

UNIVERSIDADE FEDERAL UBERLÂNDIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

**CARACTERIZAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO
DE MEMBROS SUPERIORES POR MEIO DE
SENSORES INERCIAIS USANDO OS MÉTODOS KNN
E FCM**

BRUNO COELHO CALIL

ORIENTADOR: PROF. DR. ADRIANO ALVES PEREIRA

Co-ORIENTADOR: PROF. DR. ADRIANO DE OLIVEIRA ANDRADE

Uberlândia – MG
Abril/2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

**CARACTERIZAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO
DE MEMBROS SUPERIORES POR MEIO DE
SENSORES INERCIAIS USANDO OS MÉTODOS KNN
E FCM**

BRUNO COELHO CALIL

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

Área de concentração: Processamento da informação.

Linha de pesquisa: Engenharia Biomédica.

Orientador: Dr. Adriano Alves Pereira.

Uberlândia – MG
Abril/2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C153 Calil, Bruno Coelho, 1979-
2020 Caracterização do tremor parkinsoniano de membros superiores
por meio de sensores inerciais usando os métodos KNN e FCM
[recurso eletrônico] / Bruno Coelho Calil. - 2020.

Orientador: Adriano Alves Pereira.
Coorientador: Adriano de Oliveira Andrade.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Engenharia Elétrica.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.416>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Engenharia elétrica. I. Pereira, Adriano Alves,1964-, (Orient.).
II. Andrade, Adriano de Oliveira,1975-, (Coorient.). III.
Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em
Engenharia Elétrica. IV. Título.

CDU: 621.3

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

CARACTERIZAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO DE MEMBROS SUPERIORES POR MEIO DE SENsoRES INERCIAS USANDO OS MÉTODOS KNN E FCM

BRUNO COELHO CALIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração: Engenharia Biomédica.

Aprovado em 29 de Abril de 2020.

Banca examinadora:

Prof. Adriano Alves Pereira, Dr. (Orientador – UFU)

Prof. Adriano de Oliveira Andrade, Dr. (Co-Orientador –UFU)

Prof. Daniel Antônio Furtado, Dr. (UFU)

Prof. Márcio Antonio Duarte, Dr. (UFG)

Prof. Marcus Fraga Vieira, Dr. (UFG)

Uberlândia – MG
Abril/2020



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Elétrica				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico, 267, PPGEELT				
Data:	Vinte e nove de abril de dois mil e vinte	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	18:00
Matrícula do Discente:	11213EEL004				
Nome do Discente:	Bruno Coelho Calil				
Título do Trabalho:	Caracterização do tremor parkinsoniano de membros superiores por meio de sensores iniciais usando os métodos KNN e FCM				
Área de concentração:	Processamento da informação				
Linha de pesquisa:	Engenharia Biomédica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Título: Caracterização de sinais motores da doença de Parkinson por meio de sensores capacitivos sem contato. Agência Financiadora: CNPq. Início: 01/03/2018 . Término: 28/02/2022. No. do Projeto na agência: 310911/2017-6. Professor Coordenador: Adriano Alves Pereira				

Reuniu-se por Videoconferência, Campus Santa Mônica, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, assim composta: Professores Doutores: Adriano de Oliveira Andrade - FEELT/UFU; Daniel Antônio Furtado - FACOM/UFU; Márcio Antônio Duarte - UFG, Marcus Fraga Vieira - UFG e Adriano Alves Pereira - FEELT/UFU, orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Adriano Alves Pereira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **Doutor**.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Márcio Antonio Duarte, Usuário Externo**, em 29/04/2020, às 18:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano de Oliveira Andrade, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2020, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Fraga Vieira, Usuário Externo**, em 29/04/2020, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Antônio Furtado, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2020, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Alves Pereira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2020, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1985614** e o código CRC **46EE226E**.

Que o mérito gerado por este trabalho possa beneficiar todas as pessoas que direta ou indiretamente estão buscando, por meio da ciência, a evolução de seus conhecimentos. Agradeço a Deus, às pessoas e seres iluminados que estão sempre a meu lado dando o suporte espiritual necessário na busca de minhas aspirações, conhecimentos e do aprimoramento diante dessa existência.

AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Adriano Alves, que tornou possível a realização deste trabalho, não medindo esforços ou empenho durante o tempo dedicado à arte de orientar. Ter conhecido uma pessoa iluminada como ele é algo incrível. Desejo que possa continuar direcionando toda essa energia e conhecimento às pessoas a sua volta.

Agradeço ao Prof. Dr. Adriano Andrade, pelo interesse, confiança e dedicação ao longo dessa jornada, estando sempre presente, dando o suporte necessário nos momentos mais árduos.

Ao Prof. Dr. Alcimar, por todo o apoio nas horas em que eu precisava de uma palavra de experiência.

Ao Prof. Dr. João Batista Destro Filho, à Prof. Dra. Ana Claudia e ao Prof. Dr. Eduardo, com suas formas de estarem sempre presentes conosco.

À minha família, que esteve privada da minha presença em vários momentos, especialmente ao meu pai (*in memoriam*) e à minha mãe. A amiga de toda hora Ana Paula, que ajudou prontamente quando necessário para a realização deste trabalho, provendo toda a base. Aos amigos Amanda(s), Andrei, Bruno, Éber, Luciano, Marila, Najara, Pedro, Ricardo, Túlio e Ronaldo. Sempre ao meu lado, compartilhando as risadas e correrias no laboratório. A todos os amigos do BioLab, que se dedicam todos os dias em prol da pesquisa. Aos secretários da pós-graduação: se não fosse pelos dois, muitas coisas não aconteceriam.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro e à Associação Parkinson do Triângulo pela ajuda na coleta de dados.

E principalmente aos amigos que compreenderam meus momentos de ausência.

Então entenda
Não perca seu tempo
Sempre procurando pelos anos perdidos
Encare... resista
E entenda que você vive os anos dourados

Wasted Years - Iron Maiden

RESUMO

O tremor e todas as derivações de patologias implicadas a ele têm nos idosos a parcela populacional mais representativa, sendo ele uma fonte primária responsável por uma deterioração física e na vida social do sujeito. Na atualidade, a população idosa está aumentando e representa uma grande mudança mundial, na qual, no Brasil, tem tido um aumento percentual significante nos últimos anos. A população idosa está mais inclinada a desenvolver tremores. Porém, o tremor pode indicar síndromes mais complexas, como a doença de Parkinson. Dessa forma, este estudo tem como foco a classificação da severidade do tremor em membros superiores em sujeitos com a doença de Parkinson por meio de características extraídas de sensores inerciais que possam ser usados na análise da relação entre o tremor e sua severidade usando o classificador KNN e o FCM. Para a análise foram utilizados sinais inerciais do banco de dados de sinais do Núcleo de Inovação e Avaliação Tecnológica em Saúde (NIATS). As características extraídas do sinal foram divididas entre: 1) amplitude; 2) frequência; 3) entropia; 4) variabilidade. A análise dos dados consistiu na classificação das características extraídas da atividade dos sensores, sendo usado um classificador baseado no K-nearest neighbor (KNN) e outro no Fuzzy C-Means (FCM) e na sensibilidade, especificidade, acurácia e precisão do classificador. No total, 27 indivíduos participaram do estudo, sendo 15 indivíduos com a doença de Parkinson e 12 indivíduos saudáveis. Os resultados obtidos mostram que é possível separar pessoas saudáveis, daquelas com doença de Parkinson com melhores resultados do KNN sobre o FCM com sensibilidade e acurácia acima de 0,96.

Palavras-chave: Tremor, doença de Parkinson, classificador KNN, FCM, dispositivos inerciais.

ABSTRACT

Tremor and all the derivations of pathologies implicated in it have in the elderly setting the most representative population, being a primary source responsible for physical deterioration and in the social life of the subject. Nowadays, the elderly population is increasing and represents a great worldwide change, in Brazil, it has had a significant percentage increase in the last years. The elderly are more inclined to develop tremors, but tremor may indicate more complex syndromes, such as Parkinson's disease. Thus, this study focuses on the classification of tremor severity in upper limbs in subjects with Parkinson's disease through features extracted from inertial sensors that can be used to analyze the relationship between tremor and its severity using KNN and FCM classifier. For the analysis, inertial signals from the signal database of the Center for Innovation and Technological Evaluation in Health (NIATS) were used. The characteristics extracted from the signal were divided between: 1) amplitude; 2) frequency; 3) entropy; 4) variability. The data analysis consisted of classification of the various characteristics extracted from the sensor activity, using a classifier based on the K-nearest neighbor (KNN) and other based on Fuzzy C-Means (FCM) and the sensitivity, specificity, accuracy and precision of the classifier. In total, 27 individuals participated in the study, 15 of them with Parkinson's disease, and 12 healthy ones were divided into two groups and the same protocol was used in both groups. The results obtained show that it is possible to separate healthy people, from those with Parkinson's disease with better KNN results over FCM with sensitivity and accuracy above 0,96.

Keywords: tremor, Parkinson's disease, KNN classifier, FCM, inertial devices.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 – Etapas da pesquisa.....	42
Figura 4.2 – Dispositivo TREMSEN: A - Hardware; B - 1 cabo USB; 2 bateria EMG; 3 sensores MinIMU; 4 eletrodos EMG. Fonte: (MACHADO et al., 2016; SILVA, 2018).....	44
Figura 4.3 – Placa MinIMU com sensor de movimento. Fonte: (MACHADO et al., 2016)	44
Figura 4.4 – Posicionamento dos sensores inerciais. Fonte: autoria própria, 2020. .	45
Figura 4.5 – Etapas dos principais passos da análise de dados.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Estágios da doença de Parkinson na escala modificada de Hoehn e Yahr.....	31
Tabela 3.2 – Divisão do questionário MDS-UPDRS.....	32
Tabela 3.3 – Divisão do questionário PDQ-39.....	33
Tabela 4.1 – Dados clínicos dos sujeitos com a doença de Parkinson.....	40
Tabela 4.2 – Dados de coleta dos sujeitos saudáveis.....	41
Tabela 4.3 – Características usadas no estudo divididas por tipo.....	47
Tabela 4.4 – A matriz de confusão.....	59
Tabela 5.1 – Resultado dos questionários UPDRS e PDQ-39 dos sujeitos com doença de Parkinson.....	62
Tabela 5.2 – Acelerômetros KNN: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).	63
Tabela 5.3 – Giroscópios KNN valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).	63
Tabela 5.4 – Acelerômetros FCM: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).	64
Tabela 5.5 – Giroscópios FCM: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).	64
Tabela 5.6 – Acelerômetros + giroscópios KNN valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BioLab - Laboratório de Engenharia Biomédica
- CVM - Contração Voluntária Máxima
- DBS - Estimulação Profunda Cerebral (Deep Brain Stimulation)
- DIREG - Divisão de Registro de Diplomas
- DP - Doença de Parkinson
- EEG - Eletroencefalografia
- EMG - Eletromiografia
- HeY - Hoehn e Yahr
- Hz - Hertz
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IMUs – Unidade de Medição Inercial (Inertial Measurement Unit)
- INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
- KNN - K-vizinho mais próximo (K-Nearest Neighbour)
- FCM – Fuzzy C-Means
- MDS - Sociedade de transtorno do Movimento (Movement Disorder Society)
- NIATS - Núcleo de Inovação e Avaliação Tecnológica em Saúde
- PAS - Escala de Atividade de Parkinson (Parkinson Activity Scale)
- PDQ 39 - Questionário da Doença de Parkinson (Parkinson Disease Questionnaire)
- SNC - Sistema Nervoso Central
- TCLE - Termo de Consentimento e Livre Esclarecido
- TREMSEN – Tecnologia de Detecção Precisa de Tremores (Precise Tremor Sensing Technology)
- UPDRS - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- MDS-UPDRS - Sociedade de transtorno do Movimento (Movement Disorder Society) - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- UFU - Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Contexto	13
1.2 Justificativa.....	16
1.3 Hipótese	17
1.4 Objetivos da pesquisa	17
1.4.1 Geral.....	17
1.4.2 Específicos	18
1.5 Organização do Trabalho	18
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE CONCEITOS BÁSICOS SOBRE TREMOR E DOENÇA DE PARKINSON	20
2.1 Considerações Iniciais.....	20
2.2 Tremor.....	21
2.2.1 Categorização do Tremor	21
2.2.2 Tremor de ação e repouso	22
2.3 Doença de Parkinson	23
2.3.1 Breve histórico.....	23
2.3.2 Etiologia e Epidemiologia	24
2.3.3 Características Clínicas.....	25
2.3.4 Tratamentos	26
CAPÍTULO 3 - QUANTIFICAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO.....	29
3.1 Contexto	29
3.1.1 Quantificação Subjetiva.....	30
3.1.2 Quantificação Objetiva	34
3.1.2.1 Sensores Inerciais	34
3.1.2.2 Acelerômetro	34

3.1.2.3 Giroscópio	35
3.1.2.4 Magnetômetro	35
3.1.2.5 Eletromiografia	36

**CAPÍTULO 4 - PROPOSTA PARA A CARACTERIZAÇÃO DO TREMOR
PARKINSONIANO** **37**

4.1 Contexto	37
4.2 Banco de dados	38
4.3 População analisada	39
4.4 Procedimentos	41
4.4.1 Etapas da pesquisa	41
4.4.2 Protocolo experimental	42
4.5 Descrição dos aparelhos e técnicas utilizadas	43
4.5.1 Hardware para aquisição de dados	43
4.6 Processamento dos Sinais	46
4.7 Características usadas no estudo	46
4.7.1 Contexto	46
4.7.2 Características ligadas à amplitude	48
4.7.2.1 MAV - Valor Médio Absoluto	48
4.7.2.2 MAVFD - Média dos Valores Absolutos da Primeira Diferença	48
4.7.2.3 MAVSD - Média dos Valores Absolutos da Segunda Diferença	48
4.7.2.4 RMS - Valor Quadrático Médio	49
4.7.2.5 PEAK - Valor de Pico	49
4.7.3 Características ligadas à frequência	49
4.7.3.1 ZC - Cruzamentos por Zero	49
4.7.3.2 BAND - Largura de Banda	50
4.7.3.3 FMOD - Moda	50
4.7.3.4 FMEAN - Frequência Média	50
4.7.3.5 FMED - Frequência Mediana	50
4.7.4 Características ligadas à entropia	51
4.7.4.1 EnAp - Entropia Aproximada	51
4.7.4.2 EnFuzzy - Entropia Difusa	52
4.7.5 Características ligadas à variabilidade	52
4.7.5.1 VAR - Variância	52

4.7.5.2 SD - Desvio Padrão.....	53
4.7.5.3 IntA - Intervalo da Amplitude	53
4.7.5.4 IntIA - Intervalo interquartil da amplitude	54
4.8 Classificação	54
4.9 Análise dos dados	57
4.10 Avaliação dos classificadores.....	58
4.11 Análise estatística	59
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS	61
5.1 Escores dos questionários UPDRS e PDQ-39	61
5.2 Análise da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia do classificador KNN.....	63
5.2.1 Valores para acelerômetros e giroscópios	63
5.2.2 Detecção (sistema proposto).....	65
CAPÍTULO 6 - DISCUSSÃO.....	66
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO.....	70
7.1 Trabalhos Futuros	71

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Contexto

Dos distúrbios relacionados ao movimento, o tremor é o mais comum em humanos (VIEIRA, 2005), resultando numa crescente procura por neurologistas para consultas. O tremor pode levar à incapacidade funcional do membro, levando a um afastamento do sujeito de convívios sociais, devido à inabilidade de executar tarefas cotidianas como escrever e se alimentar (DEUSCHL; BAIN; BRIN, 2008; JANKOVIC, 2000).

A movimentação associada ao tremor pode estar ligada a variados fatores, tais como disfunções neurológicas e o envelhecimento natural. O tremor tem como

consequência uma alta taxa de busca por auxílio médico-neurológico (MORRISON; SOSNOFF, 2009), sendo o distúrbio mais comum relacionado ao movimento (LOUIS; OTTMAN; ALLEN HAUSER, 1998), e, a cada ano, milhares de pessoas passam a apresentar uma maneira de disfunção relacionada ao movimento.

A caracterização do tremor pode ser dada como fisiológica ou patológica. (DEUSCHL; LAUK; TIMMER, 1995; KOLLER, 1984). Em sujeitos dados como saudáveis, o tremor fisiológico está presente como postural, de baixa amplitude, variante em frequência entre 9 a 12Hz, não observável a olho nu normalmente (HERBERT, 2012). Esse tipo de tremor pode ser causado por condições mecânicas do músculo, cardiobalísticas, condições de estresse, uso de medicamentos que têm como consequência um aumento do tremor, ansiedade, fadiga do músculo (BHIDAYASIRI, 2005; HALLETT, 2008; SHIH et al., 2006). O tremor fisiológico, quando exacerbado, pode levar a um encaminhamento para um profissional da saúde, mesmo não sendo patológico (ALVES; SANTOS, 2010). A presença de tremor, primariamente quando o membro está em repouso, pode ser erroneamente classificado como Parkinson, levando a resultados terapêuticos errôneos (BHAGWATH, 2001; ELBLE, 1986).

Dessa forma, a linha delimitando o tremor fisiológico do tremor patológico é tênue, tendo em vista que o Sistema Nervoso Central (SNC) tem seu controle alterado, naturalmente ou por meio de doenças graves como tremor essencial e o parkinsoniano ou por fatores neuropáticos, ortostáticos etc (ALMEIDA et al., 2010; YOUNG; HAGBARTH, 1980).

No caso, o tremor patológico pode estar ligado a diversos fatores, principalmente àqueles relacionados a disfunções neurológicas, sendo sua oscilação numa frequência de 4 a 12Hz de acordo com o tipo de patologia (JUH et al., 2004;

SANT et al., 2008; SCHENKMAN et al., 2001). Essa forma de tremor ainda pode ser dividido entre de repouso ou ação (TEIVE, 2011). O tremor resultante da doença de Parkinson pode ser influenciado por informações sensoriais e estimulação da região transcranial (JUH et al., 2004).

A doença de Parkinson (DP) é uma forma de tremor de repouso, de baixa frequência, entre 4-6Hz (CAMARA et al., 2015). É mais observável quando o sujeito tem a parte do corpo afetada sob o efeito da gravidade, sem contração dos músculos, inicialmente não havendo simetria e unilateral. Dessa forma, o comum em estudos é assumir que a DP é uma continuação do tremor de repouso, em condições de cinéticas e/ou posturais (BEUTER et al., 2005; JANKOVIC, 2008; LOUIS et al., 2001).

Na literatura, há um esforço diverso com a finalidade de desenvolver aplicativos e ferramentas com a capacidade de analisar o tremor humano patológico (LUKHANINA; KAPOUSTINA; KARABAN, 2000; MIOTO, 2008; PONS et al., 2005; SAKAR et al., 2013). Porém, existem poucos estudos que abordam a doença de Parkinson e sua classificação por avaliações quantitativas nos primeiros estágios (BUGALHO; VALE, 2011; PRASHANTH et al., 2014).

Nesse sentido, foram verificados estudos usando sinais advindos de estabilometria, espirografia, sinais de sensores iniciais (acelerômetros, giroscópios, magnetômetros), voz, análises de eletroencefalografia (EEG), células de carga e sinais de eletromiografia (EMG).

Uma forma de classificar o tremor humano inclui o uso de algoritmos através da extração de características do sinal. Nesse estudo, foram usados os classificadores KNN (K-Vizinho mais próximo ou K-Nearest Neighbour), o qual, mesmo quando comparado com outras formas de aprendizado de máquina, é um dos mais usados, sendo *benchmark* em classificação (MA; YANG; ., 2014; MA et al., 2014) e o

classificador FCM (Fuzzy C-Means) que é o mais popular algoritmo de classificação fuzzy (POLAT, 2012).

O algoritmo KNN é um algoritmo de aprendizado supervisionado e é percebido como uma ferramenta simples, mas poderosa de classificação, mesmo para aplicações complexas (BHATTACHARYA; GHOSH; CHOWDHURY, 2012). Já o FCM é um algoritmo não supervisionado no qual é necessária consideração para a medida de similaridade entre os pares e como avaliar as partições quando formadas (RUSTEMPASIC; CAN, 2013).

Para a contínua avaliação do sujeito com Parkinson e ajuda ao profissional da área, este estudo mostra dois métodos classificatórios do tremor Parkinsoniano, podendo ser usados em conjunto com outras ferramentas e o próprio conhecimento do profissional de forma a auxiliar, de forma rápida e com baixo custo, no acompanhamento do sujeito com Parkinson.

1.2 Justificativa

Estudos indicam o uso de sensores iniciais como métodos objetivos aplicados na caracterização do tremor patológico (MAETZLER; KLUCKEN; HORNE, 2016; RAHIMI et al., 2011; TIMMER et al., 1998). Nesse contexto, o uso de sensores iniciais para caracterizar o tremor de membros superiores torna-se uma ferramenta de baixo custo e não invasiva. Assim, os sensores iniciais podem ser usados para auxílio numa classificação do tremor advindo da doença de Parkinson em níveis, ajudando profissionais da área de reabilitação e medicina nos diagnósticos clínicos e tratamentos.

Este estudo tem como alvo a classificação de sujeitos com a doença de Parkinson e do nível do tremor de punho com a ajuda de sensores inerciais, por meio de protocolos de atividades específicas e o uso de um classificador baseado no K-nearest neighbor (KNN) e de um classificador baseado no Fuzzy C-Means (FCM). Dessa forma, pretende-se mostrar o potencial dos classificadores automáticos para uma futura ferramenta de diagnóstico automático, sendo benéfico para o acompanhamento do paciente ao longo de um programa de dosagem de medicação tanto para os sujeitos com a doença, quanto para os profissionais como alguns estudos demonstram (MAETZLER; KLUCKEN; HORNE, 2016).

1.3 Hipótese

Existe relação entre as características extraídas e classificadas de sinais de sensores inerciais e a doença de Parkinson.

1.4 Objetivos da pesquisa

1.4.1 Geral

Classificar o tremor de punho dos primeiros estágios da doença de Parkinson via um classificador KNN e um FCM por meio de características extraídas de sensores inerciais.

1.4.2 Específicos

Os objetivos específicos do estudo são:

- Estudar as ferramentas estatísticas modernas, visando a análise de características extraídas de sinais de sensores inerciais.
- Classificar o comportamento do sinal usando um classificador KNN e FCM.
- Analisar o comportamento dos dados envolvendo características no âmbito da amplitude, frequência, entropia e variabilidade.
- Determinar se o hardware e softwares desenvolvidos podem auxiliar o profissional a acompanhar o sujeito com Parkinson de forma rápida e com baixo custo.

1.5 Organização do Trabalho

No Capítulo 2, foi apresentada a fundamentação teórica no qual há uma breve revisão da literatura acerca dos conceitos de tremor, envelhecimento, e da doença de Parkinson e os sensores utilizados nessa tese.

O Capítulo 3 é focado na quantificação do tremor parkinsoniano, referenciando métodos qualitativos, como questionários e abordando métodos objetivos, como EMG e sensores inerciais.

No Capítulo 4 são mostradas as propostas para a classificação do tremor da doença de Parkinson, descrição do aparelho usado, características usadas para avaliação, classificação e análise estatísticas dos dados.

No Capítulo 5 são apresentados os resultados do estudo, mostrando as tabelas com a análise da sensibilidade, especificidade, acurácia e precisão tanto para o método KNN quanto para o método FCM.

No Capítulo 6 são discutidas as hipóteses da tese e os resultados obtidos para os classificadores, bem como a comparação com outros estudos.

O Capítulo 7 contém a conclusão da tese e sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

REVISÃO DE CONCEITOS BÁSICOS SOBRE TREMOR E DOENÇA DE PARKINSON

2.1 Considerações Iniciais

O objetivo deste capítulo é fazer uma revisão do que é o tremor humano, bem como compreender o envelhecimento e a doença de Parkinson com o intuito de desenvolver um embasamento teórico para auxiliar a compreensão da razão deste estudo.

2.2 Tremor

O tremor é um movimento de uma parte do corpo de forma involuntária, rítmica e oscilatória, podendo ser síncrona ou alternada de músculos antagonistas (ALTY; KEMPSTER, 2011; FAHN, 1972; KOLLER, 1984), sendo mais observada na parte superior do corpo. Seguindo esse conceito, essa forma oscilatória e rítmica é o diferencial do tremor de outros movimentos involuntários. É uma disfunção comum, que pode aumentar em incidência e frequência com a idade (BARBOSA et al., 2006; BHAGWATH, 2001; STURMAN; VAILLANCOURT; CORCOS, 2005), resultante da diferente contração de músculos agonistas e antagonistas (CHARLES et al., 1999; COOPER; RODNITZKY, 2000), podendo desaparecer durante o sono, sendo mais acentuado em situações de ansiedade.

Um músculo ou grupo muscular que está se contraindo que é considerado o principal músculo produzindo movimento articular ou mantendo uma postura é designado um agonista. O agonista sempre se contrai ativamente para produzir uma contração concêntrica, excêntrica ou isométrica. O antagonista é um músculo ou grupo muscular que possui a ação anatômica oposta à do agonista. Usualmente o antagonista é um músculo que não está se contraindo e que nem auxilia nem resiste ao movimento, mas que passivamente se alonga ou encurta para permitir que o movimento ocorra (WILMORE; COSTILL; GLEIM, 1995).

2.2.1 Categorização do Tremor

Basicamente, o tremor pode ser categorizado em duas formas: o normal (fisiológico) e o anormal (patológico). O tremor fisiológico ocorre na faixa de frequência

de 8 a 13 Hz e uma das explicações para sua existência é de que seja o reflexo do balistocardiograma, ou seja, da vibração (de forma passiva) dos tecidos do corpo humano gerada pela atividade mecânica do batimento cardíaco. Normalmente não é percebido, mas pode ser aumentado por determinadas condições: sensações de medo, situações de ansiedade, distúrbios do metabolismo como hipoglicemias e hipertireoidismo, exercícios físicos, retirada de álcool, uso de algumas drogas (lítio, prednisona) (MATTOS, 2005).

O tremor patológico é de uma frequência menor, ocorrendo na faixa de 4 a 7 Hz. E quase sempre é proeminente na parte distal de uma extremidade, podendo também aparecer na cabeça, língua, corda vocal e, de forma rara, no tronco (ZUNT, 2010). O tremor patológico é normalmente ligado a disfunções neurológicas, sendo ele dividido em tremor de ação e tremor de repouso em sua forma mais básica.

2.2.2 Tremor de ação e repouso

O tremor de ação é visualizado durante a contração voluntária dos músculos envolvidos no movimento em questão. É dividido em tremor postural/ortostático, quando o membro mantém uma postura contra a gravidade, sem o uso de apoio; tremor cinético, quando a extremidade tem movimento voluntário, podendo ser dividido em tremor cinético simples (no qual o tremor é aproximadamente o mesmo durante o movimento) e tremor intencional, no qual há um crescente do tremor quando a parte afetada se aproxima do seu alvo visual. Outras formas de tremor de ação são tremor postural de posição específica, quando é mantida uma posição ou postura específica; tremor cinético de tarefa específica, ocorrendo durante uma tarefa específica, como na escrita. Tremor isométrico ocorre durante a contração muscular

contra um objeto estacionário sólido, quando fecham-se os dedos em punho ou apertando os dedos do examinador (DEUSCHL; BAIN; BRIN, 2008).

Tremor de repouso ocorre em uma parte do corpo que não está sendo ativada de forma voluntária. Pode ser avaliado quando o sujeito tem a oportunidade de relaxar a parte afetada e normalmente requer o completo suporte da parte afetada contra a gravidade (WILKEN et al., 2019). Recomenda-se que o sujeito idealmente esteja descansando num sofá para avaliação (DEUSCHL; BAIN; BRIN, 2008). Instruções mais recentes da MDS-UPDRS, recomenda que o sujeito sente-se em uma cadeira com as mãos no descanso e pés firmes no chão (GOETZ et al., 2008). O tremor de repouso pode também aparecer ou aumentar durante o caminhar ou quando é feita alguma ação com outra parte do corpo. Na doença de Parkinson, a amplitude desse tipo de tremor quase sempre diminui ou é negada, ao menos de forma transitória, em movimentos voluntários com orientação a um objetivo, a amplitude aumenta tipicamente quando há estresse mental (RAETHJEN et al., 2008).

2.3 Doença de Parkinson

2.3.1 Breve histórico

James Parkinson, membro do colégio real de cirurgiões, em 1817, em seu artigo “An essay on the shaking palsy”, descreveu uma síndrome do tremor a qual veio a ter seu nome (PARKINSON, 2002). Ele identificou seis casos os quais examinou, sendo três deles observados nas ruas de Londres. Nele, Parkinson definiu de forma geral a síndrome, determinando seus principais sintomas. Com a ajuda de outras

entidades, descreveu o diagnóstico diferencial, fazendo considerações sobre a etiologia e possíveis tratamentos (TEIVE, 1998).

A síndrome, chamada de “paralisia agitante”, foi definida pela incidência de movimentos involuntários trêmulos, com diminuição da força muscular, tronco inclinado para frente, marcha alterada, não sendo afetados a inteligência e os sentidos. A caracterização da evolução da doença foi definida pela presença de tremores principalmente nas mãos, marcha mais lenta com passos curtos, quedas, obstipação, disartria, deglutição com dificuldades, incontinência urinária e anartria (PARKINSON, 2002).

No final do século XIX, Jean-Martin Charcot sugeriu a mudança do nome da doença para “maladie de Parkinson”, ou doença de Parkinson em clara homenagem. Porém, ele fez várias adições ao quadro clínico, apontando quatro sinais para a doença (acrônimo em inglês: TRAP): tremor, rigidez, movimento lento (aquinésia ou bradicinesia) e instabilidade postural. Charcot sugeriu um tratamento farmacológico e diagnóstico diferencial (CHARCOT, 1888). Não havia, entretanto, conhecimento da origem da enfermidade.

Hoje, a doença é dada como uma alteração do SNC de forma degenerativa, incidência maior em indivíduos acima de 50 anos, com diminuição de dopamina em neurônios na substância negra no cérebro.

2.3.2 Etiologia e Epidemiologia

A doença de Parkinson é multifatorial, com fatores genético e ambientais tendo papéis, sendo o tremor típico descrito como de repouso. Idade é o maior fator de risco para DP, com uma média de idade de 60 anos, (KOULI (KOULI; TORSNEY; KUAN,

2018). A incidência da doença aumenta de 0,3% entre as idades de 55-64 anos para 3,1% na faixa etária de 75-84 anos (DE RIJK et al., 1995) devido a aceleração da perda de neurônios dopaminérgicos. No Brasil, segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) no CENSO 2000, estimou-se uma população em torno de 200.000 indivíduos com a doença, que pode aumentar, até 2030, para 340.000 (DORSEY et al., 2007). A prevalência em pessoas com idade em torno de 60 a 69 anos é de 700/100.000 habitantes, e em torno de 70 a 79 anos é de 1500/100.000. Entretanto, 10% dos sujeitos têm idade inferior a 50 anos e 5% inferior a 40 anos, surgindo cerca de 36.000 novos casos no país por ano (IKE, 2017). Adicionalmente, há variações entre culturas, com maior prevalência sendo vista na Europa, América do Norte e América do Sul quando comparados com África, Ásia e países árabicos (REICH; SAVITT, 2019).

2.3.3 Características Clínicas

Historicamente, são associados à doença de Parkinson os sintomas motores: tremor, rigidez e bradicinesia, com uma instabilidade postural normalmente sendo acentuada com o avanço da doença. Entretanto, também é associada com sintomas não motores, os quais podem preceder os sintomas motores por anos (KOULI (KOULI; TORSNEY; KUAN, 2018).

A fase pré-motor pode começar cerca de 12 a 13 anos antes de ser diagnosticada a DP (POSTUMA et al., 2012). Há evidências corroborando o fato de que a DP pode ter seu início no sistema nervoso periférico, espalhando pelo sistema nervoso central afetando as estruturas no baixo tronco cerebral antes do envolvimento com a substância negra (KATZENSCHLAGER et al., 2008).

O diagnóstico clínico da DP tem sua base com o aparecimento de bradicinesia combinado com tremor de repouso ou rigidez. Sintomas iniciais geralmente se apresentam assimétricos, com a ausência de sintomas atípicos (disfunção autonômica severa precoce, perda sensorial cortical, etc), que poderiam ser sinais de outros diagnósticos (WILLIAMS-GRAY; WORTH, 2016). Um início assimétrico de sintomas e uma boa resposta à levodopa são colaboradores ao diagnóstico da DP e são as duas características mais importantes que separam a DP de outras formas de tremor (WILLIAMS-GRAY; WORTH, 2016).

Com o avanço da DP, a severidade de ambos os tipos de sintomas aumenta devido ao fato da DP ser bastante heterogênea, sugerindo mais classificações como sujeitos com DP de tremor predominante e de não-tremor dominante (JANKOVIC et al., 1990). De toda forma, os sintomas motores pioram com os anos, com o início de mais complicações associadas com a terapia de levodopa de longo prazo. Em estágios avançados da doença, os sintomas podem se tornar resistentes a medicações. A instabilidade na postura e a paralisia na marcha podem levar a quedas e fraturas. Há também o progresso dos sintomas não motores iniciais, os quais impactam a qualidade de vida do sujeito (MARTINEZ-MARTIN et al., 2011).

2.3.4 Tratamentos

Caso o tremor esteja num estágio em que seja mais discreto, não interferindo com a qualidade de vida do sujeito, o tratamento é desnecessário. Essa atitude é imprescindível principalmente para sujeitos mais idosos, normalmente polimedicados, os quais são levados ao profissional por insistência dos entes mais próximos os quais se sentem incomodados com o tremor e não pelo incômodo que ele acarreta para o próprio (VIEIRA, 2005).

Não há terapias protetivas ou que modificam a doença (ALDAKHEEL; KALIA; LANG, 2014). O tratamento padrão e rotineiro para os sujeitos com Parkinson é o uso de medicamentos (CONNOLLY; LANG, 2014). Se os sintomas motores forem menores, mas justificarem o uso de medicamentos, antes de usar dopaminérgicos como a levodopa, sugere-se o uso de inibidores monoamino oxidase tipo B (MAOBI) (IVES et al., 2004). Para aqueles no qual a vida diária é mais afetada, o uso de levodopa ou um agonista de dopamina é normalmente iniciado. Com o progresso da doença, a medicação deve ser ajustada para se obter um melhor controle dos sintomas. Com o decorrer do tempo, porém, os medicamentos perdem eficácia e diversos efeitos colaterais podem começar a ocorrer, tal como acinesia¹, sintomas de psicoses, hipocinesia, dependências das substâncias utilizadas e outros (RUBERT; REIS; ESTEVES, 2007).

Uma outra estratégia viável são pequenas intervenções cirúrgicas diretamente no cérebro. Consiste em um implante cirúrgico que proporciona uma estimulação elétrica profunda do cérebro (DBS “*Deep Brain Stimulation*”), focada na modulação do funcionamento de circuitos cerebrais, diminuindo o tremor, bem como a lesão cirúrgica do pallidum, o qual melhora os sintomas de longo prazo da DP (DUFF; SIME, 1997; MANSUR et al., 2007).

Apesar da medicação e intervenções cirúrgicas, sujeitos continuam a desenvolver uma incapacidade progressiva. Para tanto, a fisioterapia entra como parte do tratamento para maximizar a habilidade funcional e minimizar complicações secundárias através da reabilitação de movimentos, tendo benefícios a curto prazo na DP. O objetivo geral é melhorar a independência do sujeito, bem como seu bem-estar,

¹ Acinesia – diminuição ou ausência dos movimentos do corpo.

obtendo uma melhora na qualidade de vida. Porém, testes mostram que não há um consenso sobre qual terapia é mais efetiva (TOMLINSON et al., 2014).

Capítulo 3

QUANTIFICAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO

3.1 Contexto

Um número grande de escalas de classificação são usadas para avaliação das incapacidades motoras e o comprometimento de sujeitos com DP, (EBERSBACH et al., 2006). Mesmo nos dias de hoje, os métodos mais usados são o uso de escalas de severidade (ANDRADE et al., 2013; RAMAKER et al., 2002), as quais são, em sua maioria, subjetivas e dependentes da percepção do sujeito e do profissional. Segundo

a literatura, para diminuir a subjetividade e minimizar limitações desses métodos, ferramentas quantitativas, objetivas, de fácil manuseio e baixo custo para avaliação da doença de Parkinson têm sido desenvolvidas, gerando informações comparáveis entre sujeitos e com relevância clínica crescente (MAETZLER; KLUCKEN; HORNE, 2016),

É interessante lembrar que, para o diagnóstico clínico do tremor e da doença de Parkinson, é imprescindível um histórico médico, saber sobre circunstâncias que podem modificar o tremor, medicamentos usados pelo sujeito, estado emocional, bem como é de importância um exame neurológico com foco no tipo e em como o tremor se mostra.

3.1.1 Quantificação Subjetiva

Os métodos subjetivos de avaliação do tremor da doença de Parkinson utilizam escalas, em forma de perguntas ou por meio de desenhos feitos pelos sujeitos, havendo uma classificação entre 1 a 5, normalmente correspondendo a: 1 – normal; 2 – um ligeiramente anormal; 3 – levemente anormal; 4 – moderadamente anormal e 5 – gravemente anormal.

A escala de Hoehn e Yahr (HeY) (HOEHN; YAHR, 1998) classifica a doença em estágios, representando o grau de dificuldade e a incapacidade do sujeito, sendo dividida de 1 a 5. Posteriormente, a escala de Hoehn e Yahr foi modificada para maior abrangência (SCHENKMAN et al., 2001), vide Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Estágios da doença de Parkinson na escala modificada de Hoehn e Yahr.

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Sinais e sintomas em um lado do corpo, leves e inconvenientes, porém não incapacitantes e usualmente presença de tremor em um membro
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Sintomas bilaterais, disfunção mínima, comprometimento da postura e marcha, sem deficit de equilíbrio.
Estágio 2.5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
Estágio 3	Lentidão significativa dos movimentos corporais, disfunção do equilíbrio de marcha e ortostático, disfunção generalizada moderadamente grave, capacidade de viver independente.
Estágio 4	Incapacidade grave, consegue caminhar ou manter a postura sem ajuda. Apresentam rigidez e bradicinesia, perda total da independência, respostas imprecisas a levodopa e doenças neuropsiquiátricas.
Estágio 5	Acamado ou usando cadeira de rodas.

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (“*Unified Parkinson’s Disease Rating scale - UPDRS*”) a qual foi modificada e revisada em 2008 pela Sociedade de Transtorno do Movimento (“*Movement Disorder Society - MDS*”) para MDS-UPDRS (GOETZ et al., 2008), é um método muito usado para analisar o desenvolvimento da doença de Parkinson e é usada por fisioterapeutas para melhor avaliação do estado clínico funcional do sujeito. Essa escala é usada para avaliação e tratamento de pacientes e consiste numa lista de 42 questões divididas em quatro partes (Tabela 3.2) e foi desenvolvida para obter um método uniforme para avaliação dos sinais da doença (GOULART; PEREIRA, 2005). Ela faz uma avaliação dos sinais, sintomas e atividades motoras dos pacientes por meio do relato do sujeito e da observação clínica.

Tabela 3.2 – Divisão do questionário MDS-UPDRS.

MDS-UPDRS	
Parte 0	Lado dominante (D ou E), data da lesão, data da avaliação
Parte 1	Estado mental / comportamento / estado emocional
Parte 2	Atividades da vida diária
Parte 3	Exame motor
Parte 4	Complicações da terapia (na semana anterior)

Outra maneira de avaliar o paciente com tremor é o Questionário da Doença de Parkinson (“*Parkinson Disease Questionnaire – PDQ-39*”), podendo ser auto – administrável, tendo um ponto de vista focado na qualidade de vida (JENKINSON et al., 1995; PETO et al., 1995). É mais especializado nas características especiais da doença, contendo 39 itens divididos em 8 partes (Tabela 3.3). A pontuação varia de 0

(nenhum problema encontrado) a 100 (nível máximo), sendo assim, um baixo score tem a indicação de que o sujeito percebe melhor seu estado de saúde.

Tabela 3.3 – Divisão do questionário PDQ-39.

Parte 1	Mobilidade
Parte 2	Atividades da vida diária
Parte 3	Bem-estar emocional
Parte 4	Estigma (avaliação de dificuldades sociais gerados pela DP)
Parte 5	Apoio social (em relações sociais)
Parte 6	Cognição
Parte 7	Comunicação
Parte 8	Desconforto corporal

A Escala de Atividade de Parkinson (“*Parkinson Activity Scale - PAS*”), tem como base, objetivos mais voltados para a fisioterapia, tendo como alvo a caracterização funcional de sujeitos nos estágios moderado e severo da doença (NIEUWBOER et al., 2000). Nela, os dados são ligados aos problemas no movimento da doença: dificuldade para controlar o balanço quando se levanta de uma cadeira, hesitação, festinação na marcha, limites na mobilidade axial (principalmente quando deitado), dificuldade em atividades complexas (mais de uma tarefa ao mesmo tempo). Em 2008 foi proposta uma modificação nessa escala (KEUS et al., 2009) com três partes: transferências na cadeira (2 itens), acinesia na marcha (6 itens), mobilidade na cama (6 itens). A pontuação varia de 0 a 4 de forma que, quanto maior o escore, melhor a condição do sujeito e quanto menor, mais o sujeito tem necessidade de ajuda física. A avaliação é feita conforme a eficiência do movimento. A movimentação lenta nas tarefas é considerada sem relevância.

3.1.2 Quantificação Objetiva

Há cerca de 25 anos, começaram especulações sobre como obter uma avaliação com maior acurácia do progresso da doença de Parkinson utilizando sistemas de monitoramento (MAETZLER; KLUCKEN; HORNE, 2016). Os estudos iniciais tiverem como foco a avaliação da acinesia usando sistemas complexos num ambiente de laboratório. A avaliação quantitativa pode não ser apenas geradora de parâmetros mais eficazes, mas pode também melhorar os cuidados médicos diários dos sujeitos com Parkinson através de um acompanhamento em tempo real, de fácil observação inclusive para o sujeito acometido da doença, podendo ele mesmo ter um retorno mais perceptível de sua mudança.

3.1.2.1 Sensores Inerciais

Existem vários sensores inerciais, os mais utilizados para pesquisas envolvendo tremor são os acelerômetros, giroscópios e magnetômetros. Neste estudo foram utilizados acelerômetros e giroscópios, os quais são sensores inerciais capazes de prover um rastreio de movimentos seguindo as leis de Newton. São estratégias objetivas, sendo independentes da percepção do sujeito ou do profissional, eliminando a subjetividade e limitações das escalas clínicas (LEMOYNE; COROIAN; MASTROIANNI, 2009; LEMOYNE; MASTROIANNI, 2015).

3.1.2.2 Acelerômetro

Acelerômetros ocupam um espaço tecnológico relevante na análise das características da doença de Parkinson. Nos anos 50, foi sugerido seu uso para a avaliação quantitativa do movimento humano. Porém, na época, os acelerômetros tinham um custo efetivo alto, eram desajeitados e sem muita fidelidade para quantificação do movimento (LEMOYNE et al., 2008).

Com a evolução tecnológica, os grandes volumes e baixos custos de produção, os preços dos acelerômetros tornaram-se acessíveis, suficientemente miniaturizados e com uma fidelidade quantitativa suficiente para analisar as desordens do movimento.

Acelerômetros medem a aceleração não gravitacional. Quando o objeto ao qual ele está associado passa de um ponto de parada para um em velocidade, ele responde às vibrações associadas a esse movimento. Ele usa cristais microscópicos que ficam sob tensão quando ocorrem vibrações, e a partir dessa tensão é gerada uma voltagem para criar uma leitura sobre qualquer aceleração, sendo produzido o sinal (CULHANE et al., 2005).

3.1.2.3 Giroscópio

Em estudos mais recentes, giroscópios foram usados para avaliar as extremidades superiores de sujeitos com desordens neuromusculares, entre elas, Parkinson (KUROIWA et al., 2018; TESKEY; ELHABIBY; EL-SHEIMY, 2012), de forma a entender a angulação do tremor. Em contraste aos acelerômetros, giroscópios são sistemas eletromecânicos relativamente complexos. Um giroscópio é um dispositivo que usa a gravidade da Terra para ajudar a determinar a orientação. Seu design consiste em um disco de rotação livre chamado rotor, montado em um eixo giratório no centro de uma roda maior e mais estável. À medida que o eixo gira, o rotor permanece estacionário para indicar a força gravitacional central (SHAEFFER, 2013).

3.1.2.4 Magnetômetro

O magnetômetro mede a força e, às vezes, a direção de um campo magnético, sendo baseado em vários princípios diferentes. A maioria dos magnetômetros contém

um dispositivo magnético sensível a um campo magnético. Alguns usam um ímã permanente, outros eletroímãs e outros ainda fazem uso das propriedades magnéticas dos núcleos atômicos (FONER, 1959).

3.1.2.5 Eletromiografia

Na doença de Parkinson, diversas alterações em músculos esqueléticos têm sido historicamente documentadas, embora sua significância clínica e patogênica tenha continuado duvidosa (ROSSI et al., 1996). Foi comparada, com grupos de controle, uma atrofia de 60% em fibras do tipo II em músculos, sendo mais severo em sujeitos com acinesia severa. Mais interessante, em termos clínicos, normalmente reportam uma sensação de diminuição na força e fatigabilidade excessiva (FRIEDMAN; FRIEDMAN, 2001). Dessa forma, qualquer oscilação de origem neural pode ser refletida em vibração muscular e tremor.

Os sensores de eletromiografia (EMG) captam o sinal dos músculos na superfície da pele. Sendo o sinal EMG o somatório dos potenciais de ação das fibras musculares quando em excitação e podem ser detectadas por eletrodos tanto no músculo (invasivo) quanto na superfície da pele (não-invasivo) (LUND; WIDMER, 1989; SUBASI, 2013).

Neste estudo, foram utilizados acelerômetros e giroscópios, de forma não invasiva, para a coleta do sinal do tremor de punho de sujeitos sem a doença de Parkinson e com a doença de Parkinson nos estágios 1 e 2 da escala Hoehn e Yahr. Esses sensores não oferecem uma força contrária para as tarefas aqui testadas, dessa forma, elucidando mais as atividades do tremor (ALMEIDA, 2011).

Capítulo 4

PROPOSTA PARA A CARACTERIZAÇÃO DO TREMOR PARKINSONIANO

4.1 Contexto

Podemos considerar ao menos duas razões conceituais para usar métodos de caracterização na medicina. A primeira pode estar relacionada à pesquisa, e a segunda relacionada à medicina baseada em evidências e cuidados clínicos. Na gerência clínica de sujeitos já diagnosticados com a doença de Parkinson, as caracterizações por novas medidas justificam os testes que levam a intervenções baseadas em evidências que podem melhorar a probabilidade de um melhor resultado. Traz-se, assim, benefícios para os sujeitos pesquisados e há, neste estudo,

a contribuição inovadora para o bem-estar e futuro acompanhamento dos sujeitos com tremor.

Este estudo tem como base a coleta de dados com dispositivos inerciais (acelerômetro e giroscópio) colocados sobre o punho em repouso de sujeitos sem e com a doença de Parkinson (níveis 1 e 2 da escala de Hoehn e Yahr), sem o uso de carga, incluindo uma análise por meio de ferramentas estatísticas e um classificador KNN.

4.2 Banco de dados

Para este estudo, foram utilizados os dados de sensores inerciais de pessoas saudáveis e pessoas com a doença de Parkinson do banco de dados existente no Núcleo de Inovação e Avaliação Tecnológica em Saúde (NIATS).

O estudo encontra-se amparado por dois pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP – 270.782 e CEP – 2.001.535) da Universidade Federal de Uberlândia, com os certificados (CAAE: 07075413.6.0000.5152 e CAAE: 65165416.4.0000.5152) em 13 de maio de 2014 e em 05 de maio de 2017 respectivamente. Todos seguindo a Resolução 466/2012/CNS.

Os sujeitos com a doença de Parkinson foram recrutados no ambulatório do Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU), no ambulatório de Fisioterapia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (Uberaba) e na Associação de Parkinson do Triângulo Mineiro em Uberlândia.

A coleta foi realizada durante o período de ativação da medicação administrada visto que a literatura corrobora tal fato e também que os sujeitos não podem ficar sem a medicação (MENESES; TEIVE, 1996).

Todos os voluntários responderam aos dois questionários para identificação da severidade da doença sendo estes o UPDRS e o PDQ-39

4.3 População analisada

A partir do banco de dados analisado, fizeram parte dessa pesquisa 27 sujeitos assim distribuídos:

1 – Indivíduos com tremor parkinsoniano classificados nos estágios 1 e 2 da escala de Hoehn e Yahr, totalizando 15 indivíduos, sendo 8 do gênero masculino e 7 do gênero feminino,;

2 – Indivíduos saudáveis, totalizando 12 indivíduos, para o grupo controle, sendo 4 do gênero masculino e 8 do gênero feminino. Todos com idade superior a 50 anos.

Os sujeitos de pesquisa foram divididos em dois grupos para avaliação. No grupo 1 (GI) foram colocados os sujeitos saudáveis e no grupo 2 (GII) os sujeitos diagnosticados com Parkinson. Ambos passaram pelo mesmo protocolo de atividades. Ressalta-se que essa pesquisa é parte de um esforço maior para o entendimento do tremor parkinsoniano e sua relação com métodos subjetivos.

Os sujeitos com Parkinson foram diagnosticados por um neurologista e avaliados quanto à severidade do tremor por meio da escala UPDRS. A Tabela 4.1 mostra os dados com relação a lateralidade, gênero, idade e tempo de diagnóstico. O membro o qual apresentava mais tremor foi escolhido para a tarefa proposta, não sendo, necessariamente, o membro dominante no sujeito.

Tabela 4.1 – Dados clínicos dos sujeitos com a doença de Parkinson.

Sujeito	Idade	Gênero	Lado avaliado	Tempo de Diagnóstico (anos)
1	50	M	D	11
2	53	M	E	6
3	58	M	D	10
4	81	M	E	4
5	68	M	E	14
6	73	F	D	3
7	60	F	E	18
8	54	F	D	10
9	73	M	D	9
10	64	F	D	3
11	63	F	D	11
12	70	M	E	6
13	63	M	E	10
14	74	F	D	9
15	75	F	D	6

Nos indivíduos saudáveis a tarefa proposta foi realizada no membro dominante.

A Tabela 4.2 mostra os dados com relação a lateralidade, gênero e idade dos indivíduos saudáveis.

Tabela 4.2 – Dados de coleta dos sujeitos saudáveis.

Sujeito	Idade	Gênero	Lado avaliado
1	66	F	D
2	55	M	D
3	69	F	D
4	61	M	D
5	51	F	D
6	62	M	D
7	58	F	D
8	68	F	D
9	56	F	D
10	53	F	D
11	66	F	D
12	56	M	D

4.4 Procedimentos

O experimento foi realizado segundo a disponibilidade dos sujeitos, tendo duração de cerca de 90 minutos.

4.4.1 Etapas da pesquisa

A Figura 4.1 mostra a sequencia adotada para essa pesquisa.



Figura 4.1 – Etapas da pesquisa.

4.4.2 Protocolo experimental

Nesse item serão destacados apenas as partes principais do protocolo experimental, mais detalhes do experimento podem ser encontrados em (MACHADO et al., 2016; SILVA, 2018).

Como o foco desse estudo é o tremor na parte superior do corpo, mais especificamente o tremor de punho, a Parte 3 – Exame Motor da UPDRS - foi utilizada, pois essa parte se relaciona mais com o tremor em repouso.

Dentre as tarefas presentes no banco de dados do NIATS para sensores inerciais, nesse trabalho foi utilizada somente a tarefa do punho em repouso, que foi realizada, de acordo com (MACHADO et al., 2016), da seguinte forma:

- Os sujeitos mantiveram o antebraço apoiado em um suporte com a mão pendente com o antebraço em pronação com a palma da mão voltada para baixo.

Foram coletadas as medidas três vezes, com intervalos de 60 segundos por coleta, sendo cada coleta 10 segundos em repouso, 5 segundos de CVM (Contração Voluntária Máxima) e outros 10 segundos de repouso. Ao longo da atividade, foram

analisados os movimentos do tremor de punho, por meio dos sensores inerciais envolvidos no teste.

Nesse estudo foram usados os dados provenientes dos acelerômetros e giroscópios.

4.5 . Descrição dos aparelhos e técnicas utilizadas

Para a coleta de dados do estudo, foi utilizado um condicionador para sinais inerciais que será descrito a seguir.

4.5.1 Hardware para aquisição de dados

Nesse estudo foi utilizado o sistema TREMSEN (Figura 4.2), criado em 2014, com patente realizada no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual) unidade DIREG (Divisão de Registro de Diplomas) de Minas Gerais na data de 19 de setembro de 2014, número de processo (BR 10 2014 023282 6), sendo desenvolvido pelo NIATS (Núcleo de Inovação e Avaliação em Saúde Tecnológica) da UFU (Universidade Federal de Uberlândia).

O sistema é composto de um conjunto hardware e software para a aquisição, armazenamento e visualização de dados em tempo real, tendo como objetivo a caracterização do tremor advindo de movimentos do punho.

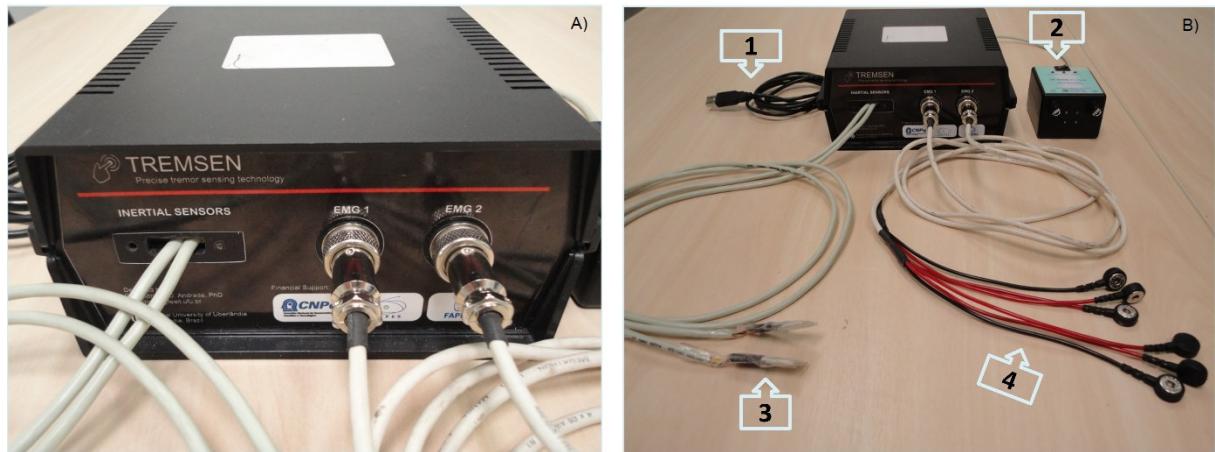


Figura 4.2 – Dispositivo TREMSEN: A - Hardware; B - 1 cabo USB; 2 bateria EMG; 3 sensores MinIMU; 4 eletrodos EMG.

Fonte: (MACHADO et al., 2016; SILVA, 2018)

A parte de hardware inercial (IMU) fornece duas unidades de medida inercial em três eixos, tendo como base a tecnologia MEMS. Ela é composta por um giroscópio L3G4200D com três eixos e uma saída digital, um acelerômetro e um magnetômetro LSM303DLM com três eixos e saída digital (STMicroelectronics, 2013b), montados em uma placa (MinIMU) de 23x16mm (Figura 4.3). A comunicação entre o microcontrolador e o IMU é por meio do protocolo I²C.

O microcontrolador utilizado foi um Arduino DUE, com uma CPU Atmel SAM3X8E em um ARM Cortex-M3 de 32 bits.

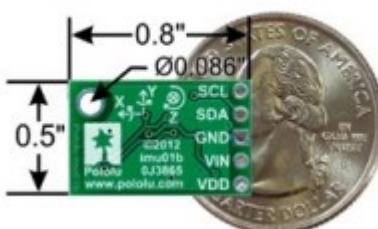


Figura 4.3 – Placa MinIMU com sensor de movimento.
Fonte: (MACHADO et al., 2016)

Os sensores podem ser configurados em seus níveis de sensibilidade para controle fino da aquisição do sinal. Para essa coleta de dados, as seguintes configurações foram ajustadas, seguindo indicações de estudos anteriores (MACHADO et al., 2016; RABELO et al., 2017).

- Giroscópio: $\pm 245 \text{ }^{\circ}/\text{s}$;
- Acelerômetro: $\pm 2 \text{ g}$;
- Magnetômetro: $\pm 2 \text{ g}$.

A conversão dos dados de analógico para a forma digital é realizada por um conversor A/D de 12bits. O microcontrolador envia as informações dos sensores para um PC via comunicação USB, sendo a frequência de amostragem de 50Hz.

A doença de Parkinson gera um tremor complexo, o qual é notório com movimentos no antebraço, punho e mão. Devido a esse fato, foram usados dois conjuntos de IMUs para detecção do tremor. O IMU 1 foi posicionado no dorso da mão, o IMU 2 foi posicionado no dorso do antebraço, entre 3 e 4 cm da articulação do punho, sendo os eixos de acordo com a Figura 4.4.

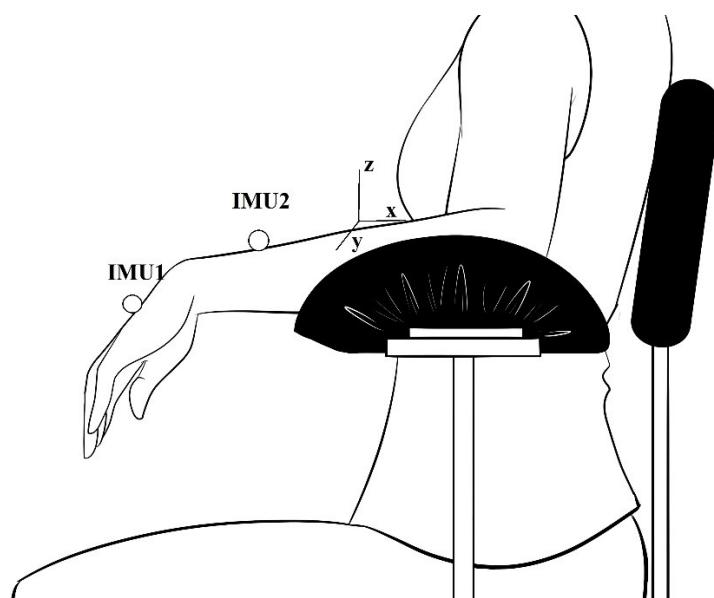


Figura 4.4 – Posicionamento dos sensores inerciais.
Fonte: autoria própria, 2020.

4.6 Processamento dos Sinais

Para a análise do tremor de punho em pessoas com a doença de Parkinson, foram desenvolvidas ferramentas no software R. As anotações dos dados brutos foram realizadas em arquivos .txt e os processados em planilhas .xls.

Os dados foram separados por sensor e tipo de movimento. Posteriormente anotados em uma tabela, contando o tempo inicial (t_i) e o tempo final (t_f) de cada coleta, organizados por sujeito e número da coleta (1^a, 2^a e 3^a). A seguir, foi calculada a componente resultante, conforme mostrado na equação 4.1 (PAIXÃO; PERES; ANDRADE, 2019).

$$R = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2} \quad (Eq. 4.1)$$

X, Y e Z são as medidas dos sensores (acelerômetro e giroscópio) nos respectivos eixos. A resultante do sinal foi utilizada para cálculo das características.

Para eliminar o efeito de ruído (SALARIAN et al., [s.d.]), usou-se a função smooth, utilizando o método de média móvel de quarta ordem e, após, um filtro detrend para a retirada das tendências lineares dos sinais, como pode ser visto em Paixão (PAIXÃO; PERES; ANDRADE, 2019).

4.7 Características usadas no estudo

4.7.1 Contexto

O tremor advindo da doença de Parkinson tem múltiplas proposições para a avaliação da complexidade dos seus sinais. Segundo a literatura, medidas de amplitude e frequência são as ferramentas mais usadas para avaliações (DEUSCHL;

LAUK; TIMMER, 1995; TESKEY; ELHABIBY; EL-SHEIMY, 2012). Dessa forma, definimos as medidas usadas na tese a seguir.

A definição de amplitude está ligada a uma medida escalar negativa e positiva na oscilação de uma onda (VAKMAN; VAINSHTEIN, 1977). A frequência consiste de uma forma de mostrar quais são as ocorrências de um evento durante um dado espaço no tempo (VAKMAN; VAINSHTEIN, 1977). A entropia pode refletir a desordem em um sistema, permitindo compreender a quantificação de sua complexidade (OUNG et al., 2018). Enquanto as medidas de variabilidade mostram o desvio da amostra em torno de um centro (MA et al., 2014). Na Tabela 4.3 são mostradas as características relacionadas a cada tipo de medida.

Tabela 4.3 – Características usadas no estudo divididas por tipo.

Amplitude	MAV; MAVFD; MAVSD; RMS; PEAK.
Frequência	ZC; BAND; FMOD; FMEAN; FMED.
Entropia	EnAp; EnFuzzy.
Variabilidade	VAR; SD; IntA; IntIA.

4.7.2 Características ligadas à amplitude

4.7.2.1 MAV - Valor Médio Absoluto

Valor Médio Absoluto (MAV – Mean Absolute Value). Valores absolutos de padrões individuais são usados para elaborar características de sinais (ENGLEHART; HUGGINS, 2003). Esses padrões são organizados em janelas e a média dos valores de cada janela é usada como valor da característica, conforme mostra a equação 4.2.

$$MAV = \frac{1}{S} \sum_{m=1}^S |X_m| \quad (Eq. 4.2)$$

Onde $i = 1 \dots I$ é o número do segmento, S é o número de amostras por segmento e X_m é a m -ésima amostra no segmento i . Sendo o tamanho da janela o único parâmetro afetando a saída do método.

4.7.2.2 MAVFD - Média dos Valores Absolutos da Primeira Diferença

A Média dos Valores Absolutos da Primeira Diferença (MAVFD – Mean Absolute Value of the First Difference) representa a média dos valores absolutos da primeira diferença de um conjunto $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. (WERNER et al., 2014). A MAVFD é calculada de acordo com a equação 4.3.

$$MAVFD = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} |x(n+1) - x(n)| \quad (Eq. 4.3)$$

Onde N é o número de elementos de X , e $x(n)$ é o n -ésimo elemento.

4.7.2.3 MAVSD - Média dos Valores Absolutos da Segunda Diferença

A Média dos Valores Absolutos da Segunda Diferença (MAVSD – Mean Absolute Value of the Second Difference) representa a média dos valores absolutos

da segunda diferença de $x(n)$. (WERNER et al., 2014) e é calculada de acordo com a equação 4.4.

$$MAVSD = \frac{1}{N-2} \sum_{n=1}^{N-2} |x(n+2) - x(n)| \quad (Eq. 4.4)$$

4.7.2.4 RMS - Valor Quadrático Médio

O Valor Quadrático Médio (RMS – Root Mean Square) é a medida estatística da magnitude de uma grandeza ou de uma quantidade variável ou a raiz quadrada de médias de valores quadrados instantâneos (GRAY; BROWN, 1959).

O valor RMS para uma coleção de N valores $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ é dado pela equação 4.5.

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n^2} = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_N^2}{N}} \quad (Eq. 4.5)$$

4.7.2.5 PEAK - Valor de Pico

O valor máximo obtido por uma quantidade alternada durante um ciclo. Também conhecido como valor máximo ou valor de pico.

4.7.3 Características ligadas à frequência

4.7.3.1 ZC - Cruzamentos por Zero

Cruzamentos em Zero (ZC – Zero Crossing) calculam o número de vezes em que um sinal cruza o eixo das abscissas, seja de forma ascendente ou descendente (NAKANO et al., 2002). É o método mais comum para mensurar a frequência ou o período de um sinal periódico.

4.7.3.2 BAND - Largura de Banda

Largura de Banda corresponde à faixa de frequência na qual um sistema tem uma resposta em frequência aproximadamente plana (com variação inferior a 3 dB) (NAKANO et al., 2002), ou seja:

$$BAND = f_H - f_L \quad (Eq. 4.6)$$

4.7.3.3 FMOD - Moda

Moda é o valor que aparece mais frequentemente em um conjunto de dados. Para estimar a Moda numa distribuição contínua, a prática usual é discretizar os dados, assinalar valores de frequência aos intervalos de igual distância, efetivamente mudando os valores pelos pontos médios dos intervalos nos quais foram assinalados (NAKANO et al., 2002).

4.7.3.4 FMEAN - Frequência Média

A frequência média é obtida a partir do espectro de potência do sinal (P_n) que é estimado através da Transformada de Fourier (PHINYOMARK et al., 2012). FMEAN é calculada de acordo com a Equação 4.7:

$$FMEAN = \frac{\sum_{n=1}^N (P_n(n) * f_n(n))}{\sum_{n=1}^N P_n(n)} \quad (Eq. 4.7)$$

Onde:

f_n - vetor freqüência de P_n ;

N - número de amostras.

4.7.3.5 FMED - Frequência Mediana

Frequência mediana (ou F50), representa a frequência onde 50% da potência total do sinal está abaixo de FMED, calculada de acordo com a equação 4.8.

$$\sum_{n=1}^{FMED} P_n(n) = \sum_{n=FMED}^N P_n(n) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N P_n(n) \quad (Eq. 4.8)$$

4.7.4 Características ligadas à entropia

Analizar o quanto complexo um sistema está permite uma avaliação do seu comportamento temporal. A entropia permite o cálculo da quantificação de variabilidade ao longo do tempo, sendo usada como medida de incerteza.

4.7.4.1 EnAp - Entropia Aproximada

A Entropia Aproximada (EnAp) é uma “estatística de regularidade” que quantifica as imprevisibilidades de flutuações numa série temporal. Refletindo a probabilidade de que padrões de observações “similares” não serão seguidas por observações “similares”, ambas são calculadas. É usada em diversas áreas, devido a sua capacidade em determinar a complexidade de uma série temporal partindo de uma quantia relativamente pequena de amostras (PINCUS, 1991).

Para uma série temporal de amostra N $\{u(i): 1 \leq i \leq N\}$ dado m , forma sequências de vetores X_1^m através de X_{N-m+1}^m como $X_1^m = \{u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)\}$, $i = 1, \dots, N-m+1$.

Sendo m o comprimento na janela comparativa. Para cada $i \leq N-m+1$, deixe $C_i^m(r)$ se $(N-m+1)^{-1}$ vezes o número do vetor X_j^m dentro r de X_i^m .

$$\emptyset^m(r) = (N-m+1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r) \quad (Eq. 4.9)$$

Onde \ln é o logaritmo natural

A entropia aproximada é definida na Equação 4.10.

$$EnAp(m, r, N) = \emptyset^m(r) - \emptyset^{m+1}(r) \quad (Eq. 4.10)$$

4.7.4.2 EnFuzzy - Entropia Difusa

A Entropia Difusa (EnFuzzy – Fuzzy Entropy) é a entropia de um conjunto difuso, representando a incerteza de informação sendo o conceito de ‘conjuntos difusos’ foi introduzido em 1965 (ZADEH, 1988). A medida de quantidade de informação difusa ganha de um conjunto ou sistema difuso é conhecido como Entropia Difusa. O significado dessa entropia difere da entropia de Shannon porque nenhum conceito probabilístico é necessário para sua definição. Esse fato ocorre pois a entropia difusa contém incertezas vagas e ambíguas, enquanto a de Shannon contém incerteza randômica (probabilística) (CHEN et al., 2009). O cálculo da ENFuzzy é realizado de acordo com a Equação 4.11.

$$\text{EnFuzzy (m, r)} = \log_{N \rightarrow \infty} [\ln \varphi^m(r) - \ln \varphi^{m+1}(r)] \quad (\text{Eq. 4.11})$$

Onde

$$\varphi^m(r) = (N - m)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} \phi_i^m(r) \quad (\text{Eq. 4.12})$$

e

$$\varphi^{m+1}(r) = (N - m)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} \phi_i^{m+1}(r) \quad (\text{Eq. 4.13})$$

4.7.5 Características ligadas à variabilidade

São características ligadas a variação, dispersão e variabilidade de um sinal observado. É usado em diversos contextos, caracterizando variações de padrões através do tempo.

4.7.5.1 VAR - Variância

A variância é a média do quadrado do desvio de todos os valores sobre a média da amostral. A variância de uma variável aleatória mede a dispersão estatística em relação à média, indicando quão longe em geral os seus valores se encontram do

valor esperado (SPRY et al., 2001). O cálculo de VAR é realizado de acordo com a Equação 4.14.

$$VAR = \sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})^2 \quad (Eq. 4.14)$$

Onde

\bar{x} - média da amostra

x_n - n -ésimo elemento da amostra.

4.7.5.2 SD - Desvio Padrão

O desvio padrão é uma medida que resume o valor pelo qual todos os valores dentro de um conjunto de dados variam em torno da média, ou seja, é a raiz quadrada da variância. Mede a dispersão estatística dos dados e mostra o quanto a variação existe em torno da média. Um baixo desvio padrão indica que os dados tendem a estar próximos da média; um desvio padrão alto indica que os dados estão espalhados por uma gama de valores (SPRY et al., 2001). O valor de SD pode ser calculado de acordo com a Equação 4.15.

$$SD = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})^2} \quad (Eq. 4.15)$$

4.7.5.3 IntA - Intervalo da Amplitude

O intervalo da amplitude (IntA) é definido como a diferença entre o valor máximo e o valor mínimo do sinal.

4.7.5.4 IntIA - Intervalo interquartil da amplitude

O intervalo interquartil da amplitude é uma medida que indica o quanto os 50% dos valores centrais no interior do conjunto de dados estão dispersos. Baseia-se na mediana e pode ser calculado de acordo com a Equação 4.16.

$$IntIA = Q_3 - Q_1 \quad (Eq. 4.16)$$

Q_3 – terceiro quartil;

Q_1 – primeiro quartil.

4.8 Classificação

Após a extração das características pertinentes para os grupos sem Parkinson e com Parkinson, as classificações dos níveis de severidade da doença foram calculadas.

Para tanto, foram escolhidos o classificador K-nearest neighbour (KNN) e o método Fuzzy C-Means (FCM).

O KNN é um algoritmo com aprendizado supervisionado no qual o resultado da nova instância da *query* é categorizada de acordo com a proximidade dos k-mais-próximos conjuntos presentes no espaço caracterizado, determinado pelo uso de um cálculo de distância qualquer. Quando um ponto dos dados é dado, o KNN procura no conjunto de dados de treino pelas suas K mais próximas amostras para o ponto dos dados usando distância Euclidiana (Equação 4.16) como dado pela equação que se segue entre um ponto $A(a_1, a_2, \dots, a_n)$ e um ponto $B(b_1, b_2, \dots, b_n)$.

$$d(A, B) = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^n (A_i - B_i)^2 \right)} \quad (Eq. 4.17)$$

No caso desse estudo, foi utilizada a distância Euclidiana. Testes foram realizados com o valor de K variando entre 1 e 4. Os resultados mais satisfatórios foram obtidos quando K = 1, sendo esse o valor usado para a classificação. Com o K assumindo os valores 2, 3 e 4 houve um decréscimo na sensibilidade entre 10 e 12% para a identificação dos sujeitos com Parkinson.

O KNN é uma técnica classificatória largamente usada que não tem uso de modelos, auxiliado por um curto tempo de treinamento e um gasto de memória elevado (LAROSE, 2004; WITTEN; FRANK; HALL, 2011).

Um pseudocódigo pode ser dado por (ROHITH, 2018):

1. Carregar os dados de treinamento e teste
2. Escolher o valor de K
3. Para cada ponto nos dados de teste
 - a. Encontre a distância Euclidiana para todos os pontos de dados do treino
 - b. Guardar as distâncias Euclidianas numa lista e ordená-las
 - c. Escolher os primeiros K-pontos
 - d. Assinalar uma classe ao ponto de teste baseado na maioria das classes presentes no ponto escolhido
4. Fim.

O método FCM, proposto por Bezdek (BEZDEK; EHRLICH; FULL, 1984) é um método baseado em clusterização fuzzy de dados. O objetivo maior da clusterização é o agrupamento de um conjunto de dados em diferentes grupos, de forma que a associação entre elementos do mesmo grupo seja mais alta e entre elementos de grupos diferentes seja mais baixa. É uma técnica de aprendizado de máquina

considerada não supervisionada, e cada dado é associado a uma classe sem que o usuário tenha um conhecimento prévio do número ou das classes existentes no total.

No FCM deve-se ter definido previamente o número de classes e se baseia na minimização da função, Equação 4.18:

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2, 1 \leq m < \infty \quad (Eq. 4.18)$$

Onde m é um número maior que 1 responsável pelo grau de fuzificação, u_{ij} é o grau de pertinência de x_i no cluster j , x_i é o i ésimo elemento, c_j é a matriz que contém os centros dos clusters e $\|\cdot\|$ é qualquer norma expressando similaridades entre qualquer dado mensurado e o centro.

Um pseudocódigo pode ser dado por (DEMBELE; KASTNER, 2003):

1. Início: tenha m e N e selecione uma métrica para cálculo de $\|x_i - c_j\|^2$.
Selecione randomicamente amostras de N como centroides iniciais c_j e então forme partições das outras amostras em torno dessas centroides para obter a matrix de partição inicial u_{ij}^0 .
2. Computação das centroides c_j .
3. Computação dos valores de filiação u_{ij}^m .
4. Repita 2 e 3 até estabilizar.

4.9 Análise dos dados

A Figura 4.5 mostra as principais etapas para a análise de dados.



Figura 4.5 – Etapas dos principais passos da análise de dados.

Os dados utilizados nesse estudo foram anotados em uma tabela (xls) para análise por intermédio de um software matemático (R). Nessa tabela, os dados estão separados por:

- Rótulo do participante;
- Identificador da tarefa executada;
- Identificador da coleta;
- Identificador do grupo do indivíduo;
- Dados do Acelerômetro 1, dividido pelas características;
- Dados do Acelerômetro 2, dividido pelas características;
- Dados do Giroscópio 1, dividido pelas características;
- Dados do Giroscópio 2, dividido pelas características.

4.10 Avaliação dos classificadores

Os dados foram normalizados usando o z-score para que cada ponto no conjunto de dados tenha a mesma escala. O z-score é dado pela Equação 4.19.

$$zs = \left(\frac{(valor - \mu)}{\sigma} \right) \quad (Eq. 4.19)$$

Onde μ é o valor médio da característica e σ é o desvio padrão da característica.

Após essa normalização, os dados dos indivíduos foram separados para compor os grupos GI (saudáveis), e GII (Parkinson, escala HeY 1 e escala HeY 2). Depois dessa separação, foram criadas duas subamostras para cada um dos grupos. Dessa forma, obtivemos subamostras para criar o modelo (sub-amostra1) e uma subamostra para validar o modelo criado para o classificador.

Para o modelo das subamostras, os dados foram reamostrados 1000 vezes usando bootstrap com reposição (BORGELT; KRUSE, 2006). Dessa forma, a amostra mantém a variabilidade dos dados originais próxima da variabilidade dos valores estimados. Esse número foi em decorrência da aproximação dos dados com a distribuição normal. Com o número de 1000 reamostragens, não há necessidade de termos um número maior, dado que as mudanças nas estimativas são próximas de 0. Cada subamostra continha metade dos dados do conjunto a qual fazia originalmente parte. O mesmo processo foi aplicado para criar as subamostras para validação.

Após a criação do modelo, um preditor para o KNN e para o FCM foi aplicado para determinar a probabilidade de um indivíduo estar em GI ou GII e validar o modelo.

4.11 Análise estatística

O número de verdadeiros positivos (TP), o número de falsos negativos (FN), o número de verdadeiros negativos (TN) e o número de falsos positivos (FP) são usados na avaliação da performance de um classificador. Termos diferentes são usados em domínios diferentes. De forma a podermos avaliar os resultados do classificador, foi gerada sua matriz de confusão (Tabela 4.4).

Sensibilidade e especificidade são largamente utilizados em testes diagnósticos. Seguiu-se o cálculo das características de sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia, bem como o desvio padrão das medidas do acelerômetro e giroscópio.

Tabela 4.4 – A matriz de confusão.

	Resultado positivo	Resultado negativo
Atual positivo	Verdadeiro Positivo (TP)	Falso Negativo (FN)
Atual negativo	Falso Positivo (FP)	Verdadeiro Negativo (TN)

- Sensibilidade é uma medida de quantos positivos foram corretamente classificados como positivos (Eq.4.20).

$$Sensibilidade = \frac{TP}{TP + FN} \quad (Eq. 4.20)$$

- Especificidade é uma medida de quantos negativos foram corretamente classificados (Eq.4.21).

$$Especificidade = \frac{TN}{TN + FP} \quad (Eq. 4.21)$$

- Precisão é a frequência em que a condição positiva é corretamente classificada (Eq. 4.22).

$$Precisão = \frac{TP}{TP + FP} \quad (Eq. 4.22)$$

- Acurácia é a frequência, em geral, que o classificador está correto (Eq.4.23).

$$Acurácia = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (Eq. 4.23)$$

Após a aplicação dos dois métodos, uma matriz com os escores resultantes de cada validação de subamostras foi criada. Cada escore continha 1000 valores, calculados de cada validação de cada subamostra. Em termos de validação de resultados para o KNN e o FCM, a média e o desvio padrão foram calculados para cada escore.

Capítulo 5

RESULTADOS

5.1 Escores dos questionários UPDRS e PDQ-39

A Tabela 5.1 mostra os escores resultantes das aplicações dos questionários UPDRS e PDQ-39 nos sujeitos com a doença de Parkinson.

O questionário PDQ-39 avalia a qualidade de vida do sujeito, sendo ela sua visão sobre si mesmo e respondido pelo próprio sujeito, tornando-o mais subjetivo, de forma que a resposta possa não condizer com o UPDRS, a tabela 5.1 mostra os resultados do questionário PDQ-39.

A escala UPDRS avalia como é o impacto motor, sendo realizado por um profissional qualificado. Dessa forma, os escores mais notórios são dos sujeitos 2 e

14, já sendo classificados como sujeitos com doença de Parkinson nível 2, segundo a escala HeY.

Tabela 5.1 – Resultado dos questionários UPDRS e PDQ-39 dos sujeitos com doença de Parkinson.

Sujeito	UPDRS (Score: 0-32)	PDQ39 (Score: 0 - 100)
1	5	45,83
2	13	70,83
3	11	12,5
4	11	70,83
5	8	54,16
6	8	54,16
7	6	54,16
8	3	41,66
9	6	54,16
10	7	29,16
11	4	56,33
12	8	45,83
13	7	29,16
14	18	33,33
15	8	87,35

5.2 Análise da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia do classificador KNN

5.2.1 Valores para acelerômetros e giroscópios

Primeiramente, para a análise dos dados, separamos os resultados de forma a verificarmos como se comportam os acelerômetros e os giroscópios em separado e, a posteriori, conjuntamente. Os resultados para as médias usando o KNN de cada grupo utilizando os acelerômetros são apresentados na Tabela 5.2 e, utilizando os giroscópios, na Tabela 5.3. O valor de $K = 1$.

Tabela 5.2 –Acelerômetros KNN: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).

Grupo	Sensibilidade (\pm DP)	Especificidade (\pm DP)	Precisão (\pm DP)	Acurácia (\pm DP)
GI	0,9958 (0,0204)	0,9892 (0,0240)	0,9902(0,0232)	0,9918 (0,0205)
GII	0,9725 (0,0736)	0,9482 (0,0432)	0,9534(0,0401)	0,9484 (0,0392)

Tabela 5.3 – Giroscópios KNN valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).

Grupo	Sensibilidade (\pm DP)	Especificidade (\pm DP)	Precisão (\pm DP)	Acurácia (\pm DP)
GI	0,9931 (0,0222)	0,9999 (0,0031)	0,9997 (0,0042)	0,9956 (0,0172)
GII	0,9821 (0,0823)	0,9523 (0,0474)	0,9601 (0,0453)	0,9520 (0,0444)

Os resultados para as médias de GI e GII usando o FCM de cada grupo utilizando os acelerômetros são apresentados na Tabela 5.4 e, utilizando os giroscópios, na Tabela 5.5. O parâmetro usado no FCM foi a Distância Euclidiana.

Tabela 5.4 –Acelerômetros FCM: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).

Grupo	Sensibilidade (\pm DP)	Especificidade (\pm DP)	Precisão (\pm DP)	Acurácia (\pm DP)
GI	0,6832 (0,2450)	0,8950 (0,0249)	0,5023 (0,0264)	0,8632 (0,0632)
GII	0,5896 (0,2220)	0,8632 (0,0788)	0,3867 (0,3132)	0,8296 (0,1066)

Tabela 5.5 – Giroscópios FCM: valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).

Grupo	Sensibilidade (\pm DP)	Especificidade (\pm DP)	Precisão (\pm DP)	Acurácia (\pm DP)
GI	0,6022 (0,1720)	0,8820 (0,0752)	0,4658 (0,0987)	0,8312 (0,0546)
GII	0,5644 (0,2172)	0,8314 (0,0940)	0,3830 (0,1779)	0,8038 (0,0982)

A classificação proposta tem dois pontos principais: os sinais advindos do acelerômetro e do giroscópio servem para classificar o tremor em conjunto tão bem junto quanto em separado quando usamos o KNN. De acordo com os valores do método das Tabelas 5.2 e 5.3, os valores em separado para cada tipo de sensor inercial mostram valores similares nos valores de sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia.

Com relação ao FCM, os valores foram abaixo do esperado, principalmente em relação à precisão e sensibilidade. O FCM não conseguiu calcular os valores ligados à frequência quando os acelerômetros foram usados, porém com os giroscópios o método conseguiu obter o resultado do cálculo da frequência média. Quando verificados os dados da frequência, eles ficaram truncados devido a forma que o FCM os calcula, retornando valores nulos. Porém, os valores associados aos giroscópios foram superiores aos valores dos acelerômetros no FCM, enquanto no KNN os valores dos acelerômetros se mostraram superiores.

5.2.2 Detecção (sistema proposto)

Optamos por usar um método em que acelerômetro e giroscópio trabalham em conjunto usando o KNN. Os resultados estão na tabela 5.6. A primeira linha diz respeito ao grupo de sujeitos saudáveis (GI), a segunda diz respeito ao grupo de sujeitos com Parkinson de nível 1 e 2 (GII) segundo a escala de Hoehn.

Tabela 5.6 – Acelerômetros + giroscópios KNN valores médios e desvio padrão (DP) da sensibilidade, especificidade, precisão e acurácia calculados para o grupo saudável (GI), e o grupo parkinsoniano (GII).

Grupo	Sensibilidade (\pm DP)	Especificidade (\pm DP)	Precisão (\pm DP)	Acurácia (\pm DP)
GI	0,9995 (0,0118)	0,9862 (0,0230)	0,9837 (0,0312)	0,9920 (0,0160)
GII	0,9612 (0,0922)	0,9532 (0,0386)	0,9241 (0,0407)	0,9394 (0,0430)

Capítulo 6

DISCUSSÃO

Esse estudo propõe um novo método para a identificação do tremor parkinsoniano, separando indivíduos saudáveis daqueles com Parkinson. Com isso, temos o potencial para a utilização de ferramentas de *machine learning* para uma ferramenta de diagnóstico automática sendo um suporte para diagnóstico e acompanhamento da doença de Parkinson. Para tanto, baseou-se no uso de sensores inerciais (acelerômetro, giroscópio) posicionados no dorso da mão e a 3-4 cm do punho no braço com comparação entre o método KNN e o FCM.

Em outros estudos na literatura, encontramos o uso de giroscópios e acelerômetros para identificar a doença de Parkinson, como com relação a eventos

na marcha ((LEMOYNE et al., 2008; LEMOYNE; MASTROIANNI, 2015; TONG; GRANAT, 1999), tentar acertar alvos em uma tela (TESKEY; ELHABIBY; EL-SHEIMY, 2012), tremor nos dedos (BEUTER et al., 2005; RAJARAMAN et al., 2000), marcadores ópticos (NIAZMAND et al., 2011), eletromiografia (DEUSCHL; BAIN; BRIN, 2008; LUND; WIDMER, 1989; WU et al., 2010) e a maioria segue a escala UPDRS (EBERSBACH et al., 2006; KEUS et al., 2009; RAMAKER et al., 2002). Diante disso, podemos apontar alguns dos aspectos inovadores desse estudo, como: o uso de características no domínio da amplitude, frequência, entropia e variabilidade juntos; o uso de acelerômetros e giroscópios em punho e braço; e uma ferramenta objetiva, com um software e a ajuda de um hardware de baixo custo para ajudar na classificação do tremor da doença de Parkinson bem como na contínua avaliação do sujeito.

Por outro lado, a eletromiografia pode falhar em encontrar um padrão uniforme devido ao fato que esse tipo de sensor avalia o potencial elétrico produzido pelas células musculares invés de movimentos atuais (GRIMALDI; MANTO, 2010). Ela também é sensível a ruídos elétricos e artefatos das redondezas, de modo que se as mesmas atividades forem repetidas pelo mesmo sujeito, pode não ser tão correlacionado como quando comparados com dados de acelerômetro e giroscópio. Sendo uma boa ferramenta para análise do tremor, o sinal do EMG depende de uma boa colocação dos eletrodos, resistência da pele e atraso eletromecânico. Dessa forma, é necessário um esforço dedicado do lado do profissional para manter as mesmas condições em todos os testes, antes de começar a gravação das atividades.

As Tabelas 5.2 e 5.3 referentes ao KNN, mostram dados do acelerômetro e giroscópio durante medicação com um tremor reduzido e mostram dados suficientes para separar indivíduos saudáveis de parkinsonianos no início da doença, entre os

níveis 1 e 2 (HeY), sendo esses níveis muito próximos e de difícil observação em relação aos indivíduos saudáveis.

Dos dados obtidos, pode ser visto valores de acurácia superiores a 0,94 quando tenta-se classificar o GII. Foi também calculados a sensibilidade, com valores superiores a 0,97($\pm 0,09$), especificidade superiores a 0,94($\pm 0,03$) e a precisão superiores a 0,95($\pm 0,04$).

Nesse sentido, *Teskey et. al.* (TESKEY; ELHABIBY; EL-SHEIMY, 2012) sugerem que sujeitos com tremor limitado se aproximam do grupo controle, dificultando sua separação. No caso do sistema aqui descrito, mostra-se uma certa coerência na dificuldade de separação entre GI e GII. Porém, o sistema consegue utilizando o giroscópio, distinguir o grupo de controle (GI) do grupo parkinsoniano (GII) com valores acima de 0,98 e 0,99 de precisão e acurácia.

No caso do FCM, Rustempasic (RUSTEMPASIC; CAN, 2013) conseguiu uma margem de separação, usando voz como padrão 0,45 de especificidade com 0,68 de acurácia, 0,75 de Sensibilidade e o melhor resultado de reconhecimento é a precisão com 0,80. É interessante notar que, usando sensores iniciais, o melhor resultado de reconhecimento é a especificidade, seguida de acurácia, Sensibilidade e precisão.

As características que apresentaram maior dificuldade para a ajuda na classificação com o FCM foram as relacionadas a frequência. Não sendo possível a avaliação dessas características durante o processo de classificação.

Além disso, embora a acurácia do acelerômetro tenha sido superior a 0,82 no FCM, a sensibilidade diminui para 0,58, indicando um baixo número de verdadeiros positivos.

A ferramenta KNN aqui usada apresentou uma taxa de sensibilidade acima de 0,99 para o grupo controle e acima de 0,97 para o grupo com Parkinson, indicando

um número alto de verdadeiros positivos. O que são resultados interessantes devido ao número de indivíduos avaliados e também mostra a eficiência do protocolo e dos sensores usados aqui.

Esses valores mostram a capacidade de IMUs de medir o tremor e separá-los. Dessa forma, e com ajuda do método KNN aqui mostrado, pode ser possível criar um sistema em tempo real capaz de analisar o tremor e acompanhar um sujeito com a doença de Parkinson, ajudando no acompanhamento clínico.

Capítulo 7

CONCLUSÃO

A detecção de patologias nos seus estágios iniciais é um fator essencial para o acompanhamento do indivíduo. Com isso, existe uma ajuda melhor em tratá-lo e seguir o desenvolvimento da patologia. Nessa tese, mostramos um método que pode vir a ajudar no diagnóstico da doença de Parkinson nos primeiros níveis, auxiliando médicos e profissionais da área.

O objetivo desse estudo foi mostrar que o tremor de Parkinson poderia ser classificado via sensores inerciais e um classificador, como o Fuzzy C-Means ou o K-nearest neighbour para o auxílio no acompanhamento dos sujeitos com essa doença. De forma mais específica, devido à capacidade do sistema aqui proposto separar o indivíduo com tremor no punho parkinsoniano nos estágios iniciais dos indivíduos saudáveis, estando eles em repouso por via dos sensores inerciais acelerômetro e giroscópio, é possível acompanhar o tremor de um sujeito e separá-lo quando comparado com dados de controle através dos métodos aqui citados.

Analisamos dados de sensores inerciais coletados do membro superior do indivíduo. Foram aplicados os métodos FCM e KNN nos grupos GI e GII, na tentativa de separá-los. O KNN obteve maior sucesso em separar os indivíduos, conseguindo separar entre grupos de pessoas saudáveis e grupos de pessoas com Parkinson.

Outro resultado desse estudo é que os filtros *smooth* e *detrend* para retirada dos ruídos dos acelerômetros e giroscópios, bem como o protocolo de coleta é viável.

O classificador KNN utilizando as características de amplitude, frequência, entropia e variabilidade retirado dos sensores inerciais é veloz e robusto em sua classificação.

O método FCM, entretanto, não conseguiu separar adequadamente os grupos GI e GII quando comparado com o método KNN.

Temos aqui presente um método que pode ajudar o indivíduo com doença de Parkinson a ter melhor acompanhamento durante sua trajetória. Podendo também facilitar ao auxiliar ou profissional responsável o ajuste do tratamento tendo resultados rápidos ao seu dispor, com o auxílio de um dispositivo e um software de baixo custo.

7.1 Trabalhos Futuros

A partir desse estudo é interessante testar o método em outros níveis de tremor parkinsoniano, outros tipos de tremor e saber se há a possibilidade de diferenciação entre tremor parkinsoniano e tremor essencial. É digno de nota uma provável interface gráfica, de forma a visualização, junto do equipamento, do resultado em tempo real do método.

REFERÊNCIAS

ALDAKHEEL, A.; KALIA, L. V.; LANG, A. E. Pathogenesis-Targeted, Disease-Modifying Therapies in Parkinson Disease. **Neurotherapeutics**, v. 11, n. 1, p. 6–23, jan. 2014. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0218-1>

ALMEIDA, M. F. S. DE. **Análise Temporal da Relação entre o Tremor Fisiológico Cinético e o Envelhecimento com Base em Desenhos Digitalizados da Espiral de Arquimedes**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia, 2011. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/14292>

ALMEIDA, M. F. S. et al. Investigation of Age-Related Changes in Physiological Kinetic Tremor. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 38, n. 11, p. 3423–3439, nov. 2010. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0098-z>

ALTY, J. E.; KEMPSTER, P. A. A practical guide to the differential diagnosis of tremor. **Postgraduate Medical Journal**, v. 87, n. 1031, p. 623–629, set. 2011. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.089623>

ALVES, D.; SANTOS, F. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida de dois grupos de doentes. **Rev Bras Fisioter**, v. 8, p. 440–451, 2010. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/14292>

ANDRADE, A. O. et al. Human Tremor: Origins, Detection and Quantification. In: PEREIRA, A. A. (Ed.). Rijeka: IntechOpen, 2013. p. Ch. 1. <http://dx.doi.org/10.5772/54524>

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006. <https://doi.org/10.1002/mds.20806>

BEUTER, A. et al. Characterization of subclinical tremor in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 20, n. 8, p. 945–950, ago. 2005. <https://doi.org/10.1002/mds.20467>

BEZDEK, J. C.; EHRLICH, R.; FULL, W. FCM: The fuzzy c-means clustering algorithm. **Computers & Geosciences**, v. 10, n. 2–3, p. 191–203, jan. 1984. [https://doi.org/10.1016/0098-3004\(84\)90020-7](https://doi.org/10.1016/0098-3004(84)90020-7)

BHAGWATH, G. Tremors in elderly persons: clinical features and management. **Hospital Physician**, v. 37, n. December, p. 31–38, 2001. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Tremors-in-Elderly-Persons%3A-Clinical-Features-and-Bhagwath/e4763e5f2867c3af3521678fbe53f4b2d7b00110>

BHATTACHARYA, G.; GHOSH, K.; CHOWDHURY, A. S. An affinity-based new local distance function and similarity measure for kNN algorithm. **Pattern Recognition Letters**, v. 33, n. 3, p. 356–363, fev. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2011.10.021>

BHIDAYASIRI, R. Differential diagnosis of common tremor syndromes.

Postgraduate Medical Journal, v. 81, n. 962, p. 756–762, 2005.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.032979>

BORGELT, C.; KRUSE, R. **Finding the Number of Fuzzy Clusters by Resampling**. 2006 IEEE International Conference on Fuzzy Systems. Anais...IEEE, 2006 <https://doi.org/10.1109/FUZZY.2006.1681693>

BUGALHO, P.; VALE, J. Brief Cognitive Assessment in the Early Stages of Parkinson Disease. **Cognitive And Behavioral Neurology**, v. 24, n. 4, p. 169–173, dez. 2011. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3182350a1f>

CAMARA, C. et al. Resting tremor classification and detection in Parkinson's disease patients. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 16, p. 88–97, fev. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2014.09.006>

CHARCOT, J. M. Lecons sur les Maladies du Système Nerveux faites à la Salpêtrière. **Journal of Mental Science**, v. 34, n. 145, p. 113–116, abr. 1888. <https://doi.org/10.1192/S0368315X00231010>

CHARLES, P. D. et al. Classification of tremor and update on treatment. **American family physician**, v. 59, n. 6, p. 1565–72, mar. 1999. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193597/>

CHEN, W. et al. Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, and SampEn. **Medical Engineering & Physics**, v. 31, n. 1, p. 61–68, jan. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.04.005>

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. **JAMA**, v. 311, n. 16, p. 1670, abr. 2014. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>

COOPER, G.; RODNITZKY, R. The many forms of tremor. Precise classification guides selection of therapy. **Postgrad. Med.**, v. 108, p. 57–58,61–64,70, 2000. <https://doi.org/10.3810/pgm.2000.07.1157>

CULHANE, K. M. et al. Accelerometers in rehabilitation medicine for older adults. **Age and Ageing**, v. 34, n. 6, p. 556–560, nov. 2005. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi192>

DE RIJK, M. C. et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. **Neurology**, v. 45, n. 12, p. 2143–2146, dez. 1995. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.12.2143>

DEMBELE, D.; KASTNER, P. Fuzzy C-means method for clustering microarray data. **Bioinformatics**, v. 19, n. 8, p. 973–980, maio 2003. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btg119>

DEUSCHL, G.; BAIN, P.; BRIN, M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. **Movement Disorders**, v. 13, n. S3, p. 2–23, out. 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>

DEUSCHL, G.; LAUK, M.; TIMMER, J. Tremor classification and tremor time series analysis. **Chaos (Woodbury, N.Y.)**, v. 5, n. 1, p. 48–51, 1995. <https://doi.org/10.1063/1.166084>

DORSEY, E. R. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, 2007. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>

DUFF, J.; SIME, E. Surgical interventions in the treatment of Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET): medial pallidotomy in PD and chronic deep brain stimulation (DBS) in PD and ET. **Axone (Dartmouth, N.S.)**, v. 18, n. 4, p. 85–9, jun. 1997. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9295483/>

EBERSBACH, G. et al. Scales in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 253, n. S4, p. iv32-iv35, set. 2006. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-4008-0>

ELBLE, R. J. Physiologic and essential tremor. **Neurology**, v. 36, n. 2, p. 225–31, 1986. <https://doi.org/10.1212/WNL.36.2.225>

ENGLEHART, K.; HEDGINS, B. A robust, real-time control scheme for multifunction myoelectric control. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 50, n. 7, p. 848–854, jul. 2003. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.813539>

FAHN, S. Differential Diagnosis of Tremors. **Medical Clinics of North America**, v. 56, n. 6, p. 1363–1375, nov. 1972. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)32326-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)32326-4)

FONER, S. Versatile and sensitive vibrating-sample magnetometer. **Review of Scientific Instruments**, 1959. <https://doi.org/10.1063/1.1716679>

FRIEDMAN, J. H.; FRIEDMAN, H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. **Movement Disorders**, v. 16, n. 6, p. 1120–1122, nov. 2001. <https://doi.org/10.1002/mds.1201>

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2129–2170, nov. 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

GOULART, F.; PEREIRA, L. X. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. **Fisioter. pesqui**, p. 49–56, 2005. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/fpusp/article/view/76385/0>

GRAY, H. J.; BROWN, S. C. Dictionary of Physics. **Physics Today**, v. 12, n. 9, p. 52–54, set. 1959. <https://doi.org/10.1063/1.3060976>

GRIMALDI, G.; MANTO, M. Neurological Tremor: Sensors, Signal Processing and Emerging Applications. **Sensors**, v. 10, n. 2, p. 1399–1422, fev. 2010. <https://doi.org/10.3390/s100201399>

HALLETT, M. Overview of Human Tremor Physiology. **Movement Disorders**, v. 13, n. S3, p. 43–48, out. 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.870131308>

HERBERT, R. **Shaking when stirred: Mechanisms of physiological tremor**. **Journal of Physiology**, 2012. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232876>

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality.

1967. **Neurology**, v. 50, n. 2, p. 318 and 16 pages following, fev. 1998. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.318>

IKE, D. Análise da incidência de quedas e a influência da fisioterapia no equilíbrio e na instabilidade postural de pacientes com Doença de Parkinson. **Fisioterapia Brasil**, v. 9, n. 1, p. 4, dez. 2017. <https://doi.org/10.33233/fb.v9i1.1597>

IVES, N. J. et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. **BMJ**, v. 329, n. 7466, p. 593, set. 2004. <https://doi.org/10.1136/bmj.38184.606169.AE>

JANKOVIC, J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. **Neurology**, v. 40, n. 10, p. 1529–1529, out. 1990. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>

JANKOVIC, J. Essential tremor: clinical characteristics. **Neurology**, v. 54, n. 11 Suppl 4, p. S21-5, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10854348/>

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368–76, 1 abr. 2008. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

JENKINSON, C. et al. Self-reported Functioning and Well-being in Patients with Parkinson's Disease: Comparison of the Short-form Health Survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). **Age and Ageing**, v. 24, n. 6, p. 505–509, 1995. <https://doi.org/10.1093/ageing/24.6.505>

JUH, R. et al. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. **European Journal of Radiology**, v. 51, n. 3, p. 223–233, set. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(03\)00214-6](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(03)00214-6)

KATZENSCHLAGER, R. et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. **Neurology**, v. 71, n. 7, p. 474–480, ago. 2008. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310812.43352.66>

KEUS, S. H. J. et al. Clinimetric analyses of the Modified Parkinson Activity Scale. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 15, n. 4, p. 263–269, maio 2009. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.06.003>

KOLLER, W. C. Diagnosis and treatment of tremors. **Neurologic clinics**, v. 2, n. 3, p. 499–514, ago. 1984. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)31087-9](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)31087-9)

KOULI, A.; TORSNEY, K. M.; KUAN, W.-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects**. [s.l.] Codon Publications, 2018. p. 3–26. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>

KUROIWA, T. et al. A new method of measuring the thumb pronation and palmar abduction angles during opposition movement using a three-axis gyroscope. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 13, n. 1, p. 288, dez. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0999-3>

LAROSE, D. T. **Discovering Knowledge in Data**. Hoboken, NJ, USA: John

Wiley & Sons, Inc., 2004. <https://doi.org/10.1002/0471687545>

LEMOYNE, R. et al. ACCELEROMETERS FOR QUANTIFICATION OF GAIT AND MOVEMENT DISORDERS: A PERSPECTIVE REVIEW. **Journal of Mechanics in Medicine and Biology**, v. 08, n. 02, p. 137–152, jun. 2008. <https://doi.org/10.1142/S0219519408002656>

LEMOYNE, R.; COROIAN, C.; MASTROIANNI, T. **Quantification of Parkinson's disease characteristics using wireless accelerometers**. 2009 ICME International Conference on Complex Medical Engineering. **Anais...IEEE**, abr. 2009 <https://doi.org/10.1109/ICCME.2009.4906657>

LEMOYNE, R.; MASTROIANNI, T. Use of Smartphones and Portable Media Devices for Quantifying Human Movement Characteristics of Gait, Tendon Reflex Response, and Parkinson's Disease Hand Tremor. In: **Mobile Health Technologies: Methods and Protocols**. [s.l.: s.n.]. p. 335–358. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2172-0_23

LOUIS, E. D. et al. Clinical Correlates of Action Tremor in Parkinson Disease. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 10, p. 1630, out. 2001. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1630>

LOUIS, E. D.; OTTMAN, R.; ALLEN HAUSER, W. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. **Movement Disorders**, v. 13, n. 1, p. 5–10, jan. 1998. <https://doi.org/10.1002/mds.870130105>

LUKHANINA, E. ; KAPOUSTINA, M. ; KARABAN, I. . A quantitative surface electromyogram analysis for diagnosis and therapy control in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 6, n. 2, p. 77–86, abr. 2000. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(99\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(99)00052-8)

LUND, J. P.; WIDMER, C. G. Evaluation of the use of surface electromyography in the diagnosis, documentation, and treatment of dental patients. **Journal of craniomandibular disorders : facial & oral pain**, v. 3, n. 3, p. 125–37, 1989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2700988/>

MA, C.-M.; YANG, W.-S.; . B.-W. C. How the Parameters of K-nearest Neighbor Algorithm Impact on the Best Classification Accuracy: In Case of Parkinson Dataset. **Journal of Applied Sciences**, v. 14, n. 2, p. 171–176, fev. 2014. <https://doi.org/10.3923/jas.2014.171.176>

MA, C. et al. An efficient diagnosis system for Parkinson's disease using kernel-based extreme learning machine with subtractive clustering features weighting approach. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2014, p. 1–14, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/985789>

MACHADO, A. R. P. et al. Feature visualization and classification for the discrimination between individuals with Parkinson's disease under levodopa and DBS treatments. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 15, n. 1, p. 169, dez. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0290-y>

MAETZLER, W.; KLUCKEN, J.; HORNE, M. A clinical view on the development

of technology-based tools in managing Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 9, p. 1263–1271, set. 2016. <https://doi.org/10.1002/mds.26673>

MANSUR, P. H. G. et al. A review on techniques for tremor recording and quantification. **Critical reviews in biomedical engineering**, v. 35, n. 5, p. 343–62, 2007. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.v35.i5.10>

MARTINEZ-MARTIN, P. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 3, p. 399–406, fev. 2011. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>

MATTOS, J. P. DE. Diagnóstico diferencial dos tremores. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 2, p. 320–323, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000200027>

MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

MIOTO, G. **Medição e Análise do tremor Humano por meio de Mesas Digitalizadoras**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia/ Minas Gerais, 2008.

MORRISON, S.; SOSNOFF, J. J. Age-related changes in the adaptability of neuromuscular output. **Journal of motor behavior**, v. 41, n. 3, p. 274–283, 2009. <https://doi.org/10.3200/JMBR.41.3.274-288>

NAKANO, K. et al. Frequency Detection Method based on Recursive DFT Algorithm. **Psc**, p. 24–28, 2002. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/FREQUENCY-DETECTION-METHOD-BASED-ON-RECURSIVE-DFT-Nakano-Ota/644be4ba206d6d5cfe072d8ba65d6c921e2b2dd9>

NIAZMAND, K. et al. **Comparison of methods for tremor frequency analysis for patients with Parkinson's disease**. 2011 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI). **Anais...IEEE**, out. 2011 <https://doi.org/10.1109/BMEI.2011.6098449>

NIEUWBOER, A. et al. Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and “on-off” variability. **Physical therapy**, v. 80, n. 11, p. 1087–96, nov. 2000. <https://doi.org/10.1093/ptj/80.11.1087>

OUNG, Q. W. et al. Empirical Wavelet Transform Based Features for Classification of Parkinson's Disease Severity. **Journal of Medical Systems**, v. 42, n. 2, p. 29, fev. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10916-017-0877-2>

PAIXÃO, A. P. S.; PERES, L. B.; ANDRADE, A. DE O. **XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering**. Singapore: Springer Singapore, 2019. v. 70/1 <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2119-1>

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 14, n. 2, p. 223–236, maio 2002. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>

PETO, V. et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. **Quality of Life**

Research, v. 4, n. 3, p. 241–248, jun. 1995. <https://doi.org/10.1007/BF02260863>

PHINYOMARK, A. et al. The Usefulness of Mean and Median Frequencies in Electromyography Analysis. In: **Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges**. [s.l.: s.n.]. <http://dx.doi.org/10.5772/50639>

PINCUS, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 6, p. 2297–2301, mar. 1991. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2297>

POLAT, K. Classification of Parkinson's disease using feature weighting method on the basis of fuzzy C-means clustering. **International Journal of Systems Science**, v. 43, n. 4, p. 597–609, abr. 2012. <https://doi.org/10.1080/00207721.2011.581395>

PONS, J. L. et al. Virtual reality training and EMG control of the MANUS hand prosthesis. **Robotica**, v. 23, n. 3, p. 311–317, maio 2005. <https://doi.org/10.1017/S026357470400133X>

POSTUMA, R. B. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 5, p. 617–626, abr. 2012. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>

PRASHANTH, R. et al. Automatic classification and prediction models for early Parkinson's disease diagnosis from SPECT imaging. **Expert Systems with Applications**, v. 41, n. 7, p. 3333–3342, jun. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2013.11.031>

RABELO, A. G. et al. Objective Assessment of Bradykinesia Estimated from the Wrist Extension in Older Adults and Patients with Parkinson's Disease. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 45, n. 11, p. 2614–2625, nov. 2017. <https://doi.org/10.1007/s10439-017-1908-3>

RAETHJEN, J. et al. Provocation of Parkinsonian tremor. **Movement Disorders**, v. 23, n. 7, p. 1019–1023, maio 2008. <https://doi.org/10.1002/mds.22014>

RAHIMI, F. et al. **Capturing whole-body mobility of patients with Parkinson disease using inertial motion sensors: Expected challenges and rewards**. 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. **Anais...IEEE**, ago. 2011 <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091443>

RAJARAMAN, V. et al. A novel quantitative method for 3D measurement of Parkinsonian tremor. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 2, p. 338–343, fev. 2000. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00230-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00230-8)

RAMAKER, C. et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 17, n. 5, p. 867–876, set. 2002. <https://doi.org/10.1002/mds.10248>

REICH, S. G.; SAVITT, J. M. Parkinson's Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337–350, mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>

ROHITH, G. **Support Vector Machine — Introduction to Machine Learning Algorithms.** Disponível em: <https://towardsdatascience.com/support-vector-machine-introduction-to-machine-learning-algorithms-934a444fca47> acessado em: 18/06/2018

ROSSI, B. et al. Muscle modifications in Parkinson's disease: myoelectric manifestations. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control**, v. 101, n. 3, p. 211–218, jun. 1996. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(96\)94672-X](https://doi.org/10.1016/0924-980X(96)94672-X)

RUBERT, V. DE A.; REIS, D. C. DOS; ESTEVES, A. C. Doença de Parkinson e exercício físico. **Revista Neurociencia**, 2007. <https://doi.org/10.34024/rnc.2007.v15.10279>

RUSTEMPASIC, I.; CAN, M. Diagnosis of Parkinson's Disease using Fuzzy C-Means Clustering and Pattern Recognition. **Southeast Europe Journal of Soft Computing**, v. 2, n. 1, mar. 2013. <https://doi.org/10.21533/scjournal.v2i1.44>

SAKAR, B. E. et al. Collection and Analysis of a Parkinson Speech Dataset With Multiple Types of Sound Recordings. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 17, n. 4, p. 828–834, jul. 2013. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2013.2245674>

SALARIAN, A. et al. **An ambulatory system to quantify bradykinesia and tremor in Parkinson's disease.** 4th International IEEE EMBS Special Topic Conference on Information Technology Applications in Biomedicine, 2003. **Anais...IEEE**, [s.d.] <https://doi.org/10.1109/ITAB.2003.1222415>

SANT, C. R. D. et al. Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson. **Rev Bras Cien Envelh Hum**, v. 5, p. 80–9, 2008. Disponível em: <http://seer.upf.br/index.php/rbceh/article/view/259>

SCHENKMAN, M. L. et al. Spinal Movement and Performance of a Standing Reach Task in Participants With and Without Parkinson Disease. **Physical Therapy**, v. 81, n. 8, p. 1400–1411, ago. 2001. <https://doi.org/10.1093/ptj/81.8.1400>

SHAEFFER, D. K. MEMS inertial sensors: A tutorial overview. **IEEE Communications Magazine**, v. 51, n. 4, p. 100–109, abr. 2013. <https://doi.org/10.1109/MCOM.2013.6495768>

SHIH, M. C. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [99mTc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3a, p. 628–634, set. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000400021>

SILVA, A. P. S. P. B. DA. **O uso de sensores inerciais para caracterização e classificação do tremor de punho em indivíduos com a doença de Parkinson e correlação com a escala de avaliação subjetiva: UPDRS.** UBERLÂNDIA: UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.312>

SPRY, P. G. D. et al. Variability components of standard automated perimetry and frequency-doubling technology perimetry. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 42, n. 6, p. 1404–1410, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11328758/>

STURMAN, M. M.; VAILLANCOURT, D. E.; CORCOS, D. M. Effects of aging on the regularity of physiological tremor. **Journal of neurophysiology**, v. 93, n. 6, p. 3064–3074, 2005. <https://doi.org/10.1152/jn.01218.2004>

SUBASI, A. Classification of EMG signals using PSO optimized SVM for diagnosis of neuromuscular disorders. **Computers in Biology and Medicine**, v. 43, n. 5, p. 576–586, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.01.020>

TEIVE, H. A. G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 141–145, mar. 1998. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000100026>

TEIVE, H. A. G. Tremores. **Revista Brasileira de Medicina**, 2011.

TESKEY, W. J. E.; ELHABIBY, M.; EL-SHEIMY, N. Inertial sensing to determine movement disorder motion present before and after treatment. **Sensors**, v. 12, n. 3, p. 3512–3527, 2012. <https://doi.org/10.3390/s120303512>

TIMMER, J. et al. Cross-spectral analysis of physiological tremor and muscle activity - II - Application to synchronized electromyogram. **Biological Cybernetics**, v. 78, n. 5, p. 359–368, 1998. <https://doi.org/10.1007/s004220050440>

TOMLINSON, C. L. et al. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, jun. 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>

TONG, K.; GRANAT, M. H. A practical gait analysis system using gyroscopes. **Medical Engineering & Physics**, v. 21, n. 2, p. 87–94, mar. 1999. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(99\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(99)00030-2)

VAKMAN, D. E.; VAINSHTEIN, L. A. Amplitude, phase, frequency—fundamental concepts of oscillation theory. **Uspekhi Fizicheskikh Nauk**, v. 123, n. 12, p. 657, 1977. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0123.197712f.0657>

VIEIRA, S. Tremores. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 1, p. 61–67, 2005. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10109>

WERNER, P. et al. **Automatic Pain Recognition from Video and Biomedical Signals**. 2014 22nd International Conference on Pattern Recognition. Anais...IEEE, ago. 2014 <https://doi.org/10.1109/ICPR.2014.784>

WILKEN, M. et al. Sensitivity and specificity of different hand positions to assess upper limb rest tremor. **Movement Disorders**, v. 34, n. 4, p. 575–579, abr. 2019. <https://doi.org/10.1002/mds.27648>

WILLIAMS-GRAY, C. H.; WORTH, P. F. Parkinson's disease. **Medicine**, v. 44, n. 9, p. 542–546, set. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.06.001>

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L.; GLEIM, G. W. Physiology of Sport and Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 27, n. 5, p. 792, maio 1995. <https://doi.org/10.1249/00005768-199505000-00024>

WITTEN, I. H.; FRANK, E.; HALL, M. A. Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques. In: WITTEN, I. H.; FRANK, E.; HALL, M. A. B. T.-D. M. P. M. L. T. AND T. (THIRD E. (Eds.). **Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques**. Boston: Morgan Kaufmann, 2011. p. xxi–xxvii. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-19715-5>

WU, D. et al. Prediction of Parkinson'S Disease Tremor Onset Using a Radial Basis Function Neural Network Based on Particle Swarm Optimization. **International Journal of Neural Systems**, v. 20, n. 02, p. 109–116, 2010. <https://doi.org/10.1142/S0129065710002292>

YOUNG, R. R.; HAGBARTH, K. E. Physiological tremor enhanced by manoeuvres affecting the segmental stretch reflex. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 43, n. 3, p. 248–256, mar. 1980. <https://doi.org/10.1136/jnnp.43.3.248>

ZADEH, L. A. Fuzzy logic. **Computer**, v. 21, n. 4, p. 83–93, abr. 1988. <https://doi.org/10.1109/2.53>

ZUNT, J. R. ADAMS AND VICTOR'S PRINCIPLES OF NEUROLOGY. **Neurology**, v. 74, n. 17, p. 1400–1400, abr. 2010. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad651>