

CLASSIFICAÇÃO ENTRE DISCINESIA, TREMOR PARKINSONIANO 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 ENTRE DISCINESIA, TREMOR PARKINSONIANO 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.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá

Ana Lucia Zuma de Rosso

Aprovada por: Prof. Dr. Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá

Prof^a. Dra. Ana Lucia Zuma de Rosso

Prof. Dr. Luciano Luporini Menegaldo

Prof^a. Dra. Rita de Cassia Leite Fernandes

Prof. Dr. Teodiano Freire Bastos-Filho

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MAIO DE 2021

Ferreira, Gabriel Alonso da Silva

Classificação entre Discinesia, Tremor Parkinsoniano e Tremor Essencial Utilizando Aprendizado de Máquina / Gabriel Alonso da Silva Ferreira. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2021.

IX, 44 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de Sá

Ana Lucia Zuma de Rosso

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2021.

Referências Bibliográficas: p. 45-47.

1. Aprendizado de Máquina. 2. Classificação. 3. Discinesia. 4. Tremor Essencial. 5. Tremor Parkinsoniano. I. Sá, Antonio Mauricio Ferreira Leite Miranda de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

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 de 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 de neurônios, principalmente dos dopaminérgicos da substância negra mesencefálica. Esta doença leva a diversos sintomas motores e não-motores, estando dentre os primeiros o tremor parkinsoniano e a discinesia, caracterizada por movimentos aleatórios dos membros, normalmente ocasionados 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 DP. 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 algumas características dos sinais coletados baseadas na literatura e 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-Nearest Neighbours*, *Decision Trees*, *Random Forest*, *Naïve Bayes*, *Support Vector Machines*). O RF e DT apresentaram maior acurácia (= 1), seguido pelo SVM (acurácia = 0.9333), ao passo que o K-NN e NB obtiveram as menores (= 0.8788). Aliando-se à acurácia a demais métricas (precisão, *recall* e *F1-score*), os modelos DT e RF se tornam os mais adequados para esta classificação.

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

CLASSIFICATION BETWEEN DYSKINESIA, PARKINSONIAN TREMOR, 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 neurons, mainly of the dopaminergic ones. It leads to several motor and non-motor symptoms, some of the first are the typical rest tremor and dyskinesia, which is characterized by random limb movements that are 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 physiologically 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 the literature, and extracted from the collected signals, then a Principal Component Analysis (PCA) was carried out to reduce the dataset. It was observed that 95% of the variance was explained by first three components, which were then used as inputs for five machine learning models (K-Nearest Neighbours, Decision Trees, Random Forest, Naïve Bayes, Support Vector Machines) for classification purposes. DT and RF showed the highest accuracy ($=1$), followed by SVM ($=0.9333$) using the Gaussian kernel function, whereas K-NN and NB showed the lowest ones ($=0.8788$). In addition to the accuracy, considering also auxiliary measures (precision, recall, and F1-score), DT and RF were considered the most appropriate models for this classification task.

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Fundamentação Teórica	3
2.1. Fisiopatologia	3
2.2. Sintomas Motores	7
2.3. Tremor Essencial (TE)	8
2.4. Avaliação Clínica dos Sintomas	9
2.5. Progressão da Doença de Parkinson	10
2.6. Tecnologias	10
2.7. Algoritmos de processamento e classificação	11
3. Revisão da Literatura	22
4. Materiais e Métodos	29
5. Resultados e Discussão.....	40
6. Conclusão	43
7. Referências	45

Lista de abreviaturas e siglas

AMS – Área Motora Suplementar
ANN – Artificial Neural Networks
AVDs – Atividades da Vida Diária
AUC – *Area Under the Curve*
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
GPi – Globo Pálido Interno
GPe – Globo Pálido Externo
HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IMU – Unidades de Medidas Inerciais
K-NN – *K-Nearest Neighbours*
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*
ROC - *Receiver Operating Characteristic Curve*
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 frequente (CABREIRA *et al.*, 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 (WOOTEN *et al.*, 2004). 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 doença possa se desenvolver devido a fatores ambientais ou genéticos (CABREIRA *et al.*, 2019).

Existem diversos sintomas associados à DP, dentre os quais os sintomas motores são os mais citados na literatura, sendo estes: tremor parkinsoniano, bradicinesia, rigidez muscular, distúrbios de marcha e instabilidade postural (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 etapas, 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, efetuada 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.

2. Fundamentação Teórica

2.1. Fisiopatologia

A DP é caracterizada pela degeneração majoritariamente dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, porém ocorrem também déficits colinérgicos (perda cognitiva relacionada a envelhecimento e demência) (CAIXETA *et al.*, 2008), serotoninérgicos e noradrenérgicos, ambos evidenciando sintomas de caráter não-motor, como distúrbios de sono, perdas cognitivas e depressão (TEIVE, 2005, SOUZA *et al.* 2011). Os neurônios dopaminérgicos contêm melanina e fazem com que a substância negra fique com o aspecto mais escuro nos pacientes sem DP e mais claro nos com DP, conforme mostrado na Figura 1.

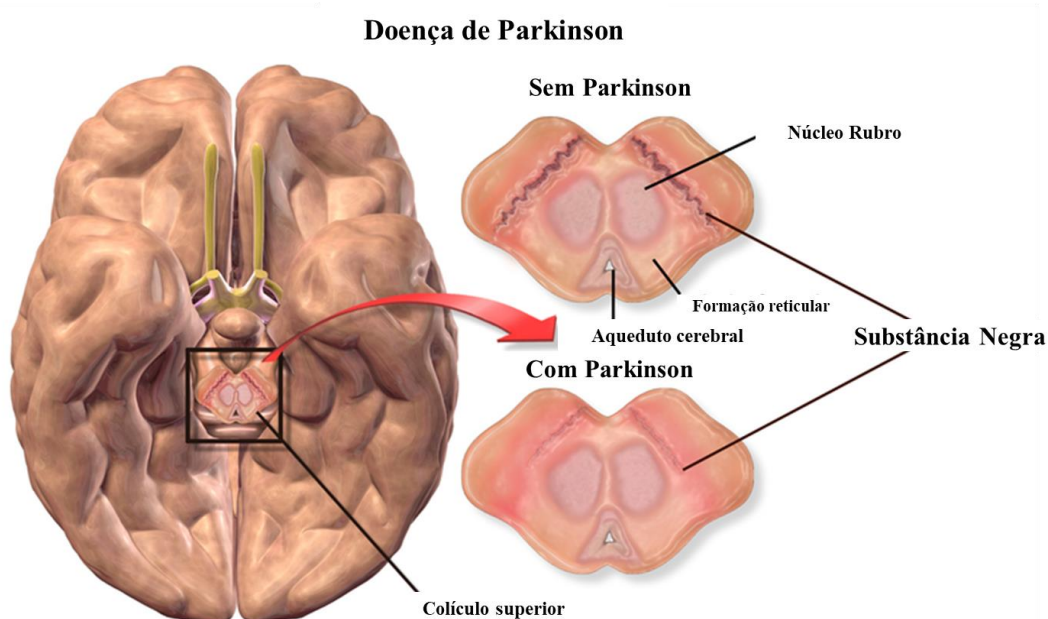


Figura 1 – Comparação da substância negra de um indivíduo normal e um indivíduo com DP. Nota-se o “branqueamento” da região devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos contendo melanina (Traduzido de Blausen.com staff (2014). “Medical gallery of Blausen Medical 2014”;

WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. [[CC BY 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0)], CC BY 3.0], via Wikimedia Commons)

Esta degeneração de neurônios na substância negra acarreta a redução de neurotransmissores projetados no estriado (formado pelo núcleo caudado e putâmen),

causando um descontrole no processamento de informação nos núcleos da base. Tal desequilíbrio 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 parkinsoniano, 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.

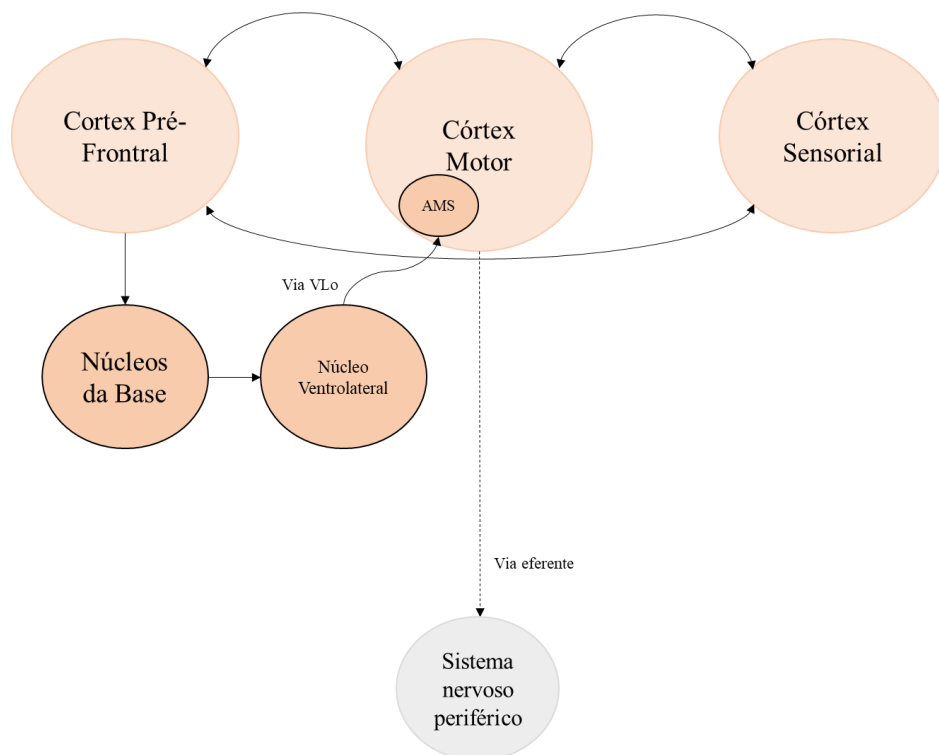


Figura 2 – Alça motora constituída pelos núcleos da base responsáveis pelo processamento de movimentos voluntários.

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

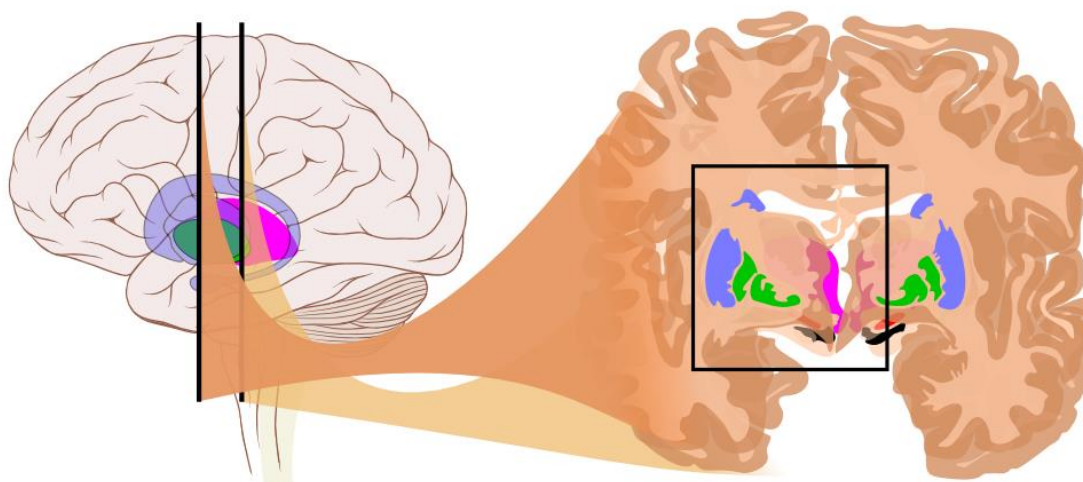


Figura 3 – Anatomia dos núcleos da base. Em azul, estriado formado por núcleo caudado e putâmen, em verde Globo Pálido, com segmento externo (GPe) e segmento interno (GPi), em vermelho, o núcleo subtalâmico e em preto a substância negra. Também está representado em rosa o tálamo (Retirado de Mikael Häggström, 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, estimulando a 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. Tal via 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 no 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. O fechamento do “funil” que impulsiona a atividade para a AMS se dá pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos. 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 *et al.*, 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 perda de neurotransmissores dopaminérgicos, ocorre a progressão destes para as áreas mesocorticais, mesolímbicas, nigroestriatais e tuberoinfundibulares, que são áreas relacionadas aos sintomas não-motores, tais como, o sono, a cognição e a dor (CHAUDHURI *et al.*, 2009).

O fármaco mais usado para aumentar os níveis de dopamina liberada no estriado é a Levodopa (l-dopa), fazendo com que as células da substância negra permaneçam vivas, amenizando os sintomas da DP (BEAR *et al.*, 2017). Também são usados agonistas da dopamina para a mesma função. Entretanto, nenhuma dessas 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

2.2.1. Tremor parkinsoniano

O tremor parkinsoniano (TP) pode ocorrer apenas de um lado do corpo e em 50% dos casos, no 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 (latência), o tremor pode ressurgir (SOUZA *et al.*, 2011) em um tempo médio de 6,25 s (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) (CABREIRA *et al.*, 2019). O TP é um movimento involuntário rítmico na faixa de frequência de 4-6 Hz (CABREIRA *et al.*, 2019), podendo surgir em outras regiões do corpo, como língua, mento e pés, os quais, podem 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) (CABREIRA *et al.*, 2019, FERREIRA, *et al.*, 2010).

2.2.2. Bradicinesia

A bradicinesia é caracterizada pela lentidão e diminuição da amplitude de movimentos repetitivos (p. ex., dedo indicador em oposição ao polegar, como uma pinça), em geral automático, sendo 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, têm-se a hipomimia (face sem expressão e piscada de olho mais lenta), hipofonia (volume mais baixo da voz) e micrografia (redução do tamanho da caligrafia) (RODRIGUEZ-OROZ *et al.*, 2009). Em seu caso extremo, pode ocorrer bloqueio total do movimento (*freezing*) (CABREIRA *et al.*, 2019).

2.2.3 Rigidez

A rigidez se deve ao aumento do tônus muscular, porém, diferentemente da espasticidade causada por lesão piramidal, a rigidez não é alterada pela velocidade do movimento (CABREIRA *et al.*, 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 (CABREIRA *et al.*, 2019).

2.2.4 Distúrbios de marcha

Distúrbios de marcha são caracterizados 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*) (CABREIRA *et al.*, 2019). Em alguns casos se manifesta a sucessão rápida dos passos (festinação) dando impressão de que o paciente corre constantemente buscando seu centro de gravidade (SOUZA *et al.*, 2011, CABREIRA *et al.*, 2019), devido à postura fletida que favorece a anteriorização do mesmo (CABREIRA *et al.*, 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).

2.2.5 Discinesia

A 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 (TE)

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 frequentemente 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 (TP e TE).

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 à 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 compreende 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 Levodopa) e *OFF* (estado em que ocorre a redução dos efeitos da Levodopa, retornando os sintomas da DP ou estado em que o paciente tem uma má resposta mesmo tomando a Levodopa), 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 inserir no formulário a informação se o paciente em questão está sob medicação para o tratamento dos sintomas de DP e, se estiver sob tratamento com Levodopa, deve-se saber o tempo desde a última dose. Se o paciente estiver sob uso de qualquer um dos medicamentos usados para reduzir os sintomas motores da doença, deve-se saber em que estado clínico ele se apresenta (*ON* ou *OFF*). Então cada tarefa deve ser avaliada de acordo com as instruções dadas 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, deve-se 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, por meio de seis itens, 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 (o tempo total é utilizado como denominador) (GOETZ *et al.*, 2008). Estes itens são:

- 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 os cinco estágios de progressão da doença de Parkinson, 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 *et al.*, 2012).

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) O 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 a 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 eletroencefalografia (EEG), eletromiografia (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 (KEIJISERS *et al.*, 2003). Mas também foi visto que os acelerômetros são mais bem 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 independer 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 da 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 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 costumam-se usar características baseadas em intervalo de tempo (p. ex., desvio padrão ao longo do 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.*, 2005). 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 $\tilde{\mathbf{X}} = \emptyset$ e 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.*, 2005).

A seleção individual consiste na avaliação da importância de cada característica isolada, segundo um critério R , de forma que as características são ordenadas da mais importante para a menos importante, formando as mais importantes o subconjunto $\tilde{\mathbf{X}}$ (PEKALSKA *et al.*, 2005).

A seleção *forward* consiste em adicionar ao subconjunto $\tilde{\mathbf{X}}$ 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 ao se adicionar outra característica (JOLLIFFE *et al.*, 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 $\tilde{\mathbf{X}}$ ou apenas uma delas é adicionada, enquanto a outra é excluída (PEKALSKA *et al.*, 2005).

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 *et al.*, 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 (SHAFFER, 1993).

Duas 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 o 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 os restante $(n - 1)$ são usados 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).

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

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 concebida 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 das amostras de outra (MILGRAM *et al.*, 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.*, 2006).

O modelo SVM consiste em separar, de forma linear, em dois grupos, os dados de classes diferentes (LORENA *et al.*, 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, $\varphi(.)$ uma função que pertence a um domínio em que seja possível calcular o produto interno e $\langle \bullet \rangle$ representa o produto interno.

As funções de base radial (gaussiana), polinomial e sigmoide são algumas funções de *kernel* utilizadas (JUNIOR, 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 *et al.*, 2012).

Supondo uma classificação binária, o conjunto de treinamento TN é representado pela eq. 3 (YU *et al.*, 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 eq. 4 representa a função da classificação SVM (YU *et al.*, 2012):

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

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 seguinte condição (YU *et al.*, 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 *et al.*, 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 por (YU *et al.*, 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 *et al.*, 2012).

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

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

Os vetores mais próximos do hiperplano são chamados de vetores de suporte (YU *et al.*, 2012).

O K-NN é um modelo que tem como princípio definir uma vizinhança para 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 dessas métricas 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. Por fim, 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 as 3 classes associadas, Discinesia, Tremor P. (TP) e Tremor E. (TE), dado um número de vizinhos $k = 7$.

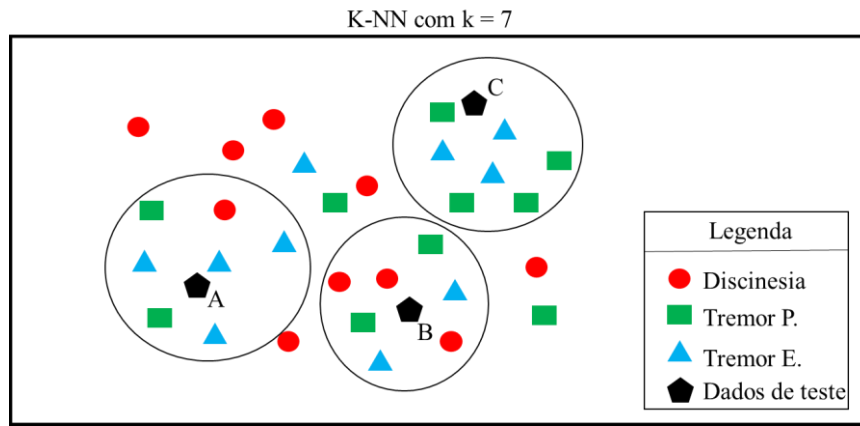


Figura 5 – K-NN com número de vizinhos $k = 7$. Conjunto de treinamento com as classes representadas pelos símbolos círculo (discinesia), retângulo (TP) e triângulo (TE). Conjunto de teste representado por A, B e C. É possível perceber pelos vizinhos mais próximos de cada observação de teste, incluídas 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 Naïve Bayes (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 e 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 uma 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) (ALI *et al.* 2012). 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 (ALI *et al.* 2012). A árvore se apresenta conforme a Fig. 6.

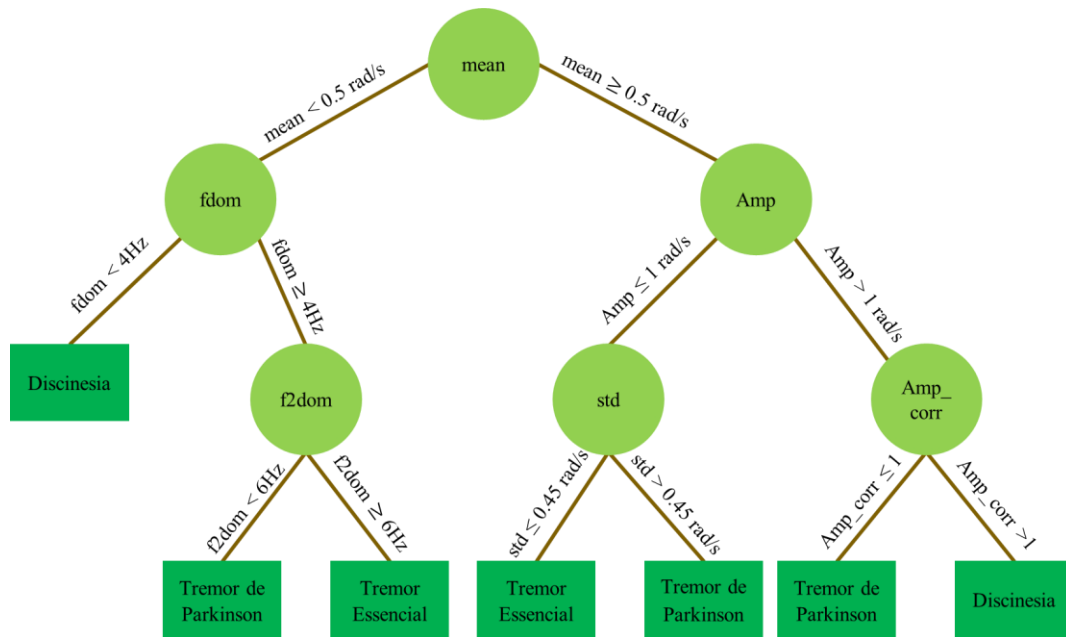


Figura 6 – Exemplo de árvore de classificação, onde a raiz irá começar as decisões a partir das características. Cada nó (em formato circular) representa uma característica e as decisões são tomadas percorrendo os ramos, até chegar as folhas (em formato retangular) que representam as classes escolhidas.

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 em um número N de árvores, definido pelo usuário, e este 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 afirmam 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*) e Aprendizado Profundo (do inglês, *Deep Learning*) mais usadas para quando se tem um alto volume de amostras.

Existem diversas formas de comparar a eficácia dos modelos de classificação. Normalmente é utilizada a matriz de confusão, em que são comparadas, 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 7.

		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 7 – Exemplo de matriz de confusão (com valores fictícios) 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 métrica de comparação, chamada acurácia, que representa o número de casos preditos corretamente, sobre o total de predições, conforme eq. 14. O resultado varia de 0 a 1, tal que 0 representa nenhuma amostra classificada corretamente e 1 todas as amostras classificadas corretamente.

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

Usando os dados da matriz de confusão da Figura 7, resultaria em uma $acurácia = \frac{12}{18} \cong 0,6667$.

Além da acurácia, uma métrica utilizada para verificar qualidade de modelos de classificação é o erro de classificação, definido por:

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

onde y é a classe verdadeira e \hat{y} a classe predita.

A precisão, a revocação (do inglês, *recall*) e a medida F1 (*F1-score*) são outras métricas usadas para dar maior compreensão à acurácia em casos de dados 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 *F1-score* corresponde à média harmônica da precisão e do *recall* (TRAN *et al.*, 2017). As expressões que representam essas métricas, estão exemplificadas, respectivamente nas eq. 16, 17 e 18 (TRAN *et al.*, 2017).

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

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

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

Ao considerar 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.

Usando os dados da matriz de confusão da Figura 7, resultaria em uma $precisão = \frac{12}{14} \cong 0,8571$ e um $recall = \frac{12}{16} = 0,7500$, assim resultando em uma $medida F1 \cong 0,8000$.

Algumas outras métricas utilizadas para problemas binários, são a curva ROC (Curva Característica de Operação do Receptor, do inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve*), de onde é possível retirar a sensibilidade, especificidade e a AUC

(área sob a curva, do inglês, *Area Under the Curve*) (FLACH, 2016). Como o presente trabalho visa à classificação de mais de dois distúrbios, seria necessária a adaptação destas métricas para o problema estudado, por isso justifica-se o uso das outras métricas supracitadas em conjunto com a acurácia.

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 *et al.*, 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 *et al.*, 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 *et al.*, 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 *et al.*, 2004).

Em 1968 foi criada a escala 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 *et al.*, 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 *et al.*, 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 *et al.*, 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, e uma pontuação de 0 a 100, na qual 0 representa a percepção de estado de saúde melhor. As 8 categorias são: apoio social, AVDs, bem-estar emocional, cognição, comunicação, desconforto corporal, estigma e mobilidade (GOULART *et al.*, 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 *et al.*, 2004).

Em 2000 foi desenvolvida a *Parkinson Activity Scale* (PAS) com o 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 e transferências na cadeira (GOULART *et al.*, 2004).

A grande limitação destes tipos de avaliação é que, como são 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 focava 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 TP 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 “*weareable 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 acesso gratuito 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 *smartwatches* ou *smartphones*. Um dos artigos utilizava apenas a tela *touchscreen* de *smartphones* para avaliação de bradicinesia. Estas informações estão resumidas no Quadro 1.

Quadro 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	SaraMem ara	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). Os modelos de classificação 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. Outra métrica utilizada para verificar se os modelos eram adequados ao problema, foi a probabilidade de o modelo prever 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 amostra classificada de maneira errada comparada 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.

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.

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, havendo sido 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 inercial da marca *Yost Engineering Inc.* modelo TSS-WL-S v1.0, o qual 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 (x, y, z) (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 min 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 o TP como sintoma dominante, 7 possuem discinesia como sintoma dominante, e 10 são pacientes com TE. A pesquisa foi aprovada 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 = 13,7 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 haver tido 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, iniciando a coleta imediatamente após o posicionamento:

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

Em ambas as posições o paciente se mantinha sentado, conforme a Figura 8. Foram feitas coletas apenas nas mãos que apresentavam sintoma, podendo haver sido só em uma (esquerda ou direita) ou nas duas.



Figura 8 – 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, conforme a classificação clínica feita previamente utilizando a escala UPDRS. Após a coleta, todo o processamento e análise dos dados foi feita utilizando o MATLAB.

Inicialmente, foi feita uma análise por inspeção dos sinais captados ao longo de todo o tempo, para verificar qual tipo de sinal, de girômetro ou acelerômetro, era o mais representativo de acordo com a amplitude e a densidade espectral dos sinais. Foi visto que os sinais de girômetro, além de possuírem maior amplitude ao longo do tempo, conforme mostram as Figuras 9, 10, 11, também possuíam maior intensidade nas faixas de frequência determinadas para cada sintoma, ao longo dos 3 eixos, conforme mostram as Figuras 12, 13, 14. Nas Figuras 10 e 13 uma ampliação no sinal foi necessária 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.

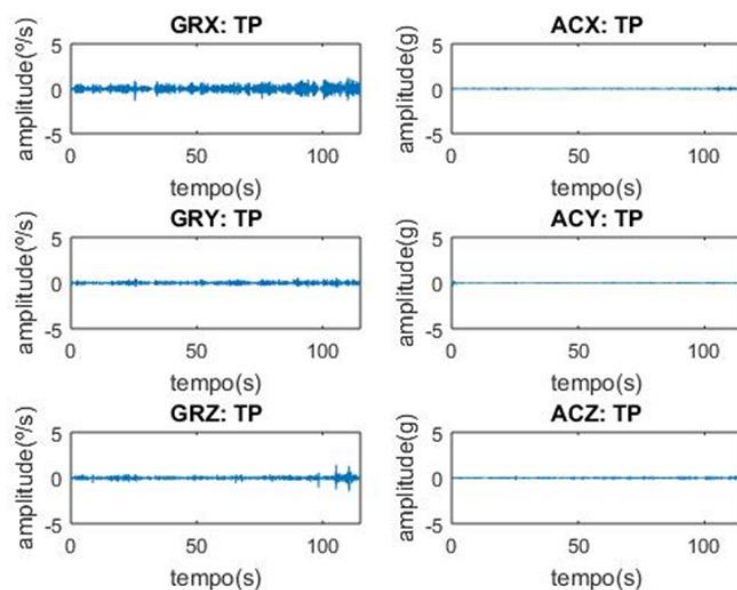


Figura 9 – Gráficos de amplitude (°/s) x tempo (s) dos sinais de girômetro (GR) e amplitude (g) x tempo (s) acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TP como sintoma dominante da DP. É possível observar que a amplitude nos sinais de girômetro é maior do que nos sinais de acelerômetro ao longo de todo o tempo de coleta.

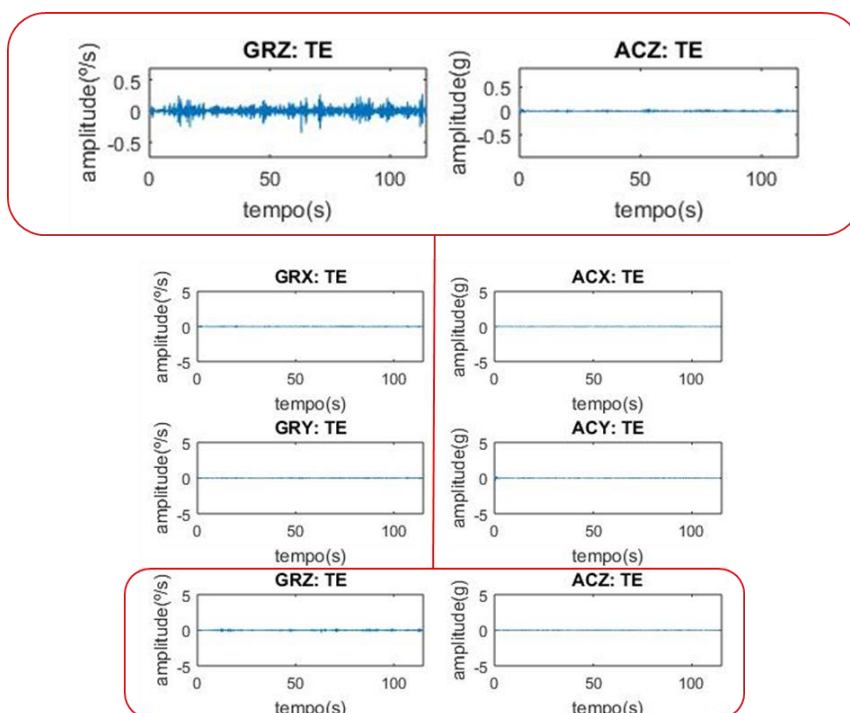


Figura 10 – Gráficos de amplitude (°/s) x tempo (s) dos sinais de girômetro (GR), e amplitude (g) x tempo (s) acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TE. Como o TE é um tremor fino, a intensidade dele é menor que dos outros distúrbios, assim, foi necessário fazer uma ampliação doo sinal para ficasse visível a comparação. É possível observar que a amplitude nos sinais de girômetro é maior do que nos sinais de acelerômetro ao longo de todo o tempo de coleta.

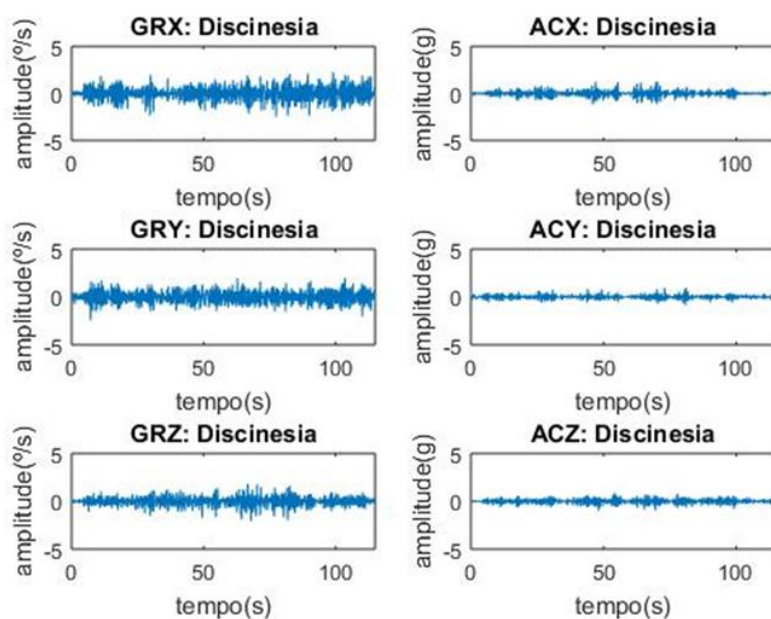


Figura 11 – Gráficos de amplitude (°/s) x tempo (s) dos sinais de girômetro (GR) e amplitude (g) x tempo (s) acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com Discinesia. É possível observar que a amplitude nos sinais de girômetro é maior do que nos sinais de acelerômetro ao longo de todo o tempo de coleta.

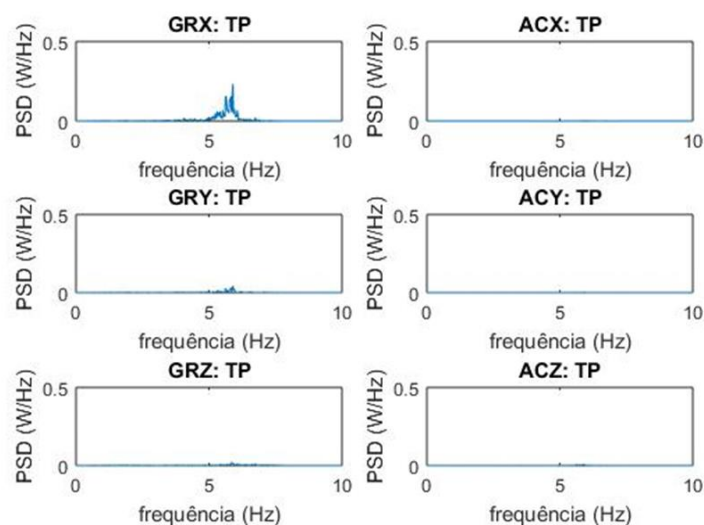


Figura 12 – Gráficos de densidade espectral de potência (W/Hz) x frequência (Hz) dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TP como sintoma dominante da DP. É possível observar que a densidade espectral nos sinais de girômetro são maiores do que nos sinais de acelerômetro, na faixa correspondente deste tipo de distúrbio (4-6 Hz)

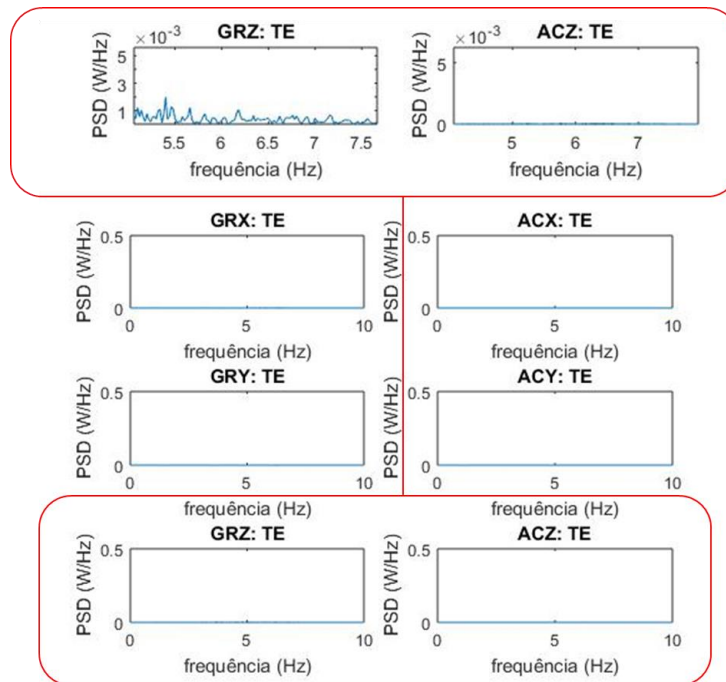


Figura 13 – Gráficos de densidade espectral de potência (W/Hz) x frequência (Hz) dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com TE. Como o TE é um tremor fino, a intensidade dele é menor que dos outros distúrbios, assim, foi necessário fazer uma ampliação do 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).

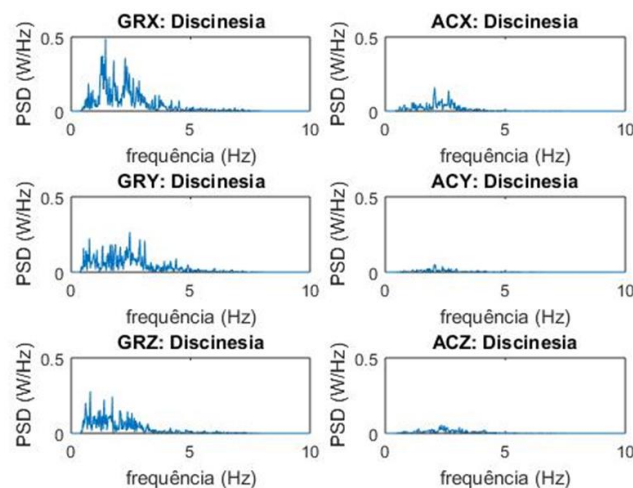


Figura 14 – Gráficos de densidade espectral de potência (W/Hz) x frequência dos sinais de girômetro (GR) e acelerômetro (AC), em cada eixo (X, Y, Z), de um paciente com discinesia (representado por DS na imagem) como sintoma dominante da DP. É possível observar que a densidade espectral nos sinais de 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 1.

Tabela 1 – 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 48	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.

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

Foi escolhida a Análise de Componentes Principais (PCA) para reduzir a dimensão da base de dados, e assim resultando em um conjunto com menos características, otimizando o programa. Foram utilizados os dados de treinamento, os quais 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, baseadas na contribuição de cada autovalor, assim reduzindo a base de dados a três componentes, conforme mostra a Tabela 2 e os gráficos de espalhamento da Figura 15, os últimos gerados a partir do *Classification Learner App*, ferramenta interna do MATLAB.

Tabela 2 – 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	4,480205	3,183032	0,485527	0
Sinal 2	0,759434	-1,21696	-0,54589	1
Sinal 3	0,458496	-1,36142	-0,46375	1
Sinal 4	-4,90829	-1,04802	1,77525	2
Sinal 5	-0,40931	-1,6159	-0,33583	2
Sinal 6	-1,31274	-1,59419	0,084213	2
Sinal 7	-0,06061	-1,53188	-0,36786	2
Sinal 8	1,897707	-0,40757	-0,62869	0
Sinal 9	4,172035	2,736882	0,324922	0
Sinal 10	2,523579	0,228982	-0,54491	0
Sinal 11	1,536002	-0,64235	-0,59353	1
Sinal 12	0,894841	-1,16085	-0,55829	1
Sinal 13	2,102993	-0,22651	-0,6033	0
Sinal 14	2,169361	-0,1659	-0,60993	0
Sinal 15	-5,74401	-0,82063	1,962156	2
Sinal 16	1,773997	-0,48531	-0,59721	0
Sinal 17	-18,5972	6,580485	-2,15067	2
Sinal 18	0,660999	-1,26814	-0,51266	1
Sinal 19	1,425676	-0,76739	-0,61421	1
Sinal 20	5,525544	4,310084	0,833555	0
Sinal 21	1,047757	-1,05757	-0,5724	1
Sinal 22	0,819314	-1,19659	-0,53815	1
Sinal 23	-0,24838	-1,54903	-0,33352	2
Sinal 24	5,112456	4,00009	0,781132	0
Sinal 25	1,371047	-0,82094	-0,61861	1

Sinal 26	6,600144	5,207816	1,000513	0
Sinal 27	-6,79315	-0,50384	2,030477	2
Sinal 28	2,334907	-0,01022	-0,58848	0
Sinal 29	-2,31038	-1,57006	0,760533	2
Sinal 30	-4,26567	-1,10475	1,420331	2
Sinal 31	0,358141	-1,36983	-0,44332	1
Sinal 32	0,208889	-1,45646	-0,43295	1
Sinal 33	-3,58375	-1,29505	1,195543	2

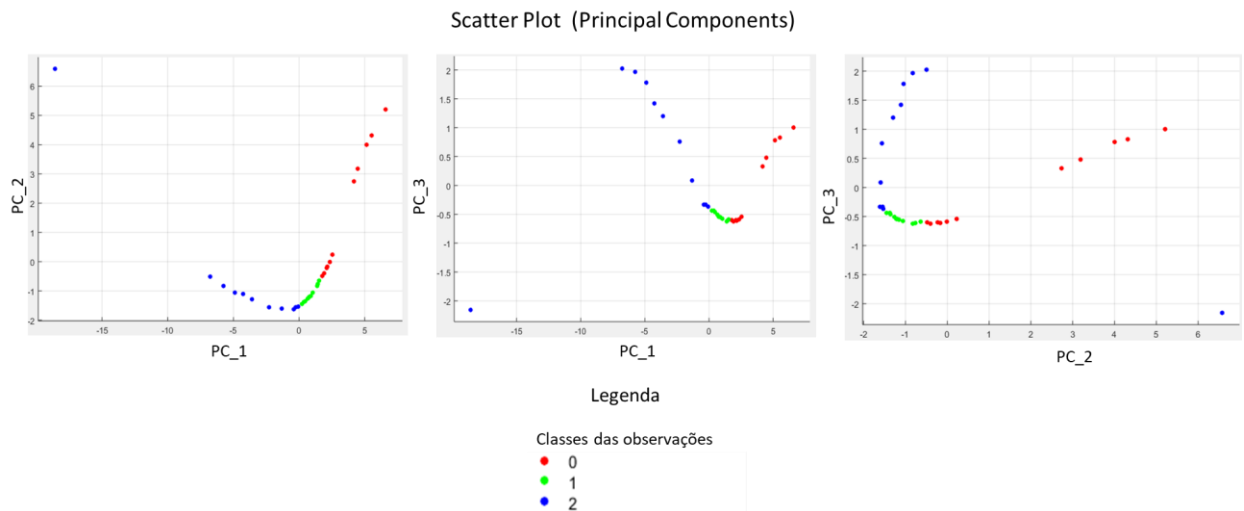


Figura 15 – Gráficos de espalhamento das amostras de treinamento em duas dimensões (respectivamente, Componente 2 x Componente 1, Componente 3 x Componente 1 e Componente 3 x Componente 2) e suas classes correspondentes: 0 (TP), 1 (TE) e 2 (discinesia).

Finalmente, a classificação foi feita, utilizando as componentes da Tabela 2 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 foram 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 2.

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 16, para $k = 5$ foi obtido o maior valor de acurácia ($acurácia = 0,9333$). Como 5 é um número ímpar, evita um possível empate no voto majoritário para a definição das classes. A métrica de distância utilizada foi a Mahalanobis.

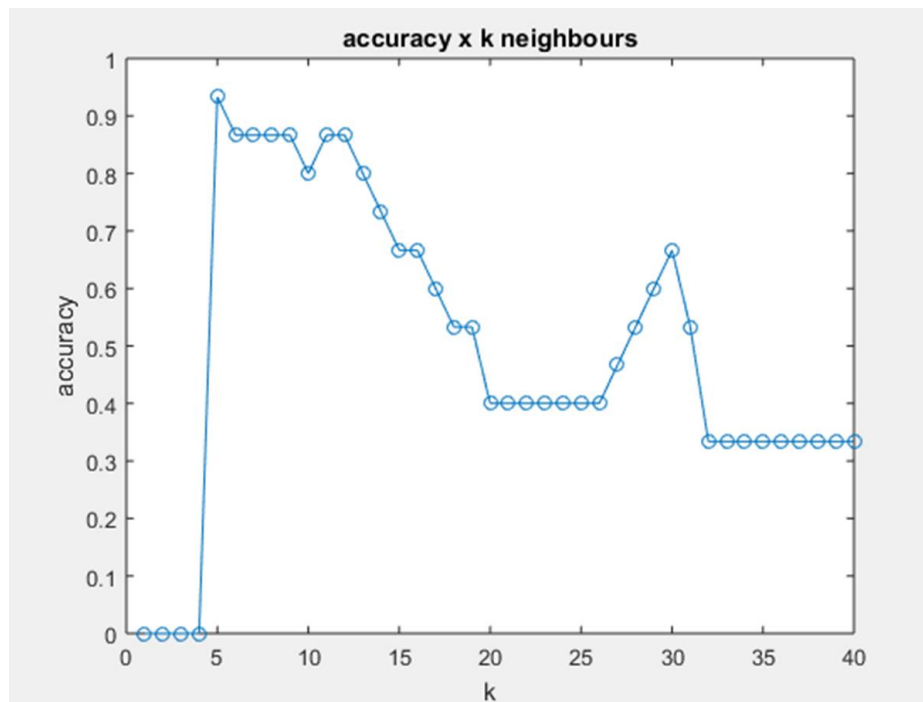


Figura 16 – Acurácia do modelo K-NN para diferentes valores de k. É possível observar que a acurácia tem seu maior valor para $k = 5$. Como 5 é um número ímpar, evita o empate entre as classes.

O modelo DT foi aplicado, utilizando como critério de parada, o número máximo de divisões da árvore ($MaxNumSplits = 7$). 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 apenas a utilização da primeira componente gerada pela PCA, conforme mostra a Figura 17.

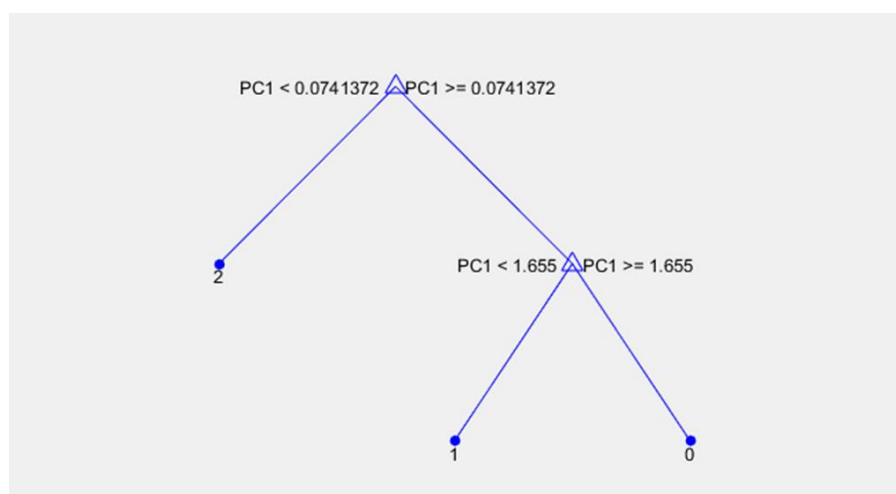


Figura 17 – Árvore gerada a partir do modelo de DT, em que é possível verificar que foi feita a classificação utilizando apenas uma componente da PCA.

O modelo NB foi aplicado usando a função de *kernel* gaussiana, como função de densidade de probabilidade.

O modelo RF foi aplicado utilizando 100 iterações, gerando 100 árvores diferentes que combinadas geraram uma árvore média. A métrica de impulsioneamento (do inglês, *Boosting*) utilizada foi o *Adaptative Boosting* (AdaBoost.M2, próprio para problemas multiclasse), que consiste em adicionar classificadores base, iterativamente, formando novos classificadores que corrigem as classificações erradas precedentes, até que não haja melhora na predição ao adicionar mais classificadores (FREUND *et al.*, 1997). A Figura 18 mostra duas árvores, das 100 geradas pelo modelo.

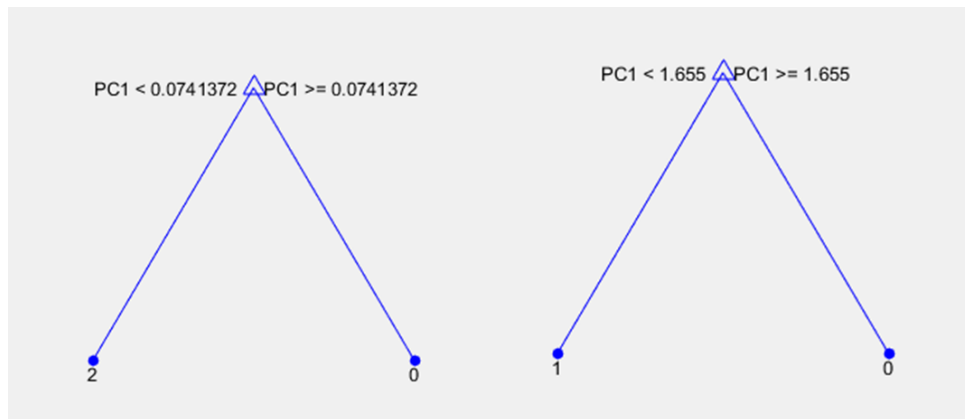


Figura 18 – Exemplo de duas árvores geradas a partir do modelo de RF, é feita uma média dessas duas com as outras 98 árvores geradas pelo modelo e então feita a classificação final.

Todos os modelos anteriormente utilizados foram implementados com funções pertencentes a *Statistics and Machine Learning Toolbox™*

Já 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, então foi utilizada a função de *kernel* de base radial (gaussiana) com a técnica auxiliar “Um Contra Todos” conforme a Figura 19.

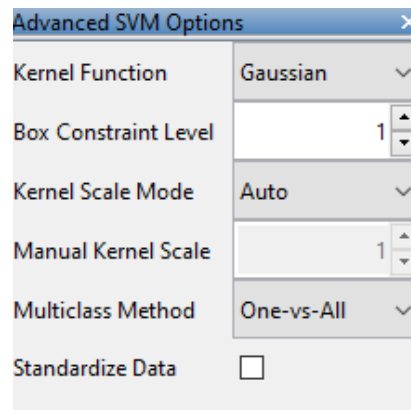


Figura 19 – Configuração do modelo SVM para classificação dos 3 distúrbios estudados, utilizando função de *kernel* gaussiana e a técnica “Um contra todos”.

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

5. Resultados e Discussão

Foi utilizada a acurácia como métrica 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 3.

Tabela 3 – Acurácia de cada modelo utilizando Validação Cruzada *leave-one-out* nos dados de treinamento

	K-NN	DT	NB	RF	SVM
acurácia	0,8788	1	0,8788	1	0,9394

Este resultado indica que os modelos RF e DT possuem melhor capacidade de generalização, ou seja, é mais provável que, fornecidas novas amostras, estes modelos a classifiquem corretamente. Em seguida foi o modelo SVM (*acurácia* = 0,9394) e por último os modelos NB e K-NN.

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. Foi calculado, para os dois modelos, o tempo de execução do treinamento 3 vezes, retirando a média para cada um deles (t_{ex}). Assim, foi obtido a uma média $t_{ex} = 0,0164 s$ para o DT e $t_{ex} = 1,9246 s$ para o RF, conseqüentemente uma diferença de 1,9082 s, podendo esta ser maior em aplicações com um número maior de amostras.

Além disto, o modelo DT é suscetível a sobreajuste (do inglês, *overfitting*) (ALI, *et al.*, 2012), condição que é superada pelo modelo RF. 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 (DIETERRICH, 1995).

O SVM, por sua vez, teve um desempenho menor que o DT e RF, porém bem próximo. 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. Já o NB por supor independência das características (JIANG *et al.*, 2010), não correspondendo sempre a realidade, obteve resultados piores e o K-NN por ser um modelo mais simples, apresentou eficácia semelhante ao NB

Usando os dados de teste foi calculada a matriz de confusão de cada modelo, conforme Figura 20.

K-NN			DT			NB			RF			SVM		
5	0	0	5	2	0	5	1	0	5	2	0	5	2	0
1	4	0	0	3	0	0	4	0	0	3	0	0	3	0
0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5

Figura 20 - 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* e *F1-score* a partir da matriz de confusão de cada modelo, usando os dados de teste, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Acurácia, precisão, *recall* e *F1-score* de cada modelo utilizando dados de teste

	K-NN	DT	NB	RF	SVM
acurácia	0,9333	0,8667	0,9333	0,8667	0,8667
precisão	1	0,8667	0,9333	0,8667	0,8667
<i>recall</i>	0,9333	1	1	1	1
<i>F1-score</i>	0,9655	0,9286	0,9655	0,9286	0,9286

Foi visto que, apesar do DT e RF obterem maior acurácia pelo método de Validação Cruzada, seguido pelo SVM, ao utilizar os dados de teste, estes modelos obtiveram menor acurácia e menor *F1-score* que o modelo NB e K-NN. Porém, isso pode ocorrer devido ao baixo volume de dados utilizados no treinamento do modelo, não garantindo 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 K-NN e NB só uma amostra foi classificada erroneamente, enquanto os modelos DT, RF e SVM classificaram erroneamente duas amostras, o que demonstra grande eficácia para a classificação destes exemplos para todos os modelos, mas devido a acurácia pela Validação Cruzada ser menor para o NB e K-NN, não seria recomendável utilizar estes modelos.

Para distinguir pacientes de discinesia de pacientes saudáveis, TSIPOURAS *et al.*

(2011) utilizaram um modelo de redes neurais para a classificação e para 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%).

Já MOSTAFA *et al.* (2019) obtiveram resultados melhores, porém, o modelo NB continuou sendo o de menor acurácia. Foram testados os modelos RF, DT, SVM e NB, com acurácia igual a 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% e a 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 *F1-score*, os autores também obtiveram melhor resultado.

6. Conclusão

Conclui-se que os modelos DT e RF foram os mais adequados para essa pesquisa, pois resultaram no maior valor de acurácia pelo método de Validação Cruzada, seguido pelo SVM, e por último o K-NN e NB. Apesar das métricas calculadas para os dados de teste demonstrarem que o K-NN e NB apresentaram resultados melhores, foi visto que apenas há diferença de 1 amostra classificada erroneamente em comparação com os modelos DT, RF e SVM, não representando uma diferença discrepante de eficácia.

Como o modelo 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 mais adequado e o RF, o segundo. O SVM vem logo em seguida, pois foi capaz de criar um hiperplano que separa mais de 90% dos dados. Como o modelo NB e K-NN apresentaram menor capacidade de generalização e outros estudos evidenciaram resultados de acurácia no treinamento menores para estes modelos, que para o restante. Estes modelos ficariam em último lugar em recomendação para este tipo de problema.

O presente 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, além de auxiliar os neurologistas na análise clínica e beneficiar os pacientes de forma indireta.

Um ponto negativo do trabalho foi o número reduzido de amostras utilizadas para o treinamento dos modelos de classificação, devido a menor ocorrência de pacientes que apresentam episódios de discinesia.

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 alto volume de amostras. Com isso, também propõe-se acrescentar mais amostras à comparação, inclusive de pacientes de outras localidades.

Também deseja-se aprimorar a avaliação de modo a classificar a progressão dos distúrbios estudados em níveis, além de acrescentar à análise, informações sobre o estado em que os pacientes de DP se encontram (*ON/OFF*) ao realizar as coletas, verificando o impacto destas na classificação.

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 com DP.

7. Referências

- ALI, J., et al., 2012, "Random Forests and Decision Trees", *IJCSI International Journal of Computer Science Issues* v. 9, n. 3, pp. 1694-0814.
- ANGUITA, D. et al., "The 'K' in K-fold Cross Validation". *The 20 th European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning*, Burges, Belgium, 2012.
- ARLOT, S., et al., 2010, "A survey of cross-validation procedures for model selection" *Statistics Surveys*, V. 4, pp. 40-79.
- BACHER, M., SCHOLZ, E., DIENER, H. C., "24 Hour continuous tremor quantification based on EMG recording". *Elsevier Scientific Publishers Ireland*, 3 de Junho de 1989.
- BATISTA, G., 2013, *Pré-processamento de Dados em Aprendizado de Máquina Supervisionado Tese de Doutorado em Ciências de Computação e Matemática Computacional*, USP, São Carlos, 2013.
- BEAR, M. F., CONNORS, B. W., PARADISO, M. A., 2017, *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. Cambridge, 4 ed. Massachusetts, E.U.A., Artmed
- BHIDAYASIRI, R., TARZY, D., 2012, *Movement Disorders: A Video Atlas*, New York, Humana Press.
- BOROOJERDI, B., et al., 2008, "Clinical feasibility of a wearable, conformable sensor patch to monitor" *Elsevier Ltda.*, pp. 1353-8020.
- BOUROUHO, A., et al., "Comparison of Classification Methods to Detect parkinson disease". *International Conference on Electrical and Information Technologies (ICEIT)*. Tangier, Morocco, 25 de Julho de 2016.
- BRAAK, H., et al., 2003, "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease". *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, pp. 197-211.
- BURKHARD, P. R., 1999, "Quantification of Dyskinesia in Parkinson's Disease: Validation of a Novel Instrumental Method". *Movement Disorders*, v. 14, n. 5, pp. 754-763.
- BURKHARD, P. R., LANGSTON, J. W., TETRUD, J. W., "Voluntarily simulated tremor in normal subjects". *Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*. - 2002 . - Vol. 32. - pp. 119-26.
- CABREIRA, V., MASSANO, J., 2019, "Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização". *Acta Med Port*, v. 32, n. 10, pp. 661-670.
- CAIXETA, L., VEIRA, R. T., 2008, "Demência na doença de Parkinson". *Rev Bras Psiquiatr*, v. 30, n. 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*, v. 373, pp. 149-160.
- CHAUDHURI, K. R., SHAPIRA, A. H. V., 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*, v. 10, n. 4, pp. 208-219.
- DIETTERICH, T., 1995, "Overfitting and Undercomputing in Machine Learning". *ACM Computing Surveys*, Corvallis, Oregon, v. 27, n. 3

- FERREIRA, F. D., et al., 2010, "Doença de Parkinson: Aspectos Fisiopatológicos e Terapêuticos". *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 2, pp. 221-228.
- Flach P. A., 2016, "ROC Analysis". *Encyclopedia of Machine Learning and Data Mining*, pp. 1-8.
- FREUND, Y., SCHAPIRE, R. E., 1997, "A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning" *Journal of computer and system sciences*, v. 55, pp. 119-139.
- GALHARDO, M., et al., 2009, "Caracterização dos Distúrbios Cognitivos na Doença de Parkinson". *CEFAC*, v. 11, pp. 251-257.
- GERPEN, J. A., et al., 2006, "Levodopa-Associated Dyskinesia Risk Among Parkinson Disease Patients in Olmsted County, Minnesota". *Arch Neurol*, v. 63, pp. 1976-1990
- GHIGLIONE, P., MUTANI, R., CHIÒ, A., 2005, "Cogwheel Rigidity". *Arch Neurol* 2005, v. 62, pp. 828-830.
- GOETZ, C. G. et al., 2008, *The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, International Parkinson and Movement Disorder Society, Milwaukee, pp. 41-7.
- GOUK, H., PFAHRINGER, B., CREE, M. "Learning Distance Metrics for Multi-Label Classification". In: *JMLR: Workshop and Conference Proceedings*, pp. 318-333, 2016.
- GOULART, F., PEREIRA, L. X., 2004, "Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia" *Fisioterapia e Pesquisa*.v. II, pp. 49-56.
- GUO, G., et al., 2003, "KNN Model-Based Approach in Classification". *On The Move to Meaningful Internet Systems 2003: CoopIS, DOA, and ODBASE*, Catania, Sicily, Italy, v. 2888, pp. 986-996.
- JANKOVIC, J., SCHWARTZ, K. S., ONDO, W., 1999, "Re-emergent tremor of Parkinson's disease" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 67, pp. 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)*, v. 16, n. 3, pp. 225-263.
- JEON, H., et al., 2017, "Automatic Classification of Tremor Severity in Parkinson's Disease Using a Wearable Device". *Sensors*, pp. 2067.
- JIANG L., CAI, Z., WANG, D., 2010 "Improving Naive Bayes for Classification". *International Journal of Computers and Applications*, v. 32, n. 3, pp. 328-332.
- JOLIFFE, I. T., CADIMA, O. "Principal component analysis: a review and recent developments" *Phil. Trans. R. Soc. A*, 2016, v. 374.
- JUNIOR, G. M. de O., 2010, *Máquina de Vetores Suporte: estudo e análise de parâmetros para otimização de resultado*. Trabalho de Graduação em Ciência da Computação, UFPE, Pernambuco, Recife.
- KEIJSERS N. L. W., HORSTINK, M. W. I. M, GIELEN, S. C. A. M., 2003, "Movement parameters that distinguish between voluntary movements and levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease". *Human Movement Science*, v. 22, pp. 67-89.
- KOSTIKIS, N., et al., 2015, "A Smartphone-based Tool for Assessing Parkinsonian Hand Tremor" *IEEE J Biomed Health Inform*, v. 19, n.6, pp. 2168-2194.
- LIMA, J., et al., 2013, "Dispositivo para Análise Dinâmica da Marcha Humana Utilizando Sensores Inerciais MEMS" *Revista de Engenharia e Tecnologia*. v. 5, n. 3, pp. 2176-2270.
- LIN, C-W. H., LIN, C-J , 2002, "A Comparison of Methods for Multi-class Support". *IEEE Transactions on Neural Networks* , v. 13, n. 2, pp. 415-425
- LORENA, A. C., CARVALHO, A. C. P. L. F. de, 2007, "Uma Introdução às Support Vector Machines". *RITA*, v. XIV, n. 2

- LOUIS, E. D., 2005, "Essential tremor". *Lancet Neurol* , v. 4, n. 2, pp. 100-10.
- MATTOS, J. P. de, 1998, "Diagnóstico Diferencia dos Tremores". *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 56, n. 2, pp. 320-323.
- MILGRAM, J., CHERIET, M., SABOURIN, R., "“One Against One” or “One Against All” Which One is Better for Handwriting Recognition with SVMs?". *Tenth International Workshop on*, La Baule, France, 23 de Outubro de 2006.
- MOSTAFA, S. A., et al., 2019, "Examining multiple feature evaluation and classification methods for improving the diagnosis of Parkinson’s disease". *Cognitive Systems Research*, v. 54, pp. 90-99.
- OUNG, Q. W., et al., 2015, "Technologies for Assessment of Motor Disorders in Parkinson’s Disease: A Review". *MDPI*, v. 15, pp. 21710-21745.
- PAL, M. "Random forest classifier for remote sensing classification". *Taylor & Francis Online*, 22 de Fevereiro de 2007, 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*, v. 13, n. 6, pp. 864-73.
- PAUL, A., et al., 2018, "Improved Random Forest for Classification" *IEEE Transactions on Image Processing*, v. 27, n. 8, pp. 4012-4024.
- PEKALSKA, E., et al., 2005, "Pairwise Selection of Features and Prototypes". *Advances in Soft Computing*, v. 30, pp. 271-278.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C., et al., 2009, "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms". *Lancet Neurol*, v. 8, n. 12, pp. 1128-39.
- 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*, v. 54, n. 2.
- SHAFFER, C., 1993, "Technical Note: Selecting a Classification Method by Cross-Validation". *Machine Learning*, v. 13, pp. 135-143.
- SHAMRAT, F.M. J. M., et al., 2019, "A Comparative Analysis Of Parkinson Disease Prediction Using Machine Learning Approaches". *International Journal of Scientific & Technology Research*, v. 8, n. 11.
- SOUZA, C. F. M., et al., 2011, "A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura", *Rev Neurocienc*, v. 19, n. 4, pp. 718-723.
- SRIRAM, T. V. S., et al., 2013, "Intelligent Parkinson Disease Prediction Using Machine Learning Algorithms". *International Journal of Engineering and Innovative Technology (IJEIT)*, v. 3, n.3.
- TEIVE, H. A. G., 2005, "Etiopatogenia da Doença de Parkinson" *Revista Neurociências*, v. 13, pp. 201-214.
- TRAN, D., et al., 2018, "A LSTM based Framework for Handling Multiclass Imbalance in DGA Botnet Detection" *Neurocomputing*, v. 275, pp. 2041-2413
- TSIPOURAS, M. G., TZALLAS, A. T., FOTIADIS, D. I. "On Automated Assessment of Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease". *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS*. Boston, Massachusetts USA, 30 de Agosto de 2011.
- WOOTEN, G. F., et al., 2004, "Are men at greater risk for Parkinson’s disease than women?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. v. 75, pp. 637-639.
- YU, H., KIM, S., "SVM Tutorial: Classification, Regression, and Ranking" , In: Grzegorz, R., Thomas, B., Joost, N. (Eds.), *Handbook of Natural Computing*, Capítulo 15, Springer, 2012.