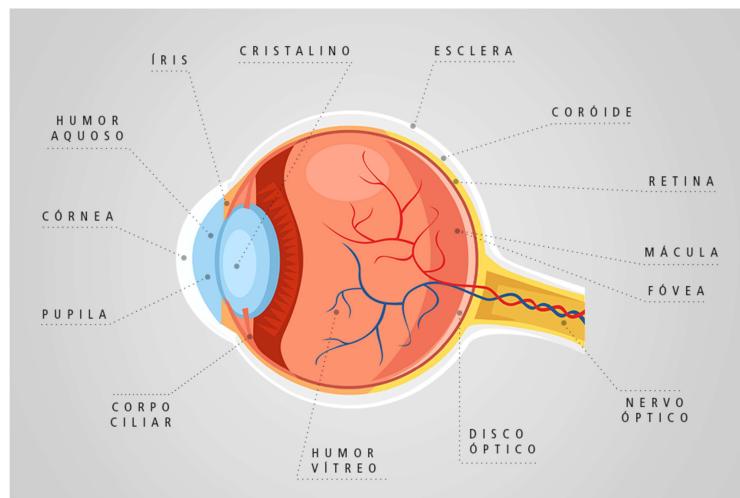
Neste capítulo será apresentado os estudos e conceitos da pupila e as características do olho humano na seção 2.2, a definição, técnicas e pesquisas que realizaram a pupilometria na seção 2.3, e por fim na seção 2.4 será abordado as características mais relevantes à esta pesquisa da Doença de Alzheimer e seu diagnóstico.

2.2 Pupila e as características do olho humano

A pupila é uma abertura circular na região interna da íris que tem o seu tamanho alterado devido ao movimento muscular de contração e relaxamento. Através dela, a luz alcança o interior do olho. Por meio da córnea, que é um disco de tecido transparente, a luz penetra na superfície anterior do olho sofrendo um desvio de cerca de 70% antes de atravessar a pupila, e dessa forma consegue chegar à lente (cristalino).

Os raios luminosos são orientados na direção da retina, através da córnea e da lente, para que lá possam ser focalizados, pois é o revestimento do olho que é sensível à luz e detém fotorreceptores para transformar a energia luminosa em sinal elétrico, e assim as vias neurais da retina para o cérebro processem os sinais elétricos em imagens virtuais. (62, 63) Portanto, o olho realiza a função de converter a radiação eletromagnética que se dá na forma de luz, em impulsos nervosos conduzidos ao cérebro. Uma visão clara da anatomia do olho humano está exibida na Figura 2.1 adaptada de (64), onde é possível identificar a posição dos principais elementos oculares.

Figura 2.1 - Anatomia do olho humano.

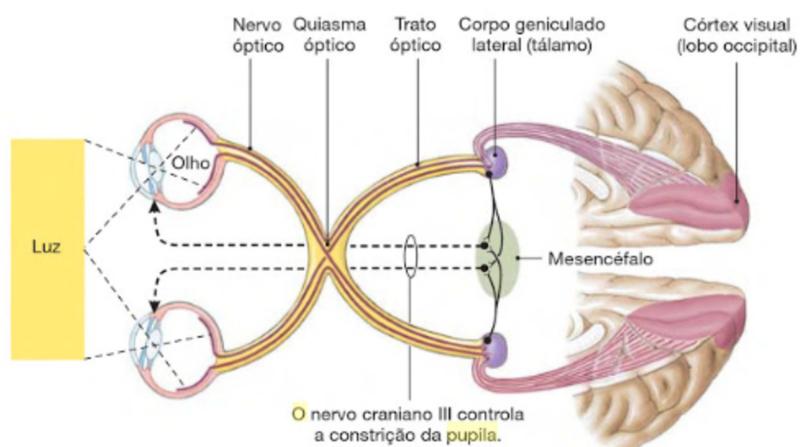


Fonte: Carl Zeiss Vision Brasil, raio-x da Visão. 2017

Pequenas células em formato de antenas compõem a retina, os cones e os bastonetes, que devido à luminosidade recebida entram em ressonância. Na região periférica da retina os bastonetes sobressaem e são os responsáveis pela visão de baixa intensidade, enquanto ao redor da fóvea há predominância dos cones, que possibilitam enxergar as cores com nitidez e por essa razão demandam maior gasto de energia. Antes de chegar ao nervo óptico o sinal luminoso já é processado, indicando assim que é inerente ao olho uma parte da função cerebral. (65)

Na Figura 2.2 (62) é possível entender o caminho percorrido pelo sinal, ao longo dos neurônios da visão, para realizar o controle do diâmetro pupilar a partir de um estímulo de luz externo.

Figura 2.2 - Visão dorsal das vias neurais da visão.



Fonte: SILVERTHORN, Dee U. 2017. p. 342

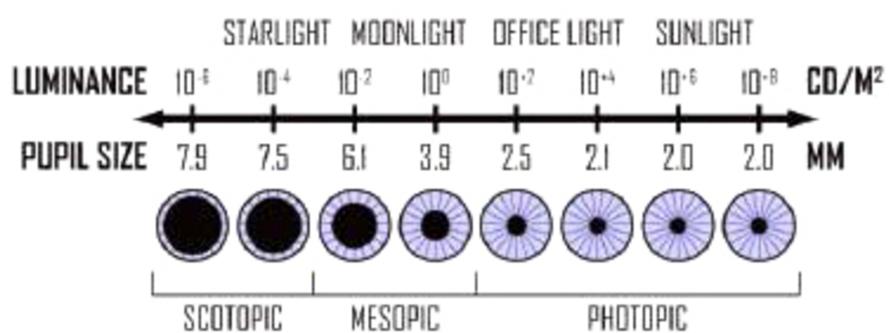
Os nervos ópticos partem dos olhos para o quiasma óptico, local onde determinadas fibras se cruzam, e após fazer sinapse no corpo geniculado lateral do tálamo, os neurônios da visão concluem seu trajeto no córtex visual do lobo occipital. Dessa forma, as vias colaterais partem do tálamo para o mesencéfalo realizando sinapse com neurônios eferentes que realizam o controle do diâmetro pupilar.

O diâmetro da pupila é controlado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), um sistema considerado involuntário que supervisiona e conduz as funções possuindo duas divisões fundamentais: simpática e parassimpática. O emprego fundamental do sistema nervoso simpático é movimentar o corpo para a atividade e a do parassimpático, por outro lado, é restauradora e de conservação de energia. (66)

A dilatação da pupila, conhecida como midríase, acontece devido à atribuição dos músculos radiais da íris que possuem inervação simpática, ao passo que a contração pupilar, miose, é de responsabilidade do músculo circular da íris que apresenta inervação parassimpática. Como referência, o diâmetro da pupila pode se alterar de 1 à 9 mm e considera-se como uma variação normal entre 2 a 6 mm com média de 3,5 mm. (67) O tamanho em repouso da pupila reduz cerca de 0,4 mm por cada década de vida após os 16 anos de idade. (68)

A Figura 2.3, retirada de (69), indica uma escala de variação no tamanho pupilar partindo de 7,9 mm, quando praticamente não há iluminação externa indicando uma visão escotópica (noturna), passa pela visão mesópica de luminosidade relativamente baixa com tamanho pupilar variando de 6,1 à 3,9 mm e chega num estado de visão fotópica (diurna) onde a constrição pupilar é máxima, atingindo o tamanho mínimo de 2 mm.

Figura 2.3 - Variações do diâmetro pupilar de acordo com o nível de iluminação externa.



Fonte: ASLANIDIS, T. H.; KONTOGOUNIS, G. 2015. p. 28

A luz que chega à retina de um olho ativa o reflexo fotomotor levando os sinais através do nervo óptico do tálamo para o mesencéfalo, onde neurônios eferentes contraem as pupilas de ambos os olhos. Essa resposta é nomeada reflexo consensual. O reflexo fotomotor é mediado pelos fotorreceptores da retina e passa por quatro neurônios: sensorial, internuncial, neurônio motor pré-ganglionar e neurônio motor pós-ganglionar. (70)

O neurotransmissor acetilcolina, ACh, é liberado por todos os neurônios pré-ganglionares e em consequência disso são denominados colinérgicos. Todavia, os neurônios pós-ganglionares podem ser tanto adrenérgicos, liberando norepinefrina, Nor, quanto colinérgicos ao secretar ACh. (66) As expressões colinérgico e adrenérgico são utilizadas para referir a neurônios da divisão simpática e parassimpática, de acordo apenas com o tipo de neurotransmissor que é sintetizado e liberado.

Vários órgãos do corpo humano também apresentam inervação simpática e parassimpática, que agem de maneira recíproca ou sinérgica gerando respostas interligadas.

2.3 Pupilometria

A reação da pupila à luz permite verificar os mecanismos do sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, no cenário cujas estruturas periféricas estão preservadas e acessar as funções dos neurotransmissores ACh e Nor no sistema nervoso central. (2) A análise da simetria, tamanho e reação pupilar à um estímulo são indispensáveis num exame neurológico, pois as alterações no tamanho pupilar e na forma de reação podem sugerir prejuízos do sistema nervoso central. (71)

A pupilometria fundamenta-se no estudo de mudanças no diâmetro da pupila, como função do processamento cognitivo, com o intuito de mensurar características pupilares físicas de maneira estática ou dinâmica sendo comumente utilizada por neurologistas, clínicos gerais e oftalmologistas. (72) A pupilometria denominada estática é farmacológica, isto é, emprega-se fármacos para promover a dilatação e constrição pupilar, o que garante ao método uma característica invasiva e limita seu emprego à uma avaliação médica preliminar do paciente. (73). É utilizado a classe de medicamentos parassimpaticomimético para estimular a contração pupilar, pois agem no músculo esfínter atuando nos receptores de acetilcolina e também provocam acomodação através do músculo ciliar.

Os fármacos empregados diferem pelo tempo de duração no organismo e a forma de administração. (74) O fármaco Pilocarpina, utilizado na contração pupilar (miose), tem um tempo de duração longo de 5 à 7 horas. Embora a acetilcolina seja a mais conhecida deles, seu reduzido tempo de vida limita sua utilização às cirurgias oculares sendo administrada de forma intraocular. Para obter o efeito contrário, alcançando a dilatação pupilar (midriase), utiliza-se fármacos da classe parassimpaticolíticos inibindo o sistema parassimpático ou estimulando o sistema nervoso simpático, bloqueando os receptores de acetilcolina. O ciclopentolato, com duração de 2 horas, a tropicamida, muito utilizada também para exame de fundo de olho com tempo de semivida de 4 horas no organismo e a escopolamina são alguns dos colírios conhecidos para esse fim. (75, 76, 77)

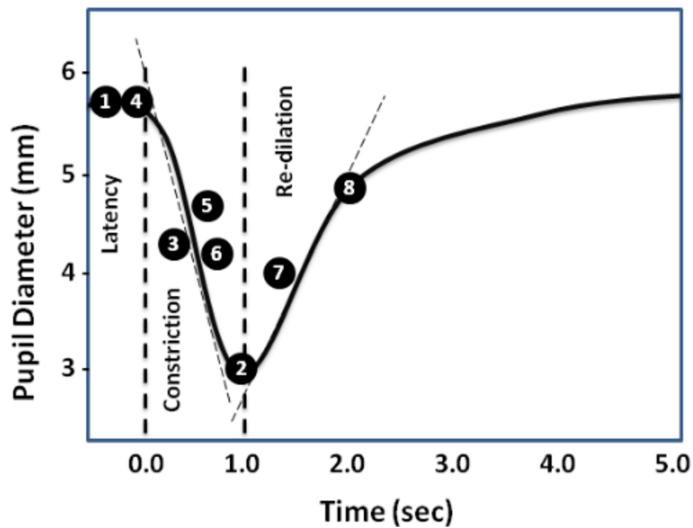
Já a pupilometria dinâmica estimula a pupila do paciente utilizando um estímulo externo, muito comumente uma luz de baixa intensidade, e dessa maneira analisa o reflexo pupilar à luz, PLR, através da gravação em vídeo do olho, empregando câmeras com iluminação infravermelho para permitir a aquisição em ambiente controlado, uma vez que a luz visível ambiente não só altera o tamanho de repouso da pupila, mas também muda a sensibilidade da retina. Dessa maneira é possível medir vários parâmetros da pupila: tamanho mínimo e máximo, amplitude, latência, velocidade, aceleração, entre outros. (78) Esse método, por sua vez, garante uma aplicação não invasiva, rápida e de fácil aceitação pelo paciente.

O emprego de luz visível ou de um estímulo nocivo induz dois tipos de reflexos pupilares: o reflexo pupilar à luz (PLR) e a dilatação pupilar à luz (PRD). O PLR acarreta uma alteração no tamanho pupilar devido a um estímulo luminoso de leve intensidade, o PRD por sua vez também altera o tamanho da pupila, porém, isso ocorre devido a um estímulo de alerta como sons altos ou impulsos considerados agressivos. Os parâmetros decorrentes de ambos os reflexos podem ser mensurados, tais como: latência, amplitude, duração do reflexo e velocidades de constrição e dilatação. (79) O movimento de contração pupilar seguido de expansão e retorno ao estado inicial é denominado ciclo pupilar.

Os parâmetros que podem ser extraídos do ciclo pupilar diferem na literatura e são dependentes do desenvolvimento do software que será utilizado para identificar e calcular as variáveis a partir das imagens ou vídeo da pupila do paciente exposta ao PLR. A Figura 2.4, extraída de (80) apresenta oito parâmetros avaliados na pesquisa de um possível biomarcador em pacientes do exército americano com lesão cerebral traumática leve, são eles: (1) diâmetro

máximo e (2) mínimo, (3) percentual de constrição (diâmetro mínimo/diâmetro máximo), (4) latência, (5) velocidade da máxima constrição, (6) velocidade média de constrição, (7) velocidade média de dilatação, (8) tempo de recuperação quando a pupila atinge 75% do seu tamanho inicial.

Figura 2.4 - Parâmetros extraídos de uma pesquisa utilizando a pupilometria dinâmica durante um ciclo pupilar.



Fonte: CAPÓ-APONTE, J. E. et al. 2013. p. 02

Na pesquisa de Prettyman, (81), cinco parâmetros foram extraídos da pupilometria dinâmica aplicada em 9 pacientes com a Doença de Alzheimer e em outros 9 pacientes saudáveis: diâmetro em repouso da pupila, amplitude, velocidade da máxima dilatação, tempo de recuperação para pupila atingir 75% do seu tamanho inicial, e latência. Nela foi utilizado um pupilômetro comercial.

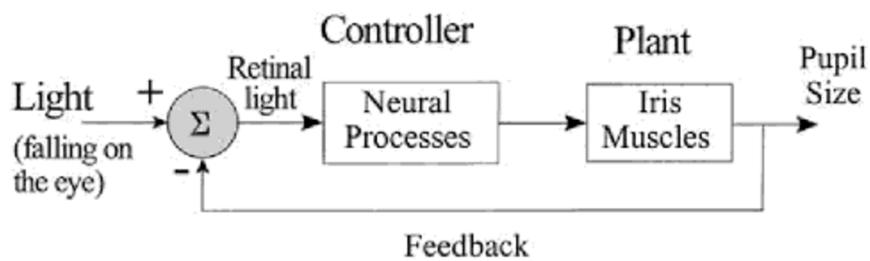
Em (1), Foutiou e demais pesquisadores extraíram oito parâmetros utilizando um pupilômetro em computador ligado à uma câmera profissional de alta velocidade posicionada em uma mesa fixa com iluminação infravermelho de vinte e três pacientes com a Doença de Alzheimer e outros vinte e dois pacientes com Parkinson, que são: diâmetro pupilar em repouso de 2 minutos no escuro, latência, diâmetro mínimo pupilar, amplitude (diferença entre diâmetro inicial em repouso e diâmetro mínimo), velocidade da máxima constrição, aceleração da máxima constrição, tempo para alcançar a velocidade máxima e o tempo para alcançar o diâmetro mínimo.

O estudo de Foutiou em (78) identificou que o parâmetro que melhor diferenciou os pacientes com DA foi a aceleração da máxima constrição.

O PLR pode ser obtido com um flash de luz transitório que produzirá uma diminuição no tamanho da pupila. O reflexo é mensurado por variáveis, como a latência, amplitude, velocidade, etc. Um reflexo pupilar à luz normal demonstra a integridade dos nervos cranianos 2 e 3, bem como uma via funcional neural ininterrupta através dos centros vitais. A constrição pupilar dependerá da intensidade e duração do estímulo luminoso e como os diferentes pupilômetros possuem suas próprias especificações, a resposta pupilar irá diferir dependendo do instrumento utilizado. Isso destaca a necessidade das medidas em série usando o mesmo instrumento. (82, 83)

A Figura 2.5, retirada de (84) ilustra o PLR em um diagrama de blocos onde é possível entender que a luz que chega na retina estimula um controlador neural que gera um sinal neural para os músculos da íris. O diagrama apresenta um feedback negativo pois como consequência à redução do tamanho da pupila há também uma diminuição da luz que chegará na retina.

Figura 2.5 - Modelo sistemático do reflexo pupilar à luz, PLR.



Fonte: SEMMLOW, J. L. 2005. p. 23

A latência, que é o tempo gasto pela pupila para reagir ao estímulo luminoso, permite detectar retardos no processamento visual correspondentes à possíveis lesões no sistema visual. A latência, amplitude e velocidade de constrição pupilar são parâmetros regidos pela ativação parassimpática de responsabilidade do músculo circular da íris. A velocidade de dilatação pupilar, por sua vez, é regida pela ativação simpática de responsabilidade dos músculos radiais da íris. (66)

A lente da região ocular, conhecida como cristalino, torna-se cada vez mais embaçada com o passar dos anos deixando passar uma menor quantidade de luz, hipótese que poderia esclarecer o motivo que em idosos o tamanho da pupila e medidas de latência e amplitude são

mais elevadas do que em pessoas jovens. Além disso, a velocidade com que a pupila contrai e se dilata é menor (mais lenta) em pessoas idosas, caracterizando uma perda na força dos nervos simpáticos e parassimpáticos. (4)

O proveito do pupilômetro em clínicas de oftalmologia tem sido relativo, restringindo sua usabilidade em cirurgias refrativas da córnea e estudos de neurooftalmologia. Grande parte dos pupilômetros comercializados são monoculares, isto significa dizer que a resposta consensual não é medida, pois o estímulo é realizado no mesmo olho em que a gravação do vídeo é capturada. Uma eferente deficiência pupilar que pode se apresentar através de lesões do nervo óptico não consegue ser detectada por estes pupilômetros. Além disso, eles exigem um operador capacitado para operá-lo da forma requerida.

A Figura 2.6, retirada de (85) exemplifica dois tipos de pupilômetros com infravermelho utilizados em clínicas oftalmológicas. A imagem à esquerda (a) apresenta o pupilômetro portátil Colvard da marca americana Oasis Medical, que afere apenas o tamanho da pupila e da córnea e custa cerca de 2.000,00 euros. O ciclo pupilar é obtido através da regulagem de foco e acomodação, que é obtido instruindo o paciente a olhar para objetos à diferentes distâncias do olho. Este pupilômetro é considerado o mais utilizado no mercado de cirurgias refrativas devido ao baixo custo. (86) Na imagem à direita (b) é mostrado o pupilômetro Procyon P3000 da marca londrina Procyon Instruments Ltd, que mensura simultaneamente o tamanho da pupila de ambos os olhos e retorna valores com média e desvio padrão. O valor de venda está em torno de 6.200,00 euros.

Figura 2.6 - (a) Pupilômetro Colvard: utilizado como apoio à cirurgias da córnea e catarata para medir o tamanho da pupila e da córnea . (b) Pupilômetro Procyon P 3000 é ligado a um computador e tem software próprio.



(a)

(b)

Fonte: GOMES, L. D. pupilometria com Infravermelhos. 2017

A Figura 2.7, retirada de (9) utiliza o pupilômetro PLR-2000 da marca americana NeurOptics, que também contém iluminação infravermelho e realiza medições dinâmicas, além do tamanho da pupila, utilizando o PLR. O preço médio de venda é de 6.700,00 euros.

Figura 2.7 - Pupilômetro PLR-2000 feito de material de borracha necessita da mão do operador para cobrir o outro olho.



Fonte: LARSON, M. D.; BEHRENDTS, M. 2015. p. 1245

Desde 1989 quando se deu início à pupilometria portátil com iluminação infravermelha, diversas pesquisas indicaram progresso na extração de características pupilares aplicando a pupilometria na área da psiquiatria, neurocirurgia, ciências cognitivas, psicologia, oftalmologia, medicina do sono, farmacologia e anestesiologia. (87)

A pesquisa de Mirtaheri (88) contemplou um software em computador que consegue medir o tamanho da pupila utilizando uma webcam conectada à um aparelho que se encaixa no rosto, como um óculos, e foi aplicada somente a um aluno da universidade de Oslo, conforme Figura 2.8 retirada de (88).

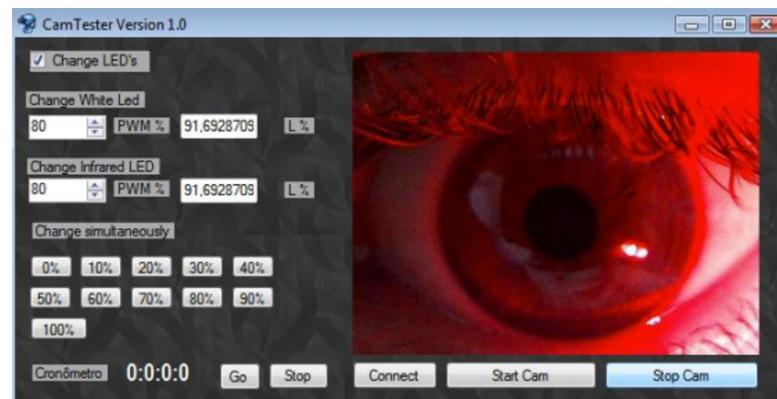
Figura 2.8 - Pupilômetro ligado ao computador que mede o diâmetro pupilar criado por Mirtaheri.



Fonte: MIRTAHERI, P. 2010

Na pesquisa de Bernadelli (89), foi desenvolvido um dispositivo de vídeo tracking micro controlado capaz de rastrear a pupila em vídeo utilizando uma webcam e extrair parâmetros como: a razão entre o raio da pupila e o raio da íris antes do disparo luminoso (P/I), latência, a razão (P/I) e a latência para o menor raio pupilar, a razão (P/I) e a latência quando a pupila atinge 75% do seu tamanho inicial. A Figura 2.9, retirada de (89) mostra a tela do software desenvolvido que permite ajustar o nível de intensidade luminosa via PWM dos LED empregados.

Figura 2.9 - Tela do software de pupilometria com regulagem luminosa via PWM desenvolvido por Bernadelli.



Fonte: BERNADELLI, C. R.; VEIGA, A. C. P. 2011. p. 68

No trabalho de Monteiro, conforme Figura 2.10 extraída de (90), foi construído um pupilômetro micro controlado e aplicado em voluntários em estado alcoolizado e sóbrio, com o objetivo de detecção de alcoolemia. Os seguintes nove parâmetros foram extraídos: diâmetro máximo e mínimo da pupila, amplitude relativa de constrição (diâmetro mínimo/diâmetro máximo), amplitude absoluta de constrição (diâmetro máximo - diâmetro mínimo), latência, tempo para máxima contração, velocidade de dilatação, tempo de recuperação para pupila atingir 85% do seu tamanho inicial e tônus de contração.

Figura 2.10 - Dispositivo de pupilometria dinâmica construído por Monteiro para detecção de alcoolemia.



Fonte: MONTEIRO, H. P. 2016. p 26

No trabalho de Da Silva, conforme Figura 2.11 tirada de (5), foi desenvolvido um protótipo de sistema embarcado em Raspberry Pi que realiza o rastreamento das características pupilares através de código aberto com baixo custo e utiliza como entrada um arquivo de vídeo com imagens do olho e extrai dois parâmetros: raio pupilar e posição (x,y) do centro da pupila.

Figura 2.11 - Protótipo de pupilometria desenvolvido por Da Silva.



Fonte: DA SILVA, R. A.; VEIGA, A. C. P. 2016. p 81

2.4 Considerações finais deste capítulo

Neste capítulo foram abordadas as características do olho humano, seção 2.2, com enfoque na pupila para possibilitar o entendimento da parte anatômica e fisiológica da pesquisa. O entendimento de como a luz penetra no olho humano e quais os reflexos automáticos a partir do SNA são provocados, possibilitam o entendimento da técnica de PLR adotada na pupilometria.

Na seção 2.3 foi apresentada a técnica de pupilometria dinâmica, suas abordagens em pesquisas anteriores, bem como a explicação do seu emprego que afere além do tamanho, vários outros parâmetros pupilares de forma simultânea e não invasiva.

No próximo capítulo será abordado a estrutura do protótipo utilizado neste trabalho, incluindo sua origem, melhorias e adaptações, explicação do software e linguagem computacional utilizada.

Capítulo 3

Estrutura do Protótipo: Hardware e Software

3.1 Introdução

Para realizar a pupilometria desta pesquisa, com a mobilidade necessária para aquisição dos vídeos do público alvo no Hospital das Clínicas, foi adaptado o protótipo da pesquisa de Da Silva (5) que apresenta baixíssimo custo a partir de um dispositivo integrado, popularmente conhecido como Raspberry Pi, junto à alguns periféricos, LEDs para iluminação e uma câmera. Nele foi embarcado uma melhoria do software anteriormente desenvolvido, de código aberto, que nesta pesquisa realiza as etapas de captura do vídeo, extração e análise de diversos parâmetros da pupila de cada indivíduo em tempo real, num curto intervalo de tempo, retornando dessa maneira as medidas aferidas.

O protótipo realiza o controle e acionamento dos LEDs e da câmera. A iluminação produzida pelo LED se faz necessária à análise do reflexo pupilar à incidência luminosa PLR, pois iluminando um único olho espera-se produzir uma resposta consensual no outro olho sem o estímulo. Foram conectadas às portas de entrada e saída do Raspberry Pi um LED na cor verde, que estimula a pupila de um dos olhos com intensidade luminosa controlada pelo algoritmo e outro LED infravermelho responsável pela iluminação do outro olho a ser filmado no escuro pelo dispositivo.

3.2 Construção do Hardware

O equipamento utilizado nesta pesquisa, denominado de protótipo, é composto por um minicomputador Raspberry Pi 2 modelo B, uma câmera modelo Raspberry Pi Noir, um LED infravermelho para iluminar e permitir captura de vídeo no escuro, um LED na cor verde para estimular a pupila de um olho do modelo LC503FPG1-15P-A3 marca Cree, uma lente biconvexa de material acrílico para ajuste focal da imagem, uma bateria portátil de 5V para alimentar o Raspberry, dois visores de material PVC, com 5cm de diâmetro e 5cm de comprimento, emborrachados com material escuro para vedar a passagem de luz e cortados ergonomicamente para se encaixarem na área dos olhos.

A Figura 3.1 apresenta o protótipo montado com os dois visores de PVC, os LEDs, a câmera e a bateria externa para alimentação.

Figura 3.1 - Protótipo utilizado com os dois visores e bateria externa como fonte de alimentação 5V.

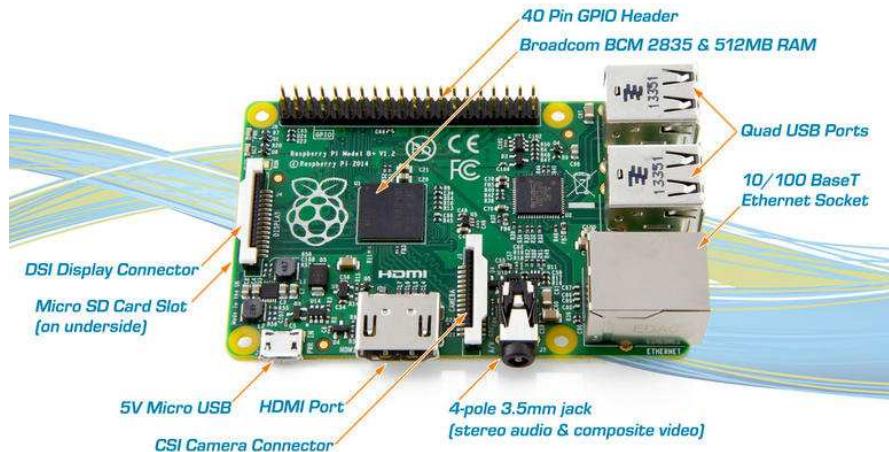


Fonte: Autoria Própria

Os detalhes de cada componente do protótipo estão estruturados a seguir:

- Raspberry Pi 2 – é um dispositivo integrado de placa única com memória RAM de 1 GB, processador ARM Cortex-A7 quad-core de 900MHz. Possui quatro portas USB e 40 portas de entrada ou saída denominadas GPIO (*General Purpose Input Output*), conforme Figura 3.2 adaptada de (91). As portas de entrada e saída GPIO são utilizadas no controle dos estímulos luminosos incidentes no olho durante a captura do ciclo pupilométrico. Além disso, o dispositivo ainda possui uma porta HDMI, uma porta Ethernet, uma interface para a câmera (CSI) e outra de display (DSI), um slot para cartão Micro SD e um núcleo gráfico de vídeo IV 3D graphics core. (92) Este dispositivo opera com o sistema operacional Raspian, que é especificamente otimizado para aplicações de alto processamento, sendo baseado em Debian, é distribuído gratuitamente pelo Linux.

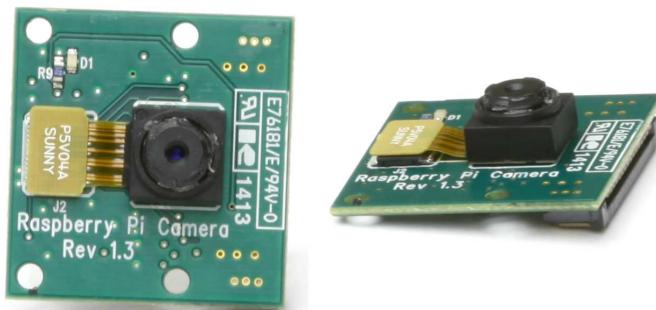
Figura 3.2 - Raspberry PI 2.



Fonte: Stack Exchange. Raspberry Pi. 2017

- Câmera – O sensor de imagens escolhido foi a câmera própria para uso em Raspberry, a PI NoIR, que abrange vídeos à resolução máxima de 1920x1080 e taxa de quadros máxima de 90 quadros por segundo, como pode ser ilustrado na Figura 3.3 extraída de (93). A câmera é um módulo avulso com 5 MP de resolução e dimensões $25 \times 24 \times 9$ mm e se conecta na porta CSI do dispositivo através de um cabo flat de 16 pinos. É possível aquisição de vídeo/imagem também no escuro pois o módulo possui 1 LED com iluminação no espectro do infravermelho.

Figura 3.3 - Raspberry Pi Câmera.

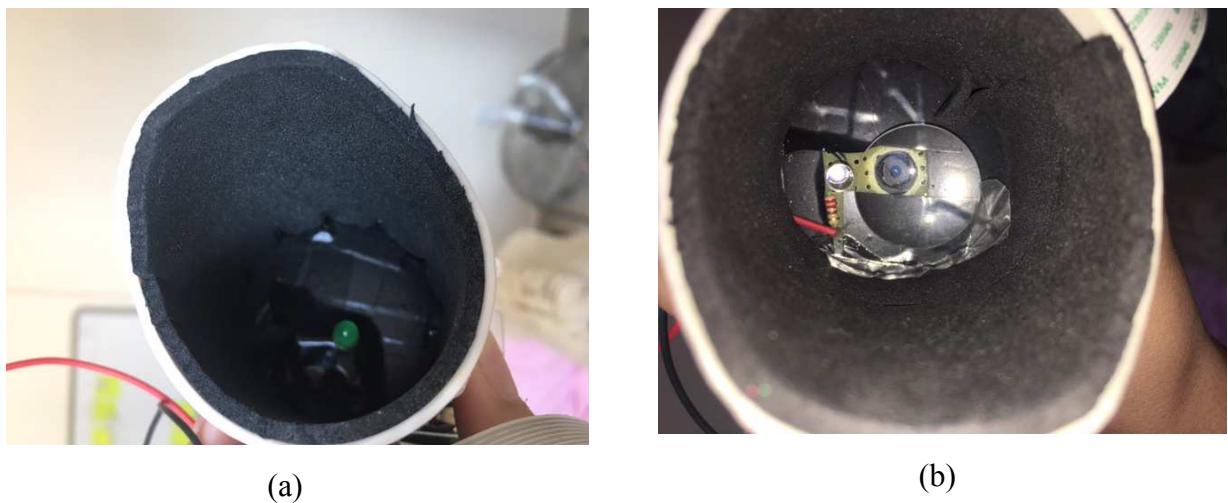


Fonte: Raspberry Pi Foundation. Camera Module. 2015

- Visores – Para permitir o encaixe no rosto dos pacientes, foram adaptados como visores dois cilindros de PVC, tendo 5 cm de diâmetro e 5 cm de comprimento. Foram

posicionadas almofadas de material sintético internamente aos visores para maior conforto do usuário e bloqueio da passagem de luz ambiente. O visor esquerdo, como mostrado na Figura 3.4 (a), emprega um LED na cor verde (modelo LC503FPG1-15P-A3 da marca Cree), com comprimento de onda em torno de 450 à 600 nm, que é controlado pelas portas GPIO do dispositivo. A escolha do estímulo na cor verde foi baseada na pesquisa de Bernadelli (89) possibilitando a excitação com resultados mais expressivos e sensíveis à contração pupilar. Já o visor direito, conforme Figura 3.4 (b), efetua a filmagem do outro olho sob escuridão, através da câmera Pi NoIR integrada ao circuito de iluminação infravermelho, também controlado pelas portas GPIO do Raspberry Pi. Para melhorar a resolução do vídeo foi posicionada uma lente biconvexa de 2,5 cm de diâmetro à frente da câmera, no fundo do visor direito, pois a distância entre a câmera e o olho é de apenas 5 cm.

Figura 3.4 - (a) Visor esquerdo de PVC com isolamento de borracha e LED verde ao fundo.
 (b) Visor direito com a câmera Pi NoIR ao fundo e a lente biconvexa posicionada.



Fonte: Autoria Própria

Detalhes ópticos e elétricos do LED verde estão exibidos na Tabela 3.1, retirada do Datasheet apresentado na seção Apêndice B. A primeira coluna lista as cinco principais características do LED: tensão direta, corrente reversa, comprimento de onda dominante, intensidade luminosa e 50% do ângulo de potência. Na segunda coluna é mostrado o símbolo que representa cada característica listada e na terceira e última coluna é apresentada a condição de tensão ou corrente que viabiliza cada característica.

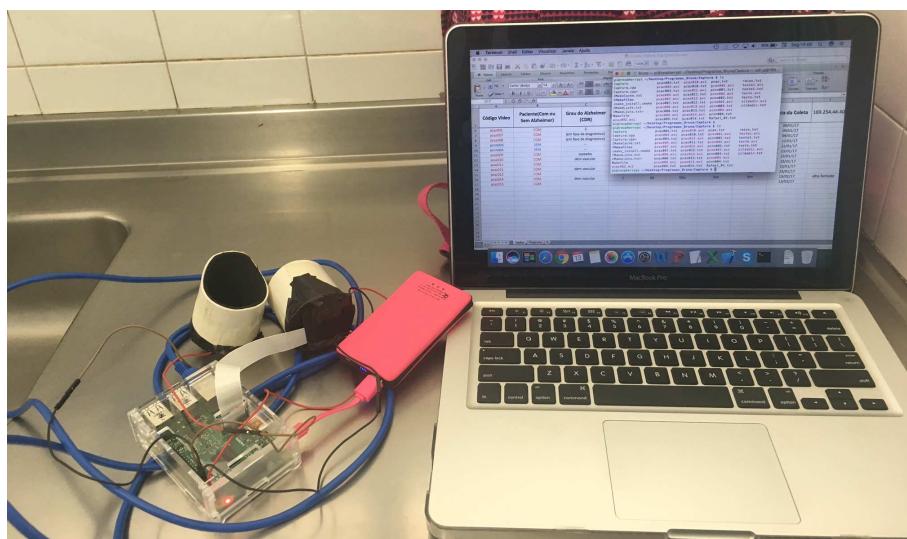
Tabela 3.1 - Características Ópticas e Elétricas do LED Cree na cor verde à temperatura de 25 °C

Characteristics	Symbol	Condition
Forward Voltage	V_F	$I_F = 20 \text{ mA}$
Reverse Current	I_R	$V_R = 5 \text{ V}$
Dominant Wavelength	λ_0	$I_F = 20 \text{ mA}$
Luminous Intensity	I_v	$I_F = 20 \text{ mA}$
50% Power Angle	20%H-H	$I_F = 20 \text{ mA}$

Fonte: Datasheet LED Cree LC503FPG1-15P-A3. 2008

- Alimentação e Periféricos – O Raspberry Pi 2 requer alimentação com tensão contínua de 5 V, que foi fornecida através da interface micro USB utilizando uma bateria portátil de lítio com capacidade máxima de fornecimento de 4000 mAh. Apesar da interface de usuário ser fundamentada no ambiente Linux e demandar a presença de periféricos como teclado, mouse e monitor para realizar os comandos, foi oportuno utilizar apenas um notebook conectado ao protótipo através de um cabo ethernet para assim proporcionar mobilidade, como pode ser visto na Figura 3.5.

Figura 3.5 - Protótipo conectado ao notebook e bateria portátil.



Fonte: Autoria Própria

3.3 Desenvolvimento do Software

O software aqui apresentado, é uma adequação e avanço do que foi realizado em (5), efetua o rastreamento da circunferência pupilar em tempo real a partir do fluxo de vídeo capturado. Nessa perspectiva, também exibe o contorno estimado da circunferência pupilar localizada e efetua o cálculo do raio, da velocidade e aceleração pupilares para cada quadro do vídeo. Demais parâmetros pupilométricos como a latência, raio máximo e mínimo, tempo de acomodação, amplitude, instante de máxima constrição pupilar, também são calculados na segunda etapa, para não prejudicar o tempo de processamento e a performance do programa neste primeiro momento.

O código desenvolvido está modularizado em dois programas executáveis, tendo como propósito primeiramente capturar o vídeo de um ciclo pupilar e na sequência calcular as medidas pupilares em tempo real. A linguagem de programação escolhida foi C++ aplicada na plataforma Linux/Raspberry Pi e, devido a este cenário, foi necessário utilizar as bibliotecas OpenCV, iostream, raspicam, wiringpi e fstream. A biblioteca OpenCV contém as operações de processamento de imagem e vídeo, enquanto a biblioteca WiringPi possibilita a comunicação com as portas de entrada e saída do dispositivo a partir de uma aplicação compilada. A biblioteca RaspiCam realiza a interface entre a câmera acoplada ao dispositivo e os comandos de processamento de imagem e vídeo do OpenCV.

O acionamento do protótipo pode ser feito de duas formas, ou utilizando um monitor para saída de vídeo, com um mouse e um teclado para selecionar e executar os programas, ou de uma forma mais prática conectando remotamente via SSH, utilizando para isso um cabo ethernet entre o protótipo e um notebook. A forma utilizada nessa pesquisa foi a segunda, pois facilita a locomoção entre as diversas salas de atendimento do Hospital das Clínicas com os equipamentos ligados de forma mais rápida e prática.

O primeiro software embarcado no protótipo efetua a captura do fluxo de vídeo de 400 quadros, que resulta numa gravação com duração total de 16 segundos em média, uma vez que o dispositivo alcança cerca de 24 quadros por segundo na configuração atual e resolução de 320 x 240 pixels. Durante os primeiros 100 quadros não há nenhum estímulo luminoso, ou seja, o LED verde do visor esquerdo está desligado enquanto o visor direito executa a filmagem do olho no escuro, com o auxílio do LED infravermelho. O LED verde é então ativado com forma de degrau no quadro de número 101 e permanece até o quadro 220. Após este estímulo, o LED é desligado no quadro 221 e assim continua até o final da captura do

vídeo, etapa que dura mais 180 quadros. O esquema de acionamento está exibido na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 - Etapas do estímulo luminoso

Quadro	Estímulo luminoso (LED Verde)
1 até 100	Desligado
101 até 220	Ligado
221 até 400	Desligado

Fonte: Autoria Própria

O programa demanda dois argumentos de entrada: Nome do arquivo de vídeo e o Nome do arquivo de texto, este último registra os instantes exatos da captura de cada quadro para potenciais necessidades de sincronização. Portanto, este primeiro software retorna como saída os dois arquivos, sendo que o arquivo de vídeo resultante será utilizado como entrada no segundo programa, que fará a análise pupilométrica e retornará os parâmetros de interesse. A configuração atual de entrada e saída do programa foi planejada para que o melhor desempenho de processamento pelo dispositivo Raspberry Pi fosse alcançado. Dessa forma, por se tratar de um código aberto sem utilização de terceiros, todas as configurações podem ser ajustadas de acordo com a necessidade de aplicação do protótipo.

A Figura 3.6 apresenta um diagrama de blocos com as principais funções desempenhadas pelo primeiro software.

Figura 3.6 - Diagrama de blocos do primeiro software de captura do ciclo pupilar.



Fonte: Autoria Própria

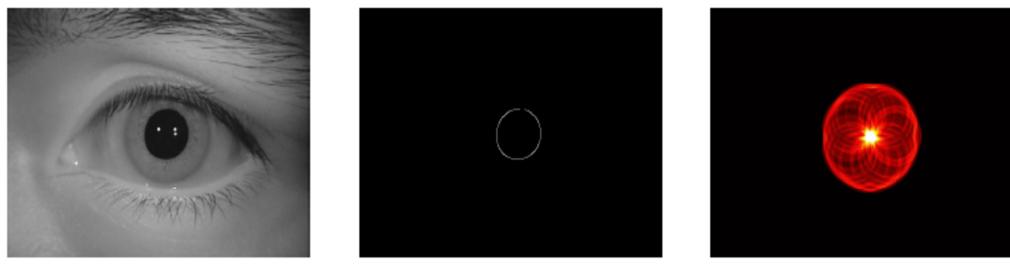
O diagrama se inicia pelo acionamento da câmera Pi NoIR e conversão da imagem em cores para escala de cinza. Em seguida é aplicado um filtro de mediana para suavizar a imagem, enquanto o instante de tempo de cada um dos 400 quadros do vídeo é registrado. O

acionamento do LED na cor verde é feito no intervalo entre os quadros 101 a 220 e como saída o programa retorna dois arquivos: o vídeo resultante do ciclo pupilar e o arquivo de texto contendo o número dos quadros e o instante de tempo em que cada um teve início.

O segundo software embarcado recebe o arquivo de vídeo gerado anteriormente e efetua nele a detecção de bordas e o rastreamento pupilar quadro a quadro utilizando a Transformada Circular de Hough, presente na biblioteca OpenCV. O objeto alvo nas imagens é a pupila, localizada a partir do reconhecimento de forma aproximando o contorno pupilar através de uma circunferência.

O processo de detecção de formas pela transformada de Hough (94) está ilustrado na Figura 3.7 retirada de (5), onde pode-se observar o espaço de Hough Figura 3.7 (c) resultante após a votação efetuada para todos os pixels de borda Figura 3.7 (b). Após a detecção de formas efetuada pela Transformada Circular de Hough, a circunferência aproximada corresponde ao diâmetro pupilar resultante quadro a quadro medido em pixels.

Figura 3.7 - Detecção da circunferência pupilar através da Transformada de Hough.



(a) *Imagen original* (b) *Detecção de bordas* (c) *Espaço de Hough*

Fonte: DA SILVA, R. A.; Veiga, A. C. P. 2016. p. 32

Ao se executar o segundo software deve-se fornecer dois parâmetros de entrada: o nome do arquivo de vídeo a ser analisado e o nome do arquivo de texto onde as medidas pupilométricas serão armazenadas.

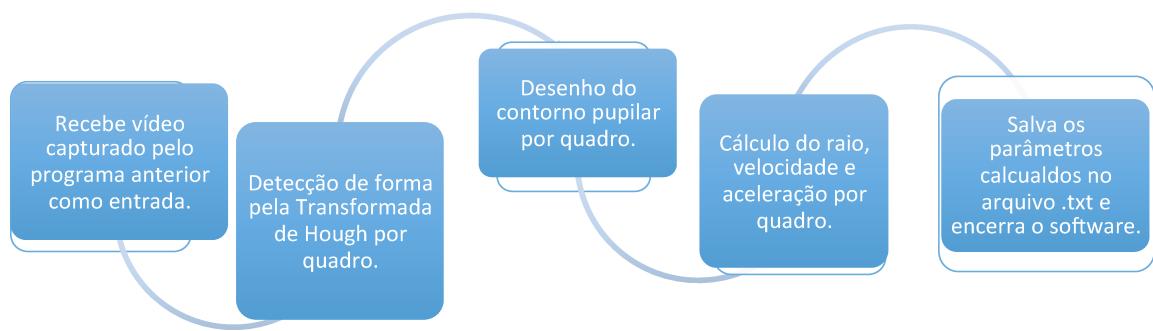
Os parâmetros primários calculados quadro a quadro pelo programa são: raio da pupila medido em pixels, velocidade (de contração ou dilatação) da pupila medido em pixels/quadro e aceleração (de contração ou dilatação) pupilar medida em pixels/quadro².

Os demais parâmetros são secundários pois dependem dos anteriores para serem calculados: raio máximo e mínimo da pupila durante o vídeo, amplitude (corresponde à diferença entre raio máximo e mínimo), velocidade da constrição máxima, aceleração da constrição máxima, latência (tempo gasto para a pupila reagir ao estímulo luminoso aplicado

a partir do quadro de número 101), instante de máxima constrição (número do quadro onde a pupila contrai ao máximo) e instante de acomodação (número do quadro onde a pupila atinge novamente o raio inicial após contrair e dilatar novamente). Todos os parâmetros podem ser ajustados a qualquer tempo, bem como novas inclusões ou exclusões podem ser feitas sem nenhum custo.

A Figura 3.8 ilustra através de um diagrama de blocos, as funções chaves na linha do tempo do segundo software.

Figura 3.8 - Diagrama de blocos do segundo software de análise pupilométrica.



Fonte: Autoria Própria

3.4 Considerações finais deste capítulo

Este capítulo apresentou na seção 3.2 o equipamento utilizado nesta pesquisa, os componentes com as principais características físicas de cada um e sua forma de utilização como um todo.

As alterações e melhorias aplicadas ao software do protótipo para se adequar à finalidade deste trabalho foram apresentadas e detalhadas na seção 3.3, bem como a descrição e etapas que permitem a análise pupilométrica em tempo real nos pacientes.

O algoritmo foi compilado em Linux para ser embarcado ao dispositivo Raspberry Pi 2, em conjunto com a câmera infravermelho dedicada. Dessa maneira, somente são utilizadas ferramentas de hardware de mercado e software livre de código aberto, resultando num protótipo de baixo custo e acessível para captura de ciclos pupilares e análise pupilométrica em tempo real.

Outras vantagens proporcionadas pelo protótipo são a facilidade de transporte devido ao baixo peso, dimensões e fonte de alimentação portátil, não utiliza códigos de terceiros e o controle da fonte de iluminação é sincronizado pelo próprio dispositivo, sem a obrigação de outro componente para fazê-la.

Capítulo 4

Metodologia de Aquisição e Análise Pupilométrica

4.1 Introdução

Diante do que foi elucidado no capítulo 2 sobre as diversas formas de se utilizar a pupilometria e suas principais técnicas, neste capítulo será apresentado os detalhes do cenário escolhido e permitido para realização desta pesquisa. Perante esse panorama, também serão abordadas as etapas definidas para melhor execução da pupilometria nos pacientes voluntários com e sem a Doença de Alzheimer, a amostragem que foi empregada, e por fim, os métodos adotados para extração dos parâmetros pupilares a partir da sequência em vídeo resultante e forma de análise estatística dos dados.

4.2 Cenário e Amostragem

A presente pesquisa contemplou algumas etapas e processos para possibilitar a realização da pupilometria em seres humanos. A primeira fase foi estar em conformidade com a Resolução 466/12, tendo recebido parecer "aprovado" sob o número 1.787.215 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia UFU na data de 21 de outubro de 2016, conforme disponibilizado no Apêndice C. Esta resolução estabelece que toda pesquisa que envolva coleta de dados de seres humanos, em sua totalidade ou em partes, direta ou indiretamente deve ser submetida à análise ética de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Ainda na primeira fase foi analisado e definido o método de pupilometria dinâmica baseado no reflexo da pupila à luz, para que, dessa maneira, se adaptasse o protótipo escolhido para permitir a aquisição de vídeos dos ciclos pupilares em tempo real.

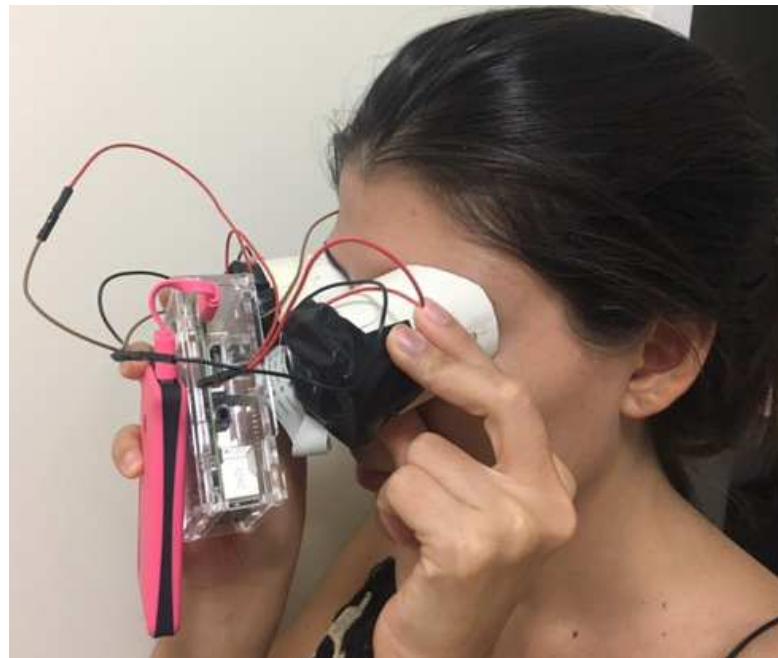
A instituição coparticipante, local onde os pacientes voluntários participaram da pesquisa, é o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Ambulatório de Psiquiatria. O ambulatório é aberto às consultas apenas dois dias por semana, em turno único (manhã ou tarde) que dura em média de 3 a 4 horas. A seleção dos pacientes foi realizada de

acordo com a disponibilidade do ambulatório, de forma a não gerar nenhuma inconveniência à rotina dos médicos e pacientes.

Para cada paciente voluntário selecionado foi feita a aquisição em vídeo do ciclo pupilar utilizando o protótipo escolhido. O processo de aquisição dos vídeos conduzido por esse estudo se divide quatro em etapas:

- Recrutamento: o médico psiquiatra colaborador, Luiz Carlos de Oliveira Jr., recrutou em dias normais de consulta, pacientes voluntários que se dividiram em dois grupos. O primeiro grupo de pacientes são os diagnosticados com a Doença de Alzheimer e o segundo sem o quadro clínico da doença. Após o término da consulta com o médico, dentro do Ambulatório, o paciente é elucidado sobre os detalhes deste Projeto pela Pesquisadora responsável e caso concorde voluntariamente em participar, lhe é apresentado o TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido) para assinatura. A participação de cada paciente é anônima, sem possibilidade de identificação e demanda um tempo máximo de 10 minutos.
- Apresentação do Dispositivo: o protótipo utilizado com seus componentes é apresentado ao paciente e a forma de utilização é demonstrada para familiarização com o procedimento. Consiste num minicomputador portátil com dois visores tubulares de pequena dimensão, onde num deles está a câmera infravermelho para permitir a filmagem no escuro de um dos olhos, enquanto no outro há um LED de cor verde. Os visores constituem-se de dois tubos plásticos feitos de material PVC e cerca de 5 cm de comprimento e foram empregados para acomodar a câmera e o LED na região dos olhos, possibilitando que o paciente os segurasse com as mãos de forma confortável e ajustável ao rosto.
- Preparação: o paciente deve permanecer sentado em repouso por 2 minutos até o início do processo de captura do vídeo.
- Captura: o paciente aproxima o rosto dos visores acomodando-os na região dos olhos seguindo a orientação de que o visor esquerdo com o LED verde irá gerar o estímulo luminoso num olho enquanto o outro visor com a câmera irá filmar o olho direito na penumbra, conforme Figura 4.1.

Figura 4.1 - Exemplo de acomodação dos visores do protótipo na região dos olhos.



Fonte: Autoria Própria

O primeiro software é executado e dá início à aquisição do vídeo, que tem duração média de 16 segundos, com resolução definida em 320 x 240 pixels e permanência de 400 quadros. Durante os primeiros 100 quadros o LED verde fica desligado, para permitir que a pupila se adapte ao escuro e não tenha nenhum estímulo externo de luz. No quadro 101 o LED é aceso e assim permanece até o de número 220. A partir do quadro 221, o LED é novamente desligado e assim mantem-se até o último quadro de número 400. O vídeo é finalizado e gravado na memória do dispositivo. O próximo passo é utilizá-lo como dado de entrada do segundo programa, que extrai e calcula os parâmetros da pupila em análise posterior.

Informações adicionais: o médico informa o estágio de evolução da doença do paciente, a idade, o sexo, se possui diabetes e/ou catarata. De posse dessas informações, objetiva-se efetuar a análise e correlação dos dados extraídos entre os grupos recrutados em busca de um possível biomarcador.

O processo de recrutamento dos grupos de pacientes voluntários estabelece alguns critérios de inclusão e exclusão. O grupo 1 é formado pelos pacientes com diagnóstico positivo da Doença de Alzheimer classificados em estágios 1(leve), 2(moderado) ou 3(grave) de acordo com o *Clinical Dementia Rating* (CDR). (95) Desta maneira, é excluído do grupo

qualquer paciente que não possuir o diagnóstico da Doença de Alzheimer. Já o grupo 2 é composto por pacientes voluntários sem o diagnóstico da Doença de Alzheimer e nenhuma outra demência.

A pesquisa tem caráter exploratório para avaliar a possibilidade do uso da tecnologia como biomarcador e devido à ausência de parâmetros definidos na literatura, não há como realizar um cálculo probabilístico da quantidade ideal de amostras. Por essa razão, aproximando-se da quantidade abordada em pesquisas anteriores (1, 2, 7), cada grupo contará com cerca de 20 voluntários.

4.3 Modelo do Ciclo Pupilar

Conforme visto no capítulo 2, a pupilometria dinâmica permite mensurar características físicas da pupila tais como raio, diâmetro e outros parâmetros que variam na literatura, utilizando como recurso de entrada um estímulo luminoso unilateral com intensidade gradual ou direta. Esse estímulo luminoso unilateral, ou seja, aplicado em um único olho, provoca um reflexo involuntário de contração (miose ocular) nas pupilas de ambos os olhos, e tão logo o estímulo cesse, as pupilas tendem à dilatar-se (midríase ocular) voltando ao seu estado e tamanho natural, completando assim um ciclo pupilar. Essa dinâmica natural da pupila inibe o ofuscamento da visão e previne os fotorreceptores da retina do excesso de luminosidade. (96)

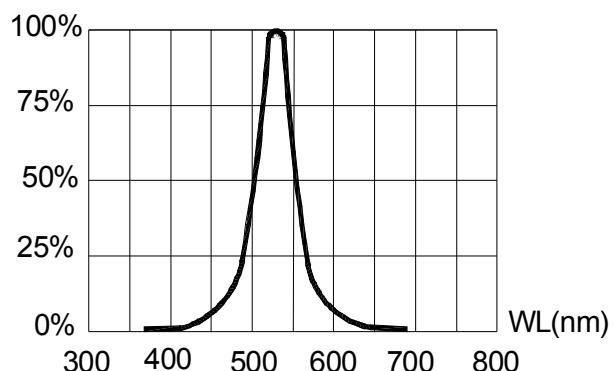
O Reflexo Pupilar à Luz, em inglês PLR, pode ser compreendido como uma resposta automática e espontânea produzida pela pupila diante de um estímulo de luz vindo do ambiente externo, ou seja, é uma reação natural de adaptação à luz. Denomina-se de Resposta Pupilar Direta a contração na pupila que recebe diretamente o estímulo luminoso e de Resposta Consensual, o efeito provocado na pupila oposta que não recebeu a iluminação. Portanto, o reflexo pupilar é percebido como anormal quando ocorre falha de uma ou de ambas as pupilas em contrair-se. (63)

O caminho neurofisiológico percorrido devido à captação do estímulo luminoso pela retina é complexo, porém torna claro a importância do emprego dessa dinâmica pupilar na investigação e identificação de possíveis patologias que envolvam ou impactam o sistema nervoso autônomo SNA.

O método de pupilometria adotado nesta pesquisa utiliza o PLR como técnica de obtenção do ciclo pupilar e possibilita aferir vários parâmetros durante o ciclo, que são eles: raio da pupila, amplitude (corresponde à diferença entre o raio máximo e mínimo), velocidade, aceleração, latência (tempo gasto para a pupila reagir ao estímulo luminoso aplicado), instante de máxima constrição e instante de acomodação.

O algoritmo funcional, desenvolvido e embarcado no protótipo, está configurado para controlar a intensidade luminosa do LED na cor verde em formato degrau, ora desligado e ora com 100% de sua intensidade luminosa que está condicionada à entrada de 5V atingindo uma corrente direta de 20 mA e comprimento de onda dominante $\lambda_D = 527\text{ nm}$. A curva característica do LED está apresentada na Figura 4.2, fornecida pelo datasheet do fabricante disponível no Apêndice B.

Figura 4.2 - Curva da intensidade luminosa relativa do LED pelo comprimento de onda (nm).



Fonte: Datasheet LED Cree LC503FPG1-15P-A3. 2008

O LED verde estimula o olho esquerdo durante um intervalo de 120 quadros e a câmera registra em tempo real o processamento do fluxo de vídeo do comportamento do olho oposto sob escuridão, calculando e devolvendo como resposta os parâmetros da pupilometria. O processo é cadenciado em 3 etapas sequenciais:

- 1) Inicialmente a pupila do paciente tende a dilatar-se, indicando atividade parassimpática dominante, por permanecer os 100 primeiros quadros com o protótipo encaixado na região dos olhos bloqueando a passagem de luz.

2) Quando o LED verde é acionado (estímulo luminoso diretamente no olho esquerdo) a pupila deve iniciar seu reflexo direto e também consensual, sugerindo um aumento na atividade simpática e redução da parassimpática, contraindo-se para inibir à entrada de luz.

3) Após esta fase, o LED é desligado, possibilitando que a pupila dilate e retome ao seu tamanho inicial novamente.

Os parâmetros são aferidos quadro a quadro do vídeo capturado para permitir uma correlação mais efetiva dos dados encontrados entre o grupo de pacientes com a doença de Alzheimer e o outro grupo sem a doença.

4.4 Aquisição em vídeo e extração dos parâmetros pupilares

Durante o vídeo do ciclo pupilar, que dura cerca de 16 segundos tomando a média de desempenho como 24 quadros por segundo, os parâmetros de interesse são calculados pelo segundo software quadro a quadro - de 1 à 400 - e registrados num arquivo de texto contendo 4 colunas: número do quadro, raio encontrado no quadro, velocidade e aceleração. Os demais parâmetros calculados através da pupilometria deste trabalho foram utilizados tomando como referência pesquisas anteriores dadas como promissoras (1, 2, 5, 20). A seguir a definição de cada um deles em detalhes:

- Raio máximo: é o maior valor de raio encontrado entre os 400 quadros, que representa a distância entre o centro da pupila até a sua borda. O valor é medido em pixels e tem como referência um mínimo de zero e um máximo de 50. Espera-se encontrar esse dado no momento em que a pupila atinja sua dilatação (expansão) máxima.

- Raio mínimo: é o menor valor de raio encontrado entre os 400 quadros, que representa a distância entre o centro da pupila até a sua borda. O valor é medido em pixels e tem como referência um mínimo de zero e um máximo de 50. Espera-se encontrar esse dado no momento em que a pupila atinja seu menor tamanho devido à constrição.

- Amplitude: é o valor medido em pixels que corresponde à diferença entre o raio máximo e o mínimo, conforme equação 1:

$$A = R_{máx} - R_{mín} \quad [1]$$

- Velocidade: é o valor instantâneo da velocidade de constrição (sinal negativo) ou dilatação (sinal positivo) da pupila. Ele é calculado a cada quadro considerando a equação 2:

$$V_i = \frac{(raio\ no\ quadro\ atual) - (raio\ no\ quadro\ anterior)}{(tempo\ do\ quadro\ atual) - (tempo\ do\ quadro\ anterior)} \quad [2]$$

- Velocidade da constrição máxima (VC_máx): é o maior valor encontrado em módulo da velocidade no intervalo da máxima constrição pupilar, que corresponde ao período em que o LED está aceso.
- Aceleração: é o valor instantâneo da aceleração de constrição ou dilatação da pupila. Ele é calculado a cada quadro considerando a equação 3:

$$A_i = \frac{V_i\ atual - V_i\ anterior}{(tempo\ do\ quadro\ atual) - (tempo\ do\ quadro\ anterior)} \quad [3]$$

- Aceleração da constrição máxima (AC_máx): é o maior valor encontrado em módulo da aceleração no intervalo da máxima constrição pupilar, que corresponde ao período em que o LED está aceso.
- Latência: é o tempo de reação, medido em quadros, que a pupila leva para iniciar a constrição a partir do momento em que o estímulo luminoso é aplicado no quadro de número 101.
- Tempo da máxima constrição: é o tempo, medido em quadros, que a pupila leva a partir do momento em que o estímulo luminoso é aplicado no quadro de número 101, para atingir a sua máxima constrição pupilar, ou seja, atingir o valor de raio mínimo.
- Acomodação: é o tempo, medido em quadros, que a pupila leva a partir do momento em que o estímulo luminoso é desligado, para retomar ao seu tamanho inicial.

4.5 Análise Estatística

A Estatística é uma área de estudo da matemática que reúne um conjunto de métodos que permite explorar, analisar, interpretar e apresentar dados de forma sistemática. Essa ciência pode ser aplicada em várias áreas do conhecimento, permitindo analisar de forma quantitativa diversos conjuntos de informações. (97) A análise estatística adotada nesta pesquisa inclui, além das análises individuais, o cálculo do valor mínimo e máximo, da média e do desvio padrão durante cada um dos 400 quadros do ciclo pupilométrico para todos os parâmetros primários: raio, velocidade e aceleração.

Após a análise de cada parâmetro, a correlação entre os dois grupos de pacientes é realizada comparando os valores médios de cada parâmetro com a diferença percentual entre eles e referenciando à medida de dispersão do desvio padrão e a covariância. Os resultados da análise serão expostos em tabelas e gráficos no Capítulo 5 e discorridos quanto à interpretação.

4.6 Considerações finais deste capítulo

Este capítulo descreve o método adotado para realização da pupilometria dinâmica, a forma de extração e cálculo dos parâmetros de interesse. Também mostra qual a estratégia seguida para executar cada etapa pertinente ao cenário adotado com a definição dos critérios de inclusão e exclusão para recrutar a amostra desejada.

Na seção 4.2 foi apresentado as etapas e processos da pesquisa que permitiram a realização em seres humanos, bem como o Hospital e o Ambulatório autorizados para o trabalho junto ao médico colaborador. Foi elucidado as etapas de aquisição do projeto, sendo elas a forma de recrutamento dos pacientes de maneira voluntária, a apresentação das características do dispositivo (protótipo) empregado, a etapa de preparação do repouso dos pacientes e por fim como é feita a captura do vídeo de pupilometria dinâmica.

Na seção 4.3 o modelo do ciclo pupilar obtido pelo PLR é explicado de forma detalhada e sua importância diante do SNA é destacada no cenário da Doença de Alzheimer. Na seção 4.4 foi destacado cada parâmetro pupilométrico e qual a forma de aquisição e cálculo de cada um.

Por fim na seção 4.5 foi explicado como a análise estatística será feita de forma individual e coletiva a partir dos resultados, a maneira como as medidas estatísticas serão aplicadas para correlacionar os dados finais.

No capítulo seguinte é exibido o panorama final de execução deste trabalho com todos os resultados obtidos e a análise entre eles.

Capítulo 5

Resultados

5.1 Introdução

Este capítulo descreve os resultados obtidos com a aplicação do protótipo de pupilometria aos pacientes voluntários participantes desta pesquisa no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Devido ao tempo de permanência dos pacientes no ambulatório, foi feito apenas 1 aquisição de vídeo por pessoa para não interferir no andamento das consultas e rotina dos pacientes e médicos. Portanto, os vídeos resultantes que apresentaram oclusões oculares totais ou parciais, perda de foco ou excesso de movimento (piscar de olhos) e que por essa razão prejudicaram a pupilometria tiveram que ser descartados.

Foram coletados 42 vídeos, dos quais 23 pertencem ao grupo de pacientes diagnosticados com a Doença de Alzheimer e o restante 19 competem ao grupo sem a doença e nenhuma outra demência. Porém, devido às oclusões oculares e excesso de movimento (piscar de olhos) que impossibilitaram a detecção da pupila durante a maioria dos quadros do vídeo, resultaram num total de 32 vídeos sendo 16 vídeos qualificados para cada grupo de pacientes.

A fase de coleta ocorreu no período de novembro de 2016 à maio de 2017, resultando numa amostra com 78% de pacientes do sexo feminino, idade mínima de 61 e máxima de 91 anos. Na Tabela 5.1 estão destacados alguns dados da amostra, como a quantidade de homens e mulheres em cada grupo, idade mínima e máxima, quantidade de pacientes diabéticos e com cirurgia de catarata nos olhos. A informação de diabetes e se o paciente já havia feito cirurgia de catarata nos olhos foi fornecida pelo médico para enriquecer os dados da amostra.

Tabela 5.1 - Dados Amostrais dos grupos

Dados	Com a Doença de Alzheimer (grupo 1)	Sem a Doença de Alzheimer (grupo 2)
Quantidade de Vídeos	16	16

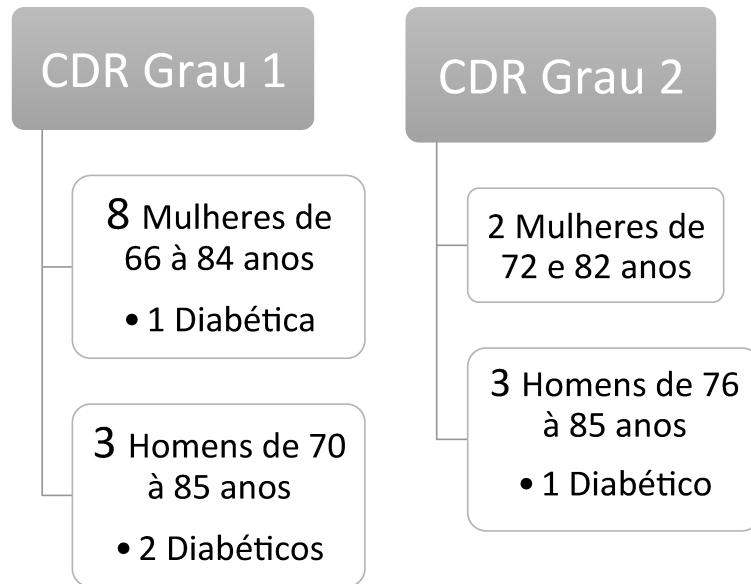
Mulher	10	15
Homem	6	1
Idade Mínima	66	61
Idade Máxima	85	91
Com Diabetes	4	1
Cirurgia de Catarata realizada	11	9

Fonte: Autoria Própria

5.2 Resultados em Pacientes com a Doença de Alzheimer

Os pacientes voluntários classificados com a Doença de Alzheimer (DA) foram dispostos no grupo 1. A amostra qualificada, sendo 62,5% pertencente ao sexo feminino e 25% com quadro de diabetes, tem idade média de 78 anos e apresenta avaliação clínica da demência em Grau 1 e 2 (Clinical Dementia Rating - CDR) conforme Figura 5.1.

Figura 5.1 - Detalhes da amostra do grupo 1: Pacientes com a Doença de Alzheimer.



Fonte: Autoria Própria

Para cada vídeo resultante da pupilometria dinâmica, é feita uma análise quadro a quadro de todos os parâmetros de interesse, conforme já mencionado no Capítulo 4. Cada vídeo é decomposto em 400 quadros, e em cada quadro é aferido os valores de raio,

velocidade e aceleração pupilar para possibilitar o cálculo secundário dos demais parâmetros. Para o grupo 1, obteve-se o valor de raio pupilar mínimo em 9 pixels e o máximo atingindo 34 pixels. O valor médio do raio pupilar para o grupo foi de 15,03 pixels com um desvio padrão de 3,5. A amplitude, que corresponde a diferença entre o raio máximo e mínimo, teve seu valor médio em 20,39 pixels. Os valores detalhados de raio e amplitude para cada paciente com a doença de Alzheimer estão exibidos na Tabela 5.2. A primeira coluna, denominada Paciente, indica a nomenclatura CDA (Com Doença de Alzheimer) acrescida da numeração sequencial dos vídeos de 1 à 16 de forma a preservar a identidade dos voluntários envolvidos.

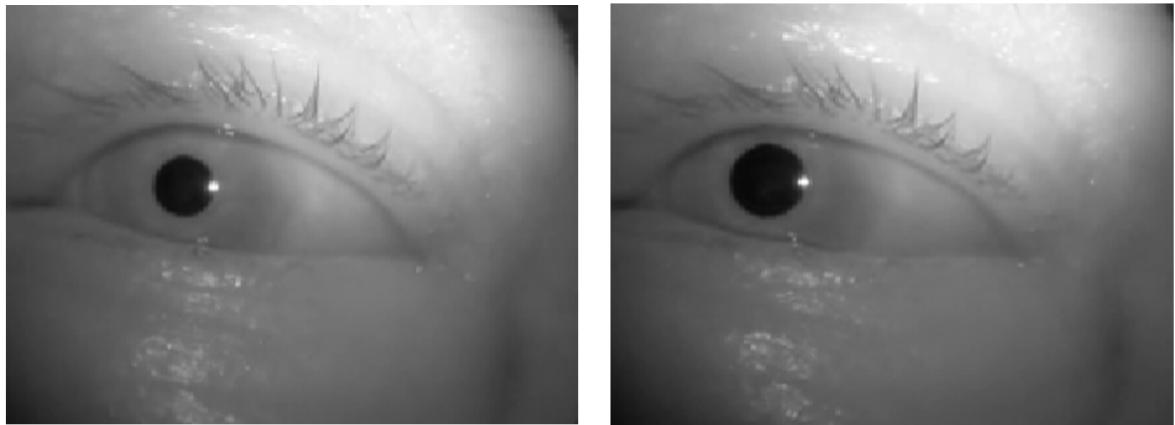
Tabela 5.2 - Resultado dos parâmetros de raio e amplitude nos pacientes do grupo 1.

Paciente	raio Mínimo (pixels)	raio Máximo (pixels)	amplitude (pixels)
CDA_1	12	33	21
CDA_2	9	33	24
CDA_3	10	33	23
CDA_4	9	32	23
CDA_5	9	34	25
CDA_6	9	34	25
CDA_7	12	29	17
CDA_8	16	21	5
CDA_9	10	29	19
CDA_10	9	34	25
CDA_11	9	33	24
CDA_12	10	24	14
CDA_13	10	27	17
CDA_14	10	29	19
CDA_15	11	33	22
CDA_16	10	32	22

Fonte: Autoria Própria

O raio da pupila é o parâmetro primário aferido e a partir dele é possível realizar o cálculo e análise dos demais parâmetros da pupilometria. Durante o ciclo pupilar, o valor do raio aumenta e diminui de acordo com o movimento de expansão e constrição da pupila seguindo o estímulo luminoso aplicado em um dos olhos do paciente. Na Figura 5.2, a imagem do olho de um paciente com a Doença de Alzheimer é ilustrada em dois momentos: constrição pupilar devido ao estímulo luminoso do protótipo (imagem à esquerda) e dilatação pupilar (imagem à direita) que ocorre após o fim do estímulo.

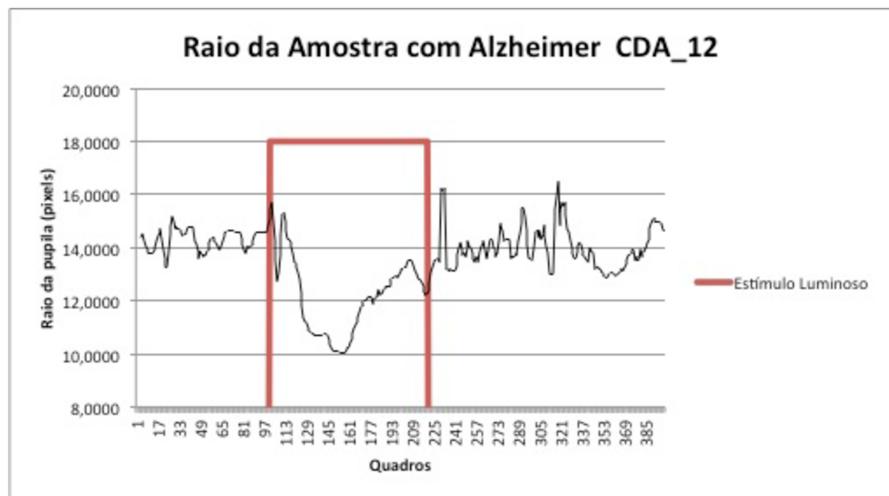
Figura 5.2 - Paciente com a Doença de Alzheimer. Imagem à esquerda olho com pupila contraída (miose); Imagem à direita olho com pupila dilatada (midríase).



Fonte: Autoria Própria

O movimento pupilar pode ser interpretado através do tamanho do raio ao longo do tempo, situação que pode ser visualizada na Figura 5.3. O eixo y do gráfico representa o valor do raio pupilar medido em pixels, que reduz no período em que o LED é aceso para realizar o estímulo luminoso em formato degrau com duração de 120 quadros e tende a voltar ao seu tamanho inicial de maneira natural após o fim da excitação luminosa.

Figura 5.3 - Curva do raio pupilar em função do tempo do paciente CDA_12 do grupo 1.



Fonte: Autoria Própria

Os valores do raio na curva foram normalizados para suprimir os picos que representam ruídos ou oclusão ocular parcial em alguns instantes pontuais. É possível notar na

Figura 5.3 que durante a janela do estímulo luminoso (degrau vermelho) os valores do raio pupilar decrescem de forma significativa e iniciam o movimento de dilatação pupilar de forma gradativa.

O tempo que a pupila leva para começar a reagir ao estímulo luminoso, denominado de latência, e o tempo que ela gasta para voltar ao seu tamanho inicial após a excitação, chamado de acomodação, também foram mensurados. Em ambos, o instante inicial considerado como referência é o quadro de número 101, no qual o LED é acionado para estimular um dos olhos do paciente. A latência média do grupo foi de 23,81 quadros e o tempo para acomodação teve um valor médio de 105,75 quadros. Os valores destes parâmetros para cada um dos pacientes estão expostos na Tabela 5.3, cuja primeira coluna lista os pacientes com a Doença de Alzheimer, de CDA_1 até CDA_16.

Tabela 5.3 - Resultados dos parâmetros de latência e
Tempo para acomodação do grupo 1.

Paciente	latência (quadros)	Tempo para acomodação (quadros)
CDA_1	20	121
CDA_2	210	121
CDA_3	1	101
CDA_4	1	114
CDA_5	1	135
CDA_6	50	121
CDA_7	21	5
CDA_8	12	19
CDA_9	13	80
CDA_10	4	121
CDA_11	20	223
CDA_12	4	124
CDA_13	1	3
CDA_14	1	156
CDA_15	1	126
CDA_16	21	122
Média	23,8125	105,75

Fonte: Autoria Própria

A partir do momento em que o LED é acionado, no quadro 101, a pupila inicia seu movimento natural e espontâneo de constrição pupilar em reação ao estímulo de luz. Nesse

intervalo, é perceptível a redução de seu tamanho à uma determinada velocidade e aceleração, valores os quais foram medidos para possibilitar o entendimento mais detalhado dos dados num contexto mais amplo. É válido lembrar que o sinal negativo nos valores de velocidade e aceleração indicam o sentido da grandeza, sendo que a dilatação pupilar aponta um crescimento do vetor (sinal positivo) ao passo que a constrição pupilar aponta no sentido diminuição do vetor (sinal negativo).

Para o grupo 1, a velocidade de constrição máxima (VC_máx) atingiu em média -9,43 pixels/quadro, isso demonstra que no período em que houve o estímulo luminoso a pupila teve sua constrição máxima a uma taxa de 9,43 pixels de tamanho por quadro, enquanto que a aceleração da constrição máxima (AC_máx) obteve -14,62 pixels/quadro² em média. O tempo gasto pela pupila para atingir sua máxima constrição teve valor médio de 108,5 quadros para este grupo com a Doença de Alzheimer. Os valores individuais dos parâmetros de cada paciente estão discriminados na Tabela 5.4.

Tabela 5.4 - Resultados dos parâmetros para constrição máxima do grupo 1: aceleração, velocidade e Tempo.

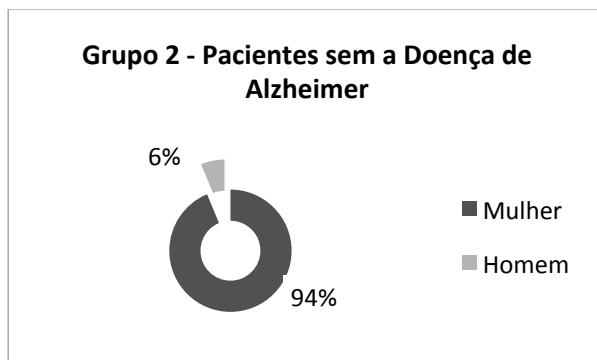
Paciente	AC_máx (pixels/quadro ²)	VC_máx (pixels/quadro)	Tempo Máxima constrição (quadros)
CDA_1	-24	-14	162
CDA_2	-17	-9	264
CDA_3	-18	-10	1
CDA_4	-19	-10	42
CDA_5	-18	-9	282
CDA_6	-25	-22	50
CDA_7	-7	-4	36
CDA_8	-5	-3	191
CDA_9	-5	-2	161
CDA_10	-26	-20	4
CDA_11	-2	-2	77
CDA_12	-3	-3	54
CDA_13	-7	-3	25
CDA_14	-17	-13	33
CDA_15	-20	-12	102
CDA_16	-21	-15	40

Fonte: Autoria Própria

5.3 Resultados em Pacientes sem a Doença Alzheimer

Os pacientes voluntários classificados sem a Doença de Alzheimer (SDA) foram dispostos no grupo 2. A amostra considerada conta com 15 pacientes do sexo feminino, sendo 1 com quadro de diabetes, e 1 paciente do sexo masculino. A idade média apresentada é de 73 anos. Há de se considerar que esta amostra evidencia o perfil dos pacientes que frequentaram o ambulatório no período da coleta. A Figura 5.4 ilustra em termos percentuais a parcela de pacientes de cada sexo do grupo 2, apontando para o valor expressivo de mulheres.

Figura 5.4 - Amostra do grupo 2: pacientes sem Doença de Alzheimer.



Fonte: Autoria Própria

Diante dos 16 vídeos para aplicar a pupilometria dinâmica, todos os parâmetros de interesse foram mensurados e analisados quadro a quadro, no total de 400 quadros por vídeo, de forma idêntica à metodologia aplicada no grupo 1.

Para o grupo 2, obteve-se o valor de raio pupilar mínimo em 9 pixels e o máximo atingindo 34 pixels. O valor médio do raio pupilar para o grupo foi de 15,60 pixels com um desvio padrão de 2,28. A diferença entre o raio máximo e mínimo, denominada de amplitude, apresentou valor médio em 19,75 pixels. Na Tabela 5.5 fica evidenciado os valores de raio e amplitude para cada paciente, sendo que na primeira coluna, denominada Paciente, cada uma das amostras do grupo 2 sem a Doença de Alzheimer é nomeada numericamente, de SDA_1 à SDA_16.

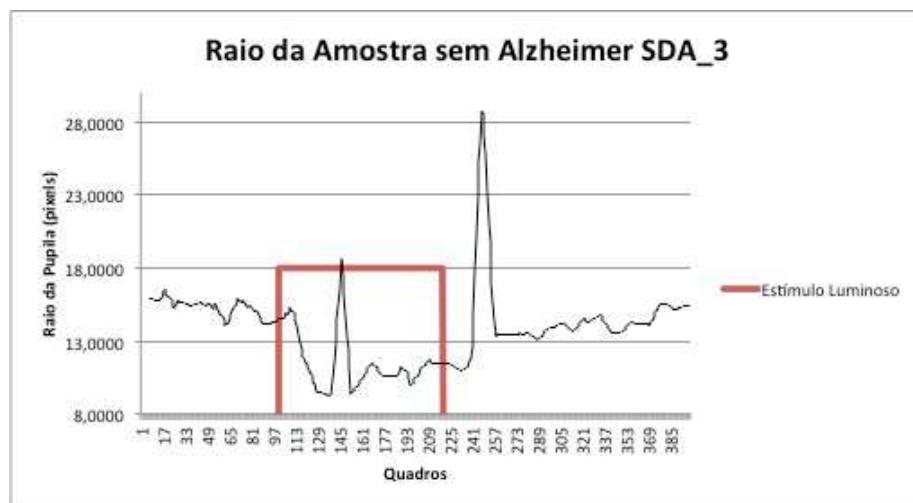
Tabela 5.5 - Resultados dos parâmetros de raio e amplitude para o grupo 2.

Paciente	raio Mínimo	raio Máximo	amplitude
SDA_1	9	34	25
SDA_2	10	33	23
SDA_3	9	33	24
SDA_4	11	31	20
SDA_5	10	33	23
SDA_6	13	31	18
SDA_7	9	33	24
SDA_8	14	29	15
SDA_9	9	32	23
SDA_10	10	32	22
SDA_11	10	26	16
SDA_12	13	31	18
SDA_13	10	33	23
SDA_14	13	33	20
SDA_15	14	22	8
SDA_16	11	25	14

Fonte: Autoria Própria

De forma análoga à análise anterior, durante o ciclo pupilar o tamanho da pupila sobre variações com o movimento de expansão e constrição devido ao estímulo luminoso aplicado unilateralmente. A Figura 5.5 apresenta um gráfico dos valores de raio pupilar de um paciente ao longo dos 400 quadros da pupilometria.

Figura 5.5 - Curva do raio da pupila em função do tempo do paciente SDA_3 do grupo 2.

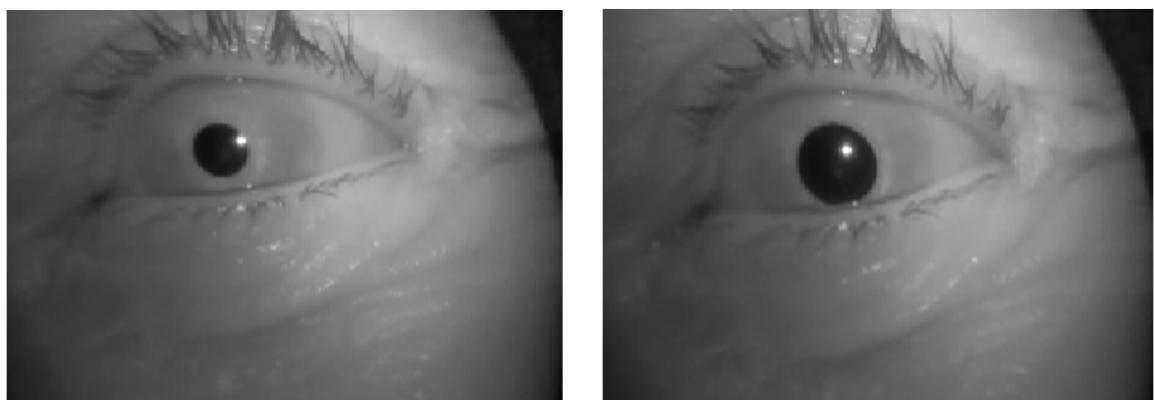


Fonte: Autoria Própria

Fica evidente na Figura 5.5 a diminuição do raio no período em que ocorre a incitação luminosa em formato degrau (intervalo em vermelho), bem como o aumento retomando ao tamanho inicial conforme o LED é desligado no quadro de número 220. Cabe frisar que os valores da curva do raio pupilar, aferida em pixels, foi normalizada suavemente na tentativa de amenizar os picos de ruído.

Já a Figura 5.6 ilustra o tamanho pupilar de um paciente sem a Doença de Alzheimer em dois momentos: no momento em que o estímulo luminoso é aplicado, caracterizado pela constrição pupilar (imagem à esquerda), como também após o fim do estímulo quando a pupila tende a voltar ao seu tamanho normal (imagem à direita).

Figura 5.6 - Tamanho Pupilar. Imagem à esquerda olho com pupila contraída (miose);
Imagen à direita olho com pupila dilatada (midriase).



Fonte: Autoria Própria

Os parâmetros de latência e acomodação também foram aferidos para cada amostra do grupo 2. O valor médio de latência encontrado foi de 4,5 quadros, com desvio padrão de 5,41. Já o parâmetro acomodação teve seu valor médio em 120,18 quadros. Convém ressaltar novamente que para ambos, o momento inicial de referência é o quadro de número 101, no qual o LED é ativado.

Os valores destes parâmetros para cada um dos pacientes estão expostos na Tabela 5.6, na qual a primeira coluna lista os pacientes sem a Doença de Alzheimer, numerados de SDA_1 até SDA_16. É notório que o parâmetro latência para a maioria dos pacientes não ultrapassou o limiar de 11 quadros de duração.

Tabela 5.6 - Resultados de latência e de acomodação pupilar em pacientes do grupo 2.

Paciente	latência (quadros)	Tempo para acomodação (quadros)
SDA_1	11	120
SDA_2	3	121
SDA_3	1	141
SDA_4	5	181
SDA_5	21	117
SDA_6	4	40
SDA_7	7	130
SDA_8	1	121
SDA_9	1	122
SDA_10	1	121
SDA_11	11	107
SDA_12	1	21
SDA_13	1	144
SDA_14	2	152
SDA_15	1	140
SDA_16	1	145
Média:	4,5	120,1875

Fonte: Autoria Própria

A partir do quadro de número 101, a pupila começa o movimento natural de constrição pupilar devido ao estímulo luminoso incidente pelo LED que permanece ligado até o quadro de número 220. Esse movimento se dá a um certo valor de velocidade e aceleração, atingindo em um determinado momento a máxima constrição pupilar, isto é, o raio mínimo.

Para o grupo 2, a velocidade de constrição máxima (VC_máx) atingiu -11,56 pixels/quadro em média, o que significa dizer que em média a pupila diminuiu de tamanho a uma taxa de 11,46 pixels a cada 1 quadro do vídeo para atingir seu valor de raio mínimo, ao passo que a aceleração da constrição máxima (AC_máx) chegou a -16,62 pixels/quadro² em média. O tempo da máxima constrição, contado a partir da ativação do LED, obteve valor médio de 69,68 quadros para o grupo sem a Doença de Alzheimer. As grandezas específicas para cada paciente estão classificadas na Tabela 5.7.

Tabela 5.7 - Resultados dos parâmetros para constrição máxima do grupo 2: aceleração, velocidade e Tempo.

Paciente	AC_máx (pixels/quadro ²)	VC_máx (pixels/quadro)	Tempo Máxima constrição (quadros)
SDA_1	-9	-12	151
SDA_2	-23	-13	152
SDA_3	-20	-14	39
SDA_4	-11	-5	44
SDA_5	-31	-22	60
SDA_6	-19	-10	27
SDA_7	-25	-17	33
SDA_8	-8	-5	171
SDA_9	-18	-11	51
SDA_10	-21	-20	38
SDA_11	-15	-12	61
SDA_12	-4	-3	77
SDA_13	-20	-14	48
SDA_14	-17	-10	51
SDA_15	-7	-4	25
SDA_16	-18	-13	87

Fonte: Autoria Própria

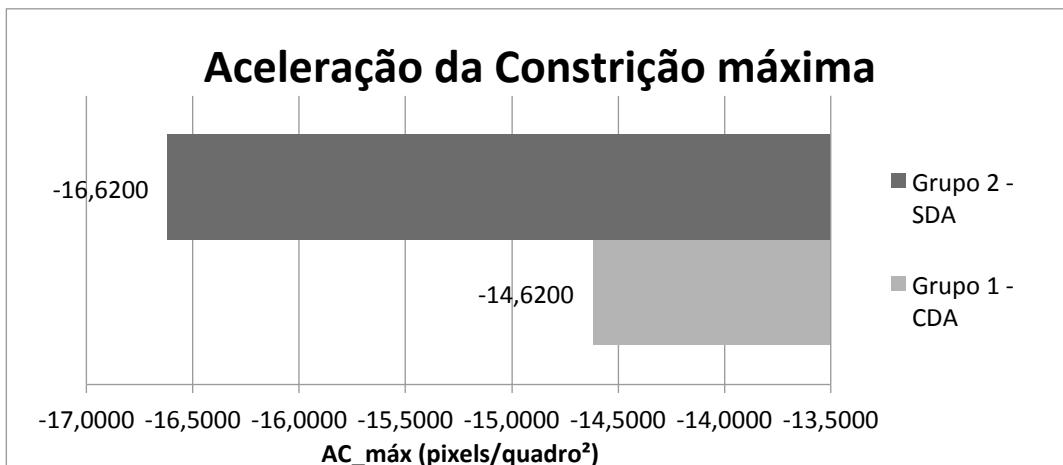
5.4 Correlação e Análise

É pertinente dizer que diante de todos os parâmetros expostos para os dois grupos de pacientes, cinco deles se destacaram pela diferença percentual acima de 10%: velocidade da constrição máxima (VC_máx), aceleração da constrição máxima (AC_máx), Tempo da máxima constrição, latência e Tempo de acomodação. Os demais parâmetros apresentaram diferença inferior à 4% entre o grupo 1 e 2.

A velocidade da constrição máxima (VC_máx) do grupo de pacientes com a Doença de Alzheimer, grupo 1, obteve uma diferença de 18% a menor em média comparado ao grupo 2, sem a doença. O grupo 1 apresentou o valor de VC_máx -9,43 pixels/quadro, em média, ao passo que o grupo 2 apresentou o valor de VC_máx -11,56 pixels/quadro. Esse resultado sugere que a constrição pupilar, devido à incidência luminosa, é mais lenta em pacientes com a Doença de Alzheimer comparado à pacientes sem quadro de demência.

A aceleração da Constrição máxima (AC_máx) do grupo 1, pacientes com a Doença de Alzheimer, foi 12% menor em média que o grupo 2, apontando um valor de -14,62 pixels/quadro² com desvio padrão de 8,16, conforme ilustrado na Figura 5.7. A covariância entre os grupos foi de 9,75. A relevância desse resultado converge com as pesquisas de Foutiou et al. (1,2), nas quais o parâmetro AC_máx indica uma distinção significativa entre os grupos de pacientes, sendo que a partir dele é perceptível que os demais parâmetros também sofrem impacto considerável.

Figura 5.7 - Correlação do valor médio do parâmetro AC_máx entre o grupo 1 e 2.

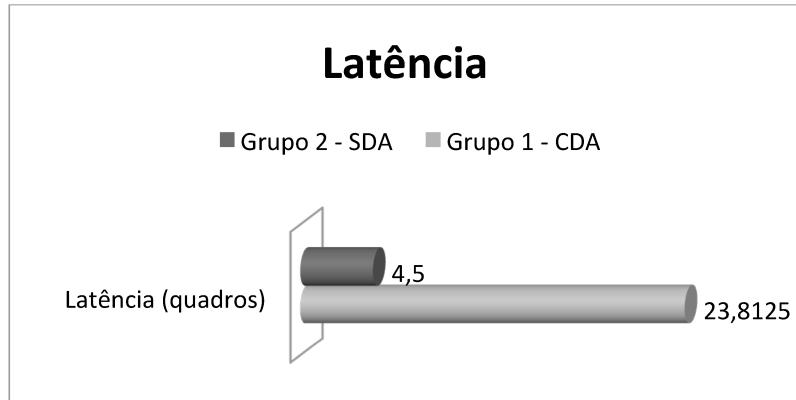


Fonte: Autoria Própria

De modo similar, o parâmetro Tempo da máxima constrição no grupo 1 foi 36% maior em relação ao grupo sem a doença, manifestando o valor médio de 108 quadros com desvio padrão de 69,68. Nesse caso, a medida de dispersão apresentou um valor significativo devido à 6 das 16 amostras terem obtido valores abaixo de 50 quadros, se distanciando assim do valor médio aferido. A covariância deste parâmetros entre os dois grupos foi de 2407,7.

Com relação ao parâmetro latência, a discrepância foi de 81% a menor para o grupo 2, isto é, o grupo sem a Doença de Alzheimer obteve valores bem inferiores comparados ao grupo 1, atingindo o valor médio de 4,5 quadros com desvio padrão de 5,41, ao passo que o grupo com a doença alcançou o valor médio de 23,81 quadros com desvio padrão de 49,72, conforme exemplificado na Figura 5.8. A covariância da latência entre o grupo 1 e o grupo 2 foi de -13,28.

Figura 5.8 - Correlação do valor médio do parâmetro latência entre o grupo 1 e 2.



Fonte: Autoria Própria

Na Tabela 5.8 estão listados todos os parâmetros aferidos nesta pesquisa na primeira coluna, a segunda e terceira coluna exibem os valores médios para o grupo 1 (com a Doença de Alzheimer) e o grupo 2 (Sem a Doença de Alzheimer), respectivamente. Dada a relevância da correlação, a quarta e quinta coluna da Tabela apresentam os valores de desvio padrão.

Tabela 5.8 - Correlação dos valores médios dos Parâmetros entre o grupo 1 e grupo 2.

Parâmetros pupilometria	grupo 1 - CDA	grupo 2 - SDA	Desvio Padrão grupo 1	Desvio Padrão grupo 2
raio mínimo (pixels)	10	10,93	1,68	1,76
raio Máximo (pixels)	31	30,68	3,35	3,18
raio médio (pixels)	15,03	15,60	3,50	2,27
VC_máx (pixels/quadro)	-9,43	-11,56	6,14	5,26
AC_máx (pixels/quadro ²)	-14,62	-16,62	8,16	7,00
Tempo máxima constrição (quadros)	108,50	69,68	86,90	45,49
amplitude (pixels)	20,39	19,75	5,13	4,23
latência (quadros)	23,81	4,50	49,72	5,41
Tempo acomodação (quadros)	105,75	120,18	54,80	38,13

Fonte: Autoria Própria

O parâmetro Tempo de acomodação, apresentou uma diferença de 12% a maior para o grupo 2 sem a doença comparado ao grupo 1. Esse parâmetro representa o tempo, medido em quantidade de quadros do vídeo, que a pupila volta ao seu tamanho inicial após ter o LED desligado. A diferença sugere que o tempo gasto de acomodação pupilar é mais rápido em pacientes com a doença.

O tamanho da pupila, medido pelo valor do raio em pixels, apresentou valores bem próximos entre os dois grupos de pacientes (diferença de 1%), tanto em média quanto em termos de mínimos e máximos, como pode ser visto nas três primeiras linhas de valores da Tabela 5.8.

A amplitude do grupo com a DA apresentou valor médio 3% superior ao grupo 2 sem a doença. Como esse parâmetro representa o raio máximo subtraído do raio mínimo, era de se esperar que não houvesse grande diferença entre os grupos, uma vez que os próprios valores de raio pupilar foram próximos para a maioria dos pacientes.

5.5 Considerações finais deste capítulo

Este capítulo apresenta de forma detalhada os resultados obtidos com a aplicação da pupilometria dinâmica aos grupos de pacientes com e sem a Doença de Alzheimer, bem como a correlação e a análise entre eles.

A seção 5.1 apresenta o espaço amostral deste trabalho, indicando a quantidade de vídeos resultantes de pupilometria qualificados para cada grupo de pacientes voluntários. Também evidencia as características de cada grupo, como o sexo, idade, se possui diabetes ou cirurgia de catarata realizada.

Na seção 5.2 os resultados em pacientes com a Doença de Alzheimer são apresentados em figuras e tabelas evidenciando seus valores individuais, médios e de medida de dispersão.

A seção 5.3, por sua vez, apresenta os resultados em pacientes sem a doença de Alzheimer utilizando a mesma metodologia da seção anterior para clarificar a análise.

Na seção 5.4 é mostrado através de gráficos, figuras e tabelas, a correlação e análise estatística feita para cada um dos parâmetros aferidos entre os grupos 1 e 2.

No capítulo seguinte são apresentadas de forma estruturada as conclusões e contribuições alcançadas com esse trabalho e são indicadas as possibilidades futuras de avanço com o tema e objeto de estudo desta pesquisa.

Capítulo 6

Conclusões, Contribuições e Trabalhos Futuros

6.1 Introdução

O aprimoramento de software realizado no protótipo dessa dissertação incluiu novos parâmetros que permitiram mensurar de forma dinâmica, no decorrer do vídeo de pupilometria, informações que vão além da localização e tamanho pupilar ao longo do ciclo pupilométrico, são eles: raio, amplitude, velocidade, velocidade da constrição máxima, aceleração, aceleração da constrição máxima, latência, tempo máxima constrição e acomodação. A escolha dos parâmetros, descritos no Capítulo 4, seguiram as tendências promissoras de pesquisas anteriores nesse assunto e sua aplicação embarcada no protótipo portátil proporcionou uma boa locomoção dentro das salas de atendimento do Hospital das Clínicas.

A busca de um possível biomarcador de diagnóstico que possa contribuir para a Doença de Alzheimer se mostrou promissora utilizando o protótipo portátil de baixo custo e linguagem computacional aberta, comparada com trabalhos anteriores que indicaram parâmetros semelhantes para distinguir pacientes com e sem a Doença de Alzheimer. Além disso, todos os parâmetros e cálculos podem ser alterados ou incluídos no programa a qualquer tempo, sem custo, por se tratar de um software e linguagem totalmente abertos.

É notório ressaltar alguns pontos de dificuldade no ambiente da pesquisa, como: estar condicionada à disponibilidade e perfil (sexo, idade, quadro clínico, etc.) dos pacientes que se consultaram no Ambulatório do Hospital das Clínicas durante o período de aquisição desse trabalho. Os pacientes disponíveis que se voluntariaram para essa pesquisa surgiram ao longo do período, dessa forma não foi possível determinar a idade, sexo, grau da doença que havíamos interesse para equilibrar a amostra entre os dois grupos.

Além dessa questão, uma certa dificuldade foi observada por parte dos pacientes mais idosos em manter os olhos abertos durante todo o ciclo pupilométrico, o que resultou em muitas oclusões oculares nos grupos 1 e 2, reduzindo a amostra considerada.

Diante da experimentação, pontos de melhoria foram considerados no equipamento do protótipo: trocar os visores de PVC por um dispositivo que se encaixe na região dos olhos sem a necessidade do apoio das mãos e acoplar uma tela touch screen ao raspberry pi para assumir as funções de teclado, mouse e tela e desconsiderar o uso do notebook.

6.2 Contribuições deste Trabalho

Essa dissertação resultou em algumas contribuições importantes para o campo de pesquisa, tanto da aplicação do método de pupilometria dinâmica, quanto para a investigação de biomarcadores para a Doença de Alzheimer.

A primeira contribuição relevante foi comprovar que o protótipo construído consegue ser aplicado em pessoas e desempenhar de maneira satisfatória a pupilometria dinâmica. O manejo do protótipo facilita sua aplicação no campo clínico, pois utiliza equipamentos e periféricos pequenos e leves com alimentação portátil, dispensando a obrigatoriedade de estar num local fixo para realizar a aquisição dos vídeos. O baixo custo também é um destaque do protótipo, que com todas as peças e periféricos não ultrapassa R\$500,00.

Outra contribuição importante foi com relação aos resultados obtidos que sugerem uma diferenciação entre os pacientes com e sem a Doença de Alzheimer. A amostra utilizada nessa pesquisa, mesmo que pequena, propiciou entender o comportamento dos parâmetros mensurados nos grupos e confirmar as inclinações quanto ao seu emprego apontadas em pesquisas anteriores, como a velocidade da Constrição máxima, a aceleração da Constrição Máxima, o Tempo da Máxima Constrição e a latência.

A análise estatística desses e demais parâmetros entre os grupos de pacientes evidenciou uma diferença de desempenho nos movimentos pupilares produzidos em pessoas com e sem a doença, indicando uma constrição pupilar mais lenta, devido à aplicação do estímulo de luz externo, em pacientes com a Doença de Alzheimer comparado ao outro grupo sem demência.

6.3 Publicação originada deste Trabalho

Aprovado

B. M. da Silva, A. C. P. Veiga, R. A. da Silva. pupilometria aplicada à doença de Alzheimer. V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia | X Simpósio de Engenharia Biomédica, Anais...Outubro de 2017. Uberlândia, MG, Brasil.

6.4 Trabalhos Futuros

Os objetivos iniciais estipulados para o desenvolvimento desse trabalho foram alcançados. Entretanto, há oportunidades de avanço e melhoria na área dessa pesquisa:

- Desenvolver uma interface gráfica *friendly user* para o software, sem a necessidade de entrar no ambiente Linux para executar o programa. Dessa forma, o responsável por operar o protótipo não terá a necessidade de entender de linguagem de programação e outros sistemas operacionais.
- Aprimorar a parte de cálculo dos parâmetros do programa de forma a melhorar o desempenho do raspberry e aumentar a taxa de quadros por segundo do vídeo resultante, que atualmente atinge em média 24 fps.
- Empregar o protótipo de pupilometria dinâmica para avaliar outras patologias, como Doença de Parkinson, Diabetes, Depressão, outras demências, etc.
- Aplicar a pupilometria dinâmica numa amostragem maior de pacientes para refinar a análise estatística e correlação dos resultados.

Referências Bibliográficas

- [1] FOUTIOU, D. F.; STERGIOU, V.; TSIPTSIOS, D.; LITHARI, C.; NAKOU, M.; KARLOVASITOU, A. **Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: Evaluation with pupillometry.** International Journal of Psychophysiology. v. 73, n. 2, p. 143–149, 2009.
- [2] FOUTIOU, F.; FOUNTOULAKIS, K. N.; GOULAS, A.; ALEXOPOULOS, L.; PALIKARAS, A. **Automated Standardized Pupillometry with Optical Method for Purposes of Clinical Practice and Research.** Clinical Physiology. v. 20, n. 5, p. 336-347, 2000.
- [3] SCHOR, P. **Óptica Fisiológica e Cirurgia Refrativa.** 77 f. Tese (Livre Docência) - Departamento de Oftalmologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2003.
- [4] PAMPLONA, V. F.; OLIVEIRA, M. M. **Photorealistic models for pupil light reflex and iridal pattern deformation.** 83 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Computação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- [5] DA SILVA, R. A.; VEIGA, A. C. P. **Desenvolvimento de um sistema embarcado para pupilometria.** 113 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016.
- [6] BOWLING, Brad. **Kanski Oftalmologia Clínica:** Uma abordagem sistêmica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 928 p.
- [7] OLIVEIRA, J. M. F.; NEVES, C. M. **Abordagem do Padrão de Normalidade da Pupila.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa. 2016.
- [8] SIROIS, S.; BRISSON, J. **Pupillometry.** Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. v. 5, n. 6, p. 679-692, 2014.
- [9] LARSON, M. D.; BEHREND, M. **Portable infrared pupillometry:** a review. International Anesthesia Research Society. v. 120, n. 6, p. 1242-1253, 2015.

- [10] WANG, Y.; ZEKVELD, A. A.; NAYLOR, G.; OHLENFORST, B.; JANSMA, E. P.; LORENS, A.; LUNNER, T.; KRAMER, S. E. **Parasympathetic Nervous System Dysfunction, as Identified by Pupil Light Reflex, and Its Possible Connection to Hearing Impairment.** PLoS One. v. 11, n. 4, 2016.
- [11] KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. **Princípios de Neurociências.** 5 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2014. 1544 p.
- [12] BAR, K. J.; BOETTGER, M. K.; SCHULZ, S.; HARZENDORF, C.; AGELINK, M. W.; YERAGANI, V.K. **The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia.** Clin Neurophysiol. v. 119, n. 10, p. 2209–2213, 2008.
- [13] BAKES, A.; BRADSHAW, C. M.; SZABADI, E. **Attenuation of the pupillary light reflex in anxious patients.** Br J Clin Pharmacol, v. 30, n. 3, p. 377–381, 1990.
- [14] GRUNBERGER, J.; LINZMAYER, L.; FODOR, G.; PRESSLICH, O.; PRAITNER, M.; LOIMER, N. **Static and dynamic pupillometry for determination of the course of gradual detoxification of opiate-addicted patients.** European archives of psychiatry and clinical neuroscience, v. 240, n. 2, p. 109-112, 1990.
- [15] ROSSE, R. B.; ALIM, T. N.; JOHRI, S. K.; HESS, A. L.; DEUTSCH, S. I. **Anxiety and pupil reactivity in cocaine dependent subjects endorsing cocaine-induced paranoia: preliminary report.** Addiction, v. 90, n. 7, p. 981-984, 1995.
- [16] LANTING, P.; HEIMANS, J. J.; REULEN J. P.; NAUTA, J.; VEEN, E. A. **Pupillary light reflex and quantitative sensory and motor neural function tests in diabetic patients.** Journal of Neurology, v. 235, n. 4, p. 245–247, 1988.
- [17] SACKS, B.; SMITH, S. **People with down's syndrome can be distinguished on the basis of cholinergic dysfunction.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 52, n. 11, p. 1294-1295, 1989.
- [18] SOKOLSKI, K. N.; DEMET, E. M. **Increased pupillary sensitivity to pilocarpine in depression progress.** Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 20, n. 2, p. 253-262, 1996.

- [19] GIZA, E.; FOTIOU, D.; BOSTANTJOPOULOU, S.; KATSAROU, Z.; KARLOVASITOU, A. **Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry.** *Int J Neurosci*, v. 121, n. 1, p. 37–43, 2011.
- [20] FOTIOU, D. F.; STERGIOU, V.; TSIPTSIOS, D.; LITHARI, C.; NAKOU, M.; KARLOVASITOU, A. **Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry.** *Int J Psychophysiology*. v. 73, n. 2, p. 143–149, 2009.
- [21] FOTIOU, D.F.; FOUNTOULAKIS, K.; TSOLAKI, M.; GOULAS, A.; PALIKARAS, A. **Changes in pupil reaction to light in alzheimer's disease patients:** a preliminary report. *International journal of psychophysiology*, v. 37, n. 1, p. 111-120, 2000.
- [22] GRANHOLM, E.; MORRIS, S.; GALASKO, D.; SHULTS, C.; ROGERS, E.; VUKOV, B. **Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in alzheimer's and parkinson's disease.** *International Journal of Psychophysiology*, v. 47, n. 2, p. 95-115, 2003.
- [23] LEI, S.; GOLTZ, H. C.; CHANDRAKUMAR, M.; WONG, A. M. **Full-field chromatic pupillometry for the assessment of the postillumination pupil response driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells.** *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 55, n. 7, p. 4496–4503, 2014.
- [24] PRETTYMAN, R.; BITSIOS, P.; SZABADI, E. **Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease.** *Journal Neurol Neurosurg Psychiatr*, v. 62, p. 665–668, 1997.
- [25] BITTNER, D. M.; WIESELER, I.; WILHELM, H.; RIEPE, M. W.; MULLER, N. G. **Repetitive pupil light reflex:** potential marker in Alzheimer's disease?. *J. Alzheimers Dis*, v. 42, p. 1469–1477, 2014.
- [26] SCINTO, L. F.; DAFFNER, K. R.; DRESSLER, D.; RANSIL, B. I.; RENTZ, D.; WEINTRAUB, S. **A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease.** *Science*, v. 266, p. 1051–1054, 1994.
- [27] IDIAQUEZ, J.; ALVAREZ, G.; VILLAGRA, R.; MARTIN, R. A. **Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, v. 57, p. 1544–1545, 1994.

- [28] PRINCE, M.; JACKSON, J. **World Alzheimer's Report 2009**. London, UK: Alzheimer's Disease International, 2009.
- [29] RITCHIE, K.; LOVESTONE, S. **The dementias**. Lancet, v. 360, p. 1759–1766, 2002.
- [30] HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI R. **Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population**. Alzheimer Dis Assoc Disord, v. 16, p. 103–108, 2002.
- [31] FERRI, C. P.; PRINCE, M.; BRAYNE, C.; BRODATY, H.; FRATIGLIONI, L.; GANGULI, M. **Global prevalence of dementia**: a Delphi consensus study. Lancet, v. 366, p. 2112–2117, 2005.
- [32] WIMO, A.; WINBLAD, B.; AGUERO-TORRES, H.; STRAUSS, E. **The magnitude of dementia occurrence in the world**. Alzheimer Dis Assoc Disord, v. 17, p. 63-67, 2003.
- [33] CACABELOS, R. **Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia**. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, v. 258, n. 1, p. 28-47, 2008.
- [34] DA SILVA, R. M. F. L.; DIAS, F. L. C.; MORAES, E. N. M.; CARAMELLI, P. **Análise do sistema nervoso autônomo em idosos de acordo com a presença de intolerância ortostática e demência**: um estudo pareado. Relâmpago, v. 26, n. 1, p. 17-23, 2013.
- [35] MEEK, P. D.; MCKEITHAN, K.; SCHUMOCK, G. T. **Economic considerations in Alzheimer's disease**. Pharmacotherapy, v. 18, n. 2, p. 68-73, 1998.
- [36] BROOKMEYER, R.; GRAY, S.; KAWAS, C. **Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset**. Am J Public Health, v. 88, p. 1337-1342, 1998.
- [37] GUTIERREZ, B. A. O.; DA SILVA, H. S.; GUIMARÃES, C.; CAMPINO, A. C. **Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil**: é possível melhorar a assistência e reduzir custos?. Ciência saúde coletiva, v. 19, n. 11, 2014.
- [38] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **A doença de Alzheimer e o cérebro**. Chicago, EUA. Disponível em: <http://www.alz.org/brain_portuguese/13.asp>. Acesso em: 01 set.

2017.

- [39] SUN, Miao-Kun. **Research Progress in Alzheimer's Disease and Dementia**. v. 3. New York: Nova Science Publishers, 2008. 448 p.
- [40] PERRY, G.; AVILA, J.; KINOSHITA, J.; SMITH, M. A. **Alzheimer's Disease: A Century of Scientific and Clinical Research**. Amsterdam: IOS Press, 2006. 450 p.
- [41] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **A doença de Alzheimer e o cérebro**. Chicago, EUA. Disponível em: <http://www.alz.org/brain_portuguese/08.asp>. Acesso em: 01 set. 2017.
- [42] PAULSON, J. B.; RAMSDEN, M.; FORSTER, C.; SHERMAN, M. A.; MCGOWAN, E.; KAREN, H. **Amyloid Plaque and Neurofibrillary Tangle Pathology in a Regulatable Mouse Model of Alzheimer's Disease**. Ashe Am J Pathol, v. 173, n. 3, p. 762–772, 2008.
- [43] JACK, C. R. Jr.; ALBERT, M. S.; KNOPMAN, D. S. **Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease**. Alzheimer's Dement, v. 7, n. 3, p. 257-262, 2011.
- [44] FORLENZA, O. V.; DINIZ, B. S.; GATTAZ, W. F. **Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease**. BMC Med, v. 8, n. 89, 2010.
- [45] FROTA, N. A. F.; DAMASCENO, R. N. B. P.; FORLENZA, O.; DIAS-TOSTA, E.; DA SILVA, A. B.; HERRERA, E.; MAGALDI, R. M. **Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer**. Dement Neuropsychol, v. 5, n. 1, p. 5-10, 2011.
- [46] NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C. M. C.; DAMASCENO, B. P.; BRUCKI, S. M. D.; ANGHINAH, R. **Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil**. Arq Neuopsiquiatria, v. 63, n. 3, p. 713-719, 2005.
- [47] MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E. M. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease**. Neurology, v. 34, n. 7, p. 939–944, 1984.

- [48] CUMMINGS, J. **Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications.** Alzheimers Res Ther., v. 4, n. 5, p. 35, 2012.
- [49] JAGUST, W.; THISTED, R.; DEVOUS, M. D. **SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease:** a clinical-pathologic study. Neurology, v. 56, p. 950-956, 2001.
- [50] HOOPER, N. M. **Alzheimer's Disease: Methods and Protocols.** New Jersey: Humana Press, 2000. 408 p.
- [51] FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. **Mini-Mental State:** a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. J Psychiatr Res, v. 12, p. 89-198, 1975.
- [52] BUDSON, A. E.; KOWALL, N. W. **The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias.** Wiley-Blackwell, 2011. 648 p.
- [53] ALM, V. **Cholinergic system: revisiting receptors, regulation and the relationship with Alzheimer disease, schizophrenia, epilepsy and smoking.** Rev Psiq Clín. v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.
- [54] BRUNEAU, E. G.; AKAABOUNE, M. **Running to stand still:** ionotropic receptor dynamics at central and peripheral synapses. Mol Neurobiol, v. 34, n. 2, p. 137-151, 2006.
- [55] BONO, G. F. **Investigação de associação entre a butirilcolinesterase e a doença de alzheimer.** 91 f. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.
- [56] SAYEG, N. AlzheimerMed. **Neuroquímica.** Disponível em: <<http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/neuroquimica>>. Acesso em: 01 mai. 2017.
- [57] SNYDER, P. J.; JOHNSON, L. N.; LIM, Y. Y.; SANTOS, C. Y.; ALBER, J.; MARUFF, P.; FERNANDEZ, B. **Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease.** Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, v. 4, p. 169-178, 2016.
- [58] DIAS, F. L. C.; DA SILVA, R. M. F. L.; MORAES, E. N.; CARAMELLI, P. **Perfil**

clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59, n. 5, p. 435–441, 2013.

[59] AHARON-PERETZ, J.; HAREL, T.; REVACH, M.; BEN-HAIM, S. A. **Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease.** Arch Neurol, v. 49, p. 919-922, 1992.

[60] VITIELLO, B.; VEITH, R. C.; MOLCHAN, S. E.; MARTINEZ, R. A.; LAWLOR, B. A.; RADCLIFFE, J. **Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer type.** Biol Psychiatry, v. 34, p. 428-433, 1993.

[61] WANG, S. J.; LIAO, K. K.; FUH, J. L.; LIN, K. N.; WU, Z. A.; LIU, C. Y. **Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease.** Age Ageing, v. 23, p. 400-404, 1994.

[62] SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana:** uma abordagem integrada. 7. ed. Artmed, 2017. 960 p.

[63] LEVIN, L. A.; NILSSON, S. F. E.; HOEVE, J. V.; WU, S. M. **Adler's Physiology of the Eye.** 11 ed. China: Elsevier, 2011. 820 p.

[64] CARL ZEISS VISION BRASIL. **Visão Archives - Olhares do Mundo, raio-x da Visão.** Disponível em: <<http://olharesdomundo.com.br/category/visao/>>. Acesso em: 01 mai. 2017.

[65] HEWITT, P. **Física Conceitual.** 12. ed. Porto Alegre: Bookman, 2015.

[66] COSTANZO, L. S. **Fisiologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 520 p.

[67] BARROS, A. L. B. L. **Anamnese e exame físico: avaliação diagnóstica de enfermagem no adulto.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 463 p.

[68] LOEWENFELD, I. E. **The Pupil:** Anatomy, Physiology and Clinical Applications. Butterworth-Heinemann, 1999. 1590 p.

[69] ASLANIDIS, T. H.; KONTOGOUNIS, G. **Perioperative digital pupillometry the future.** The Greek E-Journal of Perioperative Medicine, v. 13, p. 24-40, 2015.

- [70] KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Oftamologia clínica:** uma abordagem sistemática. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 920p.
- [71] MEEKER, M.; DU, R.; BACCHETTI, P.; PRIVITERA, C. M.; LARSON, M. D.; HOLLAND, M. C.; MANLEY, G. **Pupil Examination:** Validity and Clinical Utility of an Automated Pupillometer. *Journal of Neuroscience Nursing*, v. 37, n. 1, 2005.
- [72] LAENG, B.; SIROIS, S.; GREDEBÄCK, G. **Pupillometry a window to the preconscious?** *Perspectives on psychological science*, p. 18–27, 2012.
- [73] SIROIS, S.; BRISSON, J. **Pupillometry.** *WIREs Cogn Sci*, v. 5, p. 679–692, 2014.
- [74] SMITH, S. A.; SMITH, S. **Pupil function:** tests and disorders. Autonomic failure. 3. ed. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- [75] GROSS, J. R.; MCCLELLAND, C. M.; LEE, M. S. **An approach to anisocoria.** *Curr Opin Ophthalmol*, v. 27, n. 6, p. 486-492, 2016.
- [76] LANG, G. K. Ophthalmology: **A Pocket Textbook Atlas.** 2. ed. New York: Thieme, 2007. 617 p.
- [77] PINHEIRO, R. K.; NETTO, A. L. Estudo comparativo da acomodação residual após instilação de colírios de tropicamida a 1%, ciclopentolato a 1% e associação de tropicamida a 1% + ciclopentolato a 1%. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v.63, n.6, p. 475-479, 2000.
- [78] FOTIOU, D. F.; BROZOU, C. G.; HAIDICH A. B. **Pupil reaction to light in Alzheimer's disease:** evaluation of pupil size changes and mobility. *Aging ClinExp Res*, v. 19, p. 364-71, 2007.
- [79] MERLIN, D.; BEHRENDS, M. **Portable Infrared Pupillometry:** A Review. *Larson Anesthesia & Analgesia*, v. 120, n. 6, p. 1242–1253, 2015.
- [80] CAPÓ-APONTE, J. E.; UROSEVICH, T. G.; WALSH, D. V.; TEMME L A.; TARBETT, A. K. **Pupillary Light Reflex as an Objective Biomarker for Early Identification of Blast-Induced mTBI.** *J Spine*, v. 4, n. 4, 2013.
- [81] PRETTYMAN, R.; BITSIOS, P.; SZABADI, E. **Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and*

Psychiatry, v. 62, p. 665-668, 1997.

- [82] ELLIS, C. J. **The pupillary light reflex in normal subjects**. Br J Ophthalmol, v. 65, p. 754–759, 1981.
- [83] USUI, S.; STARK, L. **A model for nonlinear stochastic behavior of the pupil**. Biol Cybern, v. 45, p. 13–21, 1982.
- [84] SEMMLOW, J. L. **Circuits, Signals, and Systems for Bioengineers: A MATLAB-based Introduction**. Elsevier, 2005. 464 p.
- [85] GOMES, L. D. Clínica Oftamológica, Centro de diagnóstico e tratamento. **pupilometria com Infravermelhos**. Disponível em: <<http://www.luisdiasgomes.com/index.php?op=PupilmetriaInfravermelhos>>. Acesso em 01 ago. 2017.
- [86] NEGRETE, F. J. M.; REBOLLEDA, G. **Exploración automática de la pupila**. Archivos de la Sociedad española de oftalmología. Elsevier, v. 88, n. 4, p. 125–126, 2013.
- [87] AISSOU, M.; SNAUWAERT, A.; DUPUIS, C.; ATCHABAHIAN, A.; AUBRUN, F.; BEAUSSIER, M. **Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study**. Anesthesiology, v. 116, p. 1006–1012, 2012.
- [88] MIRTAHERI, P. **A novel low-cost design of a digital infrared pupillometer using a web camera**. Monografia (Bacharelado) - Faculty of Engineering, Oslo University College, Norway. 2010.
- [89] BERNADELLI, C. R.; VEIGA, A. C. P. **Rastreamento em vídeo das características da pupila**. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.
- [90] MONTEIRO, H. P. **Detecção da Alcoolemia por Meio da pupilometria Dinâmica**. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Informática, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.
- [91] STACK EXCHANGE. **Raspberry Pi**. Disponível em:

<<https://raspberrypi.stackexchange.com/questions/27765/raspberry-pi-2-has-a-unified-rca-and-audio-jack-what-cable-should-i-use-to-connect>>. Acesso em 20 ago. 2017.

[92] RASPBERRY PI FOUNDATION. **Raspberry Pi 2 Model B**. Disponível em: <<https://www.raspberrypi.org/products/raspberry-pi-2-model-b/>>. Acesso em 20 ago. 2017.

[93] RASPBERRY PI FOUNDATION. **Camera Module**. Disponível em: <<https://www.raspberrypi.org/documentation/raspbian/applications/camera.md>>. Acesso em 20 ago. 2017.

[94] DIAS, A. G. C.; SILVA, R. A.; Veiga, A. C. P.; CARNEIRO, M. B. P. **Comparação de diferentes métodos de rastreamento de características da pupila humana**. XII CEEL, Uberlândia, 2014.

[95] MONTAÑO, M. B. M. M.; RAMOS, L. R. **Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating**. Centro de Estudos do Envelhecimento. Universidade Federal de São Paulo. Rev Saúde Pública, v. 39, n. 6, p. 912-917, 2005.

[96] MATHIAS, C. J.; Bannister, S. R. **Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. 592 p.

[97] SILVESTRE, A. L. **Análise de dados e estatística descritiva**. Portugal: Escolar, 2007. 352 p.

Apêndice A

Nesta seção será apresentado os trechos principais dos Códigos utilizados para a extração e cálculo dos parâmetros da pupilometria dinâmica. O software aqui apresentado, modularizado em dois programas executáveis, tem como propósito capturar a sequência em vídeo de um ciclo pupilar, obtendo simultaneamente medidas pupilares de indivíduos em tempo real. Esse processo deve ser realizado a fim de possibilitar a análise da resposta pupilar à iluminação (PLR – *Pupil Light Reflex*). A pupilometria dinâmica consiste no monitoramento do diâmetro/raio pupilar ao longo do tempo.

Nomes dos Programas: Captura.cpp e Analise.cpp

Código original realizado por: Rafael Augusto da Silva

Linguagem de programação utilizada: C++

Plataforma: Linux/Raspberry Pi

Bibliotecas requeridas: OpenCV, iostream, raspicam, wiringpi, fstream

Captura.cpp

```
#include <opencv2/opencv.hpp>
#include <raspicam/raspicam_cv.h>
#include <wiringPi.h>
#include <iostream>
#include <fstream>

using namespace std;
using namespace cv;

int main(int argc, char** argv) {
    char* videoName = argv[1];
    char* textName = argv[2];
    Mat FrameAtual, suave_image;
    long count = 0;
    ofstream arquivo;

    raspicam::RaspiCam_Cv capture;
    capture.set(CV_CAP_PROP_FORMAT, CV_8UC1);
```

```

capture.set( CV_CAP_PROP_FPS, 60 );
capture.set ( CV_CAP_PROP_FRAME_WIDTH, 320 );
capture.set ( CV_CAP_PROP_FRAME_HEIGHT, 240 );
capture.set( CV_CAP_PROP_FPS, 30 );

if(!capture.open()) {cerr<<"Erro ao abrir camera\n";return -1;}
usleep(500000);

bool stop(false); //Condição de parada se usuário
pressionar alguma tecla durante execução

wiringPiSetup();
pinMode(0, OUTPUT);
digitalWrite(0,LOW);

double FrameRate = capture.get(CV_CAP_PROP_FPS);
//Obter taxa de quadros do vídeo a ser processado
cout<<"\nFPS camera: "<<FrameRate;
arquivo.open(textName, ios::out);

Size S = Size(320,240);
int fourcc = CV_FOURCC('H','2','6','4');
VideoWriter saida_Video;
saida_Video.open(videoName, fourcc, 12, S, false);
double time=cv::getTickCount();

while (count<=400) {

capture.grab();
capture.retrieve(FrameAtual);
//Lê próximo frame, se existir; se não existe sai
da execução

saida_Video.write(FrameAtual);
count++;

//Introduz delay antes de passar ao prox frame ou interrompe se usuário pressionar
tecla
if(count==100)
    digitalWrite(0,HIGH);

if(count==220)
    digitalWrite(0,LOW);

//    if (cv::waitKey(Delay) >= 0)
//    stop = true;
cout<<"\n"<<count<<" "<<cv::getTickCount() /double ( cv::getTickFrequency());

```

```

arquivo<<count<<"\t" <<cv::getTickCount() /double ( cv::getTickFrequency())<<endl;
}

```

```

double secondsElapsed= double ( cv::getTickCount()-time ) /double (
cv::getTickFrequency() ); //tempo em segundos

```

```

cout<<endl<< secondsElapsed<<" segundos para capturar "<< count<<" frames : FPS = "<<
( float ) ( ( float ) ( count ) /secondsElapsed ) <<endl;

```

Analise.cpp

```
arquivo.open(textName, ios::out);
```

```
arquivo << "raio \tVelocidade \tAceleraÃ„o\n";
```

```
while (!stop) {
```

```
    if (!capture.read(FrameAtual))
```

```
        break;
```

```
        ++numFrames;
```

```
cvtColor(FrameAtual, FrameAtual, CV_BGR2GRAY);
```

```
medianBlur(FrameAtual, suave_image, 11);
```

```
HoughCircles(suave_image, circles, CV_HOUGH_GRADIENT, 3,
FrameAtual.rows / 1.5, 40, 50, 8, 35);
```

```
vector<Vec3f>::const_iterator itc = circles.begin();
```

```
cvtColor(FrameAtual, FrameAtual, CV_GRAY2BGR);
```

```
while (itc != circles.end()) {
```

```
    circle(FrameAtual, Point((*itc)[0], (*itc)[1]), (*itc)[2], Scalar(0, 255,
255), 1);
```

```

line(FrameAtual, Point((*itc)[0] - 20, (*itc)[1]), Point((*itc)[0] + 20, (*itc)[1]), Scalar(0, 0,
200), 1, 8);

    line(FrameAtual, Point((*itc)[0], (*itc)[1] - 20), Point((*itc)[0],
(*itc)[1] + 20), Scalar(0, 0, 200), 1, 8);

    ++itc;

}

imshow("Video Processado", FrameAtual);

//imshow("Preprocessamento", suave_image);

if (!circles.empty()) {

    cout << "\nRaio encontrado no frame " << numFrames << ":" <<
circles[0][2] << " na posicao " << circles[0][0] << "," << circles[0][1];

    raio[numFrames] = circles[0][2];

    posicaox[numFrames] = circles[0][0];

    posicaoy[numFrames] = circles[0][1];

    if (numFrames > 2 && raio[numFrames] - raio[numFrames - 1] > 10)
        //eliminar variaÃes bruscas de falsas localizaÃoes

        raio[numFrames] = raio[numFrames - 1];

    /*if (abs(posicaox[numFrames] - posicaox[numFrames - 1])>10 ||
abs(posicaoy[numFrames] - posicaoy[numFrames - 1])>10) {

        posicaox[numFrames] = posicaox[numFrames - 1];

        posicaoy[numFrames] = posicaoy[numFrames - 1];

        raio[numFrames] = raio[numFrames - 1];

    }*/
    velocidade[numFrames] = (raio[numFrames] - raio[numFrames - 1]);
}

```

```

        aceleracao[numFrames] = (velocidade[numFrames] -
        velocidade[numFrames - 1]);

        if (numFrames<150 && raio_max < circles[0][2]) {
            //encontra raio max efetuando comparaÃes frame a
frame atÃ© o 120

            raio_max = circles[0][2];

        }

        if (numFrames > 100 && raio_min > circles[0][2]) {
            //encontra raio min efetuando comparaÃes frame
a frame a partir do 100

            raio_min = circles[0][2];

            quadro_raio_min = numFrames;

        }

        if (numFrames > 240 && abs(circles[0][2]-raio_max)<2 &&
marcador==false) {
            //encontra raio de acomodaÃ,o,
achando prim frame com raio prox do raio max

            quadro_acomodacao = numFrames;

            marcador = true;

        }

        if (numFrames>100 && raio[numFrames] < raio[numFrames - 1] &&
raio[numFrames - 1] < raio[numFrames - 2] && raio[numFrames - 2] < raio[numFrames - 3]
&& marcador_latencia == false) {
            //encontra raio de
acomodaÃ,o, achando prim frame com raio prox do raio max

            latencia = numFrames;

            marcador_latencia = true;

        }

        arquivo << raio[numFrames] << "\t" << velocidade[numFrames] <<

```

```

"\t" << aceleracao[numFrames] << endl;

}

else {

    cout << "\nRaio nao encontrado no frame " << numFrames << ".";
    arquivo << endl;

}

//if (cv::waitKey(Delay) >= 0) //Introduz delay antes de passar ao prox
frame ou interrompe se usuario pressionar tecla

//      stop = true;

    waitKey(Delay);

}

amplitude = raio_max - raio_min;

cout << "\n\n\nProcessamento finalizado. Tempo total de processamento: " <<
(getTickCount() - inicio) * 1000 / getTickFrequency() << "ms" << endl;

cout << endl << "----Parametros pupilometria----" << endl << "raio Max: " <<
raio_max << "px; \nRaio Min: " << raio_min << "px; \nAmplitude: " << amplitude << "px;
\nQuadro com raio Minimo: "

<< quadro_raio_min <<"; \nQuadro onde ocorre acomodacao:
"<< quadro_acomodacao <<"; \nLatencia: frame Num " << latencia << endl;

//arquivo << endl << "raio Max: " << raio_max << "px; raio Min: " << raio_min <<
"px; amplitude: " << amplitude << "px; Latencia: " << endl;

arquivo << endl << "----Parametros pupilometria---- " << endl << "raio Max: " <<
raio_max << "px; \nRaio Min: " << raio_min << "px; \nAmplitude: " << amplitude << "px;
\nQuadro com raio Minimo: "

```

```
    << quadro_raio_min << "; \nQuadro onde ocorre acomodacao: " <<
quadro_acomodacao << "; \nLatencia: frame Num " << latencia << endl;

waitKey(0);

arquivo.close();

return 0;
```

Apêndice B

Nesta seção será mostrado o Datasheet do LED de cor verde, em cinco páginas, modelo LC503FPG1-15P-A3 da marca Cree publicado em 2008, que foi utilizado como estímulo luminoso para o PLR do pupilômetro.

Cree® 5-mm Round LED Model # LC503FPG1-15P-A3 Data Sheet

15-degree, 5-mm LED lamp in green color with water-transparent lens and stopper

Applications

- Advertising Signs
- Indicators
- LCD Back Lights
- Moving-Message Signs

Absolute Maximum Ratings ($T_A = 25^\circ\text{C}$)

Items	Symbol	Absolute Maximum Rating	Unit
Forward Current	I_F	25	mA
Peak Forward Current ^{Note}	I_{FP}	100	mA
Reverse Voltage	V_R	5	V
Power Dissipation	P_D	100	mW
Operation Temperature	T_{opr}	-40 ~ +95	°C
Storage Temperature	T_{stg}	-40 ~ +100	°C
Lead Soldering Temperature	T_{sol}	Max. 260°C for 3 sec. max. (3 mm from the base of the epoxy bulb)	

Note: Pulse width ≤ 0.1 msec, duty $\leq 1/10$.

Typical Electrical & Optical Characteristics ($T_A = 25^\circ\text{C}$)

Characteristics	Symbol	Condition	Unit	Minimum	Typical	Maximum
Forward Voltage	V_F	$I_F = 20$ mA	V		3.2	4.0
Reverse Current	I_R	$V_R = 5$ V	µA			100
Dominant Wavelength	λ_D	$I_F = 20$ mA	nm	520	527	535
Luminous Intensity	I_V	$I_F = 20$ mA	mcd	16800	34000	
50% Power Angle	20½H-H	$I_F = 20$ mA	deg		15	

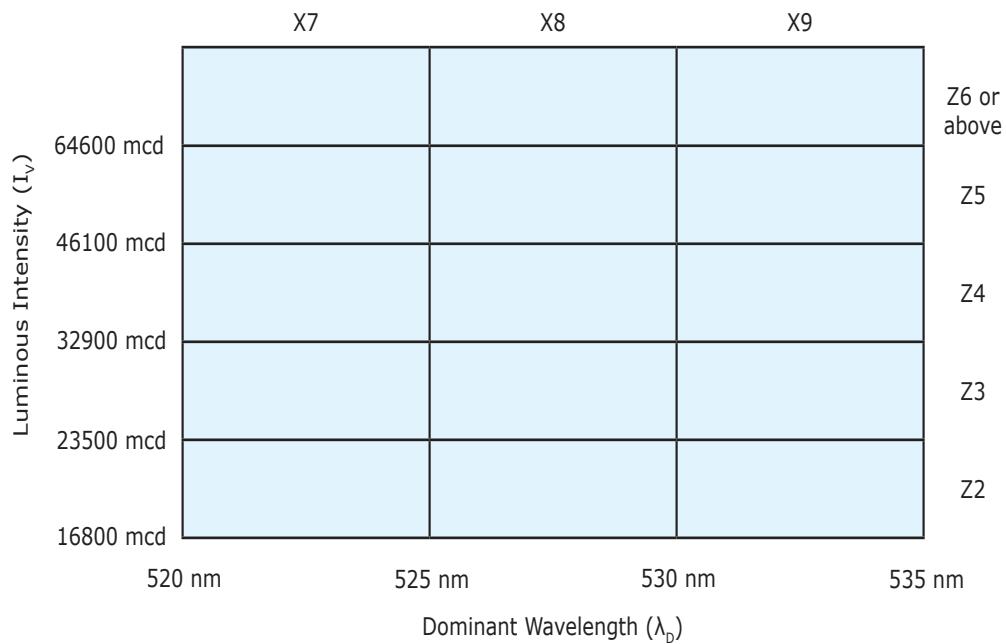


Standard Bins for LC503FPG1-15P-A3 ($I_E = 20 \text{ mA}$)

Lamps are sorted to luminous intensity (I_v) and dominant wavelength (λ_d) bins shown.

Orders for LC503FPG1-15P-A3 may be filled with any or all bins contained as below.

All luminous intensity (I_v) and dominant wavelength (λ_D) values shown and specified are at $I_F = 20$ mA.



Important Notes:

1. All ranks will be included per delivery; rank ratio will be based on the dice distribution.
 2. Pb content <1000 ppm.
 3. Tolerance of measurement of luminous intensity is $\pm 15\%$.
 4. Tolerance of measurement of dominant wavelength is ± 1 nm.
 5. Tolerance of measurement of V_F is ± 0.05 V.
 6. Packaging methods are available for selection; please refer to the "Cree LED Lamp Packaging Standard" document.
 7. Please refer to the "Cree LED Lamp Reliability Test Standards" document for reliability test conditions.
 8. Please refer to the "Cree LED Lamp Soldering & Handling" document for information about how to use this LED product safely.



Graphs

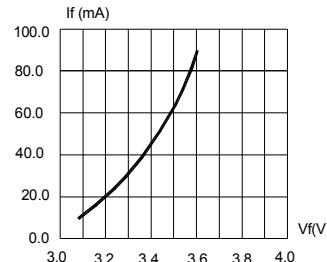


FIG.1 FORWARD CURRENT VS.
FORWARD VOLTAGE.

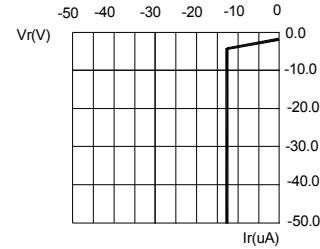


FIG.2 REVERSE CURRENT VS.
REVERSE VOLTAGE.

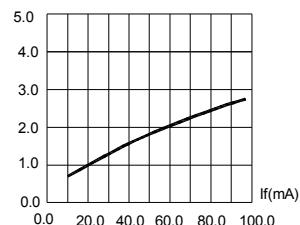


FIG.3 RELATIVE LUMINOUS INTENSITY VS.
FORWARD CURRENT.

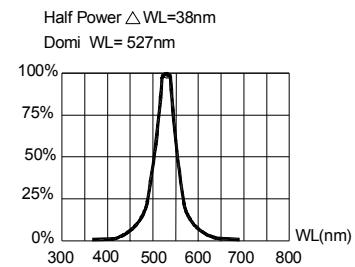


FIG.4 RELATIVE LUMINOUS INTENSITY VS.
WAVELENGTH.

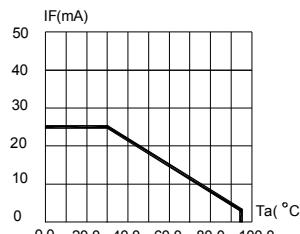


FIG.5 MAXIMUM FORWARD DC CURRENT VS
AMBIENT TEMPERATURE ($T_{jmax}=105^{\circ}C$)

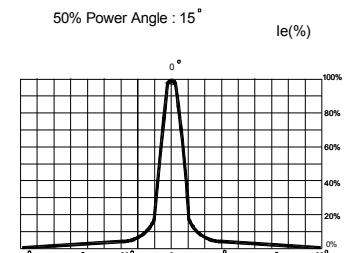


FIG.6 FAR FIELD PATTERN

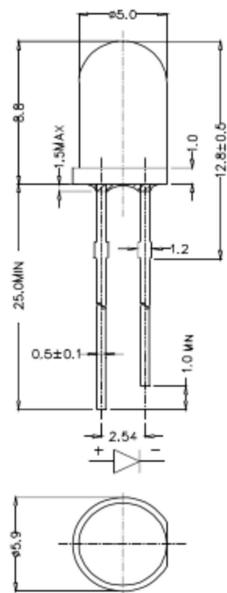


Mechanical Dimensions

All dimensions are in mm. Tolerance is ± 0.25 mm unless otherwise noted.

An epoxy meniscus may extend about 1.5 mm down the leads.

Burr around bottom of epoxy may be 0.5 mm max.



Notes

RoHS Compliance

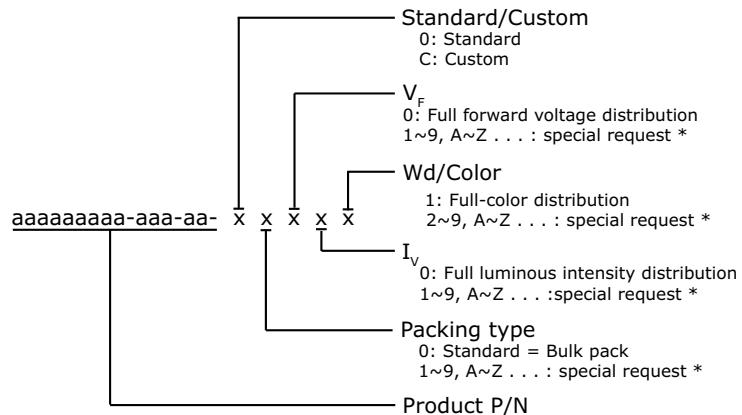
The levels of environmentally sensitive, persistent biologically toxic (PBT), persistent organic pollutants (POP), or otherwise restricted materials in this product are below the maximum concentration values (also referred to as the threshold limits) permitted for such substances, or are used in an exempted application, in accordance with EU Directive 2002/95/EC on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment (RoHS), as amended through April 21, 2006.



Kit Number System

Cree LED lamps are tested and sorted into performance bins. A bin is specified by ranges of color, forward voltage, and brightness. Sorted LEDs are packaged for shipping in various convenient options. Please refer to the "Cree LED Lamp Packaging Standard" document for more information about shipping and packaging options.

Cree LEDs are sold by order codes in combinations of bins called kits. Order codes are configured in the following manner:



* Contact your Cree sales representative for ordering information.

Standard Available Kits*

Kit Number	Description
LC503FPG1-15P-A3-00001	5mm Round 15 Green , FULL RANK, Bulk Pack

* Please contact your Cree representative about the availability of non-standard kits.

Apêndice C

O parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da UFU, aprovado em 21 de outubro de 2016, é apresentado a seguir com as 05 páginas do documento que libera a presente pesquisa em utilizar seres humanos de forma ética, responsável e controlada, sob o número 1.787.215, conforme Resolução 466/12.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: Pupilometria no diagnóstico da doença de Alzheimer

Pesquisador: ANTONIO CLAUDIO PASCHOARELLI VEIGA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61006116.5.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Engenharia Elétrica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.787.215

Apresentação do Projeto:

Nesta pesquisa busca-se entender se existe uma relação entre a doença de Alzheimer e o tamanho da pupila, região central dos olhos. Será realizada no Ambulatório do Hospital das Clínicas. Será observacional transversal e tem o objetivo de desenvolver um processo de diagnóstico pra doença de Alzheimer utilizando Pupilometria. O método de pupilometria desenvolvido foi embarcado em um protótipo portátil de baixo custo. Os pacientes serão recrutados voluntariamente no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das clínicas da UFU e serão divididos em dois grupos: com a doença de Alzheimer e sem doença de Alzheimer ou outra demência.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o projeto:

Objetivo Primário:

Este trabalho tem por objetivo principal aplicar a pupilometria para investigar o comportamento e os parâmetros de resposta da pupila em pacientes com e sem a doença de Alzheimer. A pupilometria consiste num método de análise não invasivo que afere o diâmetro da pupila.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

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

Continuação do Parecer: 1.787.215

Riscos:

Existe o risco de identificação dos participantes da pesquisa, mas ele é significativamente minimizado pois o vídeo captura apenas a região de um olho do paciente, o que não possibilita seu reconhecimento. Mesmo assim, todos os vídeos serão deletados após a extração dos dados da pupila. O projeto não oferece riscos à saúde de nenhum paciente pois utiliza baixa potência luminosa conforme norma regulamentada ISO 11664-1:2007.

Benefícios:

Os benefícios dos resultados dessa pesquisa são de grande interesse à saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem caráter exploratório para avaliar a possibilidade do uso da tecnologia como biomarcador. Como ainda não existe parâmetros definidos na literatura, não há como realizar um cálculo probabilístico. Por essa razão, será recrutada uma pequena amostra de pacientes, que se aproxima da quantidade abordada em pesquisa anterior [7]. Caso a hipótese se mostre promissora, um segundo projeto será submetido para validar o biomarcador, porém, com um número maior de pacientes e amostra calculada para ter o tamanho adequado de validação. A processo se divide em etapas:- Recrutamento: o médico psiquiatra colaborador recrutará, em dias normais de consulta, 40 pacientes voluntários, sendo um grupo de 20 diagnosticados com a doença de Alzheimer e outros 20 pacientes sem quadro clínico dessa doença. A participação do paciente demandará um tempo máximo de 15 minutos. O Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das clínicas da UFU será a instituição coparticipante.- Preparação: após o término da consulta com o médico, o paciente será esclarecido sobre o projeto com o TCLE e ficará sentado em repouso por 2 minutos antes no

início do processo. - Apresentação do Dispositivo: o protótipo físico que será utilizado consiste num minicomputador portátil, modelo raspberry pi, uma câmera infravermelho pra filmagem no escuro, um LED de baixa potência para iluminar um dos olhos e dois tubos emborrachados (cerca de 4 cm de comprimento) para acomodação do rosto na região dos olhos. - Aquisição: o paciente irá aproximar o rosto dos dois tubos emborrachados e

acomodar a região dos olhos, de modo que a câmera que está acoplada no fundo de um dos tubos não permita sua identificação. O dispositivo é ligado e o LED ascende para gerar o estímulo luminoso em um dos olhos enquanto a câmera filma o outro olho. O vídeo será gravado na memória do dispositivo e os dados da pupila serão extraídos para análise. Em sequência, o vídeo será apagado de todos os nossos registros.- Informações: o médico irá informar o grau da doença

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: 1.787.215

do paciente, a idade e o sexo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a Resolução 466 e as exigências do CEP-UFU.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: julho/agosto de 2017.

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 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da 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 CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante 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 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e

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: 1.787.215

descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa 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 466/12). É papel do 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).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_796137.pdf	12/10/2016 21:38:36		Aceito
Outros	Instrumento_Coleta.pdf	12/10/2016 21:38:08	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Outros	Analise_Dados.pdf	12/10/2016 21:37:31	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Pupilometria.pdf	12/10/2016 21:36:31	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	12/10/2016 21:35:22	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Outros	Link_Lattes_equipe.docx	05/10/2016 15:27:53	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_equipe.pdf	05/10/2016 15:26:14	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Instituicao_cop.pdf	05/10/2016 15:24:39	BRUNA MOREIRA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/10/2016	BRUNA MOREIRA	Aceito

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.787.215

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15:22:05	DA SILVA	Aceito
----------------	--------------------	----------	----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 21 de Outubro de 2016

Assinado 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