

CLASSIFICAÇÃO DE DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO (DOENÇA DE  
PARKINSON E TREMOR ESSENCIAL) UTILIZANDO APRENDIZADO DE  
MÁQUINA

Gabriel Alonso da Silva Ferreira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda  
de Sá  
Ana Lucia Zuma de Rosso

Rio de Janeiro  
Maio de 2021

CLASSIFICAÇÃO DE DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO (DOENÇA DE  
PARKINSON E TREMOR ESSENCIAL) UTILIZANDO APRENDIZADO DE  
MÁQUINA

Gabriel Alonso da Silva Ferreira

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá,  
D.Sc.

Prof. Ana Lucia Zuma de Rosso, D.Sc.

Prof. Luciano Luporini Menegaldo, D.Sc.

Prof. Rita de Cassia Leite Fernandes, D.Sc.

Prof. Teodiano Freire Bastos-Filho, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MAIO DE 2021



## **Agradecimentos**

À minha família que sempre me apoiou nas minhas decisões relativas aos estudos, em especial meus pais que me deram a base para ser quem eu sou hoje e se sacrificaram para me fornecer as melhores oportunidades, que me fizeram chegar até aqui.

Aos professores Antonio Mauricio e Ana Lucia Rosso, por toda orientação, ensinamentos e esforço depositados. E por acreditarem em mim, para tomar a frente deste trabalho de grande contribuição para a comunidade científica.

Aos meus colegas e amigos do PEB, em especial Ana Carolina Navarro, Matheus Senna e Marcelle Lopes, pelo apoio acadêmico e troca de conhecimentos durante a confecção deste trabalho, pelo suporte emocional e pelos momentos de descontração na universidade, o quanto foi possível, antes da pandemia.

Aos demais professores do PEB por todo conhecimento passado durante a minha trajetória, e por abrirem a minha mente no ramo da Engenharia Biomédica.

À FAPERJ, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro a mim e ao meu programa, sem o qual este trabalho não poderia ter sido realizado.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

CLASSIFICAÇÃO DE DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO (DOENÇA DE  
PARKINSON E TREMOR ESSENCIAL) UTILIZANDO APRENDIZADO DE  
MÁQUINA

Gabriel Alonso da Silva Ferreira

Maio/2021

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Miranda Leite de Sá

Ana Lucia Zuma de Rosso.

Programa: Engenharia Biomédica

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva e irreversível, principalmente, dos neurônios dopaminérgicos da substância negra mesencefálica. Esta doença leva a diversos sintomas motores e não-motores, estando dentre os primeiros o tremor característico da doença e a Discinesia, caracterizada esta, por movimentos aleatórios dos membros, normalmente ocasionada como um efeito adverso da medicação. O tremor característico da DP é comumente confundido com o Tremor Essencial (TE), que é uma condição monossintomática sem relação com a doença. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia, com base em técnicas de processamento de sinais e aprendizado de máquina, para distinguir o Tremor Parkinsoniano (TP), TE e Discinesia. Foram extraídas dos sinais coletados características baseadas na literatura. Foi feita uma seleção destas com a Análise de Componentes Principais (PCA), resultando em um conjunto de 3 componentes que explicaram 95% da variância, servindo como entrada dos 5 modelos de aprendizado de máquina para a classificação (K-NN, *Decision Trees*, *Random Forest*, *Naïve Bayes*, SVM). O SVM apresentou maior acurácia (= 0.9697), com auxílio da função de *kernel* Gaussiana, o K-NN, a pior (= 0.75758) e os demais apresentaram uma acurácia similar (= 0.9333). Aliando a acurácia aos demais medidores (precisão, *recall* e medida F1), concluiu-se que o modelo mais adequado para o problema foi o SVM.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

CLASSIFICATION OF MOVEMENT DISORDERS (PARKINSON'S DISEASE  
AND ESSENTIAL TREMOR) USING MACHINE LEARNING

Gabriel Alonso da Silva Ferreira

May/2021

Advisors: Antonio Mauricio Ferreira Miranda Leite de Sá

Ana Lucia Zuma de Rosso.

Department: Biomedical Engineering

Parkinson's disease (PD) is a disorder that causes the gradual and irreversible loss of dopaminergic neurons. It leads to several motor and non-motor symptoms, some of the first is the typical rest tremor and dyskinesia, characterized by random movements of the limbs, generally caused as a medication side effect. Essential Tremor (ET) corresponds to a monosymptomatic disorder and it is often confused with the Parkinsonian Tremor (PT), although both are not related. This work aims at distinguishing the PT, ET and Dyskinesia, using both signal processing and machine learning techniques. First, variables were chosen, based on literature, and extracted from the collected signals, then a Principal Component Analysis (PCA) was carried out to reduce the dataset. It was seen that 95% of the variance was explained by three components, which were then used as inputs for five machine learning models (K-NN, Decision Trees, Random Forest, Naïve Bayes, SVM) for classification purposes. SVM showed the highest accuracy ( $=0.9697$ ) using the Gaussian kernel function, while K-NN showed the lowest one ( $=0.75758$ ). The rest of the models showed a similar accuracy ( $=0.9333$ ). In addition to the accuracy, considering also auxiliary measures (precision, recall, and F1 measure), SVM may be considered the most appropriate model for this problem.

# Sumário

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Introdução</b> .....                                    | 9  |
| <b>2. Fundamentação Teórica</b> .....                         | 11 |
| <b>2.1. Fisiopatologia</b> .....                              | 11 |
| <b>2.2. Sintomas Motores</b> .....                            | 15 |
| <b>2.3. Tremor Essencial</b> .....                            | 16 |
| <b>2.4. Avaliação Clínica dos Sintomas</b> .....              | 16 |
| <b>2.5. Progressão da Doença de Parkinson</b> .....           | 17 |
| <b>2.6. Tecnologias</b> .....                                 | 18 |
| <b>2.7. Algoritmos de processamento e classificação</b> ..... | 19 |
| <b>3. Revisão da Literatura</b> .....                         | 30 |
| <b>4. Materiais e Métodos</b> .....                           | 37 |
| <b>5. Resultados e Discussão</b> .....                        | 47 |
| <b>6. Conclusão</b> .....                                     | 50 |
| Referências .....   | 51 |

## Lista de abreviaturas e siglas

- AMS – Área Motora Suplementar
- ANN – Artificial Neural Networks
- AVDs – Atividades da Vida Diária
- CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
- CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- DP – Doença de Parkinson
- DPI – Doença de Parkinson Idiopática
- DT – *Decision Trees*
- EEG – Eletroencefalografia
- EMG – Eletromiografia
- FAPERJ – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
- HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- IMU – Unidades de Medidas Inerciais
- K-NN – *K-Nearest Neighbour*
- MDS – *Movement Disorder Society*
- NB – *Naïve Bayes*
- NST – Núcleo Subtalâmico
- PQD-39 - Questionário de Doença de Parkinson
- PQDL - Qualidade de Vida na Doença de Parkinson
- RF – *Random Forest*
- SN – Substância Negra
- SVM – *Support Vector Machines*
- TP – Tremor Parkinsoniano
- TE – Tremor Essencial
- UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
- VL – Núcleo Ventrolateral
- VLo – Via do Núcleo Ventrolateral



# 1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais recorrente (Verónica & João, 2019), acometendo cerca de 1% da população acima de 60 anos (Bear, et al., 2017). Evidências indicam que é mais frequente em indivíduos do sexo masculino (Fogel & Hanson, 2015). É uma doença caracterizada pela deterioração de neurônios dopaminérgicos na substância negra, localizada no mesencéfalo (Souza, et al., 2011). Como não se conhece uma causa clara para o aparecimento da doença, a DP é diversas vezes denominada doença de Parkinson idiopática (DPI). Contudo, há hipóteses de que a mesma possa se desenvolver devido a fatores ambientais e/ou genéticos (Verónica & João, 2019).

Existem diversos sintomas associados à DP, dentre eles, os sintomas motores são os mais citados na literatura. Eles são: tremor de repouso além de distúrbios de marcha, instabilidade postural, bradicinesia e rigidez muscular (Ferreira, et al., 2010). Ainda é possível que haja um efeito adverso da medicação utilizada no tratamento da DP, chamado Discinesia, caracterizada por movimentos aleatórios, sendo que os pacientes têm dificuldade de diferenciá-la dos outros sintomas (Oung, et al., 2015). Apesar de haver diversos sintomas não motores associados à DP, esta dissertação tem como objetivo investigar exclusivamente os sintomas motores.

A DP não possui cura, porém há tratamentos fisioterápicos e farmacológicos para aumentar o índice de dopamina no estriado, aliviando os sintomas, sendo a Levodopa o medicamento mais eficiente para o tratamento da doença (Bear, et al., 2017). A casuística deste trabalho inclui apenas pacientes sob tratamento deste fármaco.

A avaliação clínica é, geralmente, feita utilizando-se uma escala de sintomas chamada *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), proposta pela *Movement Disorder Society* (MDS) (Goetz, et al., 2008), em que, em sua primeira e segunda etapa, são preenchidos formulários com informações sobre os sintomas (não-motores e motores, respectivamente) que os pacientes relatam experimentar no cotidiano. Após estas etapas, é feita a avaliação dos sintomas motores (tremor, marcha, bradicinesia etc.) e, então, finalmente, a avaliação de possíveis complicações motoras (Discinesias e flutuações motoras) (Goetz, et al., 2008).

Uma desvantagem deste tipo de avaliação é a grande subjetividade devido à variabilidade inter e intra-avaliador, bem como a dificuldade de se obter um registro de

longa duração do estado do paciente durante a consulta. Por este motivo, ao longo dos anos, diversas tecnologias têm sido usadas para avaliar estes sintomas e diferenciá-los com maior precisão (Oung, et al., 2015).

Algumas das tecnologias usadas para a coleta de sinais motores são o eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), imageamento 3D, sensores de áudio e sensores vestíveis para análise motora (em geral, com acelerômetros ou girômetros integrados) (Oung, et al., 2015).

Para a classificação de sintomas e da progressão da doença, inicialmente se utilizava análise espectral, sendo que, ao longo dos anos, foram utilizadas em diversos estudos, técnicas de aprendizado de máquina, como modelos de regressão e classificação, redes neurais e de aprendizado profundo (Oung, et al., 2015).

Este trabalho tem como objetivo usar ferramentas de aprendizado de máquina para fazer uma classificação de sintomas motores coletados por meio sensores de movimento, chamados de Unidades de Medida Inerciais (IMU). Os Sintomas motores avaliados foram o Tremor Parkinsoniano (TP), o Tremor Essencial (TE) e a Discinesia.



de informação nos núcleos da base, o que compromete a atividade no córtex motor (Souza, et al., 2011), gerando, assim, os conhecidos distúrbios motores característicos da DP, dentre os quais estão o tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e os distúrbios de marcha.

Os núcleos da base são responsáveis pelo processamento de informações motoras, recebendo aferências do córtex frontal, pré-frontal e parietal, que por sua vez transferem informações para o núcleo ventrolateral (VL), localizado no tálamo dorsal, pela via aferente chamada VLo. A partir do VL há outra aferência para área 6 do córtex, em especial para a área motora suplementar (AMS) de maneira a formar um ciclo chamado de alça motora (Bear, et al., 2017), conforme esquematizado na Figura 2.

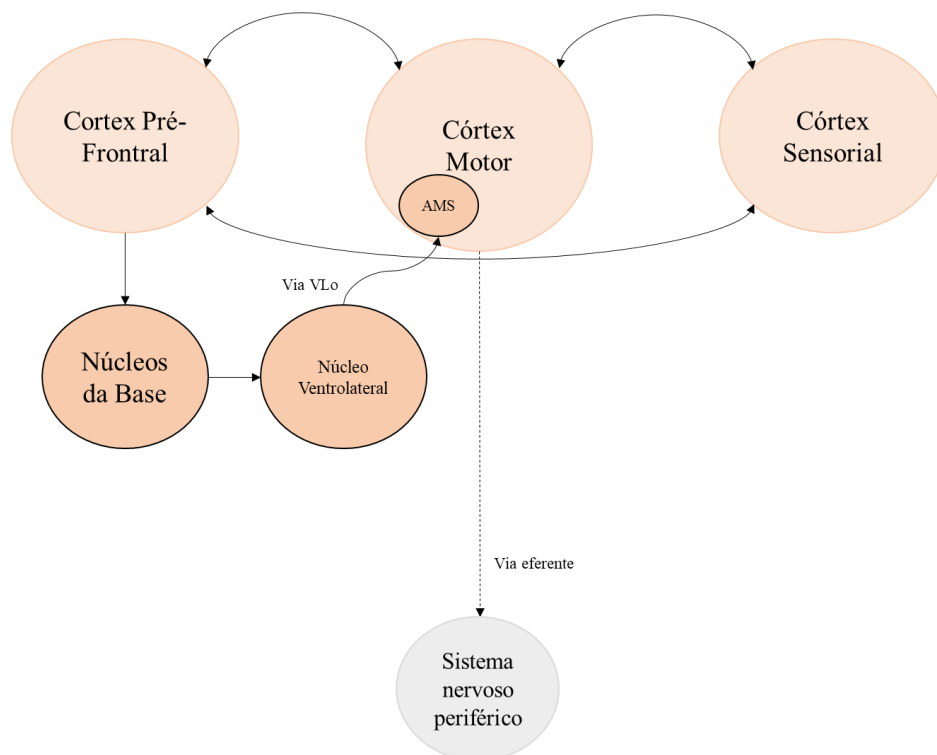


Figura 2 – Alça motora constituída pelos núcleos da base responsáveis pelo processamento de movimentos voluntários.

Os núcleos da base são compostos por globo pálido (divido em globo pálido interno (GPi) e globo pálido externo (GPe)), estriado, que recebe aferências dos núcleos da base de origens corticais, núcleo subtalâmico (NST) e substância negra (SN) (Bear, et al., 2017). A estrutura dos núcleos da base está representada na Figura 3.

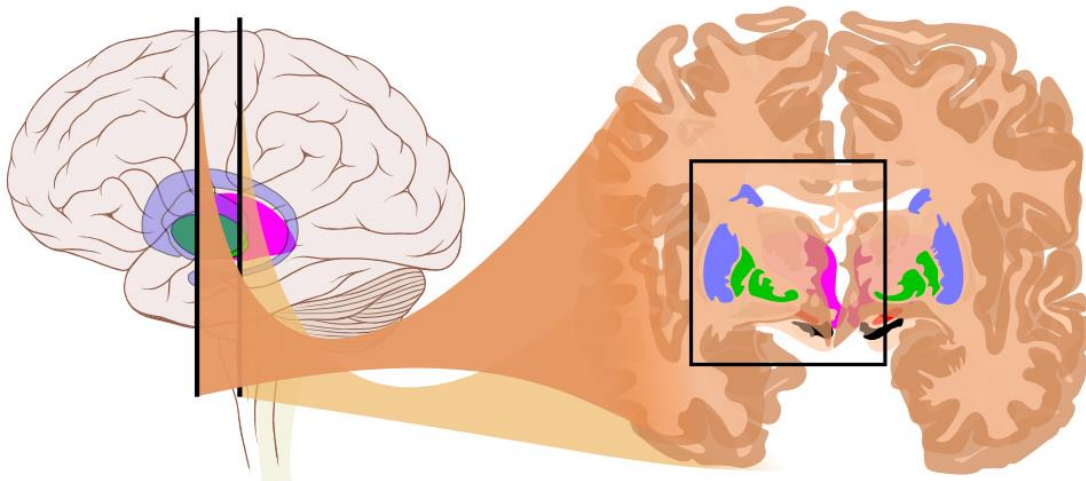


Figura 3 – Anatomia dos núcleos da base. Em azul, estriado formado por núcleo caudado e putâmen, em verde Globo Pálido, com segmento externo (GPe) e segmento interno (GPi), em vermelho, o núcleo subtalâmico e em preto a substância negra. Também está representado em rosa o tálamo (Retirado de Mikael Häggström, based on images by Andrew Gillies/User:Anaru and Patrick J. Lynch [CC BY-AS 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>]). Imagem modificada. Acesso em 19/11/2019

Há dois tipos de vias dopaminérgicas nos núcleos da base, a via direta e a indireta. As sinapses das células verticais são excitatórias na via direta que leva ao putâmen, permitindo esta via a estimulação da iniciação dos movimentos desejados. No GPi, os neurônios são espontaneamente ativados em repouso, gerando conexões inibitórias com as células do VL, inibindo o tálamo. Ao receber aferências de áreas corticais, os neurônios excitados do putâmen fazem sinapses inibitórias no globo pálido (neurônios GPi), assim fazendo com que as células do VLo sejam liberadas da sua inibição, se tornando ativas. O VLo excita a AMS, gerando uma retroalimentação positiva que tem como função afunilar a ativação de diversas áreas corticais da AMS. Acredita-se que, quando é alcançado o limiar dessa ativação, ocorre o impulsionamento da AMS e então são gerados os movimentos voluntários, gerando a alça motora citada anteriormente (Bear, et al., 2017).

A via indireta tem a função de regular o tálamo motor, por meio da transferência das informações do córtex que ocorre paralelamente à via direta e suas eferências. Ela tende a antagonizar as funções da via direta, ou seja, tenta suprimir os movimentos que são inapropriados. Na via indireta, os neurônios do estriado inibem as células do GPe, que originalmente inibem as células do GPi e do núcleo subtalâmico, que, por sua vez, são estimulados por axônios originados do córtex e suas projeções excitam os neurônios do GPi, inibindo os neurônios talâmicos (Bear, et al., 2017).

A DP é a exemplificação do aumento da inibição do tálamo, que gera hipocinesia, ou seja, o empobrecimento dos movimentos. A dopamina, neurotransmissor oriundo da substância negra, projetada ao estriado, amplifica a atividade cortical para a via direta, facilitando a ativação de células do putâmen. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos se dá pelo fechamento do “funil” que impulsiona a atividade para o AMS, além disso, a dopamina inibe os neurônios no estriado (putâmen e núcleo caudado), cujas terminações inibem o GPe através da via indireta. E assim dificulta a iniciação dos movimentos voluntários (Bear, et al., 2017).

Há evidências de que a bradicinesia seja resultado do desequilíbrio entre os fluxos inibitórios e excitatórios relacionados à movimentação, em que, devido à alternância entre os fluxos, ocorre uma espécie de travamento de fluxo, dificultando a progressão dos movimentos e levando à lentidão destes (Souza, et al., 2011).

Durante a progressão da doença, anteriormente à manifestação dos sintomas motores, ocorre a formação dos neuritos e dos corpos de Lewy na substância negra, que são inclusões anormais citoplasmáticas, compostos principalmente da proteína alfa-sinucleína (Teive, 2005). Não se conhece até hoje se essas formações são causa ou efeito da fisiopatologia da DP (Chartier & Duyckaerts, 2018).

Os sintomas não-motores da DP podem preceder os sintomas motores da doença (Braak, et al., 2003). Dentre estes sintomas estão dor, depressão, ansiedade, distúrbios de sono, hiposmia, etc. Há uma correlação entre estes sintomas e a progressão dos corpos de Lewy, sugerindo que a disfunção neuronal começa no bulbo olfatório e bulbo. Após o aparecimento dos sintomas motores, devido à degeneração dos neurotransmissores dopaminérgicos, ocorre a progressão destes para as áreas mesocorticais, mesolímbicas, nigroestritais e tuberoinfundibulares, que são áreas relacionadas aos sintomas não-motores, tais como, o sono, a cognição e a dor (Chaudhuri & Schapira, 2009).

O fármaco mais usado para aumentar os níveis de dopamina liberada no estriado, fazendo com que as células da substância negra permaneçam vivas, amenizando os sintomas da DP, é a Levodopa (l-dopa) (Bear, et al., 2017). Também são usados agonistas da dopamina para a mesma função. Nenhuma das opções desacelera a degeneração dos neurônios e nem altera o curso de progressão da doença. Estas opções apenas elevam o índice de dopamina no estriado aliviando os sintomas motores da doença (Bear, et al., 2017).

## 2.2. Sintomas Motores

Tremor: pode ocorrer apenas de um lado do corpo e em 50% dos casos, em estágio inicial, se apresenta na musculatura distal (Ferreira, et al., 2010), aparecendo quando os membros estão relaxados e cessando quando se inicia um movimento. Porém, se uma postura for mantida durante um período de tempo (latência), o tremor pode ressurgir (Souza, et al., 2011), em um tempo médio de 6.25 segundos (desvio padrão = 9.76 s) (Jankovic, et al., 1999). Logo, a avaliação normalmente é feita com o paciente apoiando o membro em questão sobre uma superfície sem ação da gravidade (p. ex., mão apoiada em uma mesa) (Verónica & João, 2019). O tremor é um movimento involuntário rítmico na faixa de frequência de 4-6 Hz (Verónica & João, 2019). Pode surgir em outras regiões do corpo como, língua, mento, pés, podendo causar instabilidade postural. O tremor na cabeça é mais raro que em outras regiões, o que pode indicar que se trata de outro tipo de tremor, não degenerativo (p. ex., TE) (Verónica & João, 2019) (Ferreira, et al., 2010).

Bradicinesia: caracterizada pela lentidão e diminuição da amplitude de movimentos repetitivos (p. ex., dedo indicador em oposição ao polegar, como uma pinça), em geral automático, é um dos sintomas que mais interferem na qualidade de vida dos portadores, criando uma dependência na execução de tarefas simples (Souza, et al., 2011). Como manifestações da bradicinesia, tem-se a hipomia (face sem expressão, piscada de olho mais lenta), hipofonia (volume mais baixo da voz), micrografia (redução do tamanho da caligrafia) (Rodriguez-Oroz, et al., 2009). Em seu caso extremo, pode ocorrer bloqueio total do movimento (*freezing*) (Verónica & João, 2019).

Rigidez: se deve ao aumento do tônus muscular, porém, diferentemente da espasticidade causada por lesão piramidal, não há alteração da velocidade do movimento (Verónica & João, 2019). Frequentemente, ocorre a rigidez ao longo de todo movimento ao executar flexão ou extensão, como se houvesse uma engrenagem, com roda dentada na articulação (Ghiglione, et al., 2005). Este sintoma pode ser avaliado flexionando-se os braços e as pernas (Verónica & João, 2019).

Distúrbios de marcha: caracterizada pela lentidão da marcha, (Souza, et al., 2011), passos curtos e baixos, postura fletida e redução assimétrica do balanceio dos membros superiores ao caminhar. Também pode ocorrer o bloqueio da marcha (*freezing of gait*) (Verónica & João, 2019). Em casos mais raros se manifesta a sucessão rápida dos passos (festinação) dando impressão que o paciente corre constantemente buscando seu centro de gravidade (Souza, et al., 2011) (Verónica & João, 2019), devido à postura fletida que

favorece a anteriorização do centro de gravidade (Verónica & João, 2019). A alteração da marcha é o sintoma mais incapacitante da doença, tornando o paciente mais suscetível à perda de equilíbrio e quedas (Galhardo, et al., 2009).

Discinesia: ocorre como uma reação adversa aos medicamentos utilizados para tratamento da DP (Bear, et al., 2017), sendo também chamada de Discinesia induzida por Levodopa (movimentos involuntários anormais de caráter aleatório). Esses movimentos são reduzidos conforme se reduz a dose do medicamento. Alguns médicos prescrevem um agonista de dopamina para substituir a Levodopa, e assim reduzir a Discinesia, porém se torna mais ineficiente o tratamento dos sintomas de DP. Geralmente é fácil controlar os sintomas com o controle da dose (Gerpen, et al., 2006).

### **2.3. Tremor Essencial**

O TE é um dos distúrbios de movimento mais comuns, geralmente categorizado como um distúrbio monossintomático, apesar de haver evidências de outros sintomas associados a ele (Louis, 2005). É caracterizado por um tremor fino, na faixa de frequência de 5-7 Hz. Mais comum em pessoas acima de 40 anos. Pode se apresentar pelo corpo todo, porém é mais frequente ser observado nas mãos ao se manter uma postura. Também pode-se observá-lo com as mãos em repouso, sendo, por isso, diversas vezes confundido com o TP, que se apresenta com mais frequência nessa condição (Mattos, 1998). Por estes fatores se torna relevante o uso de tecnologias para diferenciar os dois distúrbios.

### **2.4. Avaliação Clínica dos Sintomas**

A *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) é uma escala patrocinada pela *Movement Disorder Society* (MDS) (Goetz, et al., 2008), que tem como função avaliar clinicamente sintomas relacionados a DP, assim como a progressão da doença.

Esta avaliação é realizada em quatro partes. A parte I, de duas subpartes (IA e IB), diz respeito aos aspectos não-motores, e compreendem a obtenção do maior número de informações a serem preenchidas pelo paciente, independente de seus cuidadores, podendo ser revisadas por um investigador para confirmar a coerência das informações (Goetz, et al., 2008).

O mesmo procedimento é realizado na parte II, porém levando em consideração os sintomas motores. Nas partes I e II, na versão original da UPDRS, não havia distinção entre a avaliação *ON* (estado em que o paciente tem uma resposta boa ao tomar a



medicação) e *OFF* (estado em que o paciente tem uma má resposta mesmo tomando a medicação), porém para protocolos específicos se pode fazer a avaliação separadamente (Goetz, et al., 2008).

Na parte III é realizada a avaliação motora. O avaliador deve preencher no formulário se o paciente em questão está sob medicação para o tratamento dos sintomas de DP e, se estiver sob tratamento de Levodopa, deve-se saber o tempo desde a última dose. Se o paciente estiver sob uso de qualquer um dos medicamentos, deve-se saber em que estado clínico ele se apresenta (*ON* ou *OFF*). Então cada tarefa deve ser avaliada de acordo com as instruções ditadas no documento, levando em consideração influências de outros problemas médicos que o paciente pode apresentar (p. ex., acidente vascular encefálico, problemas ortopédicos, etc.). Em caso de membro amputado, ou algum fator que impossibilite a avaliação, deve ser preenchido no formulário um “NA” (Não Aplicável). Ao final, indicar se houve Discinesia no momento da avaliação e se a falta do membro em questão interferiu no procedimento (Goetz, et al., 2008).

Na parte IV, que diz respeito a complicações motoras, são usadas todas as informações anteriores, para avaliar dois tipos de complicações, a Discinesia e as flutuações motoras. Utiliza-se, também, o tempo em que o paciente está acordado como denominador para pontuar os itens, com exceção do item 6 (tempo total é utilizado como denominador) (Goetz, et al., 2008).

- 1) Tempo com Discinesias (excluindo distonia no período *OFF*)
- 2) Impacto funcional das Discinesias (excluindo distonia no período *OFF*)
- 3) Tempo em *OFF* que ocorrem flutuações motoras
- 4) Impacto funcional das flutuações motoras
- 5) Complexidade das flutuações motoras
- 6) Distonia dolorosa no período em *OFF*

## **2.5. Progressão da Doença de Parkinson**

A escala Hoehn-Yahr é utilizada para definir estágios da progressão da doença de Parkinson, 5 no total, por meio de sinais motores. Possui a vantagem de ter aplicação simples e de poder ser usada para pacientes com ou sem tratamento com agonistas da dopamina, porém possui a desvantagem de ser limitada no foco de problemas unilaterais contra bilaterais e na presença de deterioração do reflexo postural. Além disso, não mede nenhum aspecto não-motor da doença (Ferreira, et al., 2010) (Bhidayasiri & Tarsy, s.d.).

Os estágios são:

- 1) O indivíduo apresenta disfunção unilateral sem nenhum comprometimento significativo.
- 2) Os sintomas motores passam a se manifestar bilateralmente, sem comprometimento no equilíbrio.
- 3) A doença é bilateral, de branda a moderada, com alguma instabilidade postural, porém o indivíduo ainda é independente.
- 4) Incapacidade grave, mas o indivíduo ainda é capaz de andar sozinho e ficar em pé sem auxílio.
- 5) Indivíduo encontra-se confinado a uma cadeira de rodas ou cama.

## **2.6. Tecnologias**

Uma desvantagem do uso das escalas citadas anteriormente, para a avaliação, é a grande subjetividade devido à variabilidade inter e intra-avaliador, bem como à dificuldade de se obter um registro contínuo do estado do paciente na clínica. Por este motivo, ao longo dos anos, diversas tecnologias têm sido usadas para avaliar estes sintomas e diferenciá-los com maior precisão (Oung, et al., 2015).

Algumas das tecnologias utilizadas têm sido a análise de sinais de EEG, EMG, imageamento 3D, sensores de áudio e sensores vestíveis para análise motora (Oung, et al., 2015). Diversos estudos que focaram na análise motora utilizando sensores tinham como base sinais de acelerômetro e ou girômetro.

Os sinais de acelerômetro, que representam a aceleração dos distúrbios de movimento, são usados para monitoramento de atividades motoras na DP, porque é possível perceber qualquer mudança na soma das componentes relacionadas à gravidade e à aceleração linear durante um movimento (Keijsers, et al., 2003). Mas também foi visto que os acelerômetros são melhor usados se os movimentos estudados forem causados apenas pelo tremor, pois qualquer outro tipo de movimentação associada pode causar artefatos (Bacher, et al., 1989).

Posteriormente, sinais de girômetro se mostraram mais úteis, pois, ao calcular a velocidade angular, fornecem uma medida fisiológica mais acurada dos movimentos, que são rotacionais em sua maioria, além de independem da posição dos sensores anexados aos segmentos corporais onde são feitas as medidas (Salarian, et al., 2007) (Burkhard, et al., 1999).

Junto à coleta e análise dos sinais motores, diversos estudos recentes focam em classificar os diferentes distúrbios pelo uso de algoritmos, para fins de otimização e melhor desempenho da classificação, as seguintes etapas são executadas, conforme Figura 4.



Figura 4 – Etapas do pós-coleta de dados até a classificação dos movimentos, acrescida da comparação entre modelos que serão propostos.

## 2.7. Algoritmos de processamento e classificação

Na etapa de extração de características, busca-se encontrar características que diferenciem os sinais de alguma forma antes de se utilizarem técnicas de classificação. Existem diversas abordagens para distinguir os diferentes distúrbios motores descritos anteriormente. Estudos anteriores (Oung, et al., 2015) consideram características relativas a tempo e frequência. Porém, os estudos que usam a Transformada Rápida de Fourier (FFT, do inglês, *Fast Fourier Transform*) para análise em frequência, por considerarem os sinais estacionários, resultam em uma classificação entre sinais de TP e sinais de TE de menor acurácia. Também costuma-se usar características baseadas em intervalo de tempo, correlação cruzada, valor eficaz (RMS, do inglês, *Root Mean Square*) e entropia espectral (Oung, et al., 2015).

A seleção de características tem como objetivo encontrar um subconjunto de variáveis que sejam suficientes para discriminar as classes dos dados (Pekalska, et al., 2013). Nesta etapa, são usadas diversas técnicas, dentre as quais estão as seleções individuais *forward*, *pairwise* e a Análise de Componentes Principais (PCA).

Para as seleções individuais, *forward* e *pairwise*, considera-se, inicialmente, um conjunto de  $m$  características  $\mathbf{X} = \{\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_m\}$  e um subconjunto  $\tilde{\mathbf{X}}$  de características selecionadas. Inicialmente  $\tilde{\mathbf{X}} = \emptyset$ . A cada iteração, é escolhida uma característica, ou um par, para ser adicionado ao subconjunto  $\tilde{\mathbf{X}}$  de acordo com um critério  $R$  qualquer. (Pekalska, et al., 2013).

A seleção individual consiste na avaliação individual da importância de cada característica, segundo um critério  $R$ , de forma que as características são ordenadas da

mais importante para a menos importante, formando as mais importantes o subconjunto  $\tilde{X}$  (Pekalska, et al., 2013).

A seleção *forward* consiste em adicionar ao subconjunto  $\tilde{X}$  a característica mais importante e verificar o resultado da classificação. Depois, adicionam-se as outras características, uma de cada vez, seguindo a ordem decrescente de importância, até que não haja diferença no resultado final ao se adicionar outra característica (Jolliffe & Cadima, 2016).

Na seleção *pairwise* são testados pares de características, tal que em cada passo é detectado o melhor par, seguindo uma das seguintes abordagens: as duas características são adicionadas ao conjunto  $\tilde{X}$  ou apenas uma delas é adicionada, enquanto a outra é excluída (Pekalska, et al., 2013).

A PCA é uma das técnicas mais antigas e utilizadas para a seleção de características. Ela tem o objetivo de reduzir a dimensionalidade de uma base de dados, encontrando novas variáveis, que são combinações lineares das que pertenciam à base de dados original, que não possuem correlação entre si e que maximizam sucessivamente a variância (Jolliffe & Cadima, 2016).

O processo de classificação inclui uma etapa chamada de validação cruzada, que consiste em particionar o conjunto de dados em grupos menores, usando uma parte para treinamento e outra para a avaliação do modelo, verificando a acurácia média, para, assim, identificar a capacidade de generalização do modelo (SCHAFFER, 1993).

Dois abordagens clássicas são a Validação Cruzada *K-fold* e a *Leave-one-out*. A primeira consiste em definir um número  $K$  de grupos, para que sejam utilizados alguns para treinamento do modelo de forma iterativa e outros como teste para a avaliação do modelo (Anguita, et al., 2012). A abordagem *Leave-one-out* supõe um conjunto de  $n$  amostras, em que iterativamente uma é deixada de fora para definir a classe correspondente e o restante  $(n - 1)$  é usado para treinamento (Arlot, 2010).

Para a classificação, propriamente dita, são implementadas técnicas de aprendizado de máquina supervisionado. O aprendizado supervisionado consiste em um conjunto de exemplos, no caso o conjunto de sinais coletados  $S = \{S_1, S_2, \dots, S_N\}$ , tal que cada sinal  $S_i \in S$  é uma tupla, conforme eq. 1 (Batista, 2013).

$$S_i = (\vec{x}_i, y_i) \tag{eq. 1}$$

onde  $\vec{x}_i$  é um vetor de características extraídas do exemplo  $S_i$ , escolhidas a partir do tipo dos sinais (p. ex, amplitude, frequência dominante, etc.) e  $y_i$  é a classe à qual o exemplo  $S_i$  pertence, ou seja, qual distúrbio de movimento o sinal em questão representa. O aprendizado supervisionado, então, tem o objetivo de mapear as características  $\vec{x}$  a valores  $y$  de forma a encontrar uma função  $y = f(\vec{x})$  que melhor prediz valores de  $y$  para novos exemplos (Batista, 2013).

Algumas destas técnicas utilizadas para a classificação de distúrbios de movimentos nos últimos anos foram as Máquinas de Vetores de Suporte (SVM, do inglês, *Support Vector Machine*), K-Vizinhos Mais Próximos (K-NN, do inglês, *K-nearest Neighbours*), Naïve Bayes (NB), Árvores de Decisão (DT, do inglês *Decision Trees*), Floresta Aleatória (RF, do inglês *Random Forest*) (Oung, et al., 2015) (Jeon, et al., 2017).

A SVM é uma técnica originalmente designada para problemas de classificação binária, podendo se estender para um modelo multiclasse, utilizando outras técnicas auxiliares, como “*pairwise*” e “um contra todos”, sendo a última a mais conhecida (Lin, 2002).

A “*pairwise*”, no SVM, consiste em construir um modelo para cada par de classes. Sendo assim, são treinados  $r(r - 1)/2$  modelos, para um modelo de  $r$  classes, que diferenciam as amostras de uma classe de amostras de outra (Milgram, et al., Oct 2006).

A técnica “Um contra todos” consiste em treinar um SVM para cada classe, que diferencia as amostras de uma classe, das amostras das demais (Milgram, et al., Oct 2006).

O modelo SVM consiste em separar, de forma linear, em dois grupos os dados de classes diferentes (Lorena & Carvalho, 2007). Caso os dados não sejam linearmente separáveis, são utilizadas as funções de *kernel* para superar esse problema. Isto é feito projetando os vetores de características de um domínio não linearmente separável em um espaço de dimensão maior, pois, conforme, o espaço da dimensão do problema aumenta, maior é a probabilidade de ele se tornar linearmente separável. A função só é considerada função de *kernel* se satisfizer a eq. 2

$$\mathbf{K}(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \langle \varphi(\vec{x}_1), \varphi(\vec{x}_2) \rangle, \quad \text{eq. 2}$$

onde,  $\mathbf{K}$  deve ser uma matriz de autovalores positivos e  $\varphi(.)$  uma função que pertence a um domínio em que seja possível calcular o produto interno.

As funções de base radial (Gaussiana), polinomial e sigmoide são algumas funções de *kernel* utilizadas (Junior & Prudêncio, 2010). Cada dado é representado por

um vetor n-dimensional, sendo estes dados separados por meio de um hiperplano ótimo, ou seja, o que possui maior margem, definida como a soma das menores distâncias entre a separação do hiperplano e a observação mais próxima de cada grupo. Assim, quanto maior essa margem, melhor são classificados os exemplos novos (Yu & Kim, 2012).

Supondo uma classificação binária, tal que o conjunto de treinamento TN é representado pela eq. 3 (Yu & Kim, 2012):

$$TN = \{(\vec{x}_1, y_1), (\vec{x}_2, y_2), \dots, (\vec{x}_m, y_m)\}, \quad \text{eq. 3}$$

onde  $\vec{x}_i$  é um vetor n-dimensional e  $y_i$  é a classe à qual pertence o ponto  $\vec{x}_i$  (-1 ou 1). A função da classificação SVM está representada na eq. 4 (Yu & Kim, 2012):

$$F(\vec{x}) = w \cdot \vec{x} - b, \quad \text{eq. 4}$$

onde,  $w$  é o peso do vetor e  $b$  é o viés, que serão processados no treinamento. A classificação é feita de maneira correta desde que satisfaça à condição da eq. 5 (Yu & Kim, 2012):

$$\begin{cases} w \cdot \vec{x}_i - b > 0, & \text{se } y_i = 1, \text{ e} \\ w \cdot \vec{x}_i - b < 0, & \text{se } y_i = -1 \end{cases} \quad \text{eq. 5}$$

Se existir uma função linear F (ou hiperplano) que classifique corretamente cada ponto em TN, ou satisfaça a condição da eq. 6 (Yu & Kim, 2012):

$$y_i(w \cdot \vec{x}_i - b) > 0, \forall (\vec{x}_i, y_i) \in TN, \quad \text{eq. 6}$$

então TN é chamado de linearmente separável.

A distância do hiperplano a qualquer ponto  $\vec{x}_i$  é dada pela eq. 7 (Yu & Kim, 2012):

$$dist = \frac{F(\vec{x})}{\|w\|} \quad \text{eq. 7}$$

O hiperplano deve maximizar a margem, definida como a distância do hiperplano aos vetores mais próximos, satisfazendo a condição da eq. 8, tal que, se o  $\vec{x}_i$  for o vetor mais próximo, a margem toma a forma da eq. 9 (Yu & Kim, 2012):

$$y_i(w \cdot \vec{x}_i - b) \geq 1, \forall (\vec{x}_i, y_i) \in TN \quad \text{eq. 8}$$

$$\text{margem} = \frac{1}{\|w\|} \quad \text{eq. 9}$$

Os vetores mais próximos do hiperplano são chamados de vetores de suporte (Yu & Kim, 2012).

O K-NN é um modelo que tem como princípio definir uma vizinhança para a cada observação nova  $S_i$ , com um número  $k$  de vizinhos mais próximos, e, assim, classificar a observação por voto majoritário, baseado na distância, considerando ou não pesos diferentes (Guo, et al., 2003). Há diversas métricas de distância que podem ser utilizadas (Hamming, Cityblock, Cosine, Jaccard, etc.). Muitas técnicas são baseadas na distância de Mahalanobis, definida pela eq. 10, tal que  $\vec{x}_i$  e  $\vec{x}_j$  são vetores de características,  $\mathbf{M}$  é a matriz dos dados inseridos no modelo, tal que as linhas representam as amostras e as colunas as características.  $D$  é a distância entre os pontos (Gouk, et al., 2016).

$$D(x_i, x_j) = \sqrt{(x_i - x_j)^T \mathbf{M} (x_i - x_j)} \quad \text{eq. 10}$$

A Figura 5 exemplifica como é escolhida a classe da observação de teste, considerando um conjunto de treinamento com 3 classes associadas, Discinesia, Tremor P. (TP) e Tremor E. (TE). Dado um número de vizinhos  $k = 7$ .

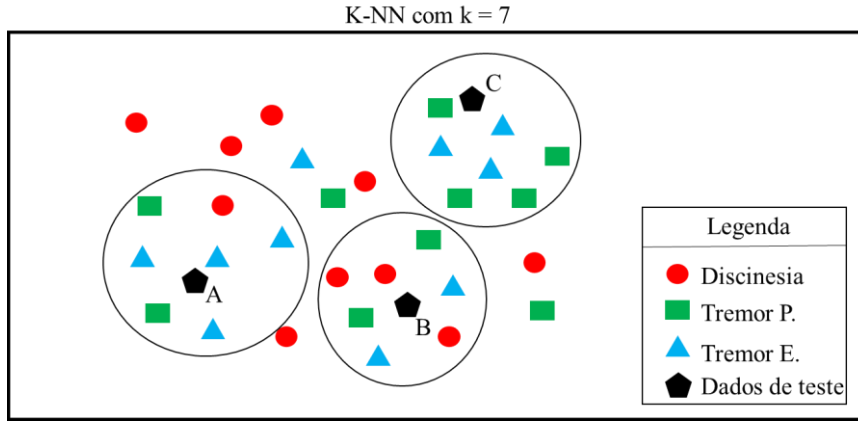


Figura 5 – K-NN com número de vizinhos  $k = 7$ . Conjunto de treinamento com as classes representadas pelos símbolos círculo (Discinesia), retângulo (TP) e triângulo (TE). Conjunto de teste representado por A, B e C. É possível perceber pelos vizinhos mais próximos de cada observação de teste, incluídas em um círculo junto com a observação em questão, que “A” representa um caso de TE, “B” Discinesia e “C” TP.

Um viés de classificação pode ocorrer devido ao número de vizinhos ( $k$ ) escolhido. Existem diversas maneiras para calcular o melhor  $k$ , mas a que é mais usada consiste em executar o algoritmo com um conjunto de valores de  $k$  diferentes e verificar qual leva ao menor erro de classificação (Guo, et al., 2003).

O NB é uma das técnicas mais utilizadas para classificação. Esta técnica consiste em considerar que todas as características do sinal são independentes dado o distúrbio (classe) correspondente. Para predizer a classe de um sinal novo  $S_i$ , com um vetor de características  $\vec{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_m\}$  (Jiang, et al., 2010):

$$y(S_i) = \arg \max_{y \in Y} P(y) \prod_{j=1}^m P(x_j/y) \quad \text{eq. 11}$$

onde o  $y \in Y$ , sendo  $Y$  o conjunto de todos os valores possíveis de distúrbios que possam corresponder a um sinal,  $m$  é o número de características,  $x_j$  é a  $j$ -ésima característica do sinal  $S_i$ . A probabilidade a priori  $P(y)$  e a probabilidade condicional  $P(x_j/y)$  são definidas, respectivamente por (Jiang, et al., 2010):

$$P(y) = \frac{\sum_{k=1}^n \delta(y_k, y) + 1}{n + n_y} \quad \text{eq. 12}$$

$$P(x_j/y) = \frac{\sum_{k=1}^n \delta(x_{jk}, x_k) \delta(y_j, y) + 1}{\sum_{j=1}^n \delta(y_j, y) + n_j} \quad \text{eq. 13}$$



onde  $n$  é o número de sinais usados no treinamento,  $n_y$  é o número de classes,  $n_j$  o número de valores da  $j$ -ésima característica,  $y_j$  é o distúrbio correspondente ao  $j$ -ésimo dado de treinamento,  $x_{jk}$  é o  $k$ -ésimo valor da característica do  $j$ -ésimo sinal de treinamento e  $\delta(y_j, y) = 1$ , se  $y_j = y$  e  $\delta(y_j, y) = 0$ , caso contrário (Jiang, et al., 2010). O aprendizado deste algoritmo é fácil pois os valores das probabilidades citadas anteriormente são fáceis de serem estimados, porém uma desvantagem deste tipo de técnica é a suposição de que as características são independentes, o que pode não condizer com a realidade (Jiang, et al., 2010).

Uma *Árvore de Decisão (Decision Tree)*, para problemas de classificação, consiste na construção de uma árvore, supondo que existe um conjunto de sinais  $S$ , contendo vetores  $\vec{x}_i$  de características e a classe  $y$  correspondente a cada sinal  $S_i$ . A árvore é composta de nós, galhos e folhas, tal que o nó mais ao topo, chamado de raiz, representa o conjunto total de amostras, seus nós subsequentes são chamados de nós pais, os quais podem conter nós filhos derivados deles (dois ou mais). Os nós terminais possuem folhas, representando as classes. A árvore é construída por particionamento recursivo do conjunto de dados em subconjuntos mais puros e homogêneos, baseados em testes aplicados em uma ou várias características em cada nó da árvore, até chegar aos nós terminais, e assim associá-los às classes, definidas por voto majoritário, ou um voto ponderado, se houver pesos associados a cada classe. A árvore se apresenta conforme a Fig. 6

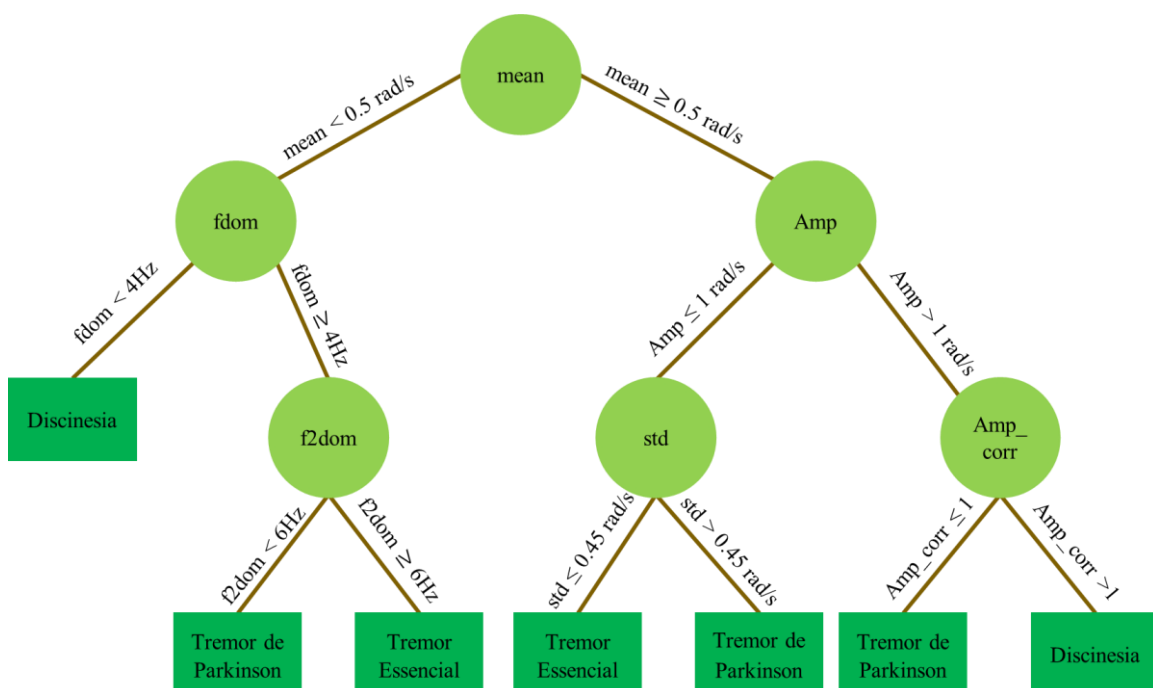


Figura 6 – Exemplo de árvore de classificação, onde a raiz irá começar as decisões a partir das características. Cada nó (em formato circular) representa uma característica e as decisões são tomadas percorrendo os ramos, até chegar as folhas (em formato retangular) que representam as classes escolhidas.

As características são: mean (média), fdom (frequência dominante), f2dom (segunda frequência dominante), Amp (amplitude), std (desvio padrão) e Amp\_corr (amplitude do pico de autocorrelação). As classes são: Discinesia, TP e TE.

Por fim, *Random Forest* (RF) é uma técnica que consiste na combinação de árvores de classificação, tal que cada árvore é construída usando vetores aleatórios  $S_i$  retirados do vetor de entrada  $S$  de forma independente (Pal., 2007). Em cada nó raiz é selecionado um conjunto de características, por exemplo:  $\{x_4, x_5, \dots, x_9\}$ . E assim as decisões são feitas. O classificador RF consiste de um número  $N$  de árvores, definido pelo usuário e ele classifica um novo conjunto de dados, passando por cada uma das árvores, as quais definem uma classe para as observações. Então, por voto majoritário, é definida a classe final (Pal., 2007). Uma vantagem desta técnica é que ela é capaz de lidar com dados desbalanceados (Paul, et al., 2018). Alguns estudos afirmaram que, quanto maior o número de árvores, melhor é o desempenho do algoritmo, mas outros estudos identificaram que nem sempre isso é verdade e buscam encontrar um número ótimo de árvores utilizadas (Paul, et al., 2018).

Além dessas técnicas, também são amplamente usadas Redes Neurais Artificiais (ANN, do inglês, *Artificial Neural Networks*) para a classificação de distúrbios motores. As ANN são algoritmos que simulam as redes neurais biológicas, tal que cada nó representa um neurônio, e os axônios são representados pela interligação dos nós (Khemphila & Boonjing, 2012). Uma ANN é normalmente composta por nós de entrada, camada escondida (uma ou mais) e nós de saída, conforme Figura 7.

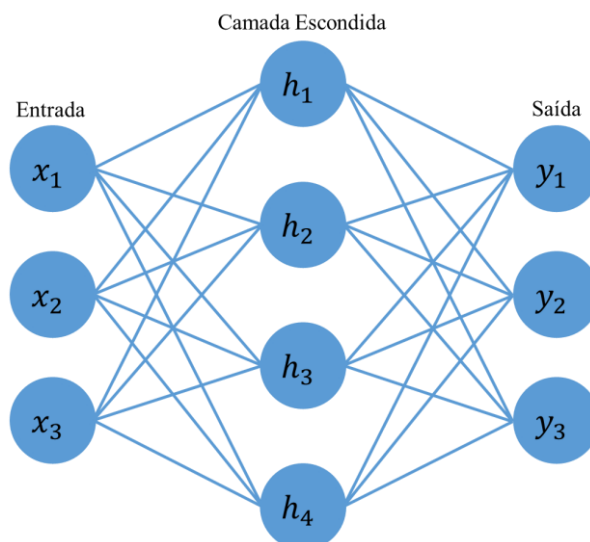


Figura 7 – Exemplo de diagrama de uma ANN, com nós de entrada  $\{x_1, x_2, x_3\}$ , uma camada escondida composta por 4 nós  $\{h_1, h_2, h_3, h_4\}$  e nós de saída  $\{y_1, y_2, y_3\}$ .

Cada conexão entre os nós tem um peso associado. O funcionamento da ANN para a classificação, consiste em inserir os dados de entrada  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ , as características retiradas de cada sinal. Então é feita uma soma ponderada destes dados com o conjunto dos pesos  $\{w_1, w_2, \dots, w_n\}$ , para, assim, o resultado passar por uma função chamada função de ativação, que determina à qual classe pertencem esses dados. Esse processo ocorre diversas vezes, ajustando-se os pesos até se obter um resultado ótimo. A Figura 8 representa graficamente o funcionamento de uma ANN.

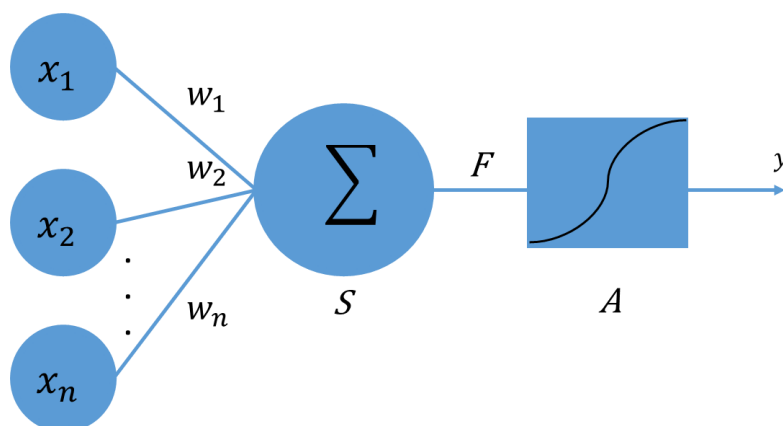


Figura 8 – funcionamento de uma ANN, tal que  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  é o conjunto de nós de entrada,  $\{w_1, w_2, \dots, w_n\}$  é o conjunto dos pesos,  $S$  é a função soma,  $A$  é a função de ativação e  $y$  é a classe.

Em geral os pesos são ajustados utilizando um algoritmo de retropropagação (do inglês, *backpropagation*), que consiste em encontrar o mínimo da função erro, conforme

o método do gradiente descendente. Deve-se garantir a continuidade e diferenciabilidade da função erro a cada iteração (Rojas, 1996).

Existem diversas formas de comparar a eficácia dos modelos de classificação. Normalmente é utilizada a matriz de confusão, em que se é comparado, para cada modelo, as classes preditas e classes verdadeiras, de forma que na diagonal principal se apresenta a quantidade de observações que foram preditas corretamente e no restante da matriz as que foram preditas erroneamente, conforme exemplo da Figura 9.

|                |                     | Classe Verdadeira   |                  |            |
|----------------|---------------------|---------------------|------------------|------------|
|                |                     | Tremor de Parkinson | Tremor Essencial | Discinesia |
| Classe Predita | Tremor de Parkinson | 5                   | 1                | 0          |
|                | Tremor Essencial    | 2                   | 3                | 1          |
|                | Discinesia          | 2                   | 0                | 4          |

Figura 9 – Exemplo de matriz de confusão da classificação de três distúrbios de movimento (TP, TE e Discinesia). Quantidade de predições corretas na diagonal principal e predições erradas no restante da matriz.

Da matriz de confusão pode ser retirada uma medida de comparação, chamada acurácia, que representa o número de casos preditos corretamente, sobre o total de predições, conforme eq.14.

$$acurácia = \frac{Soma(Diagonal\ Principal)}{Soma(Matriz\ de\ Confusão)} \quad eq. 14$$

Além da acurácia, um medidor utilizado é o erro de classificação, definido pela eq. 6.

$$e \triangleq |\hat{y} - y| \quad \text{eq. 15}$$

Tal que,  $y$  é a classe verdadeira e  $\hat{y}$  a classe predita.

A Precisão, a Revocação (do inglês, *Recall*) e a Medida F1 são outros medidores usados para dar maior compreensão à acurácia em casos de dados desbalanceados multiclasse. (Tran, et al., 2017)

Precisão é definida como a porcentagem de instâncias relevantes que são recuperadas, em outras palavras, a porcentagem de amostras identificadas corretamente das amostras verdadeiras. *Recall* é a porcentagem dos recuperados que é relevante, ou seja, a porcentagem de amostras verdadeiras que foram identificadas corretamente. A Medida F1 corresponde à média harmônica da precisão e do *recall* (Tran, et al., 2017). As expressões que representam esses medidores, estão exemplificadas, respectivamente nas eq. 16, 17 e 18 (Tran, et al., 2017).

$$precisão = \frac{\sum_i \text{Verdadeiros Positivos}_i}{\sum_i (\text{Verdadeiros Positivos}_i + \text{Falsos Positivos}_i)} \quad \text{eq. 16}$$

$$recall = \frac{\sum_i \text{Verdadeiros Positivos}_i}{\sum_i (\text{Verdadeiros Positivos}_i + \text{Falsos Negativos}_i)} \quad \text{eq. 17}$$

$$medida\ F1 = \frac{2 * Precisão * Recall}{Precisão + Recall} \quad \text{eq. 18}$$

Tal que, considerando um modelo de classes 0 e 1 (Positivo e Negativo respectivamente) chamam-se “Verdadeiros Positivos” os casos em que as amostras eram de classe verdadeira 0 e o modelo resultou em 0, “Falsos Positivos” os casos em que a classe verdadeira era 1 e o modelo resultou em 0 e “Falsos Negativos” os casos em que a classe verdadeira era 0 e o modelo resultou em 1.

### 3. Revisão da Literatura

Primeiramente, o diagnóstico da DP é feito por exame físico, e se leva em consideração o histórico médico do paciente (Goulart & Pereira, 2004). Junto ao desenvolvimento de tratamentos para a doença, surgiram diversas escalas para a avaliação clínica desta, sendo as mais utilizadas, hoje em dia, as escalas UPDRS e Hoehn-Yahr (Goulart & Pereira, 2004).

Em 1961 foi desenvolvida a escala NUDS (*Northwestern University Disability Scale*), que define o nível de progressão da DP baseado em 5 características, e em uma pontuação de 0 a 10, para cada uma das características, na qual quanto maior a pontuação, melhor a condição do paciente. As 5 características são: alimentação, fala, higiene pessoal, marcha e vestuário (Goulart & Pereira, 2004).

A escala Hoehn-Yahr foi criada em 1967, com intuito de ser uma escala que avalia e classifica de forma rápida a progressão dos sintomas motores da doença, em 5 estágios. Posteriormente (em torno de 1990) uma escala Hoehn-Yahr com estágios intermediários foi desenvolvida (Goulart & Pereira, 2004).

Em 1968 foi criada a escala de Webster, que tem como objetivo avaliar o nível de incapacidade de um paciente de DP, a partir de 10 itens, variando a pontuação de 0 a 30, na qual 0 corresponde à ausência da doença, 1 a 10 à fase inicial, 11 a 20 à incapacidade moderada e 21 a 30 à doença grave. Os 10 itens são: bradicinesia manual, balanceio de membros superiores, cuidados pessoais, face, fala, marcha, postura, rigidez, seborreia e tremor (Goulart & Pereira, 2004).

A escala Sidney é uma versão atualizada de uma escala antiga chamada Columbia, que se baseava em 14 itens com uma pontuação variando de 0 a 100. Foi usada pela primeira vez para aplicação em DP em 1984 e propunha modificação para 11 itens, variando a pontuação de 0 a 89, tal que quanto menor a pontuação, melhor a condição do paciente. Os itens compreendem: ato de se levantar da cadeira, destreza digital, estabilidade postural, expressão facial, fala, marcha, postura, rigidez, seborreia, sialorreia e tremor (Goulart & Pereira, 2004).

A escala UPDRS foi criada em 1987, sendo utilizada até os dias de hoje e tem o objetivo de avaliar a progressão da doença e o tratamento farmacológico. Ela é focada em quatro aspectos: atividade mental, atividades de vida diária (AVDs), comportamento

e humor, exploração motora e complicações da terapia medicamentosa (Goulart & Pereira, 2004).

Em 1995, foi criado um questionário, chamado de Questionário de Doença de Parkinson (PDQ-39) para avaliar a qualidade de vida dos pacientes baseada em entrevistas, nas quais são consideradas 8 categorias. É uma pontuação de 0 a 100, na qual 0 representa a percepção de melhor estado de saúde. As 8 categorias são: apoio social, AVDs, bem-estar emocional, cognição, comunicação, desconforto corporal, estigma, mobilidade (Goulart & Pereira, 2004).

Em 1996 foi criada a avaliação Qualidade de Vida na Doença de Parkinson (PDQL), que foi baseada em outros questionários com foco na qualidade de vida, porém com intuito de medir estatisticamente a saúde física e mental dos pacientes com DP (Goulart & Pereira, 2004).

Em 2000 foi desenvolvida a *Parkinson Activity Scale* (PAS) com objetivo de avaliar problemas funcionais de indivíduos em estágios moderados e graves da doença, baseada em 4 categorias, e uma pontuação de 0 a 4, na qual 0 indica a necessidade de ajuda física do indivíduo e 4 seu melhor estado. As categorias são: acinesia na marcha, mobilidade na cama, mobilidade na cama com uso do cobertor, transferências na cadeira (Goulart & Pereira, 2004).

A grande limitação destes tipos de avaliação é que, como baseadas em questionários e relatórios, não é possível quantificar o nível dos sintomas de forma precisa, por isso a necessidade do uso dispositivos vestíveis para captar os sinais motores e auxiliar na avaliação da doença. Além disso, medidas tomadas na clínica podem não caracterizar precisamente as disfunções experimentadas pelos pacientes no dia-a-dia (Oung, et al., 2015). Então, desde a década de 1960, paralelamente a esses métodos de avaliação, tecnologias para a avaliação motora em hospitais começaram a ser desenvolvidas (Oung, et al., 2015).

Com o desenvolvimento da microeletrônica ao longo das últimas décadas, diversas tecnologias vêm sendo utilizadas para a detecção de sintomas precoces da DP. Estas tecnologias foram divididas em 5 grupos por funcionalidade: Análise por sinais de EEG, EMG, imageamento 3D, sensores de áudio e sensores vestíveis para análise motora (Oung, et al., 2015). Estes sensores vestíveis geralmente utilizam sinais de acelerômetro e girômetro.

Em meados da década de 1980 começaram a ser coletados sinais de acelerômetro e de EMG para analisar e quantificar tremores patológicos (Salarian, et al., 2007) (Bacher,

et al., 1989). Nestes estudos foi verificado que os sinais de acelerômetro aparentavam ser a melhor escolha para tal fim, desde que o distúrbio de movimento analisado fosse apenas o tremor, por isso justificou-se o uso de EMG como abordagem alternativa (Bacher, et al., 1989).

No final da década de 1990 e no início da década de 2000, diversos estudos para análise do tremor (TE e TP) foram realizados utilizando sinais de acelerômetro e, posteriormente, verificou-se que sinais de girômetro podiam ser úteis para a quantificação do tremor, pois a velocidade angular calculada a partir deles independe da posição em que são dispostos nas partes do corpo em que são feitas as medidas, diferentemente das acelerações medidas pelo acelerômetro (Salarian, et al., 2007) (Burkhard, et al., 2002).

Aproximadamente na mesma época, surgiam estudos que utilizavam acelerometria para classificar a gravidade de Discinesia (Keijsers, et al., 2003). A maioria dos estudos focavam em detectar movimentos anormais a partir de amplitude e frequência dos sinais (Keijsers, et al., 2003). Em um estudo realizado no ano 2000, os autores obtiveram sucesso diferenciando os movimentos voluntários da Discinesia na faixa de 1-3 Hz (Keijsers, et al., 2003). Em 2003, foi visto que as redes neurais eram uma ferramenta útil para classificar Discinesia e movimentos voluntários (Keijsers, et al., 2003).

No final dos anos 2000, com o avanço da tecnologia para processamento de sinais, comunicação sem fio, reconhecimento de padrões e miniaturização de sensores, diferentes grupos de estudos aproveitaram para desenvolver sistemas de monitoramento capazes de integrar os sensores vestíveis e algoritmos que buscassem classificar os sintomas motores da DP e outras complicações motoras, o que fornecia uma vantagem em relação a estudos anteriores. Além disso, uma vantagem desses sistemas foi a possibilidade de analisar, ao mesmo tempo, sintomas como o tremor e a Discinesia, em vez de focar em um sintoma específico (Patel, et al., 2009).

A Fundação Michael J. Fox de Pesquisa em Parkinson (MJFF) e a Intel, em 2014, trabalharam juntas para desenvolver técnicas para melhorar o monitoramento de sintomas motores da DP, utilizando análise de “*Big Data*” e dados de tecnologia vestível (Dai, et al., 2015). Posteriormente, pesquisadores buscaram desenvolver métodos automáticos para avaliar os sintomas motores da DP, associados à escala clínica UPDRS, a partir de tecnologias de comunicação sem fio, como por exemplo *smartphones* (Kostikis, et al., 2015).



Recentemente, diversos dispositivos vestíveis têm sido usados para o monitoramento dos sintomas da DP em ambientes clínicos e familiares, como *smartphones*, sensores integrados ao corpo e sensores de pulso (Boroojerdi, et al., 2008).

Ao fazer uma busca no banco de dados *Pubmed*, usando o nome “*wearable sensors Parkinson*”, considerando os artigos publicados nos últimos 5 anos, cujos experimentos foram feitos com humanos, foram encontrados 85 artigos relativos ao acesso a movimentos involuntários por meio de sensores vestíveis. Foram considerados apenas os artigos de livre acesso e foram desconsiderados artigos que focavam em distúrbios de marcha, pois não é o foco deste trabalho, sobrando um total de 24 artigos, sendo 3 revisões sistemáticas. Destes artigos, 12 citam a utilização IMU, constituído de acelerômetro, girômetro e magnetômetro, porém, os sinais de interesse para a análise eram os de acelerômetro e girômetro. Dos artigos restantes, 7 utilizam sinais de acelerômetro e girômetro, 4 apenas sinais de acelerômetro e 1 apenas sinais de girômetro, todos captados por outros tipos de sensor, por exemplo *smartwatches* e *smartphones*. Um dos artigos utilizava apenas a tela *touchscreen* de *smartphones* para avaliação de bradicinesia.

Tabela 1 – Artigos sobre avaliação de sintomas motores de DP, utilizando sensores vestíveis, durante os últimos 5 anos.

| Título do artigo   | Autor Principal  | Sensor     | Mecanismo usado                        |
|--|------------------|------------|--|
| Assessment of response to medication in individuals with Parkinson's disease.                                  | Hssayeni MD      | Kinect     | Girômetro                              |
| Effect of Parkinsonism on Proximal Unstructured Movement Captured by Inertial Sensors.                         | Phan D.          | IMU        | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |
| A Deep Learning Framework for the Remote Detection of Parkinson'S Disease Using Smart-Phone Sensor Data..      | Prince J.        | Smartphone | Acelerômetro                           |
| Comparative Motor Pre-clinical Assessment in Parkinson's Disease Using Supervised Machine Learning Approaches. | Erika Rovini     | IMU        | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |
| A Treatment-Response Index From Wearable Sensors for Quantifying Parkinson's Disease Motor States.             | Thomas I.        | IMU        | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |
| Rest tremor quantification based on fuzzy inference systems and wearable sensors.                              | Sanchez-Perez LA | IMU        | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |
| Identifying balance impairments in people with Parkinson's disease using video and wearable sensors.           | Stack E.         | IMU        | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |

|   |                         |   |  |
|---|-------------------------|---|--|
| Quantification of whole-body bradykinesia in Parkinson's disease participants using multiple inertial sensors   | Sara Memara             | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Measurement of Axial Rigidity and Postural Instability Using Wearable Sensors.  | Phan D.                 | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Automatic Classification of Tremor Severity in Parkinson's Disease Using a Wearable Device.   | Jeon H.                 | Wrist-watch   | Acelerômetro e Giroscópio                  |
| Using Inertial Sensors to Automatically Detect and Segment Activities of Daily Living in People With Parkinson's Disease                                    | Hung Nguyen             | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Empirical Wavelet Transform Based Features for Classification of Parkinson's Disease Severity.  | Oung QW.                | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Feasibility of large-scale deployment of multiple wearable sensors in Parkinson's disease   | Ana Lúcia Silva de Lima | Smart-Watch   | Acelerômetro                               |
| Auto detection and segmentation of daily living activities during a Timed Up and Go task in people with Parkinson's disease using multiple inertial sensors | Nguyen H.               | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Development of a Wearable Instrumented Vest for Posture Monitoring and System Usability Verification Based on the Technology Acceptance Model               | Wen-Yen Lin             | Traje criado no projeto que originou o artigo e sistemas microeletromecânicos | Acelerômetro                               |
| A Validation Study of a Smartphone-Based Finger Tapping Application for Quantitative Assessment of Bradykinesia in Parkinson's Disease                      | Chae Young Lee          | SmartPhone  | Touchscreen                                |
| A Viewpoint on Wearable Technology-Enabled Measurement of Wellbeing and Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease                               | Janet M.T. van Uem      | IMU e Smartphones   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Could In-Home Sensors Surpass Human Observation of People with Parkinson's at High Risk of Falling? An Ethnographic Study                                   | Emma Stack              | Protótipo de Smart-watch  | Acelerômetro e Girômetro                   |
| A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease  | Catarina Godinho        | Smart-watch   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit.   | Houde Dai               | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |
| Technologies for Assessment of Motor Disorders in Parkinson's Disease: A Review   | Qi Wei Oung             | IMU e sensores de EMG   | Acelerômetro, Girômetro Magnetômetro e EMG |
| Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study  | Joaquim J. Ferreira     | Sensor SENSE-PARK   | Acelerômetro                               |
| Wearable Sensor Use for Assessing Standing Balance and Walking Stability in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review                            | Ryan P. Hubble          | IMU   | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro     |

|  |                      |  |  |
|--|----------------------|--|--|
| Wearable Sensors for Estimation of Parkinsonian Tremor Severity during Free Body Movements | Murtadha D. Hssayeni | Great Lakes NeuroTechnologies Inc., Cleveland, OH, USA | Acelerômetro, Girômetro                |
| Measurement of Axial Rigidity and Postural Instability Using Wearable Sensors              | Dung Phan            | IMU  | Acelerômetro, Girômetro e Magnetômetro |

Nos estudos feitos a partir de 2014, citados anteriormente, começaram a ser implementados métodos de aprendizado de máquina para classificar os diferentes sintomas motores da DP de forma automática, além de classificar a gravidade da DP associando os níveis à escala UPDRS. Esses métodos apresentaram desempenho aceitável (Jeon, et al., 2017). Métodos utilizados ao longo dos últimos anos foram: *Support Vector Machine* (SVM), *K-nearest Neighbour* (K-NN), *Naïve Bayes* (NB), *Decision Trees* (DT), *Random Forest* (RF) (Oung, et al., 2015) (Jeon, et al., 2017).

Jeon, et al. (2017) fizeram uma comparação entre alguns dos modelos de classificação citados acima para a classificação do nível de gravidade da DP de acordo com a escala UPDRS. Os autores também coletaram sinais de tremor de repouso com um sensor anexado ao dedo médio, captando sinais de acelerômetro e girômetro. Foram utilizadas técnicas auxiliares para a seleção de características (*pairwise* e PCA). Os modelos para comparação foram: DT, SVM, K-NN, RF e Análise Discriminante (DA). Foi visto que o modelo DT obteve maior acurácia (85,5%) utilizando o método *pairwise* para seleção das características. O modelo que obteve a menor acurácia (80,92%), usando o método PCA para a seleção, foi o SVM com função de *kernel* polinomial. Outro medidor utilizado para verificar se os modelos eram adequados ao problema, foi a probabilidade de o modelo predizer uma classe corretamente com  $e \leq 1$ . O modelo DT, citado anteriormente, como o de melhor acurácia, foi o que também obteve maior probabilidade (99,24%), ou seja, o tremor pode ser predito com uma diferença de 1 comparado com a classe escolhida pela escala clínica. Os modelos SVM de função de *kernel* linear e o RF, mostraram a mesma probabilidade, apesar de uma menor acurácia.

A.BOUROUHOU, et al. (2016) compararam os modelos K-NN, NB e SVM para distinguir pacientes de DP de pacientes saudáveis. Foram utilizados sinais de voz. Os métodos de comparação utilizados foram a sensibilidade, a especificidade e a acurácia, retirados da matriz de confusão. Foi visto que o modelo SVM obteve o maior valor para todas os métodos de comparação utilizados. Em contrapartida, o NB obteve o menor valor.

S. Patel, et al. (2009) coletaram sinais de acelerômetro, em pacientes de DP para verificar o nível de gravidade de tremor, bradicinesia e Discinesia. Para isso o modelo escolhido foi o SVM de função polinomial. Foi estimado o erro de classificação para os três sintomas e foi obtido um erro de 3,4% para o tremor, 2,2% para a bradicinesia e 3,2% para Discinesia.

Darnall, et al. (2012) aplicaram 6 técnicas de aprendizado de máquina para classificar sinais de TP e TE e comparar com métodos clínicos já utilizados anteriormente. Os modelos utilizados foram: SVM, RF, K-NN, DT, NB e *Multilayer Perceptron* (MLP). Foram coletados sinais de girômetro da mão dos pacientes durante a realização de atividades. Os tremores foram induzidos por estimulação cerebral profunda. Foi visto que o modelo que apresentou maior acurácia (82%) foi o DT.

## 4. Materiais e Métodos

Para a captação dos sinais, foi utilizado um sensor da marca *Yost Engineering Inc.* modelo TSS-WL-S v1.0, que possui acelerômetro e girômetro triaxiais integrados. O acelerômetro triaxial é um dispositivo usado em análises biomecânicas que tem como função medir a aceleração provocada por movimentos corporais, detectando a mudança de velocidade, em três eixos (x,y,z). O girômetro triaxial, por sua vez, tem a função de medir o deslocamento angular dos movimentos corporais, por meio da velocidade de rotação em torno de seus próprios eixos de rotação (Lima, et al., 2013).

Este sensor opera nos modos USB e *wireless*. Porém, para este trabalho, foi utilizado o sensor em modo USB conectado a um notebook e foi utilizado um software auxiliar no MATLAB, que processa de forma automática os sinais de acelerômetro e girômetro captados pelo sensor, em uma frequência de 20 amostras/segundo, salvando 2 minutos de cada sinal em um arquivo de extensão \*.mat.

Foram coletados sinais de 44 pacientes do Setor de Distúrbios de Movimento do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) sob supervisão da Dra. Ana Lucia Zuma de Rosso, responsável pelo setor, durante o horário da consulta. Destes 44, 27 são pacientes com DP com tremor como sintoma dominante e 7 possuem Discinesia como sintoma dominante e 10 são pacientes de TE. A aprovação do comitê de ética foi feita pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUCFF sob número de protocolo: 32821120.6.0000.5257.

Os participantes da pesquisa possuem faixa etária entre 45 e 91 anos (média = 68 anos, desvio padrão = 13.7113 anos), dentre estes 26 são do sexo masculino e 18 são do sexo feminino. Seis dos pacientes não haviam tomado a medicação antes da consulta, podendo assim ocorrer uma manifestação mais intensa dos sintomas.

Foram medidos os sintomas motores dos pacientes, com os sensores fixos às suas mãos com fita crepe, em duas posições diferentes:

- 1 - O paciente com as mãos apoiadas nas coxas, representando a resposta em repouso.
- 2 - O paciente com os braços esticados paralelos às coxas, representando a resposta postural ao sintoma;

Em ambas as posições o paciente se mantinha sentado, conforme a Figura 10. Foram feitas coletas apenas nas mãos que apresentavam sintoma, podendo ser só em uma (esquerda ou direito) ou nas duas.



Figura 10 – As duas posições de coleta, repouso (1) e postural (2).

Foram coletados 95 sinais destes pacientes, tal que 57 são de TP, 22 de TE e 16 de Discinesia.

Inicialmente, foi feita uma análise por inspeção dos sinais captados, para verificar qual dos sinais, de girômetro ou acelerômetro, era o mais representativo de acordo com o espectro destes. Foi visto que os sinais de girômetro possuíam maior intensidade nas faixas de frequência determinadas para cada sintoma, ao longo dos 3 eixos, conforme mostram as Figuras 11, 12 e 13. Tal que, na Figura 12 foi feita uma ampliação em um dos sinais, para que fosse possível mostrar a diferença dos sinais de girômetro e acelerômetro, devido à intensidade do TE ser menos notável que a dos outros sintomas.

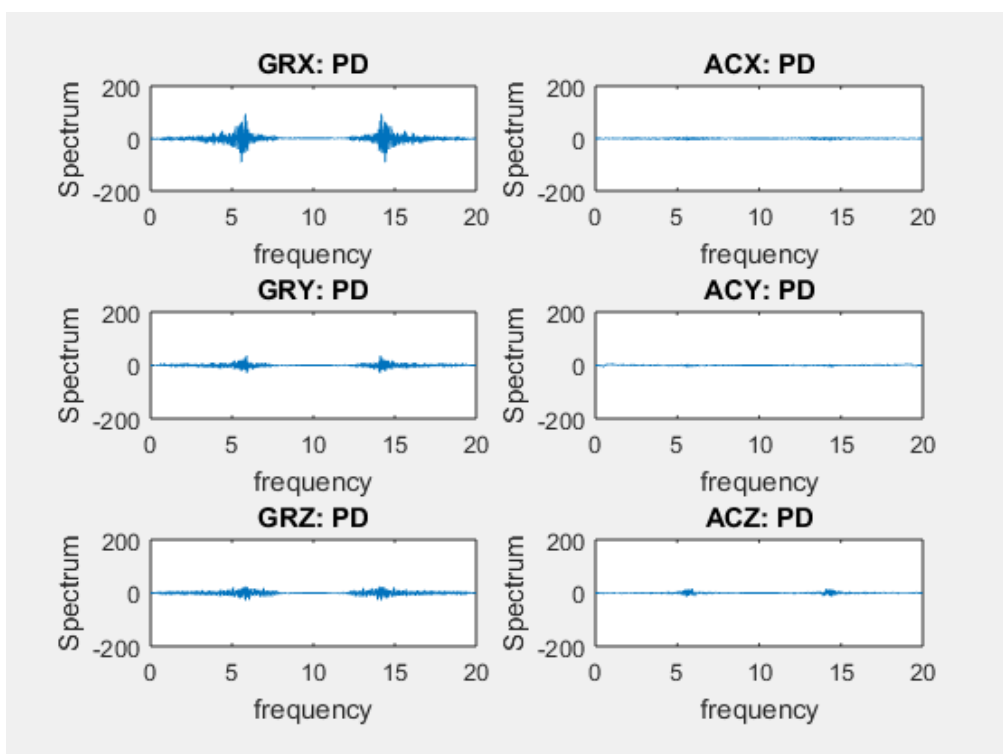


Figura 11 – Gráficos de densidade espectral x frequência, dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TP (representado por PD na imagem) como sintoma dominante da DP. É possível observar que a densidade espectral nos sinais de girômetro são maiores do que nos sinais de acelerômetro, na faixa correspondente deste tipo de distúrbio (4-6 Hz)

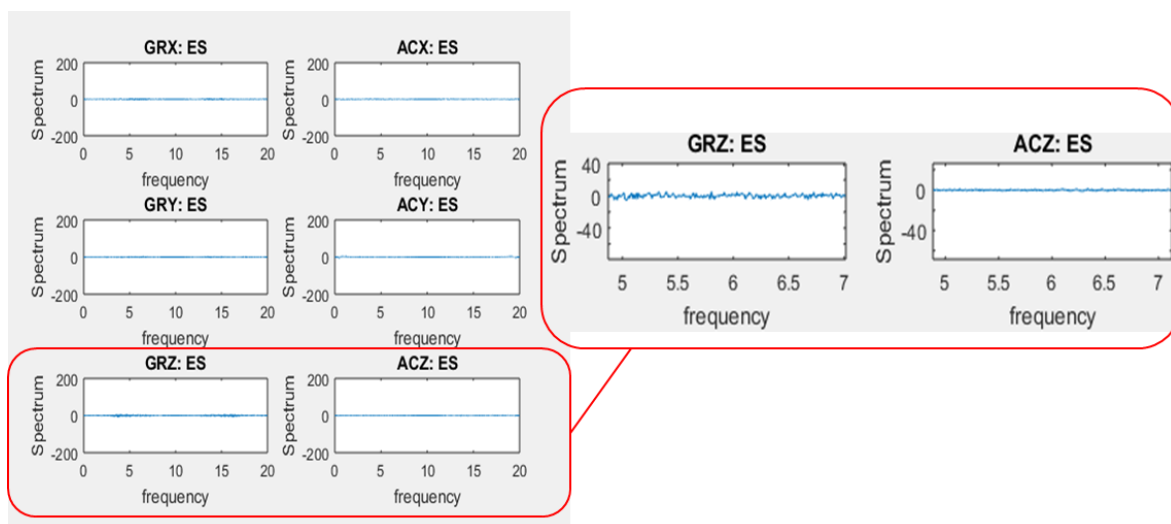


Figura 12 – Gráficos de densidade espectral x frequência, dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TE (representado por ES na imagem). Como o TE é um tremor fino, a intensidade dele é menor que dos outros distúrbios, assim foi necessário fazer uma ampliação de um sinal para ficasse visível a comparação. É possível observar que a densidade espectral nos sinais de girômetro são maiores do que nos sinais de acelerômetro, na faixa correspondente deste tipo de distúrbio (5-7 Hz).

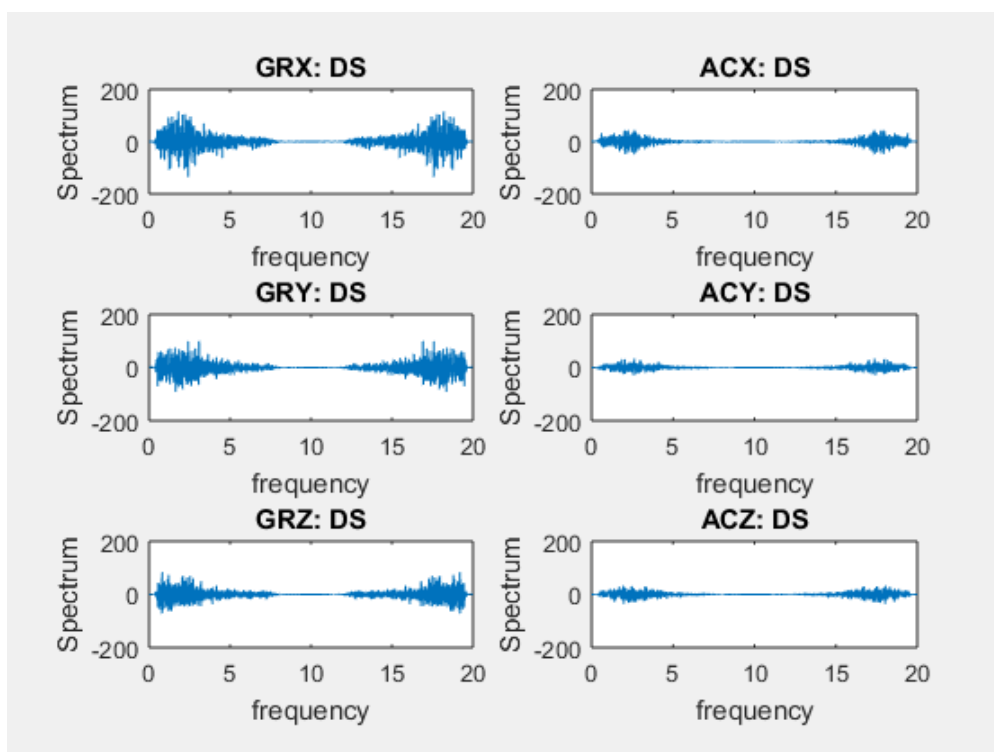


Figura 13 – Gráficos de densidade espectral x frequência, dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com Discinesia (representado por DS na imagem) como sintoma dominante da DP. É possível observar que a densidade espectral nos sinais de girômetro são maiores do que nos sinais de acelerômetro, na faixa correspondente deste tipo de distúrbio (1-3 Hz).

Após esta etapa, os sinais passaram por um processo de filtragem para comportar apenas a faixa dos sinais motores estudados, para assim reduzir o ruído e perturbações indesejadas, que poderiam afetar na classificação final. Foi utilizado um filtro passa banda de 0.5 – 7.5 Hz do tipo *Butterworth* de ordem 5.

A partir dos sinais filtrados, foram extraídas características relacionadas à frequência, tempo, amplitude e correlação, baseadas na literatura. Estas características são desvio padrão no tempo ( $gstd\_X$ ,  $gstd\_Y$ ,  $gstd\_Z$ ), média no tempo ( $gmean\_X$ ,  $gmean\_Y$ ,  $gmean\_Z$ ), amplitude no tempo ( $gAmp\_X$ ,  $gAmp\_Y$ ,  $gAmp\_Z$ ), pico da densidade em frequência ( $gAmp\_SpX$ ,  $gAmp\_SpY$ ,  $gAmp\_SpZ$ ), frequência dominante ( $gf\_dom1X$ ,  $gf\_dom1Y$ ,  $gf\_dom1Z$ ), segundo pico da densidade em frequência ( $gSp\_2ndX$ ,  $gSp\_2ndY$ ,  $gSp\_2ndZ$ ), segunda frequência dominante ( $gf\_dom2X$ ,  $gf\_dom2Y$ ,  $gf\_dom2Z$ ), pico da correlação cruzada ( $gAmp\_CRXY$ ,  $gAmp\_CRXZ$ ,  $gAmp\_CRYZ$ ) e instante do pico da correlação cruzada ( $g\_tcorr\_XY$ ,  $g\_tcorr\_XZ$ ,  $g\_tcorr\_YZ$ ). Todas estas características são compostas de valores numéricos. A base de dados inicialmente construída para a classificação é composta das características



calculadas para cada amostra e suas classes correspondentes, conforme exemplo da Tabela 2.

Tabela 2 – Exemplo de base dados para iniciar o processo de classificação, contendo valores calculados de características que representam cada sinal analisado e sua classe correspondente (0 corresponde a TP, 1 TE e 2 Discinesia).

|          | Característica 1 | Característica 2 | Característica 3... | Característica 27 | Classe |
|----------|------------------|------------------|---------------------|-------------------|--------|
| Sinal 1  | 0,931            | 0,285            | 0,257               | 0,152             | 0      |
| Sinal 2  | 0,698            | 0,385            | 0,027               | 0,433             | 1      |
| Sinal 3  | 0,788            | 0,939            | 0,146               | 0,366             | 0      |
| Sinal 4  | 0,670            | 0,511            | 0,641               | 0,993             | 2      |
| Sinal 5  | 0,804            | 0,077            | 0,014               | 0,708             | 0      |
| Sinal 6  | 0,036            | 0,069            | 0,910               | 0,194             | 0      |
| Sinal 7  | 0,228            | 0,962            | 0,945               | 0,142             | 1      |
| ⋮        |                  |                  |                     |                   |        |
| ⋮        |                  |                  |                     |                   |        |
| Sinal 27 | 0,513            | 0,080            | 0,722               | 0,190             | 2      |

Como há mais casos registrados de TP do que dos outros sintomas, foi feito um balanceamento dos dados. Este balanceamento foi feito retirando amostras de forma aleatória para que sobrasse o mesmo número de casos para cada classe. Foram então utilizados 16 casos de TP, TE e Discinesia, totalizando 48 sinais.

Foi escolhida a Análise de Componentes Principais (PCA) para reduzir a dimensão da base de dados, otimizando o programa. Os dados foram normalizados a uma média 0, depois seguindo os passos conforme JEFFERS (1967), foi calculada a matriz correlação, seus autovetores e autovalores, para que fossem escolhidas as componentes que explicassem 95% da variância, baseada na contribuição de cada autovalor, assim reduzindo a base de dados à três componentes, conforme mostra a Tabela 3 e os gráficos de espalhamento da Figura 14.

Os dados das componentes foram separados em treinamento (70%) e teste (30%) sendo os de treinamento utilizados na modelagem das técnicas de classificação e os dados de teste foram separados para posterior avaliação e comparação dos modelos.

Tabela 3 – Base de dados de treinamento após a aplicação da PCA, com cada sinal e suas componentes e classes correspondentes

|         | Componente 1 | Componente 2 | Componente 3 | Classe |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------|
| Sinal 1 | 66,58276     | 50,89255     | 0,796287     | 0      |
| Sinal 2 | 73,21064     | 44,29777     | -1,21714     | 0      |

|          |          |          |          |   |
|----------|----------|----------|----------|---|
| Sinal 3  | -30,2378 | -17,9017 | -6,16905 | 2 |
| Sinal 4  | 67,51142 | 50,82686 | 0,885356 | 0 |
| Sinal 5  | 30,31251 | 26,89552 | 7,590536 | 2 |
| Sinal 6  | 6,012334 | 8,292033 | 7,628318 | 2 |
| Sinal 7  | 60,4697  | 48,54526 | 1,247649 | 1 |
| Sinal 8  | 68,05215 | 50,52226 | 0,836708 | 0 |
| Sinal 9  | 69,09428 | 50,14055 | 0,810409 | 0 |
| Sinal 10 | -141,96  | -104,029 | -16,3819 | 2 |
| Sinal 11 | 71,68824 | 46,53392 | -0,47639 | 0 |
| Sinal 12 | 62,49703 | 49,23163 | 1,085591 | 1 |
| Sinal 13 | -371,829 | -285,431 | -34,3953 | 2 |
| Sinal 14 | 17,31134 | 17,41873 | 3,512885 | 2 |
| Sinal 15 | 34,18944 | 29,86367 | 6,084602 | 2 |
| Sinal 16 | -189,464 | -138,143 | -33,8264 | 2 |
| Sinal 17 | 59,20918 | 47,90881 | 1,420234 | 1 |
| Sinal 18 | 56,88829 | 46,58955 | 2,041506 | 1 |
| Sinal 19 | 57,72384 | 47,11165 | 1,918468 | 1 |
| Sinal 20 | 72,20806 | 45,81662 | -0,72009 | 0 |
| Sinal 21 | 64,59653 | 49,95252 | 0,938517 | 0 |
| Sinal 22 | 55,43974 | 45,79529 | 2,074163 | 1 |
| Sinal 23 | 46,52204 | 39,3796  | 3,861287 | 1 |
| Sinal 24 | 61,48977 | 48,98346 | 1,220113 | 1 |
| Sinal 25 | -55,7483 | -36,1733 | -14,1889 | 2 |
| Sinal 26 | 50,79327 | 42,45    | 2,483853 | 1 |
| Sinal 27 | 63,45582 | 49,49544 | 0,957778 | 0 |
| Sinal 28 | 56,42218 | 46,30951 | 2,080251 | 1 |
| Sinal 29 | -34,944  | -21,1304 | -7,18628 | 2 |
| Sinal 30 | 72,93141 | 44,6246  | -1,18647 | 0 |
| Sinal 31 | 53,03222 | 44,03889 | 2,169778 | 1 |
| Sinal 32 | 58,86224 | 47,74213 | 1,495348 | 1 |
| Sinal 33 | 67,12048 | 50,88859 | 0,957234 | 0 |

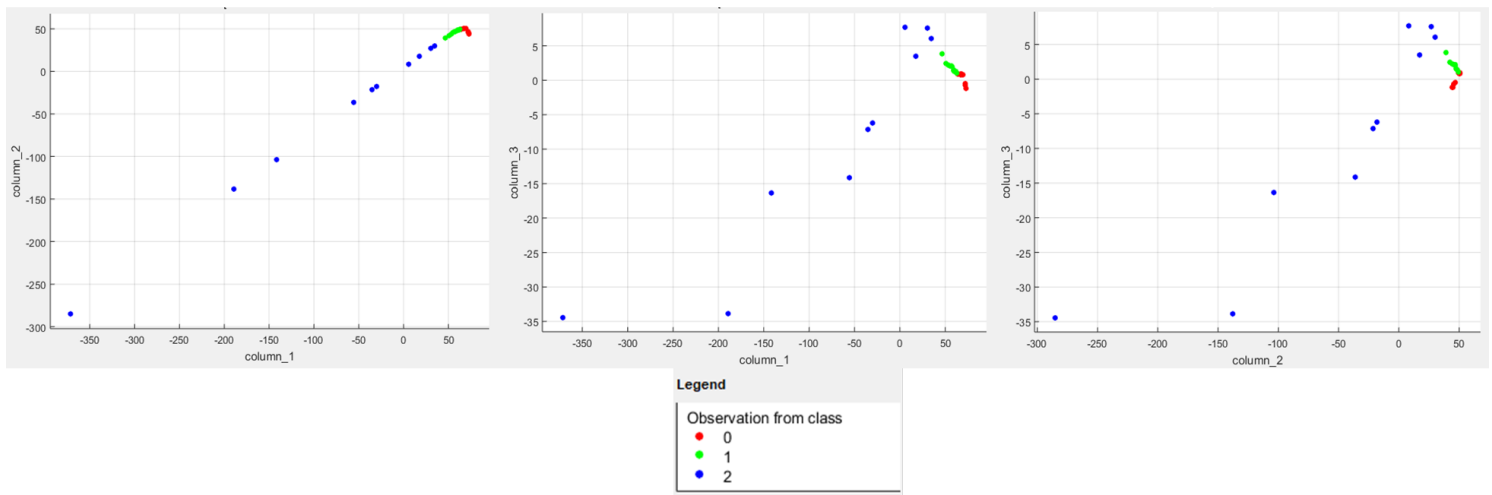


Figura 14 – Gráficos de espalhamento das amostras de treinamento em duas dimensões (respectivamente, Componente 2 x Componente 1, Componente 3 x Componente 1, Componente 3 x Componente 2) e suas classes correspondentes: 0 (TP), 1 (TE) e 2 (Discinesia).

Finalmente, a classificação foi feita, utilizando as componentes da Tabela 3 como entradas do sistema e os três sintomas motores coletados, como saídas, representados por 0 (TP), 1 (TE) e 2 (Discinesia). Os métodos que foram usados para a classificação destes movimentos são os modelos de classificação K-NN, DT, RF, NB e SVM.

Para todos os modelos foi aplicada a Validação Cruzada *Leave-one-out* utilizando os dados de treinamento da Tabela 3.

O modelo K-NN foi aplicado para diferentes valores de  $k$  e foi escolhido para a avaliação de modelos o que obteve maior acurácia. Como mostra a Figura 15, para  $k = 6$  e  $k = 7$  foi obtido o maior valor de acurácia ( $acurácia = 0.9333$ ) e dentre eles foi escolhido o  $k = 7$  pois é um número ímpar, evitando um possível empate no voto majoritário para a definição das classes. A métrica de distância utilizada foi a Mahalanobis.

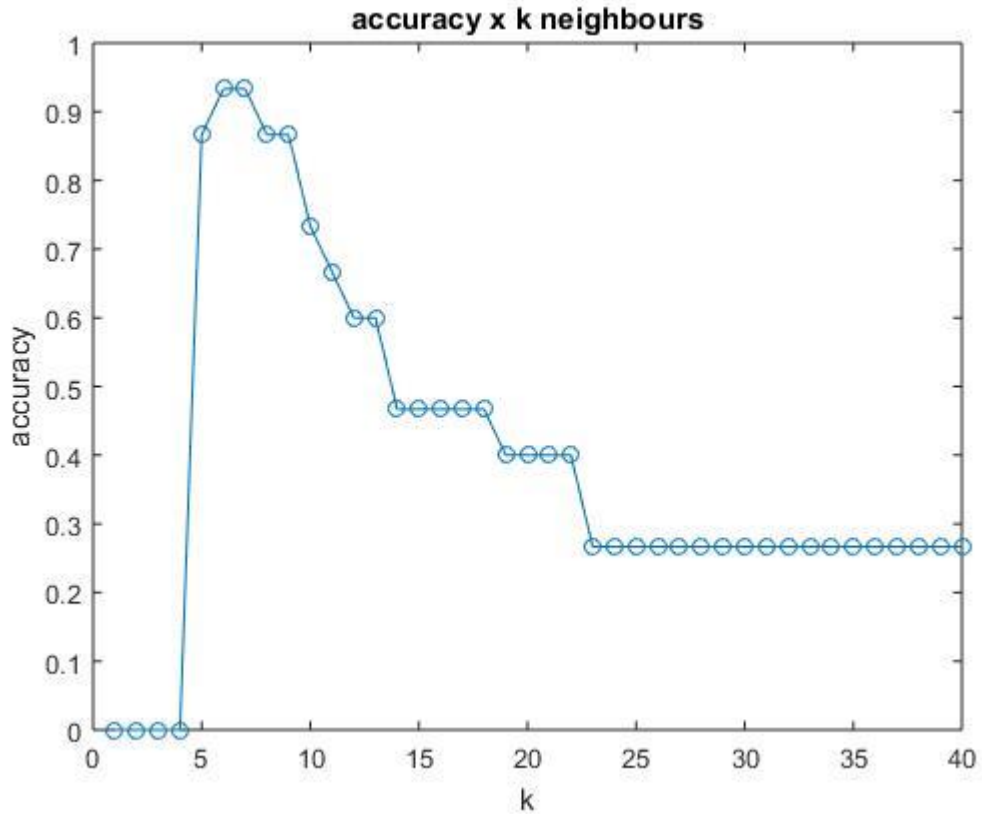


Figura 15 – Acurácia do modelo K-NN para diferentes valores de k. É possível observar que a acurácia tem seu maior valor para k = 6,7. Foi escolhido o número ímpare para evitar empate no voto majoritário (k = 7)

O modelo DT foi aplicado. Observou-se que a árvore gerada a partir do modelo, aplicando Validação Cruzada *Leave-one-out*, devido ao processo de identificação da importância de variáveis gerado pelo próprio modelo, possibilitou a classificação das amostras com a apenas a utilização da primeira componente gerada pela PCA, conforme mostra a Figura 16.

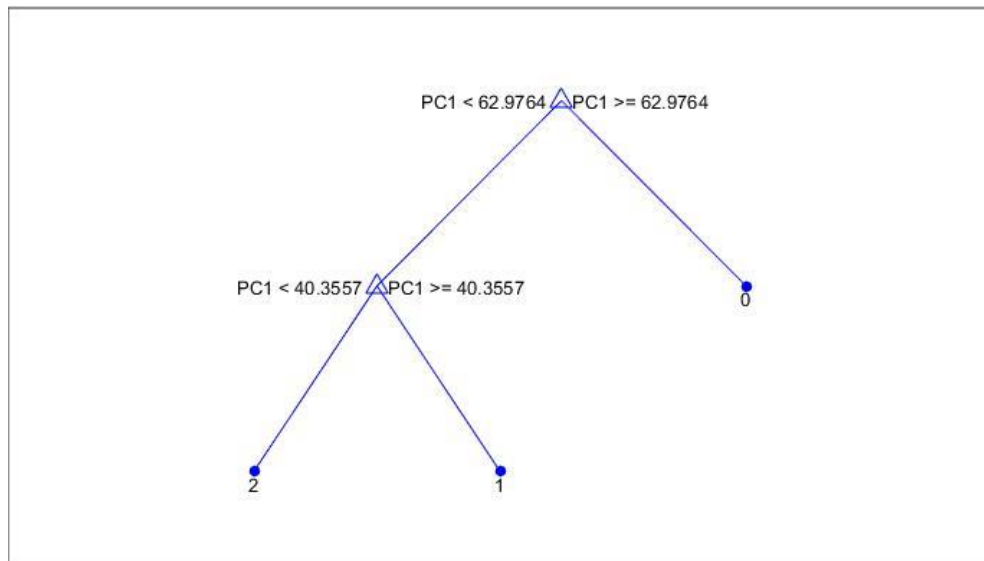


Figura 16 – Árvore gerada a partir do modelo de DT, em que é possível verificar que foi feita a classificação utilizando apenas uma componente da PCA.

O modelo NB foi aplicado usando a função Gaussiana como função de *kernel*.

O modelo RF foi aplicado utilizando 100 iterações, gerando 100 árvores diferentes, que combinadas geram uma árvore média. A Figura 17 mostra duas árvores, das 100 geradas pelo modelo.

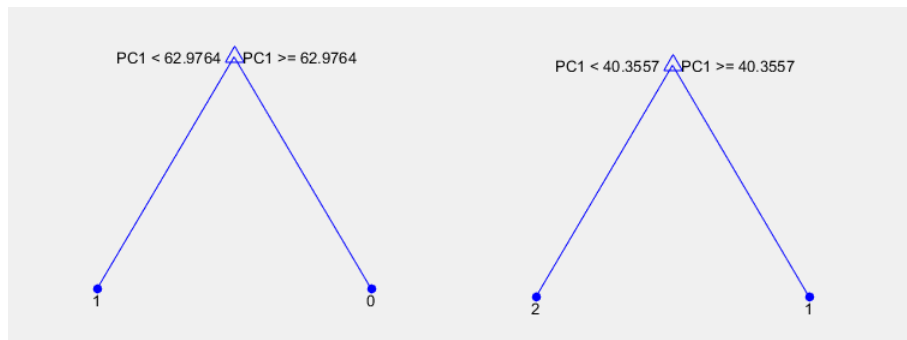


Figura 17 – Exemplo de duas árvores geradas a partir do modelo de RF, é feita uma média dessas duas com as outras 98 árvores geradas pelo modelo e então feita a classificação final.

O modelo SVM foi aplicado utilizando o *Classification Learner App* no *Matlab*, pois o SVM é um modelo binário e o problema estudado é multiclasse, foi necessário configurá-lo para que pudesse ser aplicado para o problema em questão, assim foi utilizada a função de *kernel* de base radial (Gaussiana) com a técnica auxiliar “Um Contra Todos” conforme a Figura 18.

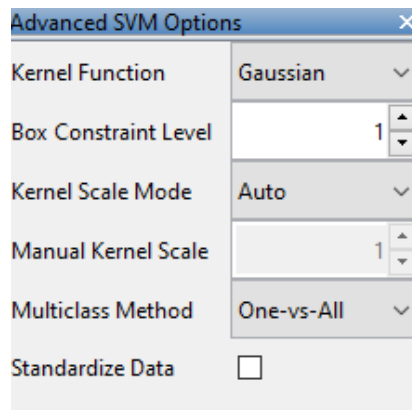


Figura 18 – Configuração do modelo SVM para classificação dos 3 distúrbios estudados, utilizando função de *kernel* Gaussiana e a técnica “Um contra todos”.

Os métodos utilizados para a comparação de modelo foram: acurácia e matriz de confusão, precisão, *recall* e medida F1.

## 5. Resultados e Discussão

Foi utilizada a acurácia como medidor de qualidade dos modelos, esta medida se apresenta de faixa de 0 a 1, tal que 1 representa 100% de acerto e 0 representa nenhum acerto. Foi calculada a acurácia de cada modelo utilizando a Validação Cruzada *leave-one-out* nos dados de treinamento, mostrando a capacidade de generalização de cada modelo, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Acurácia de cada modelo utilizando Validação Cruzada *leave-one-out* nos dados de treinamento

|          | K-NN    | DT      | NB      | RF      | SVM    |
|----------|---------|---------|---------|---------|--------|
| acurácia | 0.75758 | 0.93939 | 0.93939 | 0.93939 | 0.9697 |

Este resultado indica que o modelo SVM possui melhor capacidade de generalização, ou seja, é mais provável que, fornecidas novas amostras, estes modelos a classifiquem corretamente. Em seguida foram os modelos DT, NB e RF, com o mesmo valor de acurácia (= 0.93939) e por último o modelo K-NN.

O SVM se torna um modelo adequado pela facilidade de ser adaptado, via funções de kernel, que permitem, inclusive, a separação por um hiperplano de dados originalmente não linearmente separáveis. Nesse caso, foi encontrado um hiperplano que separa 100% os dados, resultando em uma acurácia de 100%.

Outros fatores que devem ser considerados para escolher o modelo mais adequado são o tempo de processamento e a complexidade do modelo.

Comparado ao RF, o modelo DT é de mais simples implementação, considerando que é baseado em uma só árvore de classificação, já o modelo RF possui maior complexidade e conseqüentemente maior tempo de processamento, devido à quantidade de árvores calculadas para obter a média que resulta na classificação. Além disto, o modelo RF possui a vantagem de superar sobreajustamento (do inglês, *overfitting*), que o modelo DT não possui (Ali, et al., 2012). O *overfitting* é a condição em que o ruído é adicionado ao modelo na etapa de treinamento, assim memorizando as particularidades de cada sinal em vez de encontrar uma regra preditiva geral (Dietterich, 1995).

O NB por sua vez, teve um desempenho semelhante ao DT e RF. Já o K-NN por ser um modelo mais simples, foi menos eficaz para este tipo de problema.

Usando os dados de teste foi calculada a matriz de confusão de cada modelo, conforme Figura 15.

| Classe<br>predita | K-NN              |   |   | DT                |   |   | NB                |   |   | RF                |   |   | SVM               |   |   |
|-------------------|-------------------|---|---|-------------------|---|---|-------------------|---|---|-------------------|---|---|-------------------|---|---|
|                   | Classe verdadeira |   |   | Classe verdadeira |   |   | Classe verdadeira |   |   | Classe verdadeira |   |   | Classe verdadeira |   |   |
|                   | 5                 | 0 | 0 | 5                 | 1 | 0 | 5                 | 1 | 0 | 5                 | 1 | 0 | 5                 | 0 | 0 |
|                   | 0                 | 4 | 0 | 0                 | 3 | 0 | 0                 | 3 | 0 | 0                 | 3 | 0 | 0                 | 4 | 0 |
|                   | 0                 | 1 | 5 | 0                 | 0 | 6 | 0                 | 0 | 6 | 0                 | 0 | 6 | 0                 | 0 | 6 |

Figura 15 - Matriz de confusão de cada modelo usando os dados de teste, K-NN, DT, NB, RF e SVM, respectivamente

Foram calculadas a acurácia, precisão, *recall*, medida F1 a partir da matriz de confusão de cada modelo, usando os dados de teste.

Tabela 5 – Acurácia, precisão, *recall*, medida F1 de cada modelo utilizando dados de teste

|               | K-NN    | DT      | NB      | RF      | SVM |
|---------------|---------|---------|---------|---------|-----|
| acurácia      | 0.93333 | 0.93333 | 0.93333 | 0.93333 | 1   |
| precisão      | 1       | 0.93333 | 0.93333 | 0.93333 | 1   |
| <i>recall</i> | 0.93333 | 1       | 1       | 1       | 1   |
| medida F1     | 0.96552 | 0.96552 | 0.96552 | 0.96552 | 1   |

Foi visto que, o modelo SVM além de obter maior acurácia pelo método de Validação Cruzada, ao utilizar os dados de teste, obteve máximo de acurácia, precisão, *recall* e medida F1, pois os modelos foram capazes de acertar 100% das amostras de teste nesse caso, mas não garante que dadas novas amostras de teste, a porcentagem de acerto será a mesma.

Além disso, pelas matrizes de confusão, foi possível observar que nos modelos restantes só uma amostra foi classificada erroneamente, o que demonstra grande eficácia para a classificação destes exemplos, mas devido a acurácia pela Validação Cruzada ser menor para o modelo K-NN, não seria recomendável utilizar este modelo.

Para distinguir pacientes de Discinesia de pacientes saudáveis, Tsipouras et al. (2011) utilizaram um modelo de redes neurais para a classificação e foram coletados sinais de girômetro e acelerômetro no punho dos indivíduos. Foi obtida uma acurácia de 83.33%, menor, portanto, que os valores obtidos pelos modelos utilizados no presente trabalho, comprovando a eficácia das abordagens escolhidas.



Estudos utilizando sinais de voz para a diagnosticar pacientes com DP demonstram que o modelo NB obtém resultados de acurácia menores comparados a outros modelos (Mostafa, et al., 2019) (Sriram, et al., 2013), apesar de no presente trabalho, feito com sinais de tremor nas mãos, os resultados serem semelhantes ao comparar com os outros modelos utilizados.

Ao classificar sinais de voz em pacientes de DP, Sriram, et al. (2013) demonstraram que comparando os modelos RF, SVM e NB, o modelo RF obteve maior valor de acurácia (respectivamente, 90.26%, 88.9% e 69.23%) (Sriram, et al., 2013). Já (Mostafa, et al., 2019) obteve resultados melhores, porém o modelo NB continuou sendo o de menor acurácia. Foram testados os modelos RF, DT, SVM e NB, com acurácia = 99.492%, 96.954%, 95.431% e 89.340%, respectivamente, em ordem decrescente).

No artigo de Jeon, et al. (2017) foi feita a classificação da gravidade de TP, usando técnicas diferentes de aprendizado de máquina, como DT, K-NN, RF e SVM. A acurácia do modelo DT foi 85.55%, dos modelos K-NN, RF e SVM (com função de *kernel* Gaussiana) a acurácia foi 83.21%, confirmando que o modelo DT foi mais adequado para este tipo de classificação. Porém o SVM resultou em um valor bem próximo, sendo assim também adequado para o problema.

Shamrat, et al. (2019) compararam as técnicas SVM, Regressão Linear e K-NN para prever se um paciente tem DP, usando sinais de voz. O experimento resultou em uma acurácia de 100% para o modelo SVM, maior do que para os outros modelos. Considerando um desempenho geral, incluindo acurácia, precisão, recall e medida F1, os autores também obtiveram melhor resultado.

## 6. Conclusão

Conclui-se que a técnica SVM foi a mais adequada, pois resultou em uma acurácia maior que dos outros modelos. Além disso, foi capaz de encontrar um hiperplano que separa 100% os sinais correspondentes a cada um dos distúrbios. Em relação a todos os medidores utilizados na fase de teste, tem-se que os modelos DT, RF e NB também são adequados a classificação, porém como o modelo DT é de mais fácil implementação e maior velocidade de processamento, ele se sobressai ao modelo RF, assim o modelo DT foi o segundo mais adequado e o RF o terceiro. O modelo NB apesar de ter mostrado resultado semelhante ao RF e DT no presente trabalho, outros estudos evidenciam resultados piores, considerando a acurácia. Por este motivo o modelo NB ficaria em quarto lugar como modelo a ser recomendado para este tipo de problema. Em último lugar, o modelo K-NN se mostrou o menos eficaz, conforme evidências na literatura indicam.

O trabalho possui contribuição relevante para a comunidade científica, pois na literatura, ainda há poucos artigos que avaliam a Discinesia de forma comparativa com o TP e o TE, ao passo que contribui para a avaliação clínica mais quantitativa desses distúrbios.

Propõe-se futuramente acrescentar outros modelos mais avançados, de redes neurais e de aprendizado profundo (do inglês, *deep learning*), que geralmente são usados para problemas com um grande número de amostras, com isso também propõe-se acrescentar mais amostras a comparação, inclusive de pacientes de outras localidades.

Além disto, propõe-se adicionar este algoritmo a um sistema eletrônico de medida compacto para que seja possível uma análise de 24h dos pacientes, e, assim, fornecer informação do momento exato que ocorreram os sintomas, além de classificar o tipo de movimento experimentado pelo paciente. Este tipo de análise, também facilitaria o controle de dosagem da medicação, regulando os episódios de Discinesia em pacientes de DP.

## Referências

- A.BOUROUHO, A.JILBAB, C.NACIR & A.HAMMOUCH, 2016. *Comparison of Classification Methods to Detect parkinson disease*. Tangier, Morocco, s.n.
- Ali, J., Khan, R., Ahmad, N. & Maqsood, I., 2012. Random Forests and Decision Trees. *IJCSI International Journal of Computer Science Issues*, 9(Issue 5 - Nº 3), pp. 1694-0814.
- Anguita, D. et al., 2012. *The 'K' in K-fold Cross Validation*. Bruges (Belgium), s.n.
- Arlot, S., 2010. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys*, Volume 4, pp. 40-79.
- Bacher, M., Scholz, E. & Diener, H., 1989. 24 Hour continuous tremor quantification based on EMG recording. *Elsevier Scientific Publishers Ireland*, 3 Junho.
- Batista, G. E. d. A. P. A., 2013. *Pré-processamento de Dados em Aprendizado de Máquina Supervisionado*. s.l.:s.n.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A., 2017. *Neurociencias: Desvendando o Sistema Nervoso*. s.l.:Artmed.
- Bhidayasiri, R. & Tarsy, D., s.d. *Movement Disorders: A Video Atlas*. s.l.:s.n.
- Boroojerdi, B. et al., 2008. Clinical feasibility of a wearable, conformable sensor patch to monitor. *Elsevier Ltda*, pp. 1353-8020.
- Braak, H. et al., 203. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, Issue 24, pp. 197-211.
- Burkhard, P. R., Langston, J. W. & Tetrud, J. W., 2002. Voluntarily simulated tremor in normal subjects. *Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*, Volume 32, pp. 119-26.
- Burkhard, P. R., Shale, H., Langston, J. W. & Tetrud, a. J. W., 1999. Quantification of Dyskinesia in Parkinson's Disease: Validation of a Novel Instrumental Method. *Movement Disorders*, 14(5), pp. 754-763.
- Caixeta, L. & Vieira, R. T., 2008. Demência na doença de Parkinson. *Rev Bras Psiquiatr*, 30(4), pp. 375-83.
- Chartier, S. & Duyckaerts, C., 2018. Is Lewy pathology in the human nervous system chiefly an indicator of neuronal protection or of toxicity?. *Cell and Tissue Research*, Volume 373, pp. 149-160.
- Chaudhuri, K. R. & Schapira, A. H., 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *TheLancet*.
- Dai, H., Zhang, P. & Lueth, T. C., 2015. Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit. *Sensors*, pp. 25055-25071.
- Darnall, N. D. et al., 2012. Application of machine learning and numerical analysis to classify tremor in patients affected with essential tremor or Parkinson's disease. *Gerontechnology*, 10(4), pp. 208-219.
- Dietterich, T., 1995. *Overfitting and Undercomputing in Machine Learning*. Corvallis, Oregon: s.n.
- Ferreira, F. D., Ferreira, F. M. D., Heleno, R. B. & Júnior, S. E. M., 2010. DOENÇA DE PARKINSON: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS. *Revista Saúde e Pesquisa*, 3(2), pp. 221-228.
- Flávia Porto, J. G. et al., s.d. *CONSTRUÇÃO E CALIBRAÇÃO DE UM ACELERÔMETRO TRIAXIAL DE BAIXO CUSTO PARA ANÁLISE BIOMECÂNICA DO MOVIMENTO HUMANO*, s.l.: s.n.
- Fogel, B. L. & Hanson, S. M., 2015. *Movement Disorders*. s.l.:s.n.

- Galhardo, M. M. d. A. M. C., Amaral, A. K. d. F. J. d. & Vieira, A. C. d. C., 2009. CARACTERIZAÇÃO DOS DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON. *CEFAC*, 11(Supl2), pp. 251-257.
- Gerpen, J. A. V. et al., 2006. Levodopa-Associated Dyskinesia Risk Among Parkinson Disease Patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *ARCH NEUROL*, Volume 63.
- Ghiglione, P., Mutani, R. & Chiò, A., 2005. Cogwheel Rigidity. *ARCH NEUROL*, Volume 62, pp. 828-830.
- Goetz, C. G. et al., 2008. *The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, s.l.: s.n.
- Gouk, H., Pfahringer, B. & Cree, M., 2016. Learning Distance Metrics for Multi-Label Classification. *JMLR: Workshop and Conference Proceedings*, Volume 63, pp. 318-333.
- Goulart, F. & Pereira, L. X., 2004. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Fisioterapia e Pesquisa*, II(1), pp. 49-56.
- Guo, G. et al., 2003. *KNN Model-Based Approach in Classification*. Catania, Sicily, Italy, s.n.
- Jankovic, J., Schwartz, K. S. & Ondo, W., 1999. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(646-650).
- JEFFERS, J. N. R., 1967. Two Case Studies in the Application of Principal Component Analysis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 16(3), pp. 225-263.
- Jeon, H. et al., 2017. Automatic Classification of Tremor Severity in Parkinson's Disease Using a Wearable Device. *Sensors*, p. 2067.
- Jiang, L., Cai, Z. & Wang, D., 2010. Improving Naive Bayes for Classification. *International Journal of Computers and Applications*, 32(3), pp. 328-332.
- Jolliffe, I. T. & Cadima, o., 2016. Principal component analysis: a review and recent developments. *Phil. Trans. R. Soc. A*.
- Junior, G. M. d. O. & Prudêncio, R. B. C., 2010. *Máquina de Vetores Suporte: estudo e análise de parâmetros para otimização de resultado*. s.l.:s.n.
- Junior, M. & Antunes, J., 1984. *Síndrome de Shy-Drager: protocolo de estudo funcional do sistema nervoso autônomo em 3 casos clínicos*, s.l.: s.n.
- Keijsers, N. L., Horstink, M. W. & Gielen, S. C., 2003. Movement parameters that distinguish between voluntary movements and levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Human Movement Science*, Volume 22, pp. 67-89.
- Khemphila, A. & Boonjing, V., 2012. Parkinsons Disease Classification using Neural Network and Feature selection. *Zenodo*, 25 Abril.
- Kostikis, N., Hristu-Varsakelis, D., Arnaoutoglou, M. & Kotsavasiloglou, a. C., 2015. A Smartphone-based Tool for Assessing Parkinsonian Hand Tremor. *IEEE*, pp. 2168-2194.
- Lima, J. J. et al., 2013. DISPOSITIVO PARA ANÁLISE DINÂMICA DA MARCHA HUMANA UTILIZANDO SENSORES INERCIAIS MEMS. *Revista de Engenharia e Tecnologia*, 5(3), pp. 2176-7270.
- Lin, C.-W. H. a. C.-J., 2002. A Comparison of Methods for Multi-class Support. *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS*, 13(2).
- Lorena, A. C. & Carvalho, A. C. P. L. F. d., 2007. Uma Introdução às Support Vector Machines. *RITA*, XIV(2).
- Louis, E. D., 2005. Essential tremor. *Lancet Neurol*, 4(2), pp. 100-10.

- Mattos, J. P. d., 1998. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS TREMORES. *Arq Neuropsiquiatr*, 56(2), pp. 320-323.
- Milgram, J., Cheriet, M. & Sabourin, R., Oct 2006. "One Against One" or "One Against All": Which One is Better for Handwriting Recognition with SVMs?. La Baule (France), s.n.
- Mostafa, S. A. et al., 2019. Examining multiple feature evaluation and classification methods for improving the diagnosis of Parkinson's disease. *Cognitive Systems Research*, Volume 54, pp. 90-99.
- N. Kostikis, D. H.-V. S. M. I. M. A. a. C., s.d. A Smartphone-based Tool for Assessing Parkinsonian Hand Tremor.
- Nanda, S. K., Lin, W.-Y., Lee, M.-Y. & Chen, R.-S., 2015. *A Quantitative Classification of Essential and Parkinson's Tremor Using Wavelet Transform and Artificial Neural Network on sEMG and Accelerometer Signals*. Taipei, Taiwan, s.n.
- Oung, Q. W. et al., 2015. Technologies for Assessment of Motor Disorders in Parkinson's Disease: A Review. *MDPI*, Volume 15, pp. 21710-21745.
- Pal., M., 2007. Random forest classifier for remote sensing classification. *Taylor & Francis Online*, 22 Fevereiro, pp. 217-222.
- Patel, S. et al., 2009. Monitoring Motor Fluctuations in Patients With Parkinson's Disease Using Wearable Sensors. *IEEE TRANSACTIONS ON INFORMATION TECHNOLOGY IN BIOMEDICINE*, 13(6), pp. 864-73.
- Paul, A. et al., 2018. Improved Random Forest for Classification. *IEEE*, 10 Maio, pp. 4012-4024.
- Pekalska, E., Harol, A., Lai, C. & Duin, R. P., 2013. *Advances in Soft Computing*. s.l.:AINSC.
- Rodriguez-Oroz, M. C. et al., 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8(12), pp. 1128-39.
- Rojas, R., 1996. *Neural Networks*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Salarian, A. et al., 2007. Quantification of Tremor and Bradykinesia in Parkinson's Disease Using a Novel Ambulatory Monitoring System. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, Fevereiro.54(2).
- SCHAFFER, C., 1993. Technical Note: Selecting a Classification Method by Cross-Validation. *Machine Learning*, Volume 13, pp. 135-143.
- Shamrat, F. J. M. et al., 2019. A Comparative Analysis Of Parkinson Disease Prediction Using Machine Learning Approaches. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC & TECHNOLOGY RESEARCH*, 8(11).
- Souza, C. F. M. et al., 2011. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura.
- Sriram, T. V. et al., 2013. Intelligent Parkinson Disease Prediction Using Machine Learning Algorithms. *International Journal of Engineering and Innovative Technology (IJEIT)*, 3(3).
- Teive, H. A., 2005. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, Volume 13, pp. 201-214.
- Tran, D. et al., 2017. A LSTM based Framework for Handling Multiclass Imbalance in DGA Botnet Detection. *Neurocomputing*, 6 11.
- Tsipouras, M. G., Tzallas, A. T. & Fotiadis, D. I., 2011. *On Automated Assessment of Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease*. Boston, Massachusetts USA, s.n.
- Verónica, C. & João, M., 2019. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização.

Vivar, G. et al., 2019. Contrast and Homogeneity Feature Analysis for Classifying Tremor Levels in Parkinson's Disease Patients. *MDPI*, 4 Maio.

Vonsattel, J. P. G. & DiFiglia, M., 1998. Huntington Disease. *Journal of Neuropathology Experimental Neurology*, 57(5), pp. 369-384.

Yu, H. & Kim, S., 2012. SVM Tutorial: Classification, Regression, and Ranking. *ResearchGate*, Janeiro.