



Mariana Ferreira Alves de Oliveira

Aplicação do Leap Motion na Avaliação da Doença de Parkinson

Tese submetida à
Universidade de Coimbra para o grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador: Doutor Pedro Guilherme da Cunha Leitão Dias Vaz (LIBPhys, UC)

Coorientador: Professor Doutor João Manuel Rendeiro Cardoso (LIBPhys, UC)

Coimbra, 2019

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:



LIBPhys-UC



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Vaz, pelo profissionalismo, disponibilidade, companheirismo e todo o apoio prestado ao longo deste projeto. Deixo ainda um agradecimento ao meu coorientador, o Professor Doutor João Cardoso, pela disponibilidade e contributos. O trabalho conjunto culminou na concretização dos objetivos.

Gostaria de deixar um profundo agradecimento à equipa do Serviço de Neurologia do C.H.U.C., nomeadamente à Doutora Cristina Januário, ao Doutor Mário Sousa, ao Doutor André Jorge, à Doutora Ana Morgadinho e ao Doutor Ricardo Varela, pela amabilidade e ajuda prestadas. Sem a vossa bondade, o projeto estaria longe dos resultados obtidos. Estou-vos muito grata.

Agradeço também ao Conselho de Moradores da Borda do Campo, onde outrora frequentei o jardim de infância, pela disponibilidade e prontidão em colaborar no projeto, facilitando a aquisição de dados em utentes do centro de dia da associação.

Gostaria ainda de agradecer a todos elementos do LIBPhys pela amizade, simpatia e companheirismo. Em especial, à Daniela e à Andreia, as minhas companheiras de laboratório, e ao Miguel Silva e ao Miguel Correia por todos os momentos de partilha. Obrigada a vocês, meus amigos.

À Inês, à Mafalda e à Ana por estarem sempre ao meu lado e me acompanharem nesta jornada. Tornaram esta experiência única. Agradeço-vos todos os momentos de amizade, que tenho a certeza que se repetirão por muitos anos.

Ainda, ao restante grupo de amigos do curso pelas inesquecíveis experiências vividas ao longo destes 5 anos, em especial ao Albuquerque, ao Nelson Monteiro, ao Oshley, à Mariana Terra e ao Francisco. À Érica, a minha colega de casa, pela paciência e companhia de sofá. A todos vós, um sincero agradecimento com a certeza que muitos anos virão na vossa presença.

À minha família de praxe, o agradecimento pelos conselhos astutos e pela união.

Aos meus amigos de infância, Ana, Inês, Diana, Filipa, Raul, João e Dinis por estarem sempre presentes.

Às minhas irmãs e primos pela alegria constante. Aos meus avós e tios pelo amor incondicional, em especial à avó Minda e à tia Nélia.

Ao Marco um agradecimento muito sentido por ser o meu grande companheiro desta jornada e da vida.

Por fim, seria impossível a conquista desta etapa sem o apoio incondicional da minha mãe, do meu pai e do Carlos. A eles lhes devo todos os ensinamentos e lições de amor, força e sucesso.

A todos os presentes na minha vida, muito obrigada!



Resumo

O principal objetivo do presente estudo é aplicar o *Leap Motion Controller* (LMC) na avaliação dos sintomas motores da mão em doentes com doença de Parkinson (DP). Os sintomas motores em análise são o tremor de repouso, tremor postural e bradicinésia. Assim, foram desenvolvidas cinco interfaces simulando procedimentos clínicos de diagnóstico da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), desenvolvida pela *Movement Disorders Society* (MDS). As interfaces basearam-se nas tarefas 3.4, 3.5, 3.6, 3.15 e 3.17 da referida escala, correspondentes à execução de movimentos de bater dos dedos da mão, em forma de pinça; abrir e fechar a mão, em forma de punho; supinação e pronação das mãos; tremor postural e tremor de repouso, respetivamente.

Para tal, foram recrutados 32 doentes com DP e 53 participantes saudáveis. As pontuações obtidas clinicamente para cada uma das tarefas pela escala MDS-UPDRS bem como a classificação relativamente à escala *Hoehn e Yahr* (HeY) serviram para efeitos comparativos. Partindo dos dados recolhidos pelo LMC foram estimados parâmetros nos domínios temporal e espectral, o que permitiu estabelecer comparações entre os grupos de controlo e de doentes com DP e, ainda, entre os estádios da escala HeY.

Relativamente ao tremor de repouso, a frequência dominante foi, em média, de $0,7 \pm 0,3$ Hz para o grupo saudável e de $0,9 \pm 1,2$ Hz para o grupo sintomático ($p = 0,18$). Relativamente ao tremor postural, a frequência dominante foi calculada para as mãos direita e esquerda, o que resultou no valor médio de $3,7 \pm 0,8$ Hz e $4,1 \pm 1,1$ Hz para os grupos de controlo e de doentes, respetivamente ($p = 0,25$). No que toca à caracterização da bradicinésia pela tarefa de bater os dedos em forma de pinça, pela análise de parâmetros no domínio temporal, obteve-se a velocidade angular do movimento, sendo $4,2 \pm 2,8$ rad/s para o grupo de controlo e $3,4 \pm 2,0$ rad/s para o grupo de doentes com DP ($p = 0,11$) e, ainda, o tempo total para a realização do jogo. Os participantes do grupo saudável demoraram, em média, $15,1 \pm 13,5$ s enquanto que os doentes com DP precisaram de $21,6 \pm 13,2$ s para completar a tarefa ($p = 0,01$). No domínio espectral, a frequência dominante obtida foi de $2,4 \pm 1,4$ Hz e de $1,7 \pm 1,3$ Hz para os respetivos grupos amostrais ($p = 0,01$).

Por fim, demonstra-se a aplicabilidade do LMC na deteção e quantificação dos movimentos da mão, característicos dos sintomas motores da DP. Contudo, serão necessários mais estudos a fim de se obter um conjunto tal de parâmetros que permitam o auxílio do diagnóstico da doença bem como o correto acompanhamento da evolução terapêutica.

Palavras-chave: processamento de sinais biomédicos, quantificação, *Leap Motion Controller*, doença de Parkinson, tremor, bradicinésia

Abstract

The main goal of this study is to apply the Leap Motion Controller (LMC) in the assessment of hand motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). The motor symptoms of interest are resting tremor, postural tremor and bradykinesia. Thus, five interfaces were implemented simulating clinical diagnostic procedures, using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), which was developed by Movement Disorders Society (MDS). The interfaces were based on tasks 3.4, 3.5, 3.6, 3.15 and 3.17 of the scale corresponding to thumb forefinger tapping, open and close fist-shaped hand, supination and pronation of the hands, postural tremor and resting tremor, respectively.

For that purpose, 32 patients with PD and 53 healthy subjects were recruited. Both scores for each of the MDS-UPDRS tasks and the classification regarding the Hoehn and Yahr (HeY) scale were assessed for comparative purposes. From the data collected by the LMC, parameters in the temporal and spectral domains have been computed. These parameters have been used to distinguish between the healthy and patients groups, and also between the stadiums of the HeY scale.

For resting tremor, the average dominant frequency was 0.7 ± 0.3 Hz for the healthy group and 0.9 ± 1.2 Hz for the symptomatic group ($p = 0.18$). For postural tremor, this parameter was calculated for the right and left hands, and resulted in an average value of 3.7 ± 0.8 Hz and 4.1 ± 1.1 Hz for healthy and patients with PD groups, respectively ($p = 0.25$). Regarding the characterization of bradykinesia by thumb forefinger tapping, parameters in the time domain have been computed. The angular velocity of the index finger was 4.2 ± 2.8 rad/s for the control group and 3.4 ± 2.0 rad/s for the patients with PD group ($p = 0.11$). Still, the total time required for the game was estimated. Participants in the healthy group took an average of 15.1 ± 13.5 s while patients with PD needed 21.6 ± 13.2 s to complete the game ($p = 0.01$). In the spectral domain, the dominant frequency was 2.4 ± 1.4 Hz and 1.7 ± 1.3 Hz for the respectively sample groups ($p = 0.01$).

Finally, it is possible to demonstrate the applicability of the LMC in detecting and quantifying hand movements that are characteristic of PD motor symptoms. However, further studies will be necessary to obtain a set of parameters that assist in the diagnosis of the disease as well as in the correct monitoring of the therapeutic evolution.

Keywords: biomedical signal processing, quantification, Leap Motion Controller, Parkinson's disease, tremor, bradykinesia

Índice

Acrónimos	xvii
Lista de Figuras	xxi
Lista de Tabelas	xxiv
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.2 Objetivos	1
1.3 Organização da tese	2
1.4 Equipa de investigação	2
2 A Doença de Parkinson	3
2.1 Epidemiologia	3
2.2 Evolução histórica	3
2.3 Patofisiologia	4
2.4 Diagnóstico clínico	6
2.5 Sintomatologia	7
2.5.1 Sintomas motores	8
2.5.2 Sintomas não motores	10
2.6 Revisão da literatura: quantificação dos sintomas motores da DP	11
2.6.1 Sensores portáteis	11
2.6.2 Sensores eletromagnéticos	12
2.6.3 Sensores laser e óticos	12
2.6.4 Eletromiografia	13
3 Métodos	15
3.1 <i>Leap Motion Controller</i>	15

3.1.1	Descrição técnica	15
3.1.2	<i>Software</i>	16
3.1.3	Revisão da literatura: LMC e a avaliação dos sintomas motores de DP	18
3.1.4	Trabalho anterior	19
3.2	Participantes	20
3.3	Base de Dados	20
3.4	Protocolo experimental	22
3.4.1	Tremor de repouso: <i>The Cheese Game</i>	23
3.4.2	Tremor postural: <i>The Jelly Game</i>	24
3.4.3	Bradicinésia	26
3.4.4	Aquisição de dados pelo LMC	31
3.5	Processamento de sinais e estatística	34
3.5.1	Tremor de repouso: <i>The Cheese Game</i>	36
3.5.2	Tremor postural: <i>The Jelly Game</i>	39
3.5.3	Bradicinésia - Bater dos dedos da mão: <i>The Scissors Game</i>	40
3.5.4	Bradicinésia - Abrir e fechar a mão: <i>The Juice Game</i>	41
3.5.5	Estatística	42
4	Resultados	45
4.1	Tremor de repouso: <i>The Cheese Game</i>	45
4.1.1	Valor eficaz	45
4.1.2	Frequência dominante	46
4.1.3	Densidade espectral relativa da potência	47
4.1.4	Estatística	48
4.2	Tremor postural: <i>The Jelly Game</i>	50
4.2.1	Valor eficaz	50
4.2.2	Frequência dominante	51
4.2.3	Densidade espectral relativa da potência	53

4.2.4	Estatística	54
4.3	Bradicinésia - Bater dos dedos da mão: <i>The Scissors Game</i>	57
4.3.1	Valor eficaz	58
4.3.2	Amplitude	59
4.3.3	Tempo decorrido	60
4.3.4	Frequência dominante	62
4.3.5	Potência total	63
4.3.6	Estatística	63
4.4	Bradicinésia - Abrir e fechar a mão: <i>The Juice Game</i>	65
4.4.1	Valor eficaz	65
4.4.2	Amplitude	67
4.4.3	Tempo decorrido	68
4.4.4	Frequência dominante	69
4.4.5	Potência total	70
4.4.6	Estatística	70
5	Conclusões	73
5.1	Perspetivas de trabalho futuro	75
	Anexos	77
A	Escala MDS-UPDRS	79
B	Participantes e base de dados	81
B.1	Detalhes clínicos dos participantes no presente estudo	81
B.2	Esquematização da base de dados	81
C	Aplicação do LMC na análise de sintomas de DP	85
C.1	Design do suporte utilizado para o jogo " <i>The Cheese Game</i> "	85

Acrónimos

¹⁸F-FDG fluorodesoxiglicose.

API *application programming interface*.

CCD *charge coupled device*.

DEP densidade espectral da potência.

DFT transformadas discretas de Fourier.

DP doença de Parkinson.

EMG eletromiografia.

FFT *fast Fourier transform*.

fs frequência de amostragem.

GPe globo pálido externo.

GPi globo pálido interno.

HeY Hoehn e Yahr.

LEDs *light emitting diodes*.

LMC *Leap Motion Controller*.

MDS-UPDRS *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

RMS *root mean square*.

SNc substância negra *pars compacta*.

SNr substância negra *pars reticulada*.

SQL *structured query language*.

SVM *support vector machine*.

TEP/TC tomografia por emissão de positrões - tomografia computadorizada.

USB *universal serial bus*.

Lista de Figuras

2.1	Secção coronal da localização dos núcleos da base no cérebro humano.	4
2.2	Diagrama ilustrativo do circuito organizacional dos núcleos da base da doença de Parkinson, em comparação com a condição normal.	6
2.3	Representação dos sintomas motores e não motores da DP.	8
3.1	Representação esquemática da estrutura do LMC.	16
3.2	Representação do referencial cartesiano do LMC, centrado no topo do dispositivo.	17
3.3	Modelo interno de mapeamento utilizado pela API.	17
3.4	Representação do mapeamento das mãos exportada do visualizador disponível pelo LMC e ilustração dos pontos de estudo.	18
3.5	Inicialização do programa, com mensagem de saudação.	23
3.6	Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Cheese Game".	24
3.7	Resposta da interface "The Cheese Game" à posição do centro da mão em relação ao LMC.	24
3.8	Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Jelly Game".	25
3.9	Resposta da interface "The Jelly Game" à posição do centro da palma das mãos direita e esquerda, segundo o eixo y	26
3.10	Resposta da interface "The Jelly Game" à posição do centro da palma das mãos direita e esquerda, em condições de altura ideais.	26
3.11	Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Rocket Game".	27
3.12	Resposta da interface "The Rocket Game" ao movimento de supinação/pronação da mão.	27
3.13	Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Scissors Game"	28
3.15	Resposta da interface "The Scissors Game" ao movimento bater dos dedos, em forma de pinça.	30
3.16	Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Juice Game".	30
3.17	Resposta da interface "The Juice Game" à posição do centro da palma da mão em relação ao LMC.	31

3.18	Sumo de laranja, correspondendo à mão fechada em forma de punho.	31
3.19	Esquema representativo da trajetória circular no movimento de bater os dedos em forma de pinça.	33
3.20	Esquema representativo da esfera imaginária ajustada à curvatura da mão.	35
3.21	Esquemática do algoritmo implementado para o cálculo da f_s	36
3.22	Esquemática do algoritmo implementado para a obtenção dos parâmetros no domínio das frequências.	38
4.1	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor de repouso, referente à norma da posição do centro da palma da mão.	46
4.2	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor de repouso, referente à norma da velocidade do centro da palma da mão.	46
4.3	Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes do tremor de repouso.	47
4.4	Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 0,5 e 3,5 Hz, para o tremor de repouso.	48
4.5	Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 3,6 e 7,5 Hz, para o tremor de repouso.	48
4.6	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor postural, referente à norma da posição do centro da palma da mão.	51
4.7	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor postural, referente à norma da velocidade do centro da palma da mão.	52
4.8	Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes no tremor postural, para ambos os grupos amostrais.	52
4.9	Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes no tremor postural, para ambos os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.	53
4.10	Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 4,5 e 9,5 Hz, para ambos os grupos amostrais, para o tremor postural.	54
4.11	Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 9,6 e 12 Hz, para ambos os grupos amostrais, para o tremor postural.	55
4.12	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade linear do indicador para a bradicinesia, obtida pelo jogo "The Scissors Game."	58
4.13	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade angular do indicador para a bradicinesia, obtida pelo jogo "The Scissors Game."	59

4.14	Diagrama de extremos e quartis da amplitude máxima do movimento para a bradicinésia, obtida pelo jogo " <i>The Scissors Game</i> ."	60
4.15	Amplitude do movimento de bater dos dedos, por 20 ciclos, e respectivas retas ajustadas aos picos e máximos, adquirida pelo jogo " <i>The Scissors Game</i> ", relativamente à bradicinésia.	61
4.16	Diagrama de extremos e quartis do tempo demorado para a realização da tarefa, pelo jogo " <i>The Scissors Game</i> ".	62
4.17	Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais, obtidas pelo jogo " <i>The Scissors Game</i> ".	62
4.18	Diagrama de extremos e quartis da potência total na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais, obtidas pelo jogo " <i>The Scissors Game</i> ".	63
4.19	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade linear, obtidos pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ."	66
4.20	Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade angular do anelar para a bradicinésia, obtida pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ."	66
4.21	Diagrama de extremos e quartis da amplitude máxima do movimento para a bradicinésia, obtida pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ."	67
4.22	Amplitude do movimento de abrir e fechar a mão, por 10 ciclos, e respectivas retas ajustadas aos picos e máximos, adquirida pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ", relativamente à bradicinésia.	68
4.23	Diagrama de extremos e quartis do tempo demorado para a realização da tarefa, pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ".	69
4.24	Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais, obtidas pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ".	70
4.25	Diagrama de extremos e quartis da potência total na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais, obtidas pelo jogo " <i>The Juice Game</i> ".	71
B.1	Esquema ilustrativo das tabelas relacionais criadas para a base de dados, com recurso à ferramenta de desenho de diagramas relacionais.	83
C.1	Suporte para o LMC utilizado na avaliação do tremor de repouso, valores em milímetros.	85

Lista de Tabelas

1.1	Composição da equipa de investigação.	2
2.1	Escala de Hoehn e Yahr representando o estádio correspondente aos sintomas da Doença de Parkinson.	7
3.1	Informações clínicas dos participantes com DP, referentes à média e desvio padrão da idade, estádio HeY, pontuação na terceira parte da escala MDS-UPDRS e duração da doença e, proporção dos géneros.	20
3.2	Informações dos participantes da amostra de controlo, referentes à media e desvio padrão da idade, e à proporção dos géneros.	20
3.3	Parâmetros analisados para cada uma das tarefas.	35
4.1	Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, pelo jogo "The Cheese Game".	49
4.2	Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, pelo jogo "The Cheese Game".	50
4.3	Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, pelo jogo "The Cheese Game".	50
4.4	Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, para a mão direita, pelo jogo "The Jelly Game".	55
4.5	Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, para a mão esquerda, pelo jogo "The Jelly Game".	56
4.6	Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, para a mão direita, pelo jogo "The Jelly Game".	56
4.7	Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, para a mão esquerda, pelo jogo "The Jelly Game".	56
4.8	Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, para a mão direita, pelo jogo "The Jelly Game".	57
4.9	Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, para a mão esquerda, pelo jogo "The Jelly Game".	57
4.10	Valores dos declives das retas ajustadas aos máximos e aos mínimos da amplitude e respetiva diferença, por exemplo, pelo jogo "The Scissors Game".	60

4.11	Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, pelo jogo "The Scissors Game".	64
4.12	Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, pelo jogo "The Scissors Game".	64
4.13	Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, pelo jogo "The Scissors Game".	65
4.14	Valores dos declives das retas ajustadas aos máximos e aos mínimos da amplitude e respetiva diferença, por exemplo, pelo jogo "The Juice Game".	69
4.15	Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, pelo jogo "The Juice Game".	71
4.16	Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, pelo jogo "The Juice Game".	72
4.17	Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, pelo jogo "The Juice Game".	72
B.1	Detalhes clínicos da amostra de controlo e dos doentes com doença de Parkinson.	82

Introdução

1.1 Motivação

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia crónica degenerativa que afeta o sistema nervoso central, tendo uma incidência de 1% da população mundial com mais de 65 anos. Até então, não existe nenhum equipamento ou técnica capaz de avaliar e quantificar os sintomas motores associados, nomeadamente o tremor e a bradicinésia. Concretamente, o diagnóstico clínico da DP é realizado com recurso à escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) disponibilizada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (*Movement Disorders Society* (MDS)), estando sujeito à subjetividade do observador e refletindo apenas uma condição instantânea do doente. Este procedimento clínico apresenta, então, algumas limitações. Deste modo, o desenvolvimento de métodos objetivos e de caracterização dos sintomas motores é imperativo. Tal permitirá melhorar, auxiliar e complementar o diagnóstico desta doença bem como a monitorização da sua evolução.

1.2 Objetivos

A presente dissertação tem como objetivo a aplicação de um dispositivo de deteção de movimentos da mão, o *Leap Motion Controller* (LMC), nos sintomas motores da DP. Pela necessidade de objetivação dos sintomas motores da DP, nomeadamente relacionados com a mão, foi selecionado o LMC como forma de digitalização dos movimentos da mão a fim de quantificar o tremor associado à DP bem como a bradicinésia. Este dispositivo é portátil, livre de contacto e possui elevada precisão, características tais que são interessantes para a sua aplicabilidade em contexto clínico. Assim, foram desenvolvidos cinco jogos interativos simulando técnicas de diagnóstico da escala MDS-UPDRS, relativamente à avaliação motora. Estes jogos baseiam-se nas tarefas 3.4, 3.5, 3.6, 3.15 e 3.17 da referida escala, correspondendo à execução de movimentos de bater dos dedos da mão, em forma de pinça; abrir e fechar a mão, em forma de punho; supinação e pronação das mãos; tremor postural e tremor de repouso, respetivamente. Para tal, foram recrutados 32 doentes com DP e 53 participantes saudáveis. As pontuações clínicas obtidas para cada uma das tarefas bem como a classificação relativamente à escala Hoehn e Yahr (HeY) foram tidas em conta para efeitos de comparação. Partindo dos dados recolhidos pelo LMC foram estimados parâmetros no domínio temporal e espectral, nomeadamente, velocidade linear e angular, amplitude do movimento, tempo demorado, frequência dominante e potência total, a fim de caracterizar e quantificar os sintomas motores da mão desta doença.

1.3 Organização da tese

A presente dissertação encontra-se dividida em cinco capítulos:

- **Capítulo 1** - Introdução: apresentação da motivação, dos objetivos deste estudo e da equipa de investigação.
- **Capítulo 2** - A doença de Parkinson: abordagem da epidemiologia, evolução histórica e patofisiologia da DP, síntese do diagnóstico clínico e sintomatologia desta doença bem como sistematização dos métodos de quantificação dos sintomas motores da DP.
- **Capítulo 3** - Métodos: exposição dos métodos implementados, incluindo explicação detalhada do LMC, descrição dos participantes envolvidos no estudo, organização da base de dados utilizada e, ainda, clarificação do processamento de sinal para a obtenção das características de interesse e consequente análise estatística.
- **Capítulo 4** - Resultados: apresentação dos resultados e principais contribuições desta dissertação.
- **Capítulo 5** - Conclusões: exposição das considerações dos resultados obtidos e proposta de trabalho futuro por forma a colmatar limitações encontradas.

1.4 Equipa de investigação

O desenvolvimento desta dissertação decorreu no ano letivo 2018/2019 na unidade LIB-Phys em parceria com o serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). O LIPBPhys é um centro de investigação inserido no Departamento de Física da Universidade de Coimbra que se dedica às áreas de instrumentação, engenharia biomédica e física das radiações. Esta unidade encontra-se dividida em três secções: Grupo de Instrumentação Atómica e Nuclear (GIAN), Grupo de Automação e Instrumentação Industrial (GAII) e, por fim, Grupo de Eletrónica e Instrumentação (GEI), onde decorreu o projeto. Os elementos da equipa de investigação e a respetiva função encontram-se na tabela 1.1.

Tabela 1.1. Composição da equipa de investigação.

Função	Nome
Orientador	Professor Doutor Pedro Guilherme Dias Vaz
Coorientador	Professor Doutor João Manuel Rendeiro Cardoso
Médico especialista em neurologia	Professora Doutora Maria Cristina Januário Santos
Médico interno de neurologia	Doutor Mário Sousa

A Doença de Parkinson

2.1 Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurológica mais comum. A incidência da DP aumenta com a idade, estando presente em 1% da população mundial com mais de 65 anos. Estima-se então que existam 6 a 8 milhões de pessoas que vivam com a doença. Apesar da prevalência da DP ser rara antes dos 40 anos, cerca de 3-5% dos casos de DP surge antes dessa idade. Ainda, a incidência da DP é cerca de 1.5 vezes superior nos homens do que nas mulheres [1].

Em Portugal, estima-se que cerca de 20 mil doentes de DP. Com o aumento da longevidade da população bem como o seu envelhecimento, prevê-se que daqui a vinte anos a doença afecte 30 mil portugueses [2].

2.2 Evolução histórica

A DP foi descoberta em 1817 por James Parkinson, descrevendo-a como ”*shaking palsy*”, um movimento trémulo involuntário, acompanhado de fraqueza muscular [3]. Mais tarde, em 1912, o neurologista Frederic Lewy [4] encontrou agregados proteicos distintos em cérebros de pessoas com DP, conhecidos como corpos de Lewy. Mais de 100 anos depois da descoberta da doença, em 1919, a morte de células neuronais na substância negra foi relacionada com a DP, por Konstantin Tretiakoff [5]. Em 1957, Carlsson [6] descobriu a dopamina como um neurotransmissor, ganhando o Nobel da Medicina e Fisiologia em 2000. Em 1960, a descoberta de Ehringer e Hornykiewicz [7] de que a concentração de dopamina no corpo estriado de doentes com DP é baixa levou a que se administrasse levodopa, um precursor da dopamina, a doentes com DP. Verificou-se que este elemento combatia eficazmente a aquinesia (dificuldade em movimentar-se) [8]. Assim, na década de 70 surgiram os primeiros medicamentos no mercado, com levodopa como princípio ativo [9]. Aos doentes de DP que não respondem ao tratamento com levodopa, em 1987, surge uma técnica de estimulação eléctrica no tálamo cerebral, capaz de aliviar os sintomas motores da DP [10]. Cerca de 10 anos depois, Kruger *et al.* [11] identificaram uma mutação genética relacionada com a DP hereditária, em que o gene em causa produz a proteína α - sinucleína. Mais tarde, neurobiologistas [12] concluíram que esta proteína é o constituinte primário dos corpos de Lewy em células cerebrais de doentes com DP, redireccionando a investigação. Em 2003, Braak *et al.* [13] demonstraram o desenvolvimento da patologia da DP, descrevendo a progressão da doença.

Recentemente, foram descobertos fatores importantes para a morte de células dopaminérgicas e não dopaminérgicas em doentes com DP, como o aumento do stress oxidativo, a dis-

função mitocondrial, alterações na capacidade de degradação das vias de ubiquitina-proteassoma e autofagia-lisossoma em proteínas anormais, inflamação e outros mecanismos patogénicos [8, 14, 15]. Apesar dos progressos realizados, a causa da DP permanece ainda desconhecida, encaminhando-se para um conjunto de fatores ambientais e genéticos, o que faz com que a DP seja única para cada doente. Por isso, o tratamento da doença varia muito de pessoa para pessoa. A cura implica que os doentes de DP vivam completamente livres da condição e acredita-se que, ao invés de existir uma cura geral, tal passa por um conjunto de tratamentos, terapias e estratégias mais adequados para um doente em particular [16].

2.3 Patofisiologia

A patofisiologia da DP considera duas grandes descobertas neuropatológicas: a perda de neurónios dopaminérgicos pigmentados na substância negra *pars compacta* (SNc) e ainda a presença de corpos de Lewy [17]. Estas disfunções ocorrem nos núcleos da base, sendo responsáveis pela coordenação motora, comportamentos de rotina, cognição e emoções. Este complexo é constituído por estruturas como o corpo estriado, que contém três regiões distintas: o núcleo caudado, a putámen e, mais interiormente, o globo pálido (interno e externo). Também faz parte da sua constituição a substância negra, que pode ser subdividida em duas estruturas, SNc e substância negra *pars reticulada* (SNr) e, finalmente, pelo núcleo subtalâmico, como ilustrado na figura 2.1.

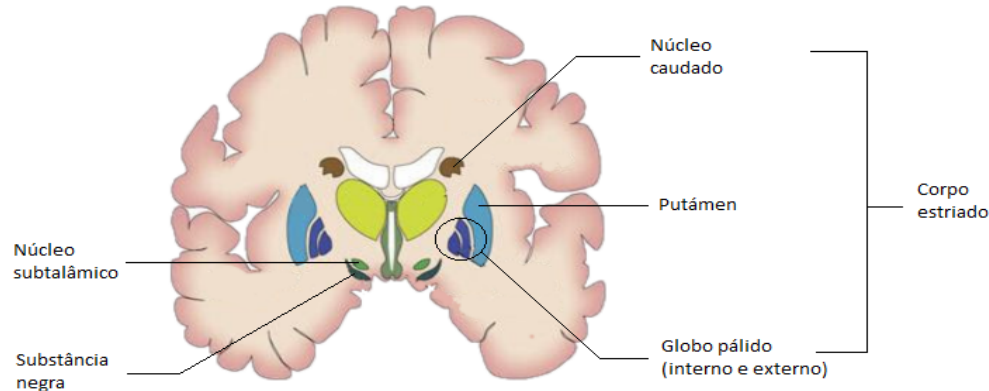


Figura 2.1. Secção coronal da localização dos núcleos da base no cérebro humano, adaptado de [18].

A degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos na SNc resulta na perda da função dopaminérgica em pessoas com DP. Quando os primeiros sintomas motores de DP surgem, cerca de 50% a 80% dos neurónios dopaminérgicos já estão perdidos [8], o que sugere que exista um mecanismo de compensação nos primeiros estágios da doença.

Os sinais provenientes do córtex cerebral são de naturezas glutamatérgica e excitatória, sendo direcionados para a via tálamo-cortical através do globo pálido interno (GPi) e SNr, passando pelo núcleo subtalâmico. No entanto, o globo pálido externo (GPe) pode emitir projeções diretamente para o complexo, sem a intervenção do núcleo subtalâmico. Para além disso, este

pode estabelecer projeções recíprocas com a SNc. Quando os sinais atingem o *striatum*, que é constituído pelo núcleo caudado e putâmen, são desencadeadas duas vias de transmissão de dopamina, a indireta e a direta. No *striatum* existem dois recetores dopaminérgicos, os excitatórios (D1) e os inibitórios (D2) [8, 17, 19].

Na via direta, os neurónios gabaérgicos do *striatum* contêm encefalina, expressando os recetores D1. Estes neurónios projetam-se diretamente para o GPi e SNr. Esta projeção é de cariz inibitório. Daqui, resulta uma inibição dos neurónios gabaérgicos do complexo, originando uma ativação da atividade talâmica, já que este está sob o controlo das projeções inibitórias vindas dos núcleos de saída, constituintes do complexo GPi e SNr. Por fim, o sinal é recebido pelo córtex, resultando na atividade motora proporcional [8, 19].

A via indireta é um pouco mais complexa. Os neurónios gabaérgicos inerentes a esta via contêm dinorfina e expressam os recetores D2. Aqui, os neurónios projetam-se para o GPe, enviando projeções gabaérgicas para o núcleo subtalâmico, ficando desinibido. Por sua vez, o núcleo subtalâmico envia eferentes glutamatérgicos, em retorno, para o globo pálido externo e ainda para o complexo GPi - SNr. Daqui, a atividade do complexo é intensificada, enviando mais projeções inibitórias para o tálamo. Por fim, são enviadas projeções glutamatérgicas do tálamo para o córtex motor [19].

A dopamina, o neurotransmissor mais influente para a DP, excita a via direta e inibe a via indireta, sendo segregada pela SNc. Sabe-se que a DP é caracterizada pela diminuição gradual da atividade da SNc, resultando na diminuição de dopamina segregada. Relativamente à via direta, a menor estimulação por dopamina leva, diretamente, à menor inibição do complexo GPi - SNr. No que toca à via indireta, a diminuição de dopamina resulta na maior inibição do GPe. Por sua vez, este leva a uma maior desinibição do núcleo subtalâmico, provocando menor inibição do complexo GPi - SNr. Por ambas as vias, este complexo encontra-se em hiperatividade, provocando uma maior inibição do tálamo. Como resultado, o córtex motor é menos ativado pelo tálamo, originando a menor mobilidade característica da DP [8, 19]. O modelo para a organização funcional dos núcleos da base descrito acima está ilustrado na figura 2.2.

A presença dos corpos de Lewy é uma importante característica histológica da DP. Estas estruturas consistem em agregados citoplasmáticos intracelulares compostos por proteínas, lípidos e outros materiais. Em doentes com DP, os corpos de Lewy são encontrados em neurónios dopaminérgicos na substância negra com uma forma circular e fibrilas radiais. Em diferentes estados da DP, os corpos de Lewy adquirem diferentes padrões de lesão, inferindo quanto à gravidade da DP. O gene com a codificação para a proteína α - sinucleína, PARK1, resulta na DP genética, sendo que esta proteína é a principal responsável pela formação destes corpos. A acumulação anormal desta proteína nas células nervosas causa toxicidade, levando à apoptose celular [20]. Assim, a formação dos corpos de Lewy tem um papel muito importante na neurodegeneração característica da DP.

A presença de células inflamatórias na substância negra tem sido estudada, podendo existir uma relação entre o sistema imunitário e a DP. Nomeadamente, os biomarcadores imunológicos poderão prever quanto ao estado e progressão da DP [21]. Por outro lado, a resposta inflamatória induzida pela degeneração de neurónios dopaminérgicos pode contribuir para a patogénese da DP.

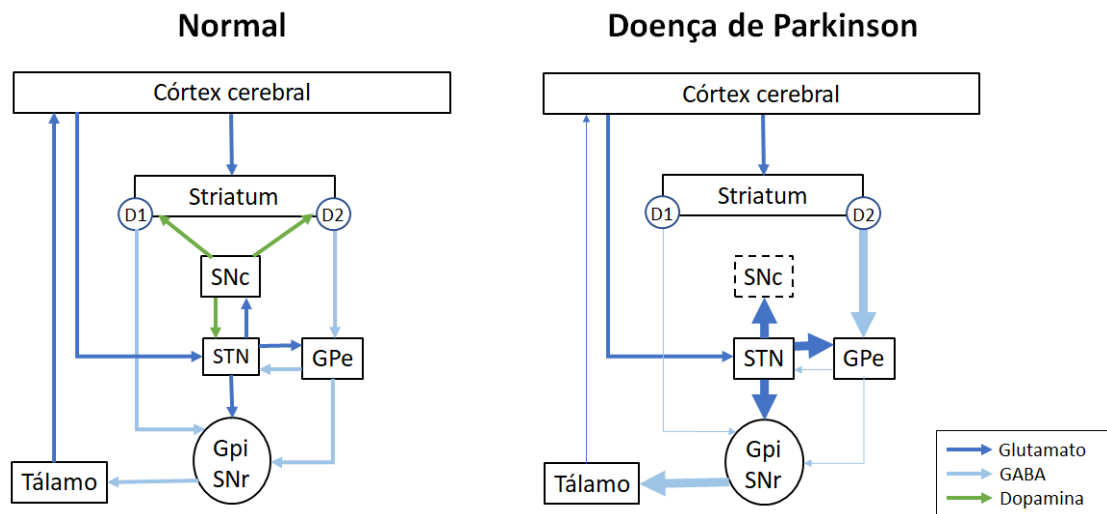


Figura 2.2. Diagrama ilustrativo do circuito organizacional dos núcleos da base da doença de Parkinson, em comparação com a condição normal, adaptado de [19]. A espessura das setas é proporcional à ativação das vias de transmissão. STN: núcleo subtalâmico.

2.4 Diagnóstico clínico

Atualmente, não existe um exame definitivo para o diagnóstico de DP, dependendo principalmente da observação clínica. O Banco Cerebral da Sociedade da DP do Reino Unido [22] sugere que o diagnóstico da doença inclua a presença de bradicinesia e de, pelo menos, um dos seguintes sintomas: rigidez muscular, tremor de repouso ou instabilidade postural. Para além disso, especificam critérios de exclusão e de apoio ao diagnóstico de DP. Os critérios de apoio consistem em envolvimento unilateral no início da DP, excelente resposta à levedopa, assimetria persistente afetando mais um dos lados, resposta à levedopa por, no mínimo, 5 anos, doença progressiva e história clínica há cerca de 10 anos. A presença de, pelo menos, 3 destes critérios reforça o diagnóstico de DP.

Concretamente, na prática clínica o diagnóstico de DP é baseado na combinação de sintomas característicos da doença, resposta à levedopa e análise da história clínica [23]. No entanto, a maior dificuldade ao nível do diagnóstico é diferenciar a DP de outras doenças, uma vez que, nos estádios iniciais da DP, os sintomas e sinais da doença não são exclusivos, sobrepondo-se com sintomas de outras patologias. Na realidade, num estudo [24] realizado em doentes com DP, o tremor essencial e a doença de Alzheimer foram as maiores causas de erro de diagnóstico de DP. Rajput *et al.* [25] mostraram que o diagnóstico clínico após 5 anos do início da DP estava correto em, apenas, 65% dos casos do estudo.

Assim, com a ambição de sistematizar o processo de diagnóstico de DP e de melhorar a sua precisão, tornando-o reprodutível e repetível, foi desenvolvida uma escala para a avaliação da DP, a MDS-UPDRS. Esta escala é composta por quatro partes: parte 1, que aborda os aspetos não motores da vida diária, parte 2 que diz respeito aos aspetos motores da vida diária, parte 3 onde se faz avaliação motora e, por fim, parte 4 que avalia complicações motoras [26, 27]. No total, são 65 itens avaliados de 0 a 4, sendo 0 normal e 4 grave [28]. A folha de pontuações da

escala MDS-UPDRS para todas as partes encontra-se no anexo refmnds-updrsAnexo.

Na terceira parte, correspondente à avaliação motora, está incluída a escala de HeY, que serve para quantificar o progresso dos sintomas e o nível de incapacidade, como representado na tabela 2.1. Esta escala permite comparar grupos de doentes e analisar a resposta à terapêutica, avaliando numa escala de 0 (sem sinais de doença) a 5 (confinado à cadeira de rodas ou acamado, se não for assistido).

Tabela 2.1. Escala de Hoehn e Yahr representando o estágio correspondente aos sintomas da Doença de Parkinson, adaptado de [27].

Estádio	Descrição
0	Assintomático;
1	Apenas envolvimento unilateral;
1,5	Envolvimento unilateral e axial;
2	Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio;
2,5	Envolvimento bilateral, com recuperação no teste do puxão;
3	Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão;
4	Incapacidade grave e ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda;
5	Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

Apesar da escala MDS-UPDRS [27] ser amplamente utilizada no diagnóstico e na progressão da DP, esta apresenta algumas fragilidades, principalmente no que toca à monitorização da DP. Primeiramente, a avaliação da DP em contexto clínico está sujeita à variabilidade intra e inter-observador. Aqui, reside não só a experiência do clínico bem como a repetição do mesmo exercício a fim de se obter um maior nível de confiança na pontuação. Para além disso, a avaliação reflete uma condição instantânea do doente, surtindo efeitos a curto prazo, erroneamente. Tal é particularmente relevante para a avaliação motora (terceira parte da escala MDS-UPDRS) uma vez que a terapia dopaminérgica induz bastantes flutuações motoras. Ainda, as duas primeiras partes da escala MDS-UPDRS, que visam os aspetos motores e não motores da vida diária, estão sujeitas ao estado psicológico do doente, podendo ser afetado pelo humor, stress, clima ou até pela hora do dia [29]. Por estas razões, há a necessidade de desenvolver um método quantitativo e objetivo para a avaliação dos sintomas da DP, não só para utilização em contexto clínico como também para monitorização quotidiana da doença.

2.5 Sintomatologia

A sintomatologia característica da DP inclui sintomas motores e não motores. No que toca aos sintomas motores, existem quatro características principais: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Os sintomas não motores manifestam-se em distúrbios neurocomportamentais e cognitivos, distúrbios de sono e disautonomia, particularmente [8, 30]. Os sintomas da DP mais relevantes encontram-se descritos na figura 2.3.

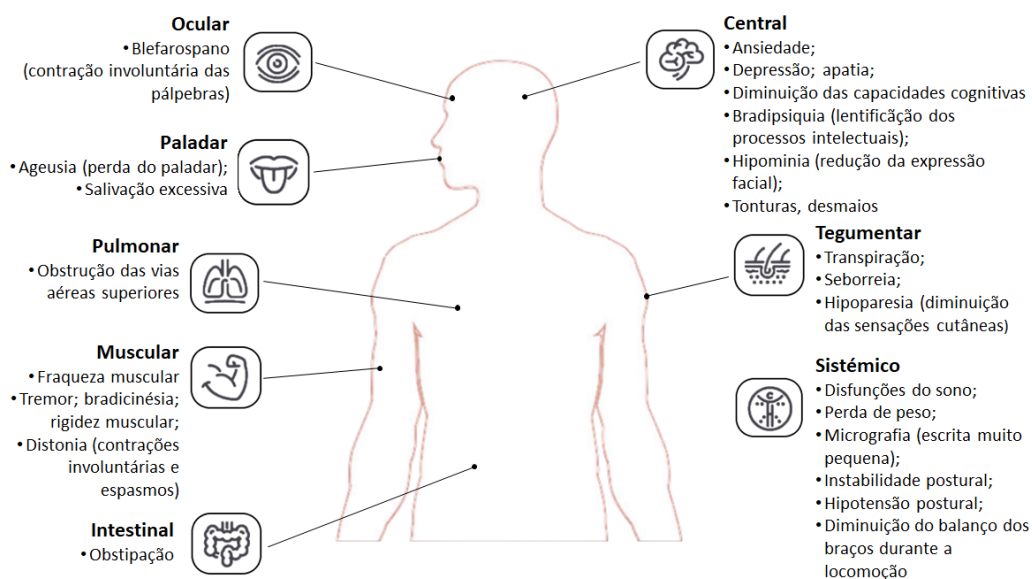


Figura 2.3. Representação dos sintomas motores e não motores da DP, adaptado de [31].

2.5.1 Sintomas motores

Tremor de repouso

O tremor de repouso é o sintoma mais comum e o mais facilmente reconhecido da DP. Este surge quando os membros estão relaxados e apoiados numa superfície, sem ação da gravidade. O tremor de repouso é caracterizado por ser unilateral e ocorrer a uma frequência entre 4 e 6 Hz. Este tipo de tremor pode ainda atingir os lábios, queixo, maxilar e pernas. No entanto, contrariamente ao tremor essencial, raramente tem implicações no pescoço, cabeça e voz. Por norma, o tremor de repouso desaparece ao exercer uma ação e durante o sono [30]. Este é tipicamente conhecido como *pill-rolling* na literatura anglo-saxónica ou "tremor a contar moedas". Na verdade, resulta de movimentos de adução/abdução do polegar e de flexão/extensão dos restantes dedos da mão [32].

Paralelamente ao tremor de repouso, pode surgir tremor de ação, que ocorre quando se realiza um movimento intencional da mão. Este subdivide-se em tremor cinético e tremor postural. O tremor cinético é o tremor presente durante o movimento da mão e pode ser avaliado durante a escrita, por exemplo, enquanto que o tremor postural surge quando os braços estão esticados numa posição antigravitacional [33]. A avaliação do tremor de ação é útil para a qualificação da resposta terapêutica, no entanto não tem valor para o diagnóstico, ao contrário do tremor de repouso.

Clinicamente, o tremor de repouso vai sendo observado ao longo da avaliação, incluindo quando o doente está sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento e outras em repouso. Isto é tido em conta para a tarefa 3.17 da III parte da escala MDS-UPDRS, em que o doente se senta calmamente numa cadeira, com as mãos no braço da mesma, se possível, durante 10 segundos. Este sintoma é avaliado separadamente para os quatro membros e ainda para o lábio/mandíbula. No final, a maior amplitude estimada

do tremor de repouso, observada em qualquer momento da avaliação, corresponde à pontuação final.

Rigidez

A rigidez é caracterizada pela resistência na movimentação passiva de um membro, na flexão e extensão. Quando existe a movimentação ativa de outro membro (manobra de activação contralateral ou de Froment), a rigidez aumenta. Em alguns casos, experiencia-se a rigidez em "roda dentada" que resulta da conjunção de tremor e rigidez, fazendo lembrar o movimento irregular e por tentativas de uma roda dentada [32, 34].

A rigidez é avaliada clinicamente pela tarefa 3.3 da terceira parte da escala MDS-UPDRS. São feitos movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o clínico manipulando os membros e pescoço. Para os braços, são testadas as articulações do punho e cotovelos enquanto que para as pernas, avaliam-se as articulações coxo-femural e do joelho.

Bradicinésia

A bradicinésia, também conhecida como acinésia, consiste na lentificação dos movimentos. Apesar de ser um dos sintomas mais característico da DP, aparece, normalmente, depois do tremor de repouso, exceto na DP rígido-acinética, um dos subtipos da DP [35]. Esta sintomatologia é caracterizada pela dificuldade em planear, iniciar e executar movimentos, especialmente movimentos sequenciais e simultâneos [30, 36]. Como resultado, há uma diminuição progressiva da velocidade e da amplitude do movimento. A bradicinésia está intimamente relacionada com o estado emocional do doente. Por exemplo, quando estimulado à execução de movimentos rápidos, como reagir à palavra "fogo", a bradicinésia melhora. Este fenómeno, *kinesia paradoxica*, sugere que os doentes de PD não possuem problemas motores, mas sim dificuldade em executar movimentos sem um estímulo externo, como um som alto, música ritmada ou um sugestão visual simulando um obstáculo que tenha que ser ultrapassado [36]. A bradicinésia pode ainda culminar em episódios de *freezing*, isto é, bloqueios motores, em estádios mais avançados da DP [35].

Apesar dos mecanismos fisiológicos relativos à bradicinésia não estarem completamente descritos, concluiu-se que é a característica que melhor se relaciona com o grau de deficiência de dopamina [37]. Ross *et al.* [38] verificaram, através da técnica imagiológica tomografia por emissão de positrões - tomografia computadorizada (TEP/TC) com fluorodesoxiglucose (^{18}F -FDG), que a diminuição da captação de ^{18}F -FDG pelo corpo estriado é proporcional ao grau de bradicinésia. Acredita-se, mais concretamente, que a diminuição da concentração de dopamina se localiza na putámen e globo pálido [39], resultando na diminuição da força muscular necessária para iniciar um movimento. Tal também é corroborado por exames eletromiográficos, cuja análise mostra que os músculos de doentes com DP não são suficientemente ativados para iniciar um movimento e realizar movimentos rápidos [40, 41].

A avaliação clínica da bradicinésia pressupõe que os doentes executem movimentos rápidos,

repetitivos e alternados, a fim de se analisar a velocidade, amplitude e hesitação inicial do movimento [42]. Este sintoma é classificado qualitativamente pelo clínico, atribuindo uma pontuação de 0-4 com base nas tarefas 3.4, 3.5 e 3.6 da terceira parte (avaliação motora) da escala MDS-UPDRS. As tarefas explícitas representam os movimentos de *finger taps* (bater dos dedos da mão em forma de pinça), *hand grips* (movimentos de abrir e fechar a mão) e supinação/pronação.

Instabilidade postural

A instabilidade postural é um sintoma que surge, normalmente, em estádios mais avançados da DP. Esta consiste na diminuição dos reflexos posturais, contribuindo significativamente para o risco de quedas e de fraturas da anca [43]. Ao contrário dos sintomas anteriores, a instabilidade postural não está relacionada com o défice de dopamina. Assim, é plausível que lesões no sistema não dopaminérgico estejam na origem desta sintomatologia. Apesar das lesões serem bem reconhecidas, ainda não é possível afirmar qual das lesões é responsável pela instabilidade postural, concretamente. Grimberge *et al.* [44] postularam que a perda celular no *locus coeruleus*, estrutura do tronco cerebral com grande densidade de neurónios noradrenérgicos, e a consequente diminuição de noradrenalina estão intimamente relacionadas com a fisiopatologia da instabilidade postural na DP.

A nível clínico, recorre-se à tarefa 3.12 da terceira parte da escala MDS-UPDRS para a avaliação da estabilidade postural. Aqui, é analisada a resposta do doente ao movimento súbito do corpo, produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros.

2.5.2 Sintomas não motores

Os sintomas não motores associados à DP são cada mais relevantes, tendo grande impacto na vida dos doentes. Estes sintomas podem surgir antes dos sintomas motores, na fase "pré-motora" da DP [45, 46]. Tem-se verificado que a neurodegeneração começa entre 10 a 20 anos antes do aparecimento dos sintomas motores [47], direcionando a investigação para a identificação dos sintomas primários de modo a permitir o diagnóstico e tratamento precocemente. Os sintomas não motores não resultam apenas da neurodegeneração do sistema dopaminérgico mas também dos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos [48, 49].

As características não motoras podem ser classificadas em duas categorias: complicações neuropsiquiátricas e distúrbios autonómicos. Nas complicações neuropsiquiátricas inserem-se a psicose, depressão, ansiedade e perturbações no sono. Esta sintomatologia pode resultar da utilização de agonistas da dopamina, que atuam ativando os seus recetores [50]. Relativamente aos distúrbios autonómicos, incluem complicações gastrointestinais, cardiovasculares, urogenitais e sexuais [51].

2.6 Revisão da literatura: quantificação dos sintomas motores da DP

Atualmente, para a avaliação dos sintomas motores e não motores da DP recorre-se à escala qualitativa MDS-UPDRS. No entanto, esta avaliação tem incertezas e subjetividade associadas [52–54]. Com o objetivo de avaliar objetivamente as características específicas da DP, têm surgido dispositivos e equipamentos de quantificação dos sintomas motores e não motores. Porém, nenhum deles possui a viabilidade, praticabilidade e especificidade para a utilização em ambientes clínicos [30].

A constante evolução tecnológica e a digitalização pretendem auxiliar e redirecionar a prática clínica, assentando em três fatores: tecnologias portáteis, como aplicações para *smartphone* e sensores portáteis; monitorização eletrónica e, por fim, análise de grandes quantidades de dados (*big data*) para uma melhor compreensão dos mecanismos de doença, estratégias de diagnóstico e de terapia [55].

No que toca aos dispositivos desenvolvidos para a caracterização do tremor e da bradicinesia, foram implementados sistemas baseados em acelerómetros [53, 56, 57], giroscópios [57–59], sensores magnéticos [57] e óticos [56, 60], e eletromiogramas [61, 62]. A maioria dos autores centrou os seus estudos no cálculo da frequência dominante, densidade espectral da potência (DEP) e amplitude da frequência dominante, recorrendo à raiz média quadrática das velocidades linear e angular [53, 63–66].

2.6.1 Sensores portáteis

Os sensores portáteis, conhecidos como *wearable sensors* na literatura anglo-saxónica, são leves, de pequenas dimensões e podem estar acoplados ao corpo humano através de bandas ou incorporados em dispositivos que se utilizam no dia a dia, como relógios, telemóveis, anéis ou até em roupas [67]. Os sensores mais utilizados para detetar movimentos são os sensores inerciais, de que fazem parte os acelerómetros e os giroscópios. Estes dois são frequentemente utilizados no mesmo sistema para compensarem as falhas de cada um, formando uma unidade de medida inercial [64].

Acelerómetro

Os acelerómetros detetam a aceleração induzida por um movimento corporal. Atualmente, os acelerómetros podem ser piezoelétricos, piezorresistivos ou de condensador diferencial, sendo que todos se baseiam no princípio básico "massa-mola", em que quando há aceleração, a massa é deslocada, provocando variações no elemento elétrico utilizado [68].

Em 2005, Duval *et al.* [56] quantificaram a amplitude da oscilação do tremor fisiológico utilizando um laser de alta resolução e um acelerómetro. Em [69], foram utilizados dois acelerómetros para avaliar a aceleração do movimento de abrir e fechar os dedos em forma de pinça, calculando o desvio padrão do intervalo de execução do movimento, a velocidade máxima e a amplitude

máxima. Cerca de dez anos depois, Ahlrichs *et al.* [70] apresentaram um método para monitorizar o congelamento da marcha, aplicando diretamente uma máquina de vetores de suporte, do inglês *support vector machine*, com base no sinal de um acelerómetro colocado na cintura. Barrantes *et al.* [71] utilizaram o acelerómetro de um telemóvel para diferenciar características do tremor associado à DP e do tremor essencial.

Apesar dos acelerómetros serem leves e capazes de registar dados por longos períodos de tempo, estes dispositivos apresentam algumas desvantagens como o facto de serem incapazes de medir a rotação em relação a um eixo e ainda a existência do efeito da gravidade, induzindo erros na medição [72].

Giroscópio

Os giroscópios detetam a velocidade angular de um corpo pela medição da força de Coriolis, causada pela velocidade angular aplicada a duas membranas em movimento [73]. Assim, foram alvo de estudos a fim de quantificar a marcha, o tremor e a bradicinésia em doentes de DP [59, 74]. Aferiu-se que as características extraídas do sinal giroscópio possuem correlações significativas com a escala MDS-UPDRS, relativamente ao movimento de abrir e fechar as mãos em forma de pinça. Para além disso, concluiu-se que a característica mais relevante para a análise do tremor é a frequência dominante e, no caso da bradicinésia, é a suavidade do movimento. Contudo, este tipo de sensores consome muita energia, limitando o tempo de monitorização [75].

2.6.2 Sensores eletromagnéticos

Os sensores eletromagnéticos possuem bobinas que geram uma tensão proporcional à intensidade do campo magnético, sendo utilizado em situações que não beneficiam do contacto direto. Partindo deste pressuposto, os autores de [76] desenvolveram um sistema tridimensional com sensores eletromagnéticos aplicados numa luva, com o objetivo de quantificar o tremor e a bradicinésia. Ainda, em [77] utilizou-se um dispositivo (*3Space Fastrak, Polhemus*) com três sensores eletromagnéticos para avaliar a bradicinésia. Apesar destes dispositivos quantificarem razoavelmente os movimentos, constata-se que a necessidade de contacto é inevitável, inviabilizando a qualidade do sinal obtido.

2.6.3 Sensores laser e óticos

A utilização de sensores laser tem sido alvo de estudo relativamente à quantificação do tremor [78, 79]. Para além disso, referente à bradicinésia, foi desenvolvido um sistema composto por um laser infravermelho, uma câmara e um *kit* de desenvolvimento de *software* 3Gear baseado num algoritmo para a deteção da mão em tempo real [80]. No entanto, este mostrou fragilidades quando eram realizados movimentos rápidos.

2.6.4 Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) consiste no estudo clínico da atividade elétrica das fibras musculares. Esta técnica é utilizada como auxílio para o diagnóstico de DP, registrando o grau de ativação e de fadiga musculares [81]. O sinal de EMG em doentes de DP apresenta um padrão alternado de picos, centrando muitos estudos na sua contagem e cálculos de amplitude, duração e frequência [82–84]. Robichaud *et al.* [61] realizaram uma análise dos mesmos concluindo que movimentos de extensão estão associados não só a um maior número de picos provocados por músculos agonistas como também a uma lentificação comparativamente aos movimentos de flexão. Para além disso, Villancourt *et al.* [62] diferenciaram o tremor característico da DP do tremor fisiológico, através da medição do sinal de EMG e de um acelerómetro. Mais tarde, Rissanen *et al.* [85] apresentaram uma nova proposta para a análise morfológica do sinal de EMG entre doentes de DP e pessoas saudáveis, considerando o sinal semelhante a uma sucessão de impulsos. Verificaram que a morfologia do sinal de EMG é discriminativa entre os dois grupos estudados. Em 2013, conseguiu-se distinguir entre tremor essencial e tremor característico de DP através da técnica de EMG, o que pode ser utilizado para o diagnóstico diferencial [86].

3

Métodos

A metodologia desta dissertação encontra-se dividida em cinco partes. A primeira é dedicada à apresentação do dispositivo de aquisição, o LMC, a segunda consiste na descrição detalhada da população, a terceira parte remete para a organização da base de dados e a quarta parte é dedicada ao protocolo experimental, incluindo as interfaces desenvolvidas, simulando procedimentos clínicos de diagnóstico de DP. Por fim, na última parte, é apresentado o processamento de sinais e a análise estatística realizada.

3.1 *Leap Motion Controller*

Com o objetivo de melhorar o diagnóstico de DP realizado atualmente, o LMC foi selecionado como forma de digitalizar os movimentos das mãos de doentes com DP. A digitalização dos movimentos das mãos permitirá quantificar o tremor associado à DP, bem como a bradicinesia, característica da doença. Assim, pretende-se detetar padrões que são dificilmente reconhecidos pelos clínicos, recorrendo para tal a técnicas de processamento de sinais. Para além disto, o uso de um dispositivo digital permitirá criar um histórico do doente, facilitando a análise da evolução da doença e da resposta ao tratamento.

O LMC é, então, um dispositivo ótico de mapeamento e rastreamento tridimensional da posição e movimento das mãos. As vantagens do dispositivo centram-se na sua portabilidade, no facto de ser livre de contacto e, ainda, possui elevada precisão e boa frequência de amostragem [87], o que se revelou bastante interessante e desafiante para a sua aplicabilidade em contexto clínico.

3.1.1 *Descrição técnica*

O LMC pesa cerca de 45 g, tendo 8 cm de comprimento e 3 cm de largura. O dispositivo é constituído por três díodos emissores de luz, conhecidos como *light emitting diodes* (LEDs) e duas câmaras de tecnologia de carga acoplada, da língua inglesa *charge coupled device* (CCD). Os díodos emitem luz infravermelha que é recebida pelas câmaras. Estas distam 2 cm do centro do LMC e 4 cm entre elas. A representação esquemática do LMC está ilustrada na figura 3.1.

As câmaras regem-se pelo princípio da estereoscopia, em que partindo de duas imagens, uma do lado direito e outra do lado esquerdo, ocorre uma reconstrução tridimensional [89]. A estereoscopia 3D tem sido utilizada em várias áreas: realidade aumentada, filmes, jogos, visualização científica e imagem médica. Nesta técnica, as coordenadas do objeto são obtidas tendo em conta a distância entre as câmaras, a distância de convergência, onde ocorre a interseção

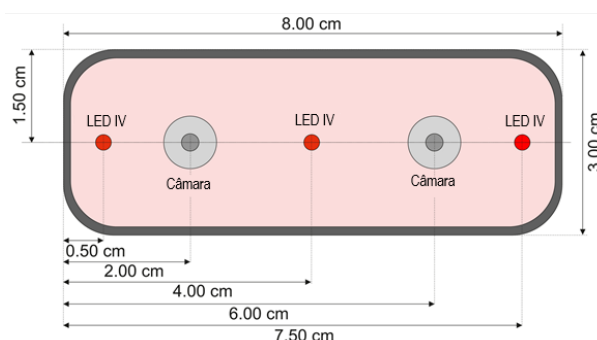


Figura 3.1. Representação esquemática da estrutura do LMC, adaptado de [88].

dos eixos óticos, e o campo de visão, determinado pelo tamanho da câmara e pela lente associada [90].

Os díodos emissores de luz infravermelha iluminam o objeto, seguida de reflexão, recebida pelas câmaras. Como não existem lentes perfeitas, o raio de luz incidente produz distorção. O modelo interno do LMC permite que a distorção da lente seja corrigida. Assim, utilizando os ângulos de distorção corrigidos de ambas as imagens, uma de cada câmara, obtém-se a localização tridimensional do mesmo objeto presente nas imagens.

Este mecanismo faz com que o LMC localize especificamente os cinco dedos da mão, o centro da palma, o pulso e o cotovelo. Quando alguma destas partes não é visível, o algoritmo calcula a posição mais provável tendo em conta as partes visíveis e as aquisições anteriores. As configurações de detecção podem ser ajustadas tendo em conta as circunstâncias de operação do LMC. A detecção é melhor quando o LMC tem uma visualização clara e de elevado contraste da silhueta do objeto. No entanto, em condições de luminosidade intensa, o dispositivo entra em modo robusto, melhorando a fiabilidade mas reduzindo o seu desempenho. Em situações em que a mão entra no campo de visão pelo lado oposto, o dispositivo gira o eixo para detetar corretamente a mão. O orientação inversa pode ser feita manual ou automaticamente [91].

Segundo as especificações do fabricante [87], a precisão espacial do LMC é de 0.01 mm para a ponta do dedo indicador e possui uma frequência de amostragem que pode chegar aos 200 Hz. O alcance segundo o eixo y varia desde 25 mm até 600 mm acima da origem do referencial. Ainda, o campo de visão é de 150° em forma de uma pirâmide invertida centrada no dispositivo. A figura 3.2 representa o referencial de coordenadas cartesianas do LMC. Os eixos x e z estão no plano horizontal, com o eixo x ao longo do comprimento do dispositivo e o eixo z em direção ao participante. O eixo y é vertical, com valores crescentes de baixo para cima.

3.1.2 Software

O *software* do LMC é executado como um serviço no *Windows*, conectando-se ao LMC através de uma entrada *universal serial bus* (USB). O *kit* de desenvolvimento de *software* do LMC contém duas bibliotecas que definem a interface de programação de aplicações, conhecida como *application programming interface* (API), responsáveis pela detecção dos dados. Ambas as APIs permitem criar aplicações baseadas no LMC em diversas linguagens de programação,

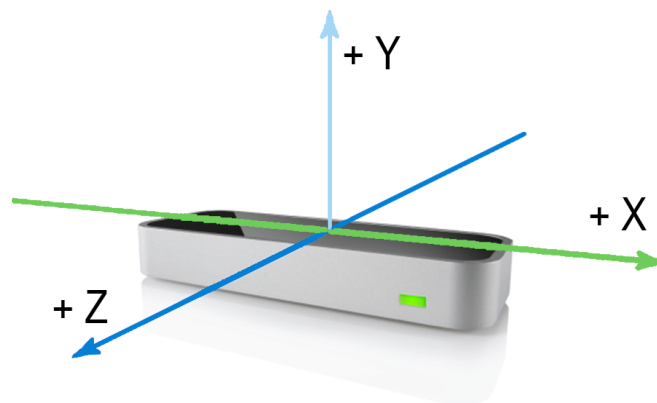


Figura 3.2. Representação do referencial cartesiano do LMC, centrado no topo do dispositivo, adaptado de [87].

nomeadamente C#, C++, Objective-C, Mono, Unity Pro, Java, Python ou ainda UnrealEngine [87].

A API disponibilizada pelo LMC possui uma estrutura de programação orientada a objetos, gerando em cada amostra uma nova instância da classe *frame*. Como ilustrado na figura 3.3, a partir desta classe acede-se à lista de imagens, que contém todas as imagens utilizadas para analisar a *frame* em questão, culminando na caracterização de cada imagem. Ainda, acede-se à lista de mãos, contabilizando as mãos que forem detetadas naquela *frame*. Por fim, a subclasse referente à lista de apontáveis herda também as características da superclasse *frame* e da classe "mão", representando diretamente todos os dedos detetados e culminando na informação de características físicas relativas aos dedos.

Na classe "mão" encontram-se as classes da lista de apontáveis, como referido anteriormente, da lista de dedos e do braço. A lista de dedos contém todos os dedos associados àquela mão e a classe referente ao braço possui características do braço relativas à mão em questão.

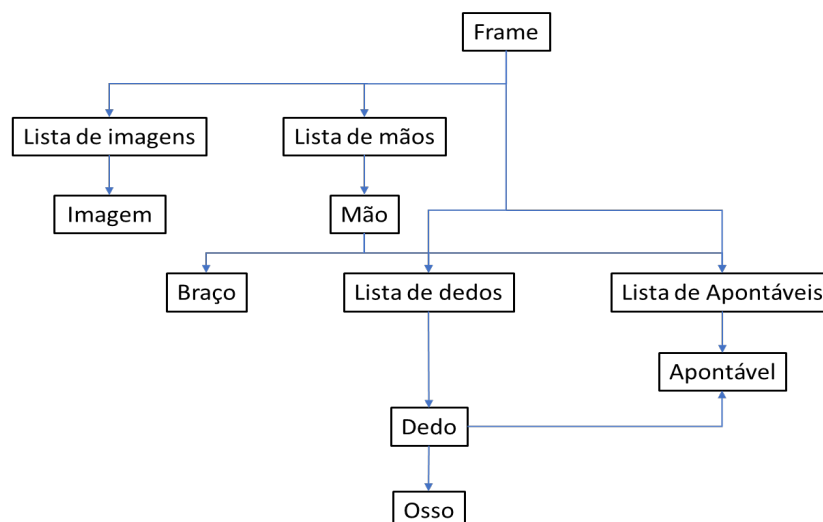


Figura 3.3. Modelo interno de mapeamento utilizado pela API, adaptado de [87].

Ainda, na classe "dedo" é disponibilizada informação relativa aos cinco dedos da mão, numerados de 0 a 4, desde o polegar até ao mínimo, respetivamente. Finalmente, a classe "osso" é originada a partir da classe "dedo". Aqui, encontram-se informações associadas a cada osso do dedo. Os ossos são numerados desde 0 para o metacarpo até 3, para a última porção da falange, a distal. A figura 3.4 contém a estrutura da mão e os pontos de interesse para o LMC.

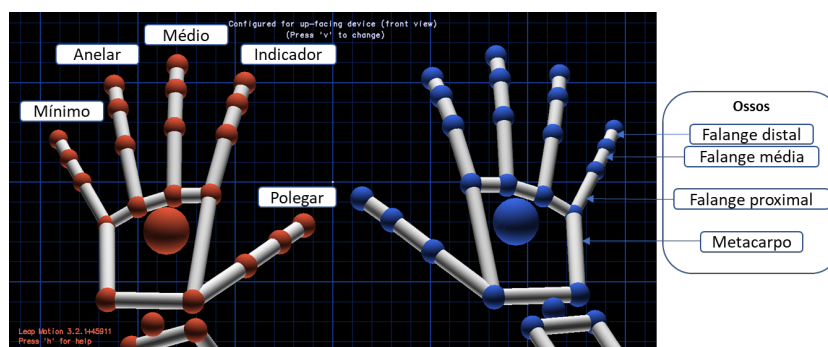


Figura 3.4. Representação do mapeamento das mãos exportada do visualizador disponível pelo LMC e ilustração dos pontos de estudo.

3.1.3 Revisão da literatura: LMC e a avaliação dos sintomas motores de DP

A empresa americana *Leap Motion, Inc.* lançou em 2013 o LMC. Desde então que o seu estudo e utilização tem suscitado interesse em diversas áreas. Inicialmente, o LMC foi aplicado a jogos de vídeo para a reabilitação motora da mão. Assim, foram desenvolvidas interfaces interativas com exercícios motivadores, possibilitando uma monitorização contínua da terapia, à distância. [92–94]. A área da linguagem gestual também tem dedicado muitos dos seus estudos a este dispositivo, visando a deteção dos gestos linguísticos e posterior tradução para linguagem escrita [95–98].

Recentemente, o LMC tem sido alvo de estudos associados à caracterização dos sintomas motores da DP. Assim, em 2016, Hosseinpour [99] selecionou o sensor *Microsoft Kinect* combinado com o LMC para avaliar os principais sintomas motores da DP entre dois grupos. O primeiro dispositivo foi escolhido para avaliar a agilidade das pernas, estabilidade postural e bradicinésia corporal. Assim, o LMC serviu para dar informação específica sobre o movimento das mãos e dos dedos, compensando as fragilidades do *Microsoft Kinect*. A amostra controlo é composta por um elemento e o grupo de teste inclui 3 doentes com DP. Foi-lhes pedido que seguissem uma linha horizontal, mostrada no ecrã do computador, com o indicador. A partir da velocidade do movimento, inferiu-se quanto ao grau de tremor.

Em [100], Chen *et al.* propuseram três algoritmos para quantificar o tremor nos dedos recorrendo ao LMC. Foram recrutados 4 indivíduos com tremor essencial, mostrando variabilidade entre os três algoritmos. No entanto, demonstrou-se a viabilidade do dispositivo na quantificação de características do tremor.

Ainda, em [101] foi avaliado o tremor de repouso em doentes diagnosticados com DP,

doentes com tremor essencial e, ainda, um grupo de controlo. Para tal, recorreram ao LMC e a um acelerómetro, a fim de compararem os resultados obtidos pelos dois dispositivos. Foram avaliadas oito características relacionadas com frequência e potência do tremor, sendo que seis delas não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois dispositivos. Na análise dos dados, foram propostas técnicas de classificação para os três grupos distintos, baseadas em *k-means* e *support vector machine* (SVM), obtendo-se uma precisão de 77,5% e 85%, respetivamente.

No estudo de Butt *et al.* [102] foram recrutados dois grupos, um de controlo (12 voluntários saudáveis) e outro de teste (16 doentes com DP) com o intuito de estudar o potencial do LMC para a avaliação motora em doentes com DP. Assim, foram realizados quatro exercícios baseados na escala MDS-UPDRS. A partir dos dados recolhidos, foram extraídas características como o número de movimentos, a velocidade do movimento, frequência e amplitude. Assim, foram aplicadas técnicas de classificação, nomeadamente SVM, regressão logística e *naive Bayes*. O classificador com o melhor desempenho foi o *naive Bayes*, com uma precisão de 81,54%, uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 86,5%.

Em suma, os estudos desenvolvidos demonstram a viabilidade do LMC enquanto método de quantificação dos sintomas motores da DP relativos à mão. Representa ainda um método promissor não só para a DP, mas também para outras doenças neurodegenerativas que afetem a parte motora. Contudo, serão necessários avanços no *software* para melhorar a sua aplicabilidade.

3.1.4 Trabalho anterior

Anteriormente a este trabalho, em [103] foram avaliadas as propriedades intrínsecas do LMC, nomeadamente a precisão em ambientes estáticos e dinâmicos e a exatidão sob condições dinâmicas em movimentos lineares e rotativos, a fim de se averiguar a sua aplicabilidade na deteção dos sintomas motores de DP.

Assim, foram realizadas três experiências, utilizando um modelo anatómico da mão capaz de ser reconhecido pelo LMC, simulando a mão, e um motor de passo. Na primeira experiência, moveu-se o LMC para 20 posições diferentes, concluindo-se que o centro da palma da mão possui melhor precisão, com um desvio padrão médio de 0,244 mm seguindo-se do indicador com 0,299 mm, sendo este o dedo com melhores resultados. Foram ainda correlacionadas a precisão do centro da palma da mão e a distância do LMC ao modelo anatómico da mão, através do cálculo do coeficiente de correlação, tendo-se verificado uma correlação positiva fraca, ou seja, a precisão não se correlaciona com as diferentes posições em análise. Na segunda experiência, a precisão e exatidão dinâmicas foram estimadas, através do cálculo do desvio padrão e do valor do erro quadrático médio, respetivamente. Para isso, foi feita a análise do deslocamento do modelo anatómico, que originou quadrados com 10 mm de lado. Os resultados obtidos para o desvio padrão foram inferiores a 1,20 mm e, relativamente ao valor do erro quadrático médio, estes foram inferiores a 2,4 mm, distanciando-se das considerações do fabricante. Na terceira e última experiência, foi avaliada a exatidão do LMC em movimentos de rotação, através do cálculo do valor quadrático médio do ângulo executado pelo motor de passo e o valor registado pelo LMC. A incerteza associada a cada ângulo obtido foi muito baixa, corroborando a aplicabilidade do LMC na deteção de pequenos ângulos, com uma baixa incerteza associada.

Em suma, a análise realizada valida as propriedades intrínsecas do LMC, em contexto real, verificando-se um distanciamento entre a precisão obtida experimentalmente e a postulada pelo fabricante. Ainda assim, considera-se que as propriedades do LMC são suficientes para avaliar os sintomas motores de DP.

3.2 Participantes

Os participantes com DP foram recrutados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no serviço de Neurologia. Após explicação do objetivo do estudo, os participantes deram o seu consentimento escrito, permitindo a execução dos testes, a utilização dos dados recolhidos e, ainda, garantindo a confidencialidade dos mesmos. Os exercícios que constam

A amostra de doentes com DP inclui 32 participantes, sendo 17 mulheres e 15 homens. Outros dados clinicamente relevantes foram recolhidos, como referido na tabela 3.1, de acordo com os critérios de diagnóstico. Para o estudo, foram excluídos doentes de DP cuja condição neurológica não permitisse executar os testes.

Tabela 3.1. Informações clínicas dos participantes com DP, referentes à média e desvio padrão da idade, estágio HeY, pontuação na terceira parte da escala MDS-UPDRS e duração da doença e, proporção dos géneros.

Doentes com DP				
Idade (anos)	Género	HeY	Pontuação III	Duração (anos)
69,4 ± 12,2	17 F / 15 M	1,9 ± 0,6	28,2 ± 12,6	6,9 ± 5,5

Relativamente à amostra de controlo, esta é composta por 53 pessoas sem DP, das quais 25 são mulheres e 28 são homens. Os requisitos foram ter idade superior a 18 anos e não serem doentes de DP, tendo sido escolhidos aleatoriamente. A tabela 3.2 contém informação relativa à amostra em questão.

Tabela 3.2. Informações dos participantes da amostra de controlo, referentes à media e desvio padrão da idade, e à proporção dos géneros.

Amostra de controlo	
Idade (anos)	Género
51,9 ± 24,5	25 F / 28 M

A descrição mais detalhada dos participantes submetidos ao estudo encontra-se em anexo a este documento na tabela B.1.

3.3 Base de Dados

As informações relativas aos participantes foram alocadas numa base de dados, a fim de melhorar a organização e o acesso aos dados. O sistema de gestão da base de dados utilizado foi o *MySQL* (versão 8.0.16), desenvolvido pela *Oracle Corporation*. Este sistema emprega como

interface a linguagem de consulta estruturada, conhecida como *structured query language* (SQL) na literatura anglo-saxónica.

O modelo aplicado por este sistema designa-se por relacional, sendo a tabela a sua estrutura fundamental, formalmente conhecida como relação. Cada tabela relacional tem um nome único, pelo qual é referenciada. As suas linhas representam uma entidade única ou um relacionamento entre entidades, sendo que cada linha é um registo. As colunas (atributo) têm um nome, referindo-se a um determinado aspeto do objeto representado na tabela. As tabelas relacionais associam-se entre si, através de chaves, relacionando pelo menos um atributo de uma tabela com um ou vários atributos de outra. Essas chaves podem ser primárias ou estrangeiras. As chaves primárias permitem identificar de forma inequívoca qualquer registo de uma tabela, enquanto que as chaves estrangeiras consistem num atributo, ou num conjunto de atributos, que aparece como chave primária numa outra tabela, permitindo estabelecer o relacionamento entre registos dessas tabelas [104].

Para uma ágil e prática utilização dos dados, estabelecem-se operações de álgebra relacional. Uma das operações mais frequentemente usada é a projeção, que seleciona um subconjunto dos atributos da tabela. Paralelamente, a seleção ou restrição visa distinguir um subconjunto dos registos da tabela. Outra das operações comunmente utilizada é a junção, que consiste em combinar registos de tabelas diferentes com base na comparação de valores dos atributos selecionadas.

Partindo dos princípios descritos, foram criadas três tabelas relacionais: a tabela "pacientes", a tabela "aquisições" e, por fim, a tabela "mds_updrs", esquematizadas na figura B.1 em anexo a este documento.

Na tabela "pacientes", os dados inseridos são os seguintes:

- ID do participante: número atribuído para cada registo;
- Data de nascimento;
- Género;
- Data do início dos sintomas;
- Grupo: 0, se controlo e 1 se o participante for doente com DP.

A segunda tabela, "aquisições" relaciona-se com a tabela "pacientes", através da chave primária "id_paciente" da tabela "pacientes". Aqui, são guardados os seguintes dados:

- ID da aquisição: combinação do ID do participante e da data da aquisição;
- ID do participante: chave estrangeira, relacionada com a tabela "pacientes";
- Data da aquisição;
- Medicação administrada pelo médico e respetiva dosagem à data de aquisição;
- Resultado do exame DatScan, se aplicável;

• On vs Off: estudo realizado sob o efeito da medicação, ou sem o efeito da medicação, respetivamente.

Finalmente, a terceira tabela "MDS-UPDRS" relaciona-se com a tabela "aquisições", através da sua chave primária "id_aquisição". A tabela "MDS-UPDRS" contém as seguintes informações:

- ID MDS: número que vai incrementando automaticamente para cada participante;
- ID da aquisição: chave estrangeira, relacionada com a tabela "aquisicoes";
- Pontuação obtida na terceira parte (avaliação motora) da escala MDS-UPDRS, para cada tarefa;
- Pontuação total obtida na terceira parte (avaliação motora) da escala MDS-UPDRS;
- Estádio da DP, baseado na escala de HeY (0-5).

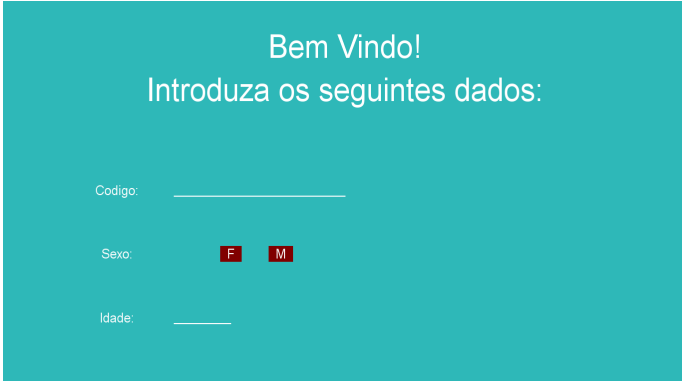
3.4 Protocolo experimental

O protocolo experimental consistiu em cinco exercícios, simulando as tarefas motoras correspondentes ao itens 3.4, 3.5, 3.6, 3.15 e 3.17 da terceira parte da escala MDS-UPDRS [27]. Estes itens são referentes às seguintes tarefas, respetivamente: bater dos dedos da mão, em forma de pinça; abrir e fechar a mão, em forma de punho; movimentos de pronação-supinação das mãos; tremor postural das mãos e, por último, tremor de repouso das mãos.

Para tal foram desenvolvidas interfaces interativas e responsivas, usando a biblioteca *pygame*, acedida pelo *Python*, versão 2.7. As interfaces foram incorporadas num programa simples, permitindo a realização do exercício para ambas as mãos, direita e esquerda. Para a execução do programa, coloca-se um computador numa mesa, o LMC centrado em relação ao monitor, a uma distância de 30 cm deste, aproximadamente. O LMC, centrado em relação ao monitor, é colocado numa caixa de madeira, ampla na face de cima, o que permite limitar a área em que o participante posiciona as suas mãos em relação ao LMC, tendo em conta o campo de visão do dispositivo. Por fim, solicita-se ao participante que sente numa cadeira, a cerca de 80 cm do monitor.

Primeiramente, ao correr o programa, aparece uma mensagem de saudação, bem como campos para inserir dados do participante, como ilustrado na figura 3.5. Os campos a preencher consistem no código correspondente ao número do registo, no género do participante e na sua idade.

De seguida, as cinco interfaces são mostradas sequencialmente. Antes da aquisição de cada exercício, os participantes passam por uma fase de treino para experimentarem os movimentos propostos. Depois da aquisição, os dados recolhidos de cada exercício são guardados em ficheiros do tipo *.mat* e posteriormente processados em *MATLAB*[®]. A escolha deste *software* residiu no facto das funções disponíveis serem diversificadas e estarem bem documentadas.



Bem Vindo!
Introduza os seguintes dados:

Codigo: _____

Sexo: F M

Idade: _____

Figura 3.5. Inicialização do programa, com mensagem de saudação.

3.4.1 Tremor de repouso: *The Cheese Game*

Este jogo tem como objetivo avaliar o tremor de repouso. Este tipo de tremor é um dos principais sintomas de DP, aparecendo nos estágios iniciais da doença [105]. Esta interface foi apenas aplicada no estudo, tendo sido desenvolvida no trabalho anteriormente realizado [103].

Para a sua execução, pede-se ao participante que se sente numa cadeira a cerca de 80 cm do monitor. Solicita-se ainda que coloque a sua mão sobre a perna correspondente, relaxadamente, com o dorso da mão virado para o LMC. Este é colocado verticalmente num tripé ajustável à altura da perna para garantir o sucesso das aquisições, sendo que o tripé é posicionado paralelamente à perna, como representado na figura 3.6. Para tal, foi utilizado o suporte apresentado na figura C.1, em anexo.

Depois de montado o aparato experimental, ajusta-se a posição da mão do participante em relação ao LMC, através de dois ratinhos representativos da posição do centro da palma da mão [103] no plano yz . Caso o centro da palma da mão se encontrar numa zona ótima de mapeamento, o ratinho mostra-se feliz, caso contrário mostra uma expressão triste 3.7. A zona ótima de aquisição estabelecida foi, no eixo segundo y de 200,00 a 258,75 mm e, no eixo segundo z entre -44,3 e 44,3 mm, descritas como preferenciais [106]. Quando as condições estão ajustadas, inicia-se a aquisição.

A aquisição é feita durante 20 segundos, em que são realizadas tarefas distráteis. Estas consistem em mostrar imagens e operações matemáticas ao participante. Deste modo, o participante retira a atenção da mão, concentrando-se em adivinhar o que lhe vai sendo mostrado. Estas tarefas mentais são importantes uma vez que o tremor de repouso se agrava, particularmente, com a distração [36].

Os dados adquiridos neste jogo são as localizações (x, y, z) da posição das extremidades de cada dedo e do centro da palma da mão, assim como o instante de tempo correspondente a cada posição.

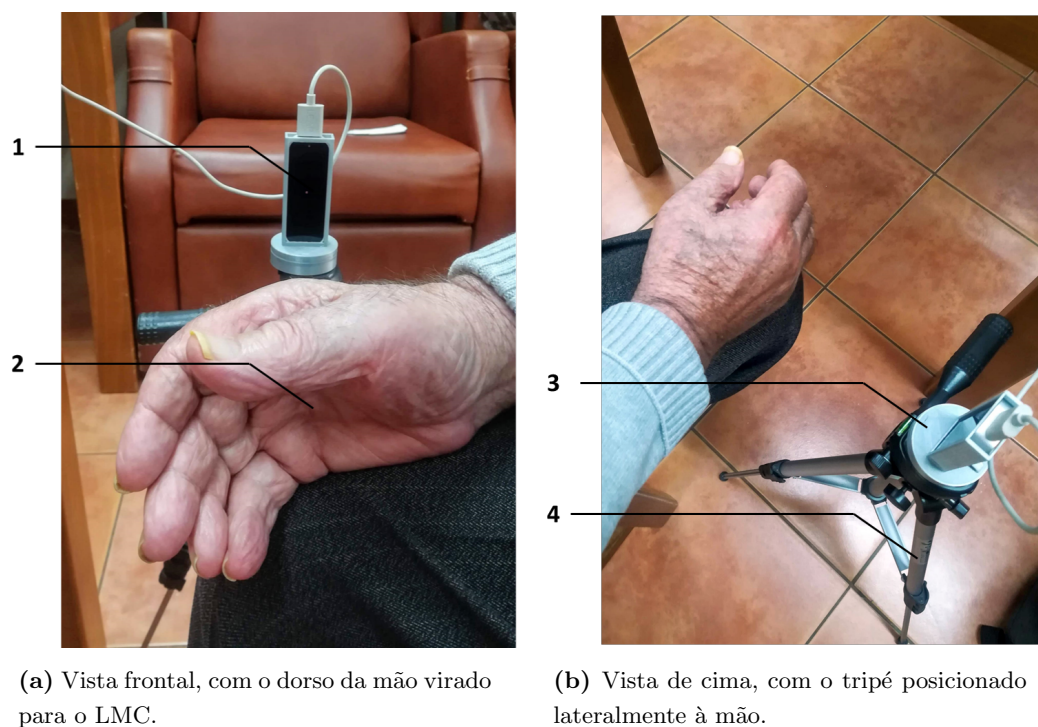


Figura 3.6. Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Cheese Game". 1 - LMC; 2 - Mão direita de um participante; 3 - Suporte do LMC; 4 - Tripé.

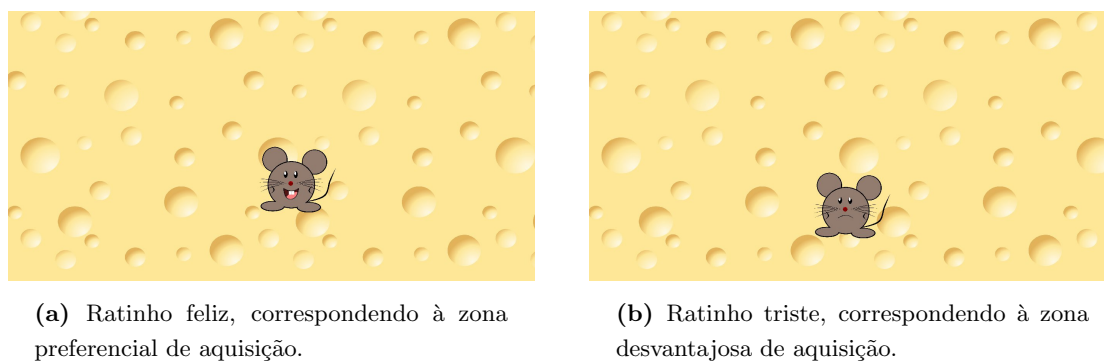
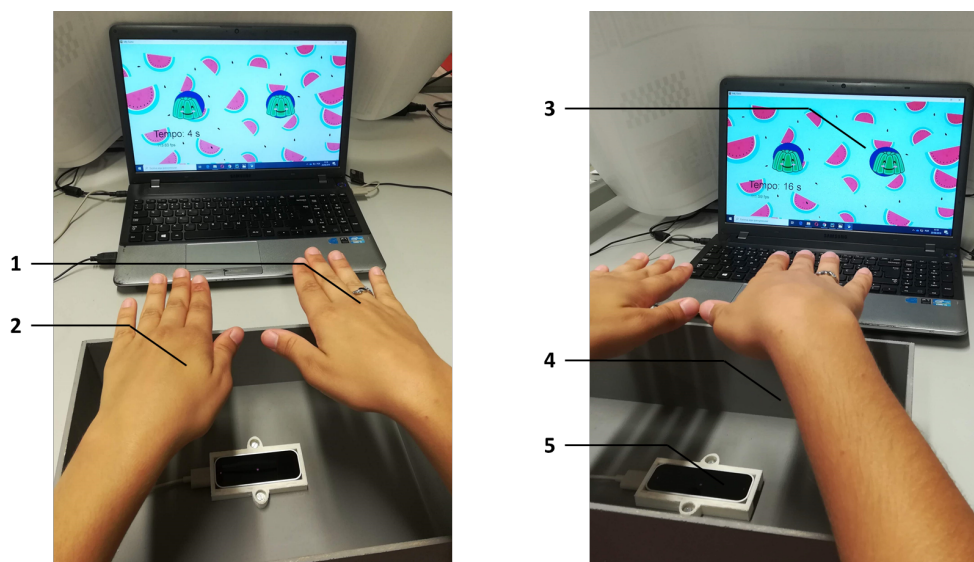


Figura 3.7. Resposta da interface "The Cheese Game" à posição do centro da mão em relação ao LMC.

3.4.2 Tremor postural: *The Jelly Game*

Com a análise do tremor postural em vista, foi desenvolvido um jogo, replicando uma técnica de diagnóstico de DP. Assim, foi solicitado ao participante que executasse a extensão antigravítica dos membros superiores [30]. O jogo foi baseado numa interface anteriormente desenvolvida, em que a extensão dos membros superiores era feita à vez, e não simultaneamente. As particularidades de executar o movimento dos braços em simultâneo e a melhoria da sensibilidade do jogo foram introduzidas na interface anteriormente desenvolvida, tornando-o mais ágil.

Para a execução correta do exercício, pede-se ao participante que se sente numa cadeira, a cerca de 80 cm do monitor, com os membros superiores esticados em frente do corpo e com as palmas da mão viradas para baixo. O LMC foi colocado dentro da caixa, a cerca de 30 cm do monitor, estando as mãos do participante sobre o dispositivo, distando, em altura, 10 cm deste, aproximadamente, como representado na figura 3.8.



(a) Vista de frente, com as mãos na área da caixa de madeira.

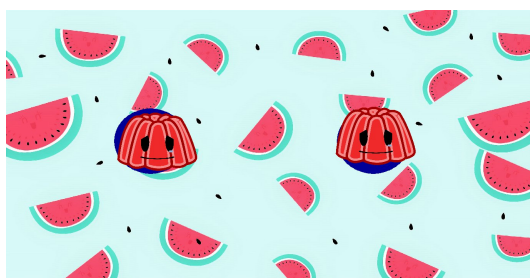
(b) Vista lateral, com as mãos posicionadas paralelamente e à mesma altura.

Figura 3.8. Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Jelly Game". 1 - Mão direita de um participante; 2 - Mão esquerda de um participante; 3 - Interface gráfica do jogo "The Jelly Game"; 4 - Caixa de madeira; 5 - LMC e respetivo suporte.

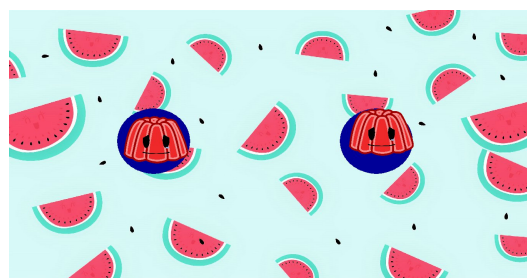
A interface gráfica desenvolvida consiste em gelatinas representativas do centro da palma das mãos, sendo o objetivo mantê-las dentro de elipses, de tamanho pouco superior às gelatinas, de modo a dificultar o exercício. É de salientar que a resposta da interface ao movimento das mãos é independente para cada mão. A movimentação das gelatinas é bidimensional, regendo-se pelas localizações nos eixos segundo x e z . De modo a compensar a resposta no eixo segundo y criaram-se gelatinas vermelhas de diferentes tamanhos. Quando a distância do centro da palma da mão for inferior a 106 mm, surge uma gelatina vermelha maior (figura 3.9a). Ao invés, caso a distância seja superior a 294 mm é apresentada uma gelatina pequena (figura 3.9b). Estes valores foram calculados tendo em conta o campo de visão do dispositivo e as dimensões da caixa de interação que é criada virtualmente.

Estando ajustada a altura, são movimentadas as mãos no plano xz a fim de interseccionar as gelatinas nas respetivas elipses. Assim, caso a localização (x, z) ocorra fora da elipse, apresentam-se gelatinas tristes (figura 3.10a). Por outro lado, caso se situe dentro da elipse azul surgem gelatinas felizes (figura 3.10b). Quando as condições de posição das mãos são satisfatórias, dá-se início à aquisição.

A aquisição é feita durante 20 segundos, com um *feedback* contínuo pela interface. No final, são recolhidos dados referentes às localizações (x, y, z) da posição das extremidades de cada dedo e do centro da palma da mão, assim como o instante de tempo respetivo.

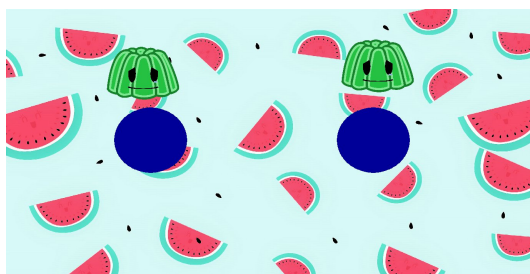


(a) Gelatinas vermelhas e grandes, significando que as mãos estão muito próximas do LMC.

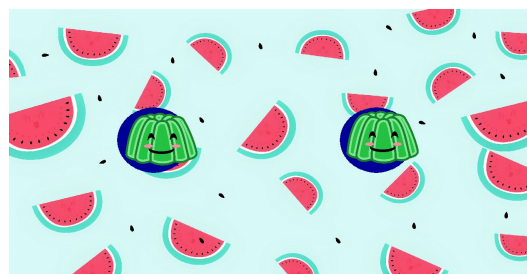


(b) Gelatinas vermelhas e pequenas, significando que as mãos estão muito afastadas do LMC.

Figura 3.9. Resposta da interface "The Jelly Game" à posição do centro da palma das mãos direita e esquerda, segundo o eixo y .



(a) Gelatinas verdes tristes, significando que estão fora do alvo.



(b) Gelatinas verdes felizes, significando que estão dentro das elipses azuis.

Figura 3.10. Resposta da interface "The Jelly Game" à posição do centro da palma das mãos direita e esquerda, em condições de altura ideias.

3.4.3 Bradicinésia

A bradicinésia é caracterizada pela dificuldade em executar, repetida e rapidamente, movimentos [107]. Para uma avaliação da mesma, foi solicitado ao participante que executasse tarefas com estas características. Assim, foram desenvolvidos e implementados três jogos em que são avaliados os movimentos de supinação e pronação, bater dos dedos da mão (pinça) e abrir e fechar a mão.

Supinação e pronação: *The Rocket Game*

O objetivo deste jogo é fazer a avaliação da bradicinésia, particularmente o movimento de supinação e pronação, como referenciado na escala MDS-UPDRS. É de referir que este jogo foi apenas aplicado, tendo sido desenvolvido em [103]. Assim, a descrição mais detelhada do exercício encontra-se em [103].

Para a sua execução, é pedido ao participante que se sente numa cadeira a cerca de 80 cm do monitor, com um dos membros superiores esticado e com a mão sobre o LMC, que está dentro da caixa. Este ficou numa posição central em relação ao monitor, a cerca de 30

cm deste. Dependendo da mão a realizar a tarefa, direita ou esquerda, a caixa com o LMC acoplado é transladada para dar mais conforto ao participante durante o movimento. O aparato experimental encontra-se representado na figura 3.11

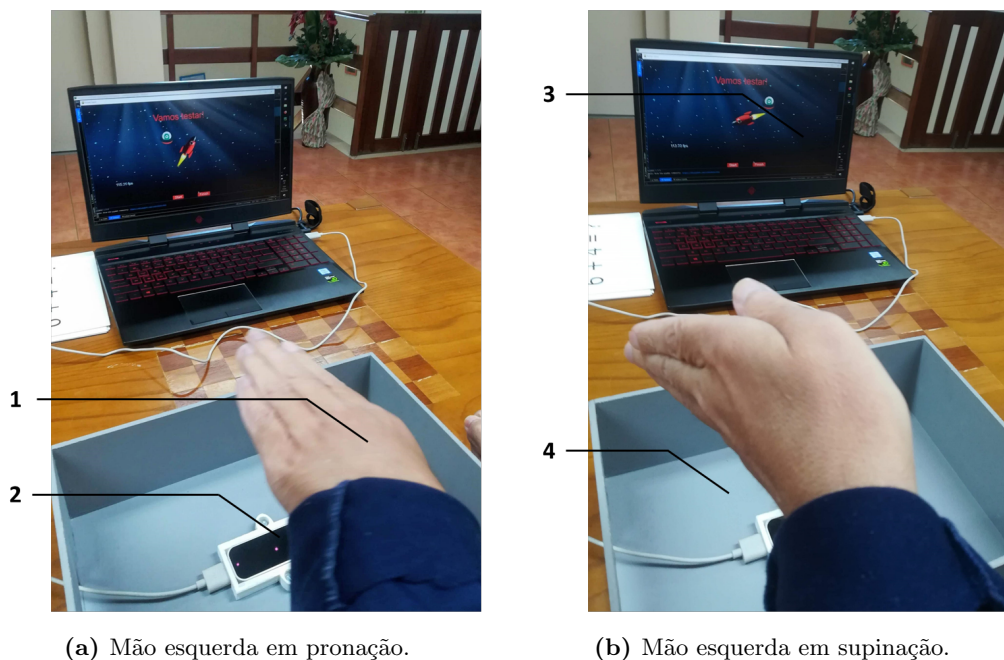


Figura 3.11. Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Rocket Game". 1 - Mão de um participante; 2 - LMC e respetivo encaixe; 3 - Interface gráfica do jogo "The Rocket Game"; 4 - Caixa de madeira.

Neste jogo, desenvolveu-se um foguetão que reproduz os movimentos de supinação e pronação da mão. O objetivo é que o foguetão atinja uma nave espacial, que se move $\pm 45^\circ$ em relação à posição neutra. Desta forma, quando a nave se encontra no lado esquerdo do monitor (figura 3.12a), a rotação da mão de 45° é estimulada, fazendo aparecer a nave no lado direito (figura 3.12b). Assim, é estimulada a rotação simétrica de -45° . O ciclo repete-se sucessivamente, perfazendo 15 sequências de supinação/pronação. O movimento deve-se realizar à velocidade mais elevada quanto possível.

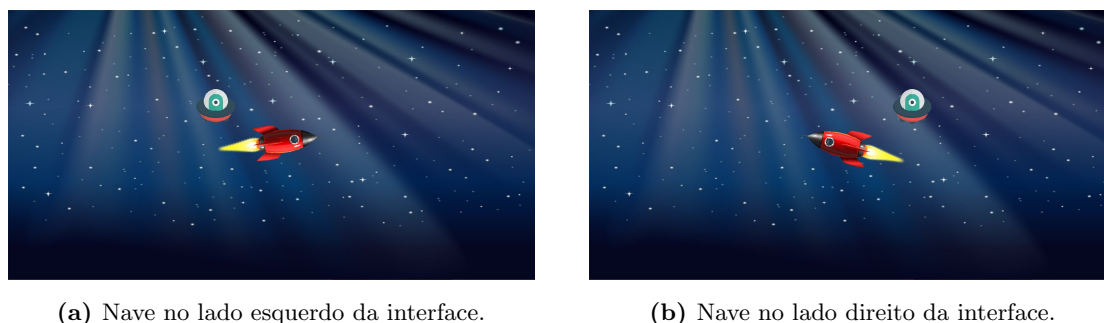


Figura 3.12. Resposta da interface "The Rocket Game" ao movimento de supinação/pronação da mão.

Em cada amostra é adquirido o versor normal à palma da mão e o instante de tempo

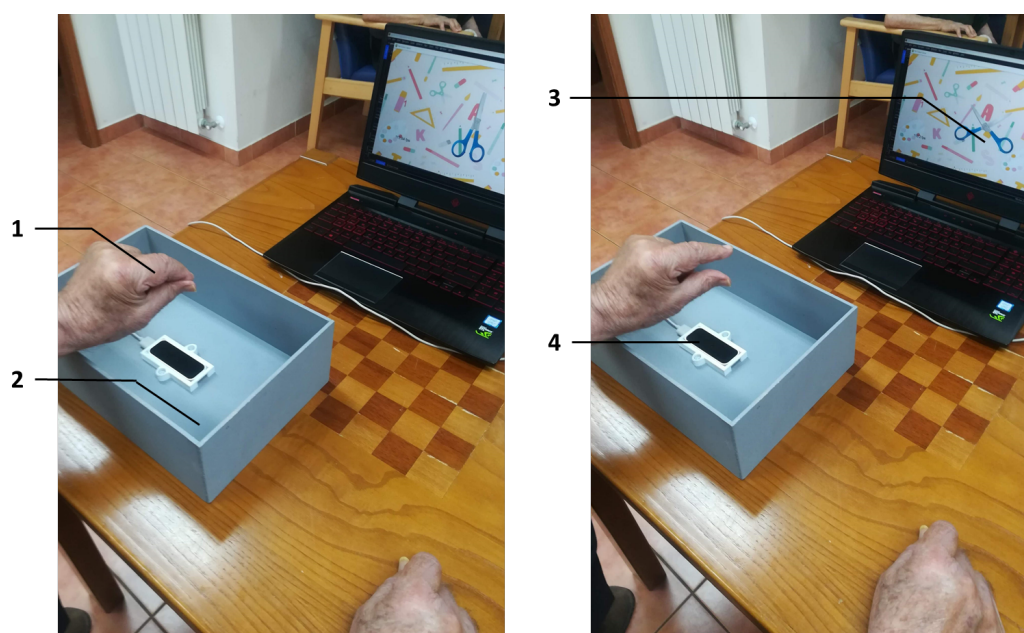
correspondente.

Apesar deste exercício fazer parte do protocolo experimental, os participantes tiveram muita dificuldade na execução do mesmo, particularmente porque as suas mãos saíam do campo de visão do LMC durante a realização do movimento. Tal inviabiliza os dados recolhidos, pelo que este exercício não foi alvo de tratamento de dados.

Bater dos dedos da mão: *The Scissors Game*

Foi desenvolvido um jogo para quantificar o movimento de bater os dedos da mão, em forma de pinça, sendo esta tarefa integrante da escala MDS-UPDRS, concretamente no item 3.4.

Para tal, pede-se ao participante que se sente numa cadeira a 80 cm do monitor, aproximadamente, com o braço esticado e a mão sobre o LMC, na área da caixa. Este é colocado a 30 cm do monitor, no centro em relação a este. Dependendo de se realizar o movimento com a mão direita ou esquerda, a caixa é transladada de modo a que seja confortável para o participante realizar o movimento, como ilustrado na figura 3.13.



(a) Movimento de bater do indicador e do polegar.

(b) Movimento de abrir do indicador e do polegar, em forma de pinça.

Figura 3.13. Fotografias tiradas durante a execução do jogo *"The Scissors Game"*. 1 - Mão de um participante; 2 - Caixa de madeira; 3 - Interface gráfica do jogo *"The Scissors Game"*; 4 - LMC e respetivo encaixe.

Inicialmente, a mão do paciente é posicionada segundo as indicações acima referidas. No entanto, durante o jogo é plausível que a localização da mão varie. Prevendo esta fragilidade, criou-se um alerta visual quando o centro da palma da mão está em zonas de pior desempenho, segundo os eixos x e y . Assim, caso a altura do centro da palma da mão em relação ao LMC seja inferior a 106 mm surge uma seta voltada para cima (figura 3.14a), sugerindo que se eleve

o membro. Do mesmo modo, se a altura for superior a 294 mm, é mostrada uma seta voltada para baixo (figura 3.14b), sugerindo ao participante que baixe o membro. Paralelamente, no eixo segundo x , aparece uma seta direcionada para a direita ou para a esquerda se o centro da palma da mão distanciar de 105,75 mm do centro do LMC, no sentido negativo do eixo segundo x ou no sentido positivo do mesmo, respetivamente (figuras 3.14c e 3.14d).



(a) Alerta visual para uma altura inferior à recomendada.



(b) Alerta visual para uma altura superior à recomendada.



(c) Alerta visual para uma distância superior à recomendada, à esquerda do LMC.



(d) Alerta visual para uma distância superior à recomendada, à direita do LMC.

Figura 3.14. Resposta da interface "The Scissors Game" a diferentes localizações do centro da palma da mão, segundos os eixos y e x .

Depois de ajustada a posição da mão, inicia-se o jogo. O movimento captado pela interface gráfica é o bater do indicador no polegar, por 20 vezes. A tarefa deve ser realizada o mais ampla e rápida possível. No centro do ecrã do monitor está uma tesoura, com *feedback* contínuo do movimento dos dedos. Assim, ao distanciar e aproximar os dedos, a tesoura abre e fecha (figura 3.15), respetivamente. Quando a tesoura fecha, surge o som de cortar papel, sugerindo ao participante que volte a fazer o exercício, sequencialmente.

Depois da realização do jogo, são recolhidos dados referentes às posições (x, y, z) das extremidades do polegar e do indicador, os vetores de velocidade das extremidades do polegar e do indicador, em milímetros por segundo e o comprimento dos dedos, em milímetros. O instante de tempo correspondente a cada amostra é também guardado.

Abrir e fechar a mão: *The Juice Game*

Este jogo tem como objetivo avaliar o movimento de abrir e fechar a mão, em forma de punho. Esta tarefa é requerida para diagnóstico de DP e avaliada segundo a escala MDS-UPDRS, correspondendo ao item 3.5.

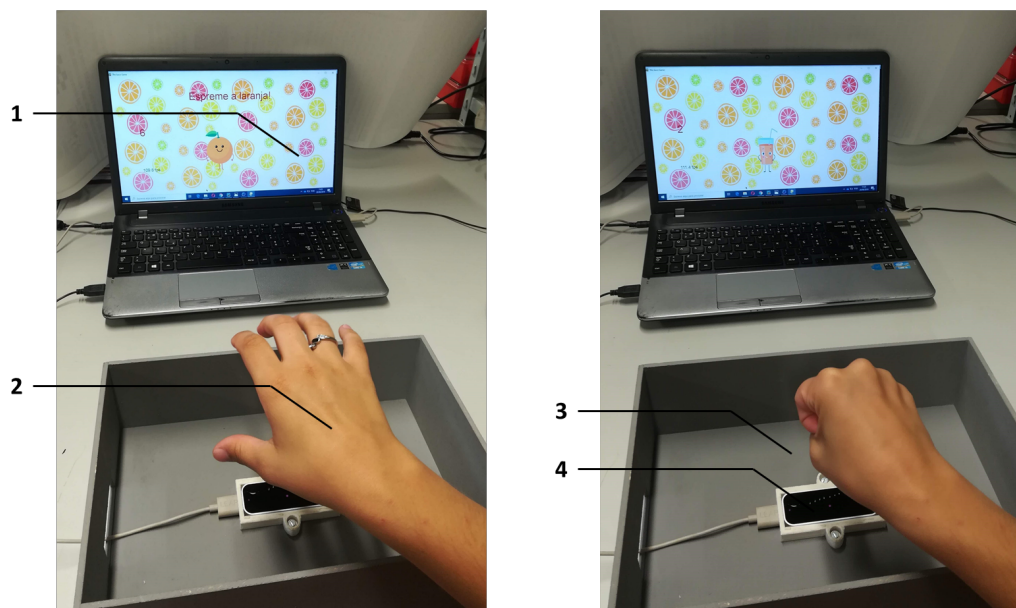


(a) Tesoura fechada, correspondendo ao bater do indicador e do polegar.

(b) Tesoura totalmente aberta, correspondendo ao afastamento máximo do indicador e do polegar.

Figura 3.15. Resposta da interface "The Scissors Game" ao movimento bater dos dedos, em forma de pinça.

O participante posicionou-se a cerca de 80 cm do monitor, com um dos membros superiores esticado e com a mão sobre o LMC, a cerca de 10 centímetros do dispositivo, acima da altura da caixa, como se verifica na figura 3.16. O LMC tem uma posição central em relação ao monitor, a 30 cm deste, aproximadamente.



(a) Movimento da mão direita a abrir.

(b) Mão direita fechada, em forma de punho.

Figura 3.16. Fotografias tiradas durante a execução do jogo "The Juice Game". 1 - Interface gráfica do jogo "The Juice Game"; 2 - Mão direita de um participante; 3 - Caixa de madeira; 4 - LMC e respetivo suporte.

Apesar de ser referido que a mão do participante deve estar centrada em relação ao LMC e distanciar deste, no mínimo, de 10 cm, é difícil manter a mão nessa posição em simultâneo com a realização do movimento. Para colmatar esta necessidade, criou-se uma laranja que corresponde à posição do centro da palma da mão. Esta mostra uma expressão triste sempre que a localização do centro da palma da mão não é ótima para a aquisição. Assim, estabeleceram-se condições

segundo os eixos x e y , já que segundo o eixo z a mão não tem tendência a movimentar-se. A laranja triste aparece na interface sempre que a distância do centro da palma da mão ao LMC for inferior a 106 mm ou superior a 294 mm, segundo o eixo y . Já no eixo x , caso a mão se distancie de 105,75 mm segundo uma das direções do eixo, a laranja mostra também uma expressão triste (figura 3.17a). Caso o centro da palma da mão esteja em condições ótimas em relação ao LMC, surge uma laranja feliz (figura 3.17b).

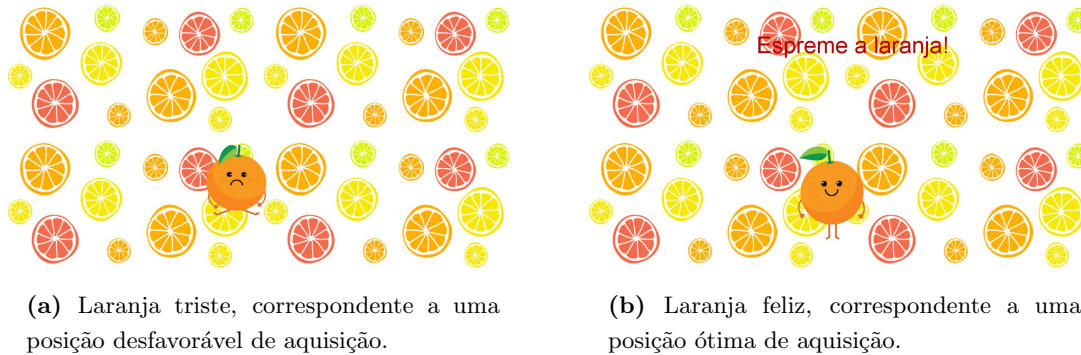


Figura 3.17. Resposta da interface "The Juice Game" à posição do centro da palma da mão em relação ao LMC.

Estando estabelecidas as condições ótimas, é iniciado o jogo. Este consiste em executar a tarefa de abrir e fechar a mão 10 vezes, o mais amplo e rápido possível. Quando o movimento de fechar a mão em forma de punho é realizado, surge na interface um copo de sumo enquanto se ouve o som de uma gota a cair. Estes estímulos permitem que o participante reaja e abra imediatamente a mão, agilizando a tarefa.



Figura 3.18. Sumo de laranja, correspondendo à mão fechada em forma de punho.

No final, são recolhidos os dados das localizações (x, y, z) das extremidades de cada dedo bem como do centro da palma da mão. São ainda guardados os vetores de velocidade das extremidades de cada dedo, em milímetros por segundo, bem como o instante de tempo correspondente a cada amostra. Os raios correspondentes às esferas imaginárias que se formam no movimento de abrir e fechar da mão também são guardados.

3.4.4 Aquisição de dados pelo LMC

O *kit* de desenvolvimento do *software* permite aceder diretamente a informações relativas à mão, sem a necessidade de aplicar algoritmos complexos. De seguida são apresentados os

métodos disponibilizados pelo fabricante do LMC, úteis para registar os movimentos da mão. Estes foram incluídos nas interfaces desenvolvidas em *Python* para cada exercício.

Tremor de repouso: *The Cheese Game*

Os dados guardados para a caracterização do tremor de repouso são as localizações tridimensionais das extremidades de cada dedo, o centro da palma da mão bem como o instante de tempo correspondente a cada aquisição.

Para tal, assumiu-se como a extremidade de cada dedo a posição do osso distal, através das funções:

$$bone = finger.bone(Bone.TYPE_DISTAL) \quad (3.1)$$

$$tip = bone.next_joint \quad (3.2)$$

A localização da palma da mão é obtida através da seguinte instância:

$$palm = hand.palm_position \quad (3.3)$$

Por fim, o instante de tempo é obtido, em microssegundos, para cada *frame* tendo em conta o tempo decorrido desde o início do programa.

$$timestamp = frame.timestamp \quad (3.4)$$

Tremor postural: *The Jelly Game*

Similarmente ao tremor de repouso, para a quantificação do tremor postural também são guardadas as localizações (x, y, z) das extremidades dos dedos, a posição do centro da palma da mão e ainda o instante de tempo correspondente a cada aquisição. Assim, são aplicadas as equações 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4, respetivamente.

Bradicinésia - Bater dos dedos da mão: *The Scissors Game*

Para a avaliação da bradicinésia durante o movimento de bater dos dedos em forma de pinça, são recolhidos dados referentes às posições tridimensionais das extremidades do polegar e do indicador, os vetores de velocidade das extremidades do polegar e do indicador e, ainda, o comprimento do indicador. O instante de tempo correspondente a cada amostra é também guardado.

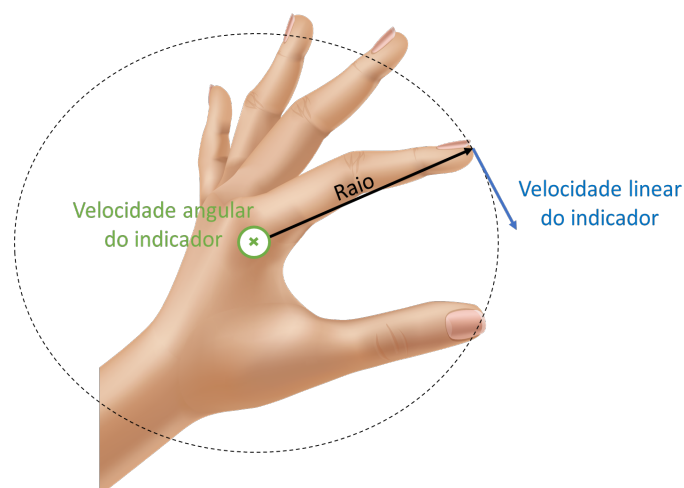


Figura 3.19. Esquema representativo da trajetória circular no movimento de bater os dedos em forma de pinça, adaptado de [108].

Assim, as localizações das extremidades do polegar e do indicador, em milímetros, foram obtidas partindo da classe de apontáveis, através da função:

$$tip = pointable.tip_position \quad (3.5)$$

Paralelamente, a velocidade das extremidades dos mesmos, em milímetros por segundo, é obtida da seguinte forma:

$$speed = pointable.tip_velocity \quad (3.6)$$

Similarmente, o instante de tempo em cada amostra é adquirido recorrendo à expressão 3.4.

O comprimento estimado do indicador, em milímetros, serve para o cálculo da velocidade angular do mesmo, durante o movimento requerido, recorrendo à seguinte instância:

$$length = pointable.length \quad (3.7)$$

A velocidade angular, em radianos, é obtida pela seguinte equação:

$$w = \frac{v}{r} \quad (rad) \quad (3.8)$$

Ora, sabendo a velocidade linear da extremidade do indicador, obtém-se a sua velocidade angular. O movimento de bater o indicador no polegar assemelha-se a uma trajetória circular, considerando que o raio é o comprimento estimado do indicador, como ilustrado na figura 3.19.

Este movimento é captado pela interface do LMC, em que é avaliada a distância entre o polegar e a ponta do dedo que se lhe aproxima, retornando um valor entre 0 e 1, se mais afastado ou mais próximo, respetivamente.

$$pinch = hand.pinch_strength \quad (3.9)$$

Bradicinésia - Abrir e fechar a mão: *The Juice Game*

De modo a caracterizar a bradicinésia ao abrir e fechar a mão, são recolhidos os dados das localizações (x, y, z) das extremidades de cada dedo. São ainda guardados os vetores de velocidade das extremidades de cada dedo, em milímetros por segundo, bem como o instante de tempo correspondente a cada amostra. Os raios correspondentes às esferas imaginárias que se formam no movimento de abrir e fechar da mão também são guardados.

As localizações das extremidades dos cinco dedos são obtidas, em milímetros, a partir da expressão 3.5. Ainda, para a aquisição das velocidades lineares das extremidades dos mesmos, recorre-se à função dada por 3.6. Similarmente, o instante de tempo em cada amostra é obtido através da expressão 3.4.

Analogamente ao cálculo da velocidade angular para o movimento de bater dos dedos, aqui a velocidade angular é também extrapolada tendo em conta a velocidade linear. Para tal, considera-se o movimento de abrir e fechar a mão como circular, sendo que o raio da trajetória vai diminuindo ao fechar a mão e aumentando quando a mão abre. O *kit* de desenvolvimento de *software* do LMC disponibiliza uma função, em que se cria uma esfera imaginária ajustada à curvatura da mão. Assim, durante o exercício em questão a esfera adquire diferentes raios, consoante o movimento de abrir e fechar a mão, como ilustrado na figura [109]. O raio correspondente à esfera ajustada à mão é dado pela seguinte função:

$$sphere_radius = hand.sphere_radius \quad (3.10)$$

Assim, a velocidade angular é calculada pela expressão 3.8, em que v é a velocidade linear do dedo, em milímetros por segundo, e r o raio da esfera, em milímetros, moldada à mão.

O movimento de abrir e fechar a mão é controlado pela expressão 3.11, em que é retornado um valor entre 0 e 1, sendo 0 o caso em que a mão está completamente aberta e 1 o caso em que a mão está fechada, em forma de punho.

$$strength = hand.grab_strength \quad (3.11)$$

3.5 Processamento de sinais e estatística

A quantificação dos sintomas motores da mão de doentes com DP é obtida através da análise e do cálculo de parâmetros extraídos dos sinais dados pelo LMC. Os parâmetros a analisar

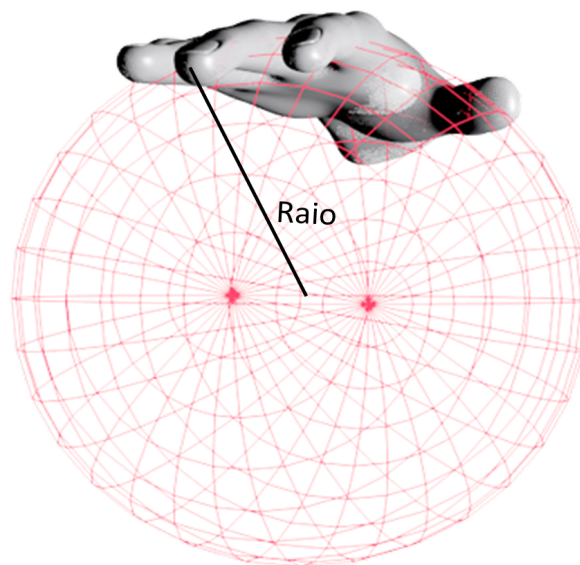


Figura 3.20. Esquema representativo da esfera imaginária ajustada à curvatura da mão, adaptado de [109].

resultaram de uma pesquisa na literatura por forma a caracterizar os sintomas. Estes estão representados na tabela 3.3. As características podem ser de natureza temporal ou espectral, sendo necessário o processamento de sinal adequado.

Tabela 3.3. Parâmetros analisados para cada uma das tarefas.

Tarefa	Tremor de repouso	Tremor postural	Bater dos dedos	Abrir e fechar a mão
Tipo de sinal	Deslocamento (mm)	Deslocamento (mm)	Deslocamento (mm) Velocidade linear (mm/s) Velocidade angular (rad/s)	Deslocamento (mm) Velocidade linear (mm/s) Velocidade angular (rad/s)
Parâmetros	Valor eficaz da posição Valor eficaz da velocidade linear Frequência dominante Potência relativa em [0,5;3,5] Hz Potência relativa em [3,5;7,5] Hz	Valor eficaz da posição Valor eficaz da velocidade linear Frequência dominante Potência relativa em [4,5;9,5] Hz Potência relativa em [9,5;12] Hz	Amplitude (mm) Tempo (s) Valor eficaz da velocidade linear Valor eficaz da velocidade angular Frequência dominante Potência total	Amplitude (mm) Tempo (s) Valor eficaz da velocidade linear Valor eficaz da velocidade angular Frequência dominante Potência total

Antes da obtenção dos parâmetros, realizou-se um processamento inicial dos sinais originais. Concretamente, durante a análise dos dados, verificou-se uma inconsistência na frequência de amostragem (f_s), nomeadamente quando o *software* do LMC entrou em modo robusto. Assim, houve necessidade de desenvolver um algoritmo capaz de analisar o sinal e garantir a sua coesão e consistência. Deste modo, antes do cálculo dos diferentes parâmetros, é realizada a correção dos sinais provenientes do LMC. O retorno do algoritmo são os sinais originais de deslocamento e velocidade corrigidos bem como o vetor temporal, com espaçamento constante. Tal permite obter uma frequência de amostragem constante, útil para o processamento do sinal no domínio das frequências. A esquematização do algoritmo implementado encontra-se na figura 3.21. Ainda, é descrito seguidamente o algoritmo implementado para a obtenção da frequência de amostragem.

1. Cálculo das variações temporais (Δt) a partir do sinal original de tempo, em microssegundos;

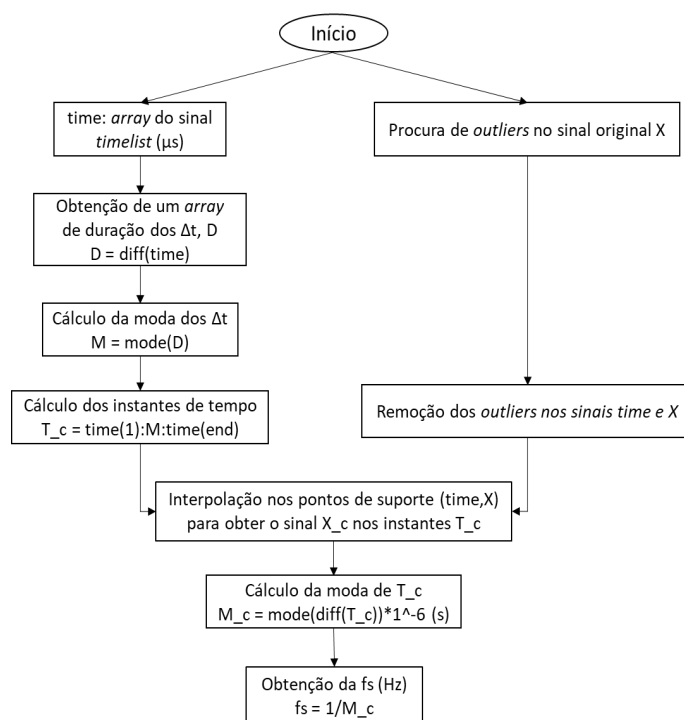


Figura 3.21. Esquemática do algoritmo implementado para o cálculo da f_s

2. Cálculo da moda das variações temporais, que representa o valor mais frequente;
3. Obtenção dos instantes de tempo igualmente espaçados pelo valor modal;
4. Análise do sinal original de interesse e remoção dos *outliers* em ambos os sinais, através dos comandos *isoutlier()* e *find()*;
5. Cálculo da melhor aproximação do sinal original a um com igual espaçamento no tempo, através da função *interp1()*;
6. Cálculo das variações temporais no sinal temporal obtido e consequente cálculo do período de amostragem, em segundos;
7. Obtenção da f_s , em Hertz, pelo inverso do período de amostragem.

3.5.1 Tremor de repouso: *The Cheese Game*

Os métodos de análise e processamento de sinal para o cálculo das características relativas ao tremor de repouso são explicitados seguidamente. Aqui estão incluídos o valor eficaz para a posição e velocidade linear, a frequência dominante e a potência relativa nos intervalos de 0,5 a 3,5 Hz e 3,6 a 7,5 Hz. Os parâmetros foram calculados a partir da posição (x, y, z) do centro da palma da mão.

Cálculo do valor eficaz

O valor eficaz, conhecido como *root mean square* (RMS), permite uma estimativa da amplitude média do tremor de repouso, devido às propriedades oscilatórias e periódicas do tremor [66, 110, 111]. A sua expressão matemática é apresentada em 3.12, adaptada de [112]. Para a sua implementação recorreu-se à função *rms()* disponibilizada pelo *MATLAB*[®] [113].

$$x_{rms} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_n|^2} \quad (3.12)$$

A função *rms()* foi aplicada à norma do vetor da posição (x, y, z) do centro da palma da mão, já corrigida. Ainda, a partir desta localização foi extrapolada a velocidade linear, e calculado o seu valor eficaz. Neste caso, o valor eficaz traduz uma estimativa da amplitude média da velocidade do tremor. A velocidade linear foi obtida através da implementação da função *diff()* disponibilizada pelo *MATLAB*[®] [114].

Caracterização no domínio das frequências

Para uma melhor análise dos dados, recorre-se à conversão dos dados para o domínio das frequências, através das transformadas discretas de Fourier (DFT). Estas são calculadas pelo algoritmo matemático *fast Fourier transform* (FFT). Assim, recorrendo ao comando do *MATLAB*[®] *fft()*, obtém-se a magnitude e a fase do espetro de frequências [115]. A magnitude é o conteúdo mais relevante da FFT e, por isso, foi-lhe dedicada a análise.

Antes de realizar a transformada de Fourier, há necessidade de implementar um conjunto de métodos que visam preparar o sinal e potenciar as suas características de interesse. A descrição do método para obter os parâmetros a analisar no domínio das frequências encontra-se representada na figura 3.22.

Inicialmente, é removida a componente DC do sinal através da subtração ao sinal do seu valor médio, centrando-o em zero [116].

De seguida, calculou-se a aproximação da DFT através do comando *fft()*, complementada com *zero padding*. Esta técnica consiste em acrescentar zeros no fim do sinal, aumentando o número de amostras a serem transformadas, melhorando o desempenho computacional do algoritmo. Assim, fixou-se o tamanho do sinal em 4096 pontos.

De seguida, pretendeu-se selecionar a gama de frequências característica para cada um dos sintomas motores de DP em análise. Para tal, utilizaram-se técnicas de filtragem digital, nomeadamente filtros passa-alto e passa-baixo visando preservar o intervalo de frequências de interesse e rejeitar as componentes de frequência indesejadas [112]. A família de filtros escolhida foi a de Butterworth devido à sua simplicidade e ao facto de ter uma característica de fase linear com a frequência, desde a frequência nula até à sua frequência de corte. Ainda, estes possuem a particularidade de manter o seu comportamento, mesmo que se varie a sua ordem, alterando apenas a inclinação da transição entre as bandas passante e de paragem. Assim, na zona dos

-3dB, com o aumento da ordem, verifica-se uma aproximação ao filtro ideal, no entanto o seu desempenho é inferior. Para a implementação dos filtros, recorreu-se primeiramente ao comando *butter()* [117] que apenas desenha o filtro Butterworth tendo em conta a ordem e a frequência de corte, devolvendo os seus coeficientes. É então aplicado o comando *filter()* [118] ao sinal, utilizando esses coeficientes. É de referir que se fixou a quarta ordem nos filtros, de modo a garantir o balanceamento entre o desempenho e a robustez. Ainda, verificou-se a integridade dos filtros através da construção de diagramas de Bode, pelo comando *freqz()* [119], em que é avaliada a resposta em magnitude. Os comandos referidos são disponibilizados pelo *MATLAB*[®].

A implementação da *fft()* pode levar ao alargamento dos picos relativos às componentes de frequência presentes no sinal. Para colmatar esta falha, aplica-se um janelamento ao sinal, diminuindo o alargamento dos picos. Assim, escolheu-se a função de Hamming como janelamento, por possuir uma boa resolução em frequência e uma dispersão espectral reduzida. Para a sua implementação, recorreu-se ao comando *hamming()* [120].

Por fim, a distribuição das potências do sinal foi avaliada, estimando a DEP. Para tal, recorreu-se ao método de Welch, em que se obtém médias de periodogramas modificados. A escolha deste método, entre outros (como o de Bartlett), residiu no facto de possuir um bom desempenho computacional e uma baixa memória necessária. Assim, foi executado o comando *pwelch()* [121].

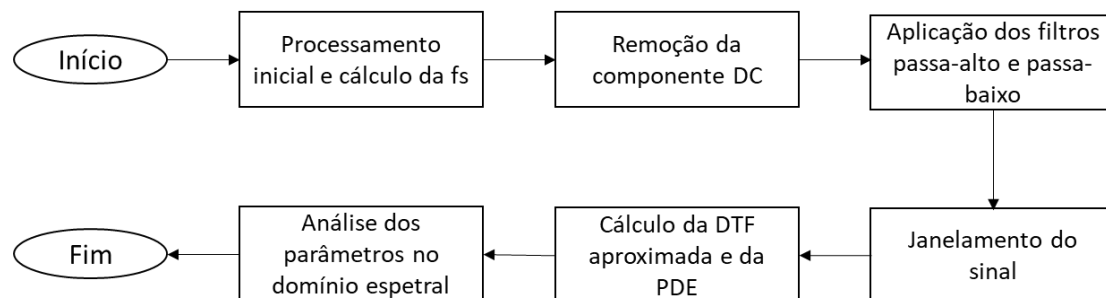


Figura 3.22. Esquematização do algoritmo implementado para a obtenção dos parâmetros no domínio das frequências.

Parâmetros no domínio das frequências

O tremor de repouso possui características bem definidas na literatura, no que concerne à sua frequência [62, 111]. A gama de frequências em que o tremor de repouso ocorre encontra-se entre 4 Hz e 6 Hz. Para garantir que todas as oscilações detetadas eram processadas ampliou-se a gama de frequência entre 3,6 Hz e 7,5 Hz. Por sua vez, os movimentos voluntários podem ocorrer até uma frequência de 4 Hz, apesar de se concentrar particularmente no intervalo de frequências entre 0 e 1 Hz [63].

Deste modo, pretende-se averiguar quanto à distribuição de frequências em intervalos diferentes, sendo um saudável e outro característico de tremor de repouso. Os parâmetros a analisar no domínio das frequências são, então, a frequência dominante e a DEP relativa nos intervalos de 0,5 a 3,5 Hz e 3,6 a 7,5 Hz. Para tal, obteve-se a frequência dominante a partir

do máximo da potência, sendo que esta é a que contribui maioritariamente para o tremor. As potências relativas foram obtidas através de uma contabilização feita à DEP calculada. De modo a seleccionar a gama de frequências de interesse, foram utilizadas frequências de corte de 0,4 Hz e de 8 Hz para os filtros passa-alto e passa-baixo, respetivamente, descritos na secção 3.5.1.

É de salientar que o teorema de amostragem Nyquist foi tido em consideração para o valor máximo da frequência de interesse, em cada jogo realizado. A frequência de amostragem variou entre 43 e 115 Hz pelo que não existem erros de *aliasing* nas amostras.

3.5.2 Tremor postural: *The Jelly Game*

A quantificação do tremor postural, à semelhança do tremor de repouso, pressupõe a avaliação do valor eficaz para a posição e para velocidade linear. Ainda é obtida a frequência dominante e a potência relativa nos intervalos de 0,5 a 4,5 Hz, 4,6 a 9,5 Hz e 9,6 e 12 Hz. Mais uma vez, os parâmetros foram calculados a partir da posição (x, y, z) do centro da palma da mão, para as mão direita e esquerda.

Cálculo do valor eficaz

O tremor postural possui propriedades oscilatórias, sendo da mesma natureza patofisiológica que o tremor de repouso [62, 110]. Assim, o cálculo do valor eficaz é uma boa estimativa para a amplitude média deste tipo de tremor, como calculado, por exemplo, em [66]. Para o seu cálculo, segue-se o procedimento referido na secção 3.5.1.

Parâmetros no domínio das frequências

No que concerne ao domínio das frequências, a gama que caracteriza o tremor postural não está totalmente clara. Em [110], é postulado que se encontra entre 4 e 12 Hz enquanto que em [62] se situa entre 5 e 12 Hz. Ainda, é referido em [122] que o intervalo que melhor o caracteriza é entre 4 e 9 Hz. Para o seguinte estudo, considera-se como intervalo característico do tremor postural uma gama de frequências entre 4,5 e 9,5 Hz. Relativamente ao tremor fisiológico, acontece em frequências mais elevadas, considerando entre 10 e 12 Hz [62, 63].

Assim, procede-se à avaliação da DEP em diferentes intervalos, nomeadamente para o considerado característico de tremor postural, entre 4,5 e 9,5 Hz e para o fisiológico, entre 10 e 12 Hz. É de referir que aqui não se tem em conta o tremor associado aos movimentos voluntários uma vez que os valores de frequência se distanciam bastante dos praticados no tremor postural. Analogamente, obteve-se a frequência dominante correspondente ao máximo da DEP, bem como o seu cálculo relativo às gamas de frequência referidas. Aqui, foram utilizadas frequências de corte de 3,5 Hz e 12 Hz para os filtros passa-alto e passa-baixo, respetivamente.

3.5.3 Bradicinesia - Bater dos dedos da mão: *The Scissors Game*

Relativamente à bradicinesia, os parâmetros chave a avaliar são o valor eficaz das velocidades linear e angular, a amplitude dos movimentos sucessivos, o tempo demorado na realização da tarefa, a frequência dominante e a potência total. Para tal, partiu-se das posições (x, y, z) da ponta dos dedos indicador e polegar, bem como da velocidade linear do indicador, sendo que estes dados foram obtidos diretamente pelo LMC. A velocidade angular do indicador foi extrapolada, recorrendo ao procedimento descrito em 3.4.4.

Cálculo do valor eficaz

O valor eficaz é um parâmetro capaz de estimar a amplitude média da velocidade. Caso se aplicasse a média aritmética aos valores de velocidade, o resultado seria próximo de zero, uma vez que as tarefas de bradicinesia são oscilatórias. Assim, o valor eficaz é o mais utilizado para a quantificação desta grandeza [58, 59, 63]. A sua descrição encontra-se na secção 3.5.1, tendo sido aplicado ao sinal de velocidade linear do indicador e à velocidade angular do indicador calculada.

Amplitude

Sendo a bradicinesia caracterizada por uma lentificação e dificuldade em realizar movimentos sequenciais, é importante avaliar a amplitude ao longo da tarefa. Este parâmetro foi estimado noutros estudos visando a quantificação deste sintoma [57, 59, 102].

Para tal, foi calculada a distância entre a norma dos vetores da posição tridimensional da ponta do indicador e da ponta do polegar, em milímetros. Esta foi normalizada, subtraindo o sinal de amplitude pelo seu mínimo. De seguida, executou-se o comando *findpeaks()* do *MATLAB*[®] [123] a fim de encontrar os picos e vales da amplitude, correspondendo à distância máxima e mínima dos dedos, respetivamente. Daqui, extraiu-se a amplitude máxima entre os dedos como uma característica a analisar. Para além disso, foi aplicada uma regressão linear aos dois conjuntos de pontos, os picos e vales do sinal, através do comando *polyfit()* [124]. Assim, obtiveram-se duas retas com diferentes declives, sendo a diferença entre os mesmos um parâmetro de análise da amplitude do movimento.

Tempo decorrido

Mais uma vez, a bradicinesia consiste na lentificação dos movimentos ritmados. Assim, o tempo decorrido na realização da tarefa, que inclui 20 seqüências do movimento, é de particular interesse [63].

Assim sendo, foi obtido o instante temporal final da aquisição, a partir diretamente do sinal temporal dado pelo LMC. Sendo a bradicinesia conhecida por uma lentidão progressiva, foi ainda calculado o intervalo de tempo médio de cada ciclo, ou seja, aproximar e afastar os dedos. Para tal, identificaram-se os picos do sinal da amplitude explicitados anteriormente em 3.5.3 e os instantes temporais em que ocorrem. Foi aplicado o comando *diff()* [114] para obter

o intervalo de tempo entre cada pico, sendo depois calculada a média aritmética dos intervalos, recorrendo à função *mean()* [125].

Parâmetros no domínio das frequências

A gama de frequências referente à bradicinésia situa-se entre 1 Hz e 4 Hz em sinais de velocidade angular [58, 66], sendo a velocidade angular o sinal de interesse para o seguinte procedimento. Os parâmetros para a quantificação da bradicinésia no domínio das frequências são a frequência dominante e a potência total.

Deste modo, a frequência dominante foi calculada através do máximo da DEP, sendo esta obtida pelo procedimento descrito na secção 3.5.1. Nos filtros passa-alto e passa-baixo implementados escolheram-se como frequências de corte 0.25 Hz e 5 Hz, respetivamente. A potência total é obtida calculando o integral da DEP, representando a intensidade de todo o movimento.

3.5.4 Bradicinésia - Abrir e fechar a mão: *The Juice Game*

No que concerne à bradicinésia e ao movimento de abrir e fechar a mão, os parâmetros alvo são o valor eficaz das velocidades linear e angular, a amplitude dos movimentos sucessivos, o tempo demorado na realização da tarefa, a frequência dominante e a DEP, à semelhança do que foi descrito na secção 3.5.3. No entanto, aqui foram utilizadas as posições (x, y, z) da ponta do dedo médio e do centro da palma da mão, bem como os vetores tridimensionais da velocidade linear do dedo médio, a partir do LMC. É de salientar que a velocidade angular do médio foi calculada, recorrendo ao procedimento descrito em 3.4.4.

Cálculo do valor eficaz

Analogamente, o cálculo do valor eficaz é um útil para avaliar a amplitude média da velocidade. A sua descrição encontra-se na secção 3.5.1, tendo sido aplicado aos sinais de velocidade linear e angular do dedo médio.

Amplitude

Relativamente à amplitude do movimento de abrir e fechar a mão em forma de punho, foi implementado o procedimento explicitado anteriormente na secção 3.5.3. Porém, os sinais de posição utilizados foram os referentes às posições tridimensionais da ponte do dedo médio e do centro da palma da mão. Assim, foram obtidos como parâmetros característicos da amplitude a amplitude máxima e a diferença entre os declives das retas de máximos e mínimos.

Tempo decorrido

Paralelamente ao descrito na secção 3.5.3, foi obtido o tempo final da aquisição, podendo ser discriminante entre o grupo saudável e o grupo de doentes de DP. Ainda, foi calculado o tempo médio de um ciclo da tarefa (que inclui 10 ciclos) através da explicitação na secção referida.

Parâmetros no domínio das frequências

Tratando-se do mesmo sintoma em análise, foi aplicado o procedimento descrito na secção 3.5.3 para a obtenção da frequência dominante e da potência total. Assim, os filtros utilizados foram os mesmos, sendo as suas frequências de corte de 0.25 Hz para o filtro passa-alto e 5 Hz para o filtro passa-baixo.

3.5.5 Estatística

Com o objetivo de obter as características determinantes para o diagnóstico de DP, foram realizados testes estatísticos recorrendo ao *MATLAB*[®]. Primeiramente, foi avaliada a distribuição dos parâmetros calculados no grupo de doentes com DP, utilizando o algoritmo *swtest()* [126]. Este algoritmo consiste na aplicação do teste paramétrico Shapiro-Wilk que avalia se a amostra tem uma distribuição normal. A sua hipótese nula postula que a amostra tem uma distribuição normal sem especificação da sua média e variância. Como, globalmente, a hipótese nula foi violada, considera-se que os parâmetros para o grupo de doentes com DP não seguem uma distribuição normal, pelo que serão implementados testes não paramétricos na análise das amostras.

Sendo a correlação um método para avaliar uma possível associação linear bidirecional entre duas variáveis contínuas, aplicou-se este teste para determinar a correlação entre os parâmetros calculados e a pontuação dada pelo clínico para cada tarefa. Assim, foi estimada a correlação de Spearman por ser viável para variáveis sem distribuição normal [127]. Para tal, recorreu-se ao comando *corr()*, selecionando "Spearman" como o tipo da correlação pretendida [128]. Em retorno, é obtido o coeficiente de correlação para cada parâmetro, variando entre -1 e +1. Se o coeficiente for um número positivo, as variáveis estão diretamente relacionadas. Ao invés, se for negativo apresentam uma relação inversa, ou seja, à medida que o valor de uma variável aumenta, o outro tende a diminuir. Ainda, se o valor absoluto do coeficiente for próximo de 1 significa que estamos perante uma correlação forte.

Seguidamente, pretendeu-se determinar os melhores parâmetros para comparar os dois grupos em estudo, o de controlo e o de doentes com DP. Assim, aplicou-se o teste não paramétrico U de Mann-Whitney que postula que não há diferenças estatisticamente significativas entre as medianas das duas variáveis independentes. Para tal, aplicou-se o algoritmo *mwtest()* [129]. Posteriormente, o grupo de doentes com DP foi dividido tendo em conta a pontuação HeY, tendo sido aplicado um teste análogo ao anterior, mas desta vez para mais do que duas variáveis, a fim de fazer comparações entre os diferentes estádios de DP e controlo. Assim, recorreu-se ao comando *kruskalwallis()* [130], que parte do princípio de que, analogamente, não há diferenças

estatisticamente significativas entre as medianas dos grupos.

É de salientar que em todas as análises estatísticas se considerou como significativo um valor de probabilidade inferior a 0.05, rejeitando assim a hipótese nula.

Resultados

Na presente secção, são apresentados os resultados dos quatro jogos para a avaliação dos sintomas motores da mão na DP, nomeadamente o tremor de repouso, tremor postural e bradicinésia. Os resultados expostos provêm de aquisições das mãos direita e esquerda. Contudo, limitações no movimento de uma das mãos inviabilizaram, por vezes, a realização dos jogos, culminando num número diferente de aquisições para cada jogo. É ainda de salientar que, para efeitos de comparação entre grupos de controlo e de doentes com DP, somente as amostras em que se obteve pontuação clínica foram alvo de análise.

4.1 Tremor de repouso: *The Cheese Game*

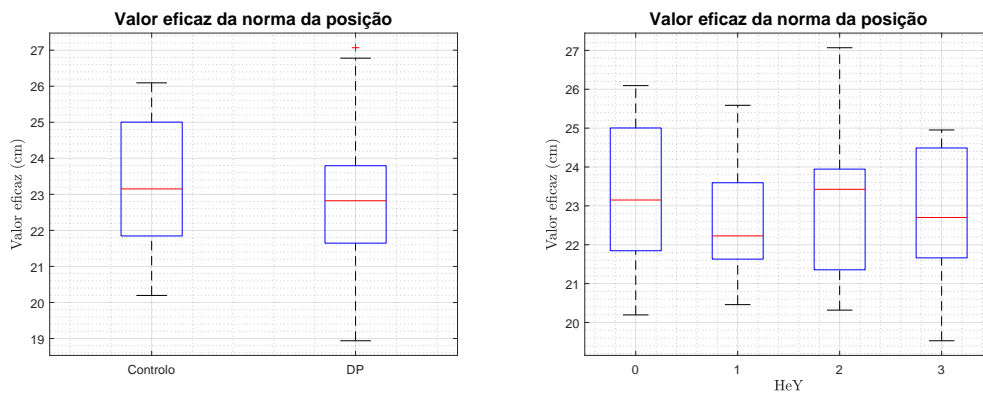
A quantificação do tremor de repouso consiste na análise do valor eficaz, da frequência dominante e da percentagem da DEP. Para tal, foram analisadas 75 aquisições do grupo saudável e 29 do grupo de doentes com DP.

4.1.1 Valor eficaz

O valor eficaz foi calculado para a norma do vetor tridimensional da posição do centro da palma da mão e para a norma do vetor velocidade linear, calculada a partir da localização (x, y, z) da palma da mão, em ambos os grupos amostrais.

Este parâmetro encontra-se representado em diagramas de extremos e quartis nas figuras 4.1 e 4.2, relativamente à posição e velocidade, respetivamente. Os resultados obtidos demonstraram uma média da norma do valor eficaz da posição da palma da mão de $23,3 \pm 0,1$ cm para o grupo saudável, e de $22,9 \pm 0,2$ cm para o grupo de doentes com DP (figura 4.1a). No sentido de averiguar uma relação deste parâmetro com a progressão da DP, o grupo de doentes foi subdividido consoante o seu estágio HeY, sendo o estágio 0 correspondente ao grupo de controlo (figura 4.1b). A média da norma do valor eficaz para os subgrupos não traduz uma tendência. Na verdade, a montagem requerida para a realização do jogo pressupõe uma distância considerável da mão ao LMC (cerca de 20 cm), traduzida pelo eixo segundo y , e bastante inferior segundo os eixos x e z . Assim, o valor eficaz é desviado para valores da mesma ordem de grandeza que a distância ao dispositivo e, portanto, depende dessa variável. Apesar do protocolo experimental ter sido reproduzível, a distância entre o dispositivo e a mão do participante é díspar para as várias aquisições. Por esta razão, foi necessário estimar a velocidade uma vez que traduz variações de posição, representada na figura 4.2.

Relativamente à velocidade linear, a média da norma do valor eficaz da velocidade da

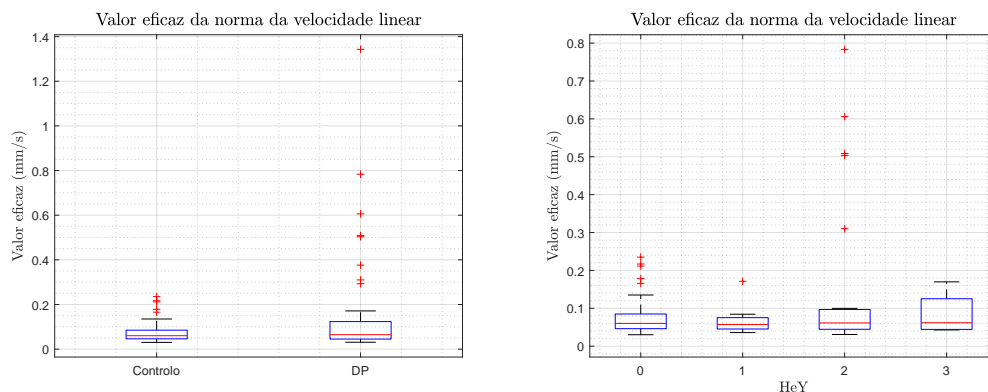


(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.1. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor de repouso, referente à norma da posição do centro da palma da mão.

palma da mão é de $0,05 \pm 0,05$ mm/s para o grupo de controlo e de $0,11 \pm 0,10$ mm/s para o grupo de doentes com DP (figura 4.2a). Aqui, é de salientar a grande dispersão para os dois resultados obtidos corroborando a heterogeneidade das amostras. Mais uma vez, procedeu-se à divisão do grupo de doentes, verificando-se visualmente uma ligeira tendência crescente com o estadiamento da DP (figura 4.2b).



(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

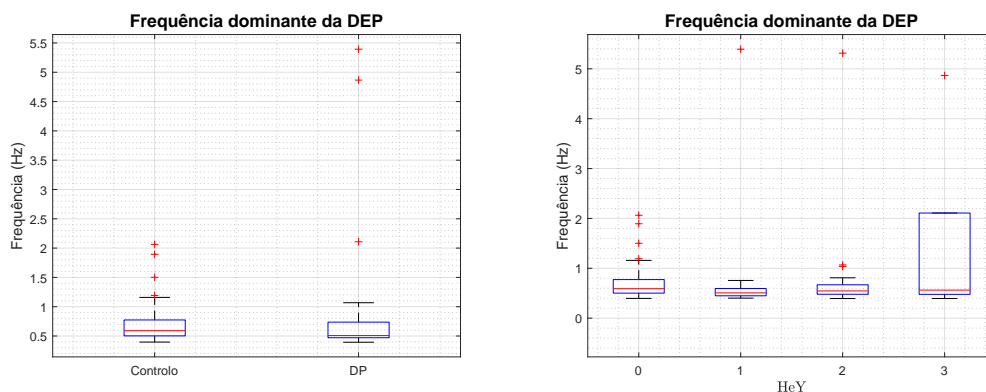
Figura 4.2. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor de repouso, referente à norma da velocidade do centro da palma da mão.

4.1.2 Frequência dominante

A frequência dominante foi calculada através do pico máximo da DEP, estando os resultados ilustrados na figura 4.3.

Relativamente ao grupo de controlo, a média da frequência dominante é $0,7 \pm 0,3$ Hz enquanto que para o grupo com DP esta tendência central é de $0,9 \pm 1,2$ Hz (figura 4.3a). O

grupo com DP apresenta uma dispersão heterogénea dos seus dados, pelo que se discriminou a frequência dominante para os estádios HeY (figura 4.3b), sendo que o estágio 3 apresenta uma grande dispersão.



(a) Frequências dominantes nos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Frequências dominantes nos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.3. Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes do tremor de repouso.

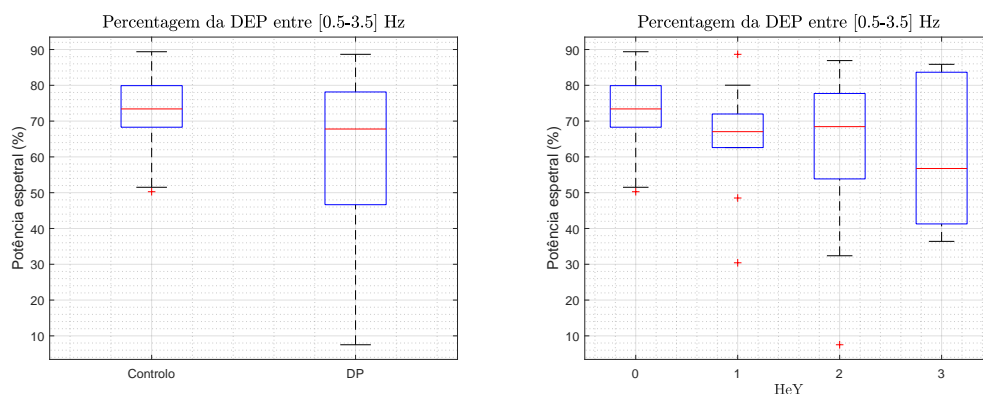
O valor médio obtido para este parâmetro é muito inferior ao intervalo de frequências característico do tremor de repouso, que se situa entre 4 e 6 Hz. O tremor de repouso foi analisado tendo em conta a posição tridimensional do centro da palma da mão. No entanto, verifica-se que existe maior tremor nas extremidades dos dedos. A diminuta frequência dominante obtida pode ser, então, explicada pela localização em que se adquire o sinal de deslocamento que, neste caso, não foi a mais correta. Para além disso, o facto da mão estar poisada sobre a perna, pode induzir um tremor adicional com origem na perna, contrabalançando o tremor da mão e, assim, contribuir para uma menor frequência dominante obtida.

4.1.3 Densidade espectral relativa da potência

Os resultados referentes à densidade espectral relativa da potência para os intervalos de 0,5 a 3,5 Hz e 3,6 a 7,5 Hz constam nas figuras 4.4 e 4.5, respetivamente.

No que concerne ao primeiro intervalo de frequências, entre 0,5 e 3,5 Hz, a densidade espectral para o grupo saudável variou entre 50 e 89 %, verificando-se que a maioria do espectro se localiza na gama de frequências característica dos movimentos voluntários. Já o grupo de doentes com DP contribuiu com 30 a 86 % da densidade do seu espectro para esse intervalo, salientando a maior dispersão dos valores de densidade, como perceptível pela análise da figura 4.4a. Mais uma vez, o grupo de doentes foi estratificado nos diferentes estádios HeY (figura 4.4b). Aqui, observa-se, globalmente, uma tendência decrescente da densidade espectral relativa em relação ao estágio HeY, ou seja, quanto mais elevado for o estadiamento da DP, menor a da densidade espectral relativa, em média, para o referido intervalo.

Por outro lado, relativamente ao intervalo de frequências característico do tremor de repouso, entre 3,6 e 7,5 Hz, observa-se que, no máximo, apenas 30 % de densidade espectral da potência do grupo saudável está representada neste intervalo, como seria de esperar pela análise

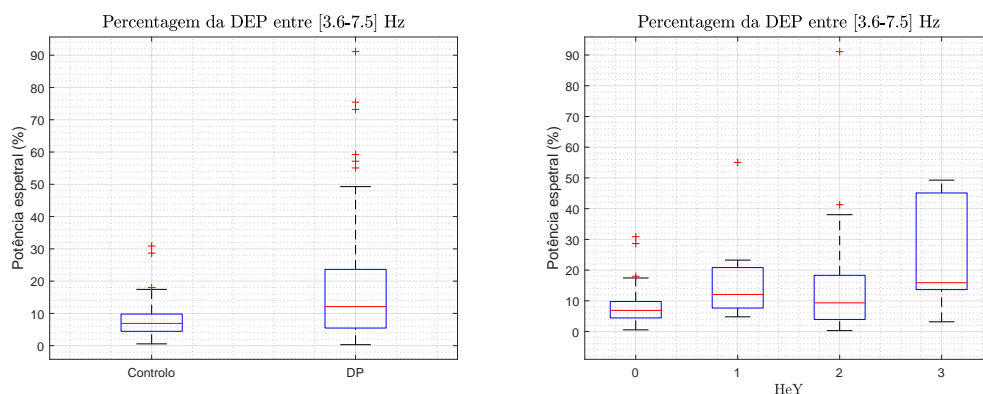


(a) Densidade espectral da potência nos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Densidade espectral da potência nos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.4. Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 0,5 e 3,5 Hz, para o tremor de repouso.

anterior. Já no que toca ao grupo de doentes, no máximo, 55 % do seu espectro localiza-se no intervalo referido, sendo um valor superior ao do grupo de controlo (figura 4.5a). Similarmente, foi averiguada a distribuição da densidade espectral pelos estádios HeY (figura 4.5b). Contrariamente ao referido para a primeira gama de frequências de interesse, verifica-se uma relação direta entre a densidade espectral e o estadiamento HeY, isto é, a estádios mais avançados correspondem maiores valores relativos da densidade espectral da potência.



(a) Densidade espectral da potência nos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Densidade espectral da potência nos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.5. Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 3,6 e 7,5 Hz, para o tremor de repouso.

4.1.4 Estatística

Os testes estatísticos realizados para complementar a quantificação do tremor de repouso são apresentados nesta secção.

Correlação de Spearman

A correlação de Spearman pretende determinar a correlação entre as características calculadas para o tremor de repouso e a pontuação dada pelo clínico para a tarefa 3.17 da terceira parte da escala MDS-UPDRS. Salienta-se que esta pontuação é baseada na escala MDS-UPDRS, pontuada entre 0 e 4, ao contrário do que aconteceu na avaliação dos parâmetros anteriormente, onde foi utilizada a escala HeY para comparação entre os estádios.

Os coeficientes de Spearman obtidos constam na tabela 4.1. Pela sua análise, verifica-se que o valor eficaz da velocidade linear, a frequência dominante e a DEP relativo ao segundo intervalo de frequências de interesse apresentam uma relação direta com a pontuação para a tarefa. Por outro lado, os outros parâmetros têm uma relação inversa. Salientam-se o valor eficaz da velocidade e a DEP no intervalo de frequências entre 3,6 e 7,5 Hz como correlações fracas e o intervalo de frequências entre 0,5 e 2,5 Hz com uma correlação moderada.

Tabela 4.1. Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico.

Parâmetro	Correlação de Spearman
Valor eficaz da posição	-0,270
Valor eficaz da velocidade linear	0,147
Frequência dominante	0,008
DEP relativa [0,5-3,5] Hz	-0,566
DEP relativa [3,6-7,5] Hz	0,361

Teste U de Mann-Whitney

O teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar os resultados dos dois grupos amostrais, o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP. A hipótese nula deste teste estatístico é a de que não há diferenças estatisticamente significativas entre as medianas das duas variáveis independentes, pelo que se o valor p for inferior ao nível de significância (0,05), esta é rejeitada.

Os resultados estão presentes na tabela 4.2, sendo avaliado o valor p correspondendo à probabilidade de significância. Verifica-se, então, que as características cujo valor p é inferior a 0,05 são a DEP relativa ao primeiro intervalo de frequências e a DEP relativo ao segundo. Tal significa que os dados destas características são muito pouco prováveis assumindo como verdadeira a hipótese nula e, por isso, é rejeitada.

Teste de Kruskal Wallis

Analogamente ao teste de U de Mann-Whitney, o teste de Kruskal Wallis tem o mesmo propósito, mas aplica-se a vários grupos amostrais, permitindo avaliar diferenças estatisticamente significativas entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala HeY, neste caso.

Pela tabela 4.3, verifica-se que o parâmetro que revela diferenças estatisticamente signi-

Tabela 4.2. Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP.

Parâmetro	Controlo	DP	Valor p
Valor eficaz da posição	23,3±0,1	22,9±0,2	0,690
Valor eficaz da velocidade linear	0,05±0,05	0,11±0,10	0,377
Frequência dominante	0,7±0,0	0,9±1,2	0,178
DEP relativa [0,5-3,5] Hz	73,2±8,7	62,9±1,7	0,002
DEP relativa [3,6-7,5] Hz	8,1±5,5	16,4±14,8	0,005

ficativas entre os quatro estádios da escala HeY é a DEP relativa no intervalo de frequências entre 0,5 e 3,5 Hz, característico do grupo saudável. Assim, a hipótese nula é rejeitada para esta característica. Pode-se, então, aferir que a densidade espectral relativa no primeiro intervalo de frequências é a que melhor avalia diferenças entre os diferentes estádios da escala HeY para este jogo, que tenta avaliar o tremor de repouso.

Tabela 4.3. Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Parâmetro	Valor p
Valor eficaz da posição	0,157
Valor eficaz da velocidade	0,446
Frequência dominante	0,969
DEP relativa [0,5-3,5]	0,001
DEP relativa [3,6-7,5]	0,054

4.2 Tremor postural: *The Jelly Game*

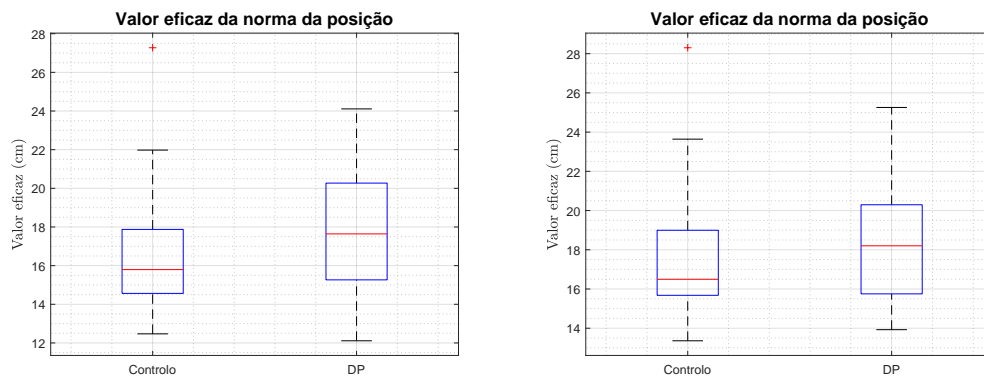
Para a avaliação do tremor postural, procedeu-se à análise do valor eficaz, da frequência dominante e da percentagem da DEP. Para tal, foram analisadas 104 aquisições do grupo saudável e 30 do grupo de doentes com DP, incluindo dados das mãos direita e esquerda.

4.2.1 Valor eficaz

O valor eficaz foi calculado para a norma do vetor tridimensional da posição do centro da palma da mão e para a velocidade linear, extrapolada a partir da localização da palma da mão.

Os resultados obtidos do valor eficaz relativamente à posição da palma das mãos direita e esquerda constam na figura 4.6. A mão direita apresenta um valor eficaz médio de 16,4±0,5 cm para o grupo controlo e de 17,8±0,7 cm para o grupo de doentes com DP (figura 4.6a), sendo o último valor ligeiramente superior ao primeiro. Paralelamente, no que diz respeito à mão esquerda (figura 4.6b), os resultados foram 17,4±0,5 cm e 18,5±0,6 cm para os grupos amostrais controlo e de doentes, respetivamente. Similarmente, os valores relativos do grupo de doentes são, em média, superiores aos do grupo de controlo, ainda que semelhantes. Comparando

os resultados globais de ambas as mãos, não se verificam discrepâncias, revelando o mesmo comportamento. Recuperando a análise do valor eficaz para o tremor de repouso, também aqui este parâmetro aplicado à posição da palma da mão não é um bom indicador do tremor postural. Durante a execução do jogo, a altura das mãos em relação ao LMC (segundo o eixo y) é de uma ordem de grandeza maior à da distância das mãos segundos os eixos x e z . Deste modo, o valor eficaz tem uma contribuição forte de números mais elevados, sendo, neste caso, os inerente à altura das mãos em relação ao dispositivo, segundo o eixo y . Assim sendo, os valores eficazes apresentados não corroboram o descrito na literatura. É de realçar que, apesar de se ter procedido à caracterização deste parâmetro nos diferentes estádios HeY, o resultado não revela utilidade, pelo que se optou por não expor esse conteúdo.



(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP, para a mão direita.

(b) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP, para a mão esquerda.

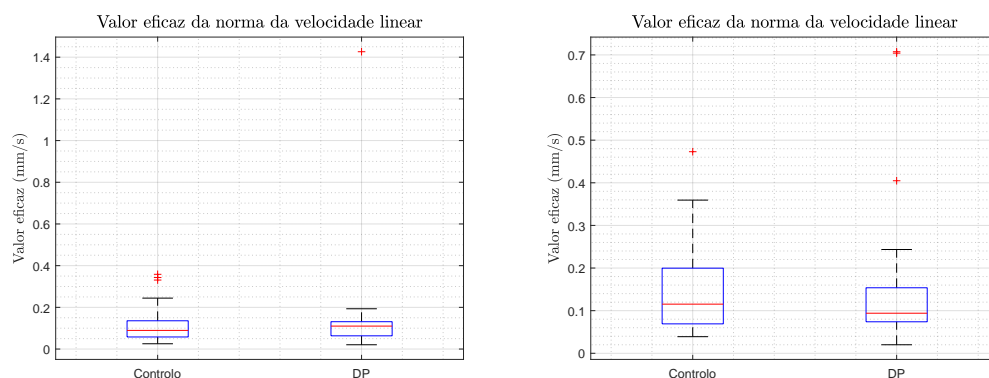
Figura 4.6. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor postural, referente à norma da posição do centro da palma da mão.

No que concerne ao valor eficaz da velocidade da palma da mão, os resultados estão expostos na figura 4.7. Para a palma da mão direita, verificou-se um valor eficaz médio de $0,08 \pm 0,08$ mm/s para o grupo saudável e $0,10 \pm 0,11$ mm/s para o grupo de doentes com DP (figura 4.7a). Já relativamente à mão esquerda, os resultados são $0,10 \pm 0,11$ mm/s e $0,11 \pm 0,11$ mm/s para os grupos amostrais de controlo e de doentes com DP (figura 4.7b). Os valores apresentados são semelhantes entre si, apesar dos referentes aos grupos de doentes com DP serem ligeiramente superiores aos do grupo de controlo.

4.2.2 Frequência dominante

Os resultados obtidos da frequência dominante constam na figura 4.8, tendo sido calculada através do máximo da DEP.

Para o grupo de controlo, a média da frequência dominante da mão direita reside em $3,57 \pm 0,65$ Hz enquanto que para o grupo de doentes com DP esta tendência central é de $4,09 \pm 1,11$ Hz (figura 4.8a), tendo variado entre 2,61 e 6,15 Hz, aproximadamente. Relativamente à mão esquerda, a média das frequências dominantes para o grupo saudável é de $3,80 \pm 0,89$ Hz e de $4,12 \pm 1,18$ Hz para o outro grupo (figura 4.8b). A mão esquerda revela valores de média

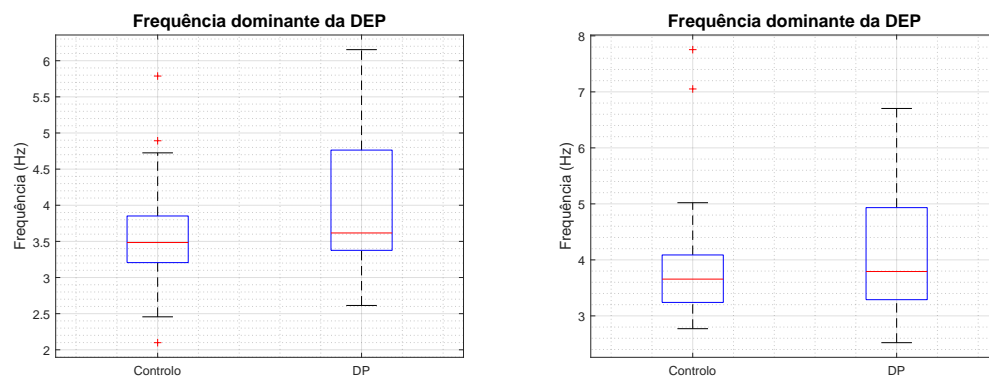


(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP, para a mão direita.

(b) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP, para a mão esquerda.

Figura 4.7. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz do tremor postural, referente à norma da velocidade do centro da palma da mão.

e desvio padrão pouco superiores aos da mão direita, mostrando o comportamento similar de ambas. É de notar que, comparativamente aos resultados obtidos deste parâmetro para o tremor de repouso, se verifica a diferença de uma ordem de grandeza entre os parâmetros calculados para os diferentes sintomas, sendo que a média da frequência dominante é mais elevada para o tremor postural, corroborando o exposto na literatura.



(a) Frequências dominantes nos grupos saudável e de doentes com DP, relativas à mão direita.

(b) Frequências dominantes nos grupos saudável e de doentes com DP, relativas à mão esquerda.

Figura 4.8. Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes no tremor postural, para ambos os grupos amostrais.

Estando os valores de frequência mais dispersos no grupo de doentes com DP, para ambas as mãos, procedeu-se à caracterização da frequência dominante nos vários estádios HeY, como representado na figura 4.9. O patamar 0 corresponde ao grupo assintomático, ou seja, ao grupo de controlo, pelo que os seus valores médios foram expostos anteriormente, tendo-se obtido $3,6 \pm 0,7$ Hz e $3,8 \pm 0,9$ Hz para as mãos direita e esquerda, respetivamente. O primeiro estágio da escala apresenta como valor médio para o parâmetro em análise $4,6 \pm 1,1$ Hz na mão direita e

4,1±1,0 Hz na mão esquerda. No segundo patamar, observa-se um valor de 3,9±1,2 Hz e 4,3±1,2 Hz, para as mãos direita e esquerda, respetivamente. Por fim, no estágio 3 verificam-se como valores médios da frequência dominante 4,1±1,4 Hz no que diz respeito à mão direita e 4,0±0,8 Hz para a mão esquerda.

Do grupo de controlo para o primeiro estágio da escala HeY, observa-se, em ambas as mãos, um aumento significativo do valor médio da frequência dominante, podendo este parâmetro ser importante para o diagnóstico clínico da DP. Por outro lado, nos estádios mais avançados da escala, não se pode aferir uma relação entre o estadiamento e a frequência dominante, uma vez que não se verifica nenhuma tendência. Tal pode ser explicado pelo efeito atenuante da medicação em estádios mais avançados da DP.

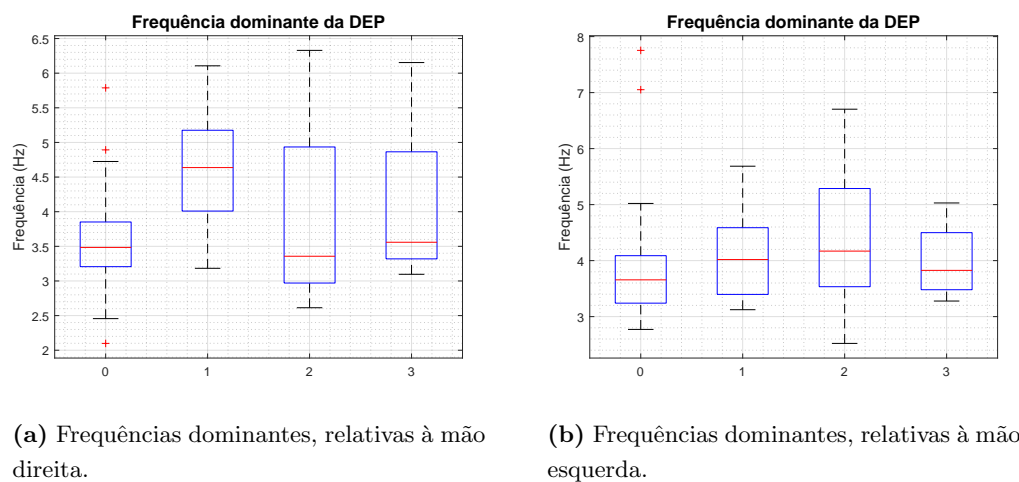


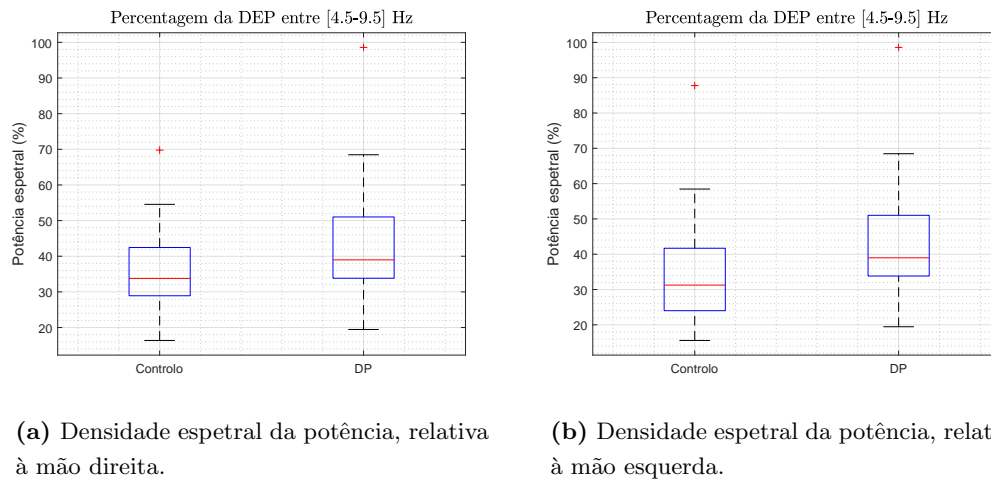
Figura 4.9. Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes no tremor postural, para ambos os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

4.2.3 Densidade espectral relativa da potência

A densidade espectral relativa da potência foi estimada para os intervalos de 4,5 a 9,5 Hz e 9,6 a 12 Hz, sendo que os resultados estão apresentados nas figuras 4.10 e 4.11, respetivamente.

Relativamente ao primeiro intervalo de frequências, entre 4,5 e 9,5 Hz, a densidade espectral para o grupo saudável variou entre 16,4 e 69,8 % para a mão direita (figura 4.10a), sendo o valor médio de 35,3±10,4 %. Para a mão esquerda, este parâmetro foi de 33,6±13,2 %, oscilando entre 15,6 % e 87,8 % (figura 4.10b). No que concerne ao grupo de doentes com DP, a média da densidade espectral relativa da potência situou-se em 42,2±13,7 % na mão direita e 48,7±19,9 %. Comparando os valores relativos a cada uma das mãos, verifica-se apenas que para o grupo de doentes, há uma maior proporção da potência calculada para a mão esquerda neste intervalo de frequências. Agora, analisando entre os diferentes grupos amostrais, é de salientar que o valor médio da percentagem de DEP é significativamente superior para o grupo de doentes do que para o grupo saudável. Tal vai de encontro ao esperado já que o intervalo de frequências em análise, entre 4,5 a 9,5 Hz, é característico do tremor postural, pressupondo que os doentes com DP concentrem a frequência do tipo de tremor em análise nesta gama. Contudo, verifica-se que os valores médios não refletem a maioria da densidade espectral relativa neste intervalo de

frequências, sendo a percentagem inferior a 50 % para ambas as mãos. Na verdade, ao analisar a frequência dominante na secção anterior para os diferentes estádios da escala HeY, apenas se verificou uma frequência dominante média acima de 4,5 Hz, referente ao primeiro patamar para a mão direita, sendo este número o limite inferior do intervalo de frequências. Deste modo, a diminuta percentagem da distribuição da densidade espectral foi antevista pela avaliação da frequência dominante. É de realçar, porém, a superioridade da percentagem média do grupo de doentes com DP em relação ao grupo de controlo, corroborando a importância da avaliação deste sintoma para o diagnóstico da DP.



(a) Densidade espectral da potência, relativa à mão direita.

(b) Densidade espectral da potência, relativa à mão esquerda.

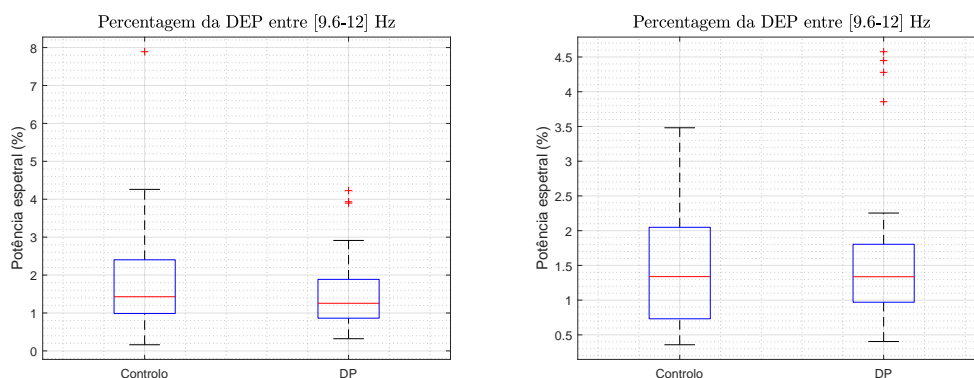
Figura 4.10. Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 4,5 e 9,5 Hz, para ambos os grupos amostrais, para o tremor postural.

De seguida, é exposta a distribuição da DEP relativa, no intervalo de frequências característico do tremor fisiológico, ente 9,6 e 12 Hz, na figura 4.11.

Relativamente ao grupo saudável, obteve-se um valor médio da densidade espectral relativa para as mãos direita e esquerda, respetivamente, de $1,8 \pm 1,3$ % e $1,5 \pm 0,9$ %, enquanto que para o grupo de doentes com DP estes valores foram de $1,5 \pm 1,1$ % para a mão direita e $1,6 \pm 1,2$ %. Pela sua análise, mais uma vez, não se verifica discrepância entre os valores para as duas mãos. Graficamente, o grupo de doentes com DP apresenta uma homogeneidade e baixa dispersão da potência relativa, o que não se traduz numericamente, pelo facto de existirem *outliers*. Globalmente, os valores de percentagem são pequenos, revelando a baixa concentração do espetro da potência neste intervalo de frequências. Depreende-se, portanto, que a gama de frequências que inclui o tremor associado a movimentos voluntários detém a quase totalidade do espetro.

4.2.4 Estatística

Para a avaliação do tremor postural são realizados testes estatísticos, sendo estes expostos na presente secção.



(a) Densidade espectral da potência, relativa à mão direita.

(b) Densidade espectral da potência, relativa à mão esquerda.

Figura 4.11. Distribuição da densidade espectral da potência, em percentagem, no intervalo entre 9,6 e 12 Hz, para ambos os grupos amostrais, para o tremor postural.

Correlação de Spearman

Este teste tem como objetivo principal determinar a correlação entre as características calculadas para o tremor postural e a pontuação dada pelo clínico para a tarefa 3.15 da terceira parte da escala MDS-UPDRS. Mais uma vez, é de realçar que esta pontuação dada pelo clínico é baseada na escala MDS-UPDRS, entre 0 e 4, e não a escala HeY.

Pela análise da tabela 4.4, relativa aos dados da mão direita, verifica-se que os parâmetros referentes ao valor eficaz da velocidade linear e à DEP relativa ao segundo intervalo de frequências apresentam uma relação inversa com a pontuação para a tarefa. Ao invés, os outros parâmetros têm uma relação direta. Aqui, a frequência dominante bem como a DEP no intervalo de frequências entre 4,5 e 9,5 Hz apresentam uma correlação moderada com a pontuação obtida clinicamente para a tarefa em questão.

Tabela 4.4. Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, para a mão direita.

Parâmetro	Correlação de Spearman
Valor eficaz da posição	0,137
Valor eficaz da velocidade linear	-0,301
Frequência dominante	0,465
DEP relativa [4,5-9,5] Hz	0,582
DEP relativa [9,6-12] Hz	-0,246

Na tabela 4.5 estão expostos os dados da mão esquerda. Pela análise do coeficiente de correlação, todos os parâmetros apresentam uma tendência crescente com o grau de pontuação obtido, à exceção da DEP relativa no intervalo [9,6-12] Hz, sendo esta desprezível. Paralelamente, a frequência dominante e a DEP relativa ao intervalo [4,5-9,5] Hz também constituem correlações moderadas.

Tabela 4.5. Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico, para a mão esquerda.

Parâmetro	Correlação de Spearman
Valor eficaz da posição	0,225
Valor eficaz da velocidade linear	0,240
Frequência dominante	0,634
DEP relativa [4,5-9,5] Hz	0,493
DEP relativa [9,6-12] Hz	-0,014

Teste U de Mann-Whitney

Mais uma vez, foi aplicado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney a fim de determinar os resultados dos dois grupos amostrais. A sua hipótese nula consiste em não haver diferenças estatisticamente significativas entre as medianas das duas variáveis independentes.

Os resultados dos parâmetros calculados para a mão direita são apresentados na tabela 4.6, sendo avaliado o valor p. Neste caso, é notório o valor de p inferior a 0,05 para os parâmetros que se referem à DEP relativa. Assim, apenas uma diminuta percentagem está de acordo com a hipótese nula, podendo-se rejeitar. As medianas destes dois grupos apresentam, então, diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 4.6. Significância estatística de Mann-Whitney entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, para a mão direita.

Parâmetro	Controlo	DP	Valor p
Valor eficaz da posição	16,4±0,5	17,8±0,7	0,340
Valor eficaz da velocidade linear	0,08±0,08	0,10±0,11	0,982
Frequência dominante	3,6±0,7	4,1±1,1	0,131
DEP relativa [4,5-9,5] Hz	35,3±10,4	42,2±13,7	3,97×10 ⁻⁸
DEP relativa [9,6-12] Hz	1,8±1,3	1,5±1,1	4,67×10 ⁻⁹

Paralelamente, a tabela 4.7 contém dados relativos à mão esquerda. Aqui, o comportamento do valor p foi muito semelhante, realçando o baixo valor p para os parâmetros de DEP relativa aos dois intervalos de frequências.

Tabela 4.7. Significância estatística de Mann-Whitney entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP, para a mão esquerda.

Parâmetro	Controlo	DP	Valor p
Valor eficaz da posição	17,4±0,5	18,5±0,6	0,614
Valor eficaz da velocidade linear	0,10±0,11	0,11±0,11	0,563
Frequência dominante	3,8±0,9	4,1±1,2	0,371
DEP relativa [4,5-9,5] Hz	33,6±13,2	48,7±19,9	1,249×10 ⁻⁵
DEP relativa [9,6-12] Hz	1,5±0,9	1,6±1,2	4,67×10 ⁻⁹

Teste de Kruskal Wallis

O teste de Kruskal Wallis parte do mesmo princípio que o do U de Mann-Whitney. No entanto, aplica-se a vários grupos amostrais. Aqui, são avaliadas as diferenças estatisticamente significativas das medianas dos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala HeY.

Os dados referentes à mão direita estão presentes na tabela 4.8. Pela sua análise, não se verifica nenhum valor p abaixo do considerado como nível de significância (0,05), pelo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os estádios da escala HeY para a mão direita.

Tabela 4.8. Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, para a mão direita.

Parâmetro	Valor p
Valor eficaz da posição	0,757
Valor eficaz da velocidade	0,253
Frequência dominante	0,231
DEP relativa [3,5-9,5]	0,199
DEP relativa [9,6-12]	0,470

No que concerne à mão esquerda, verifica-se que a DEP relativa no intervalo [3,5-9,5] Hz, característico do tremor postural, consiste num parâmetro cujo valor p é inferior a 0,05, pelo que se considera que existem diferenças significativas nos diferentes estádios da escala HeY.

Tabela 4.9. Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr, para a mão esquerda.

Parâmetro	Valor p
Valor eficaz da posição	0,861
Valor eficaz da velocidade	0,176
Frequência dominante	0,292
DEP relativa [3,5-9,5]	0,008
DEP relativa [9,6-12]	0,643

4.3 Bradicinesia - Bater dos dedos da mão: *The Scissors Game*

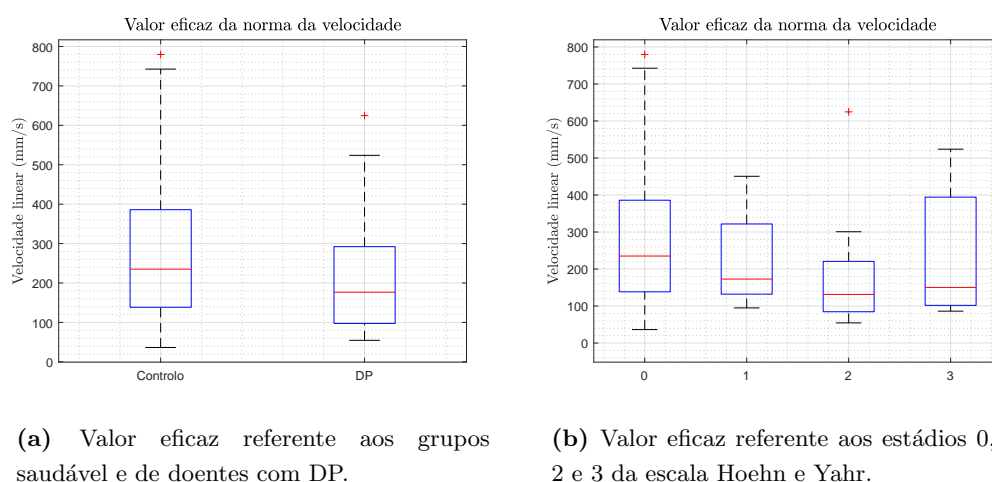
A quantificação da bradicinesia é estimada a partir da análise do valor eficaz das velocidades linear e angular, da amplitude dos movimentos, do tempo demorado na realização da tarefa e em cada sequência e, no domínio das frequências, a frequência dominante e da potência total. Assim, foram analisadas 73 aquisições do grupo saudável e 34 do grupo de doentes com DP.

4.3.1 Valor eficaz

O valor eficaz foi calculado para as normas dos vetores tridimensionais da velocidade linear e da velocidade angular do indicador, em ambos os grupos amostrais. Este parâmetro encontra-se exposto em diagramas de extremos e quartis nas figuras 4.12 e 4.13, relativamente à norma das velocidades linear e angular, respetivamente.

No que concerne à velocidade linear do indicador, os resultados obtidos do valor eficaz médio da norma foram 223 ± 149 mm/s e 178 ± 105 mm/s para os grupos de controlo e de doentes com DP, respetivamente (figura 4.12a). Verifica-se, então, um decréscimo deste valor médio, indicando uma menor velocidade do indicador durante o movimento de bater os dedos em forma de pinça para o grupo de doentes. A diminuição da velocidade é característica da bradicinésia, pelo que os resultados corroboram esta sintomatologia.

Mais uma vez, o grupo de doentes foi estratificado consoante o estágio da escala HeY, estando os resultados expostos na figura 4.12b. Assim, o valor eficaz médio da norma para o primeiro patamar da escala foi 183 ± 104 mm/s, sendo bastante inferior ao valor obtido para o grupo de controlo. Paralelamente, o valor eficaz do segundo estágio foi de 141 ± 100 mm/s, também inferior ao patamar anterior. Assim, é de salientar o carácter decrescente da velocidade linear à medida que o estadiamento da DP aumenta. Tal vai de encontro ao esperado, já que em estádios mais avançados da doença, o grau de bradicinésia é maior, resultando numa maior dificuldade em exercer os movimentos e, por isso, numa menor velocidade associada. Já o terceiro estágio da escala HeY apresenta um maior valor eficaz da norma da velocidade linear, de 200 ± 148 mm/s. A explicação plausível para tal reside no facto dos doentes incluídos neste patamar possuírem tremor de ação, que não foi completamente excluído aquando do processamento do sinal. Assim, o tremor remanescente traduziu-se numa maior velocidade, enviesando o resultado obtido.



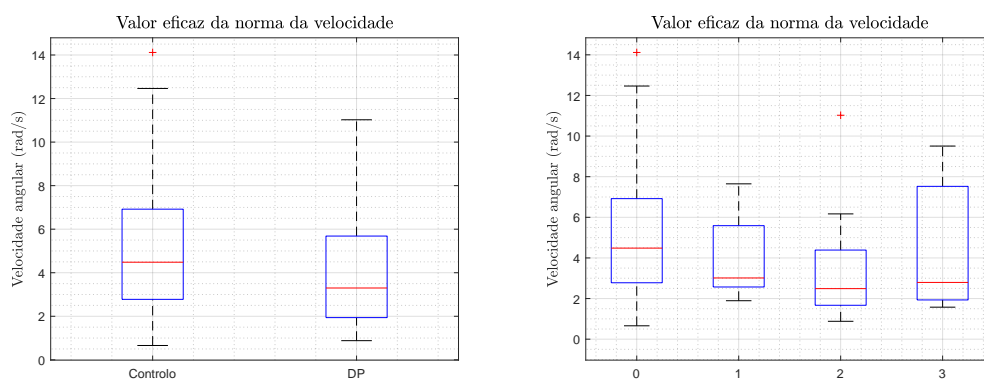
(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.12. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade linear do indicador, para a bradicinésia.

Depois de extrapolada a velocidade angular, foi obtido o seu valor eficaz. Obteve-se como valor médio deste parâmetro $4,2\pm 2,8$ rad/s e $3,4\pm 2,0$ rad/s para os grupos de controlo e de doentes com DP, respetivamente (figura 4.13a). Aqui, também se verifica um valor inferior de

velocidade angular para o grupo de doentes, o que significa que, neste grupo, a taxa da variação da orientação do indicador é menor durante o movimento de bater dos dedos em forma de pinça. Similarmente, quando comparamos os resultados para os diferentes estádios HeY (figura 4.13b), nota-se que estes estão coerentes com o apresentado anteriormente, já que a velocidade angular se obtém a partir da velocidade linear. Mais uma vez, no terceiro estádio constam valores de velocidade angular elevados, em consequência do tremor de ação presente no decorrer do movimento.



(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

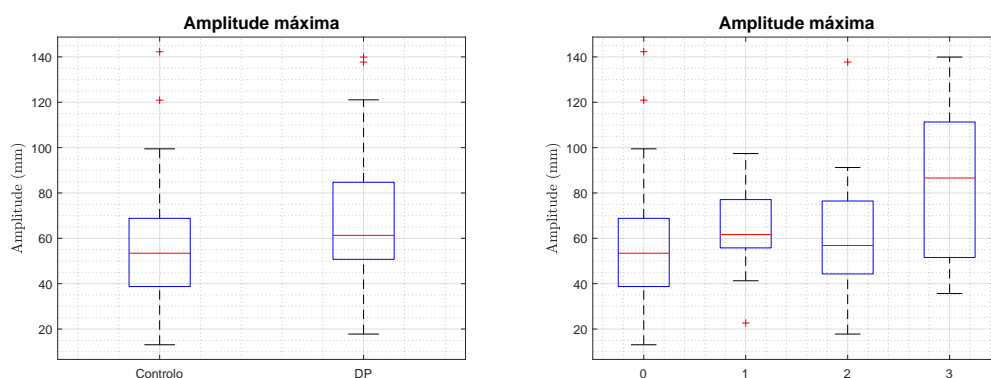
Figura 4.13. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade angular do indicador, para a bradicinésia.

4.3.2 Amplitude

A amplitude consiste na distância entre as posições do indicador e do polegar. Assim, a amplitude máxima é a distância máxima entre os dois dedos durante a sequência de 20 movimentos, sendo que os resultados para os dois grupos amostrais e para os diferentes estádios da escala HeY estão expostos na figura 4.14.

Relativamente à amplitude máxima para os grupos assintomático e com doentes de DP, o valor médio deste parâmetro é de 55 ± 25 mm e de 68 ± 29 mm, respetivamente (figura 4.14a). Esta diferença pode ser explicada pelo facto de os participantes do grupo de controlo realizarem a sequências de movimentos mais rapidamente e, sem querer, não tão amplamente. Atendendo à figura 4.14b é de realçar o comportamento discrepante do terceiro estádio, sendo este grupo o que tem mais dificuldade na execução da tarefa. Em média, a amplitude máxima para este grupo foi de 84 ± 37 mm, contrastando com os valores médios para os estádios 1 e 2, de 63 ± 20 mm e 62 ± 26 mm, respetivamente. Durante a aquisição em doentes com DP, em estádios mais avançados, verificou-se uma clara dificuldade na realização dos movimentos, forçando a mão a abrir completamente e, assim, contribuindo para uma maior distância entre o indicador e o polegar. Deste modo, este estádio contribui bastante para o elevado valor médio global do grupo de doentes com DP, daí a necessidade de caracterizar os diferentes patamares da escala HeY.

A fim de caracterizar a amplitude, foram obtidas as retas correspondentes aos picos e aos vales encontrados nos gráficos de amplitude do movimento, apresentados, como exemplo para os



(a) Amplitude máxima do movimento referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Amplitude máxima do movimento referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.14. Diagrama de extremos e quartis da amplitude máxima do movimento, para a bradicinésia.

diferentes estádios da escala HeY, na figura 4.15. As retas a verde correspondem ao ajuste linear dos valores máximos de amplitude e as azuis aos mínimos, pelo método dos mínimos quadrados. Notam-se que estas têm diferentes inclinações, pelo que a avaliação dos declives e a sua diferença foi alvo de estudo.

Os valores do declive das retas de ajuste linear aos máximos e aos mínimos da amplitude constam na tabela 4.10, bem como a diferença entre eles, para os exemplos ilustrados na figura anterior. É de salientar uma crescente diferença, em valor absoluto, à medida que o estadiamento da escala HeY aumenta, variando de 0,13 até 9,00, para o estágio 0 e 3, respetivamente.

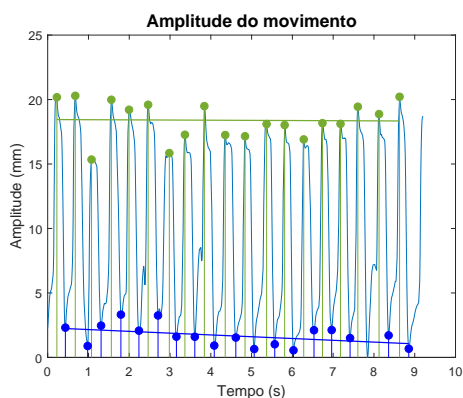
Tabela 4.10. Valores dos declives das retas ajustadas aos máximos e aos mínimos da amplitude e respetiva diferença, por exemplo.

Estádio HeY	Declive máximos	Declive mínimos	Diferença
0	-0,013	-0,139	0,126
1	-0,241	0,480	-0,721
2	-0,715	0,785	-1,500
3	-0,012	8,988	-9,001

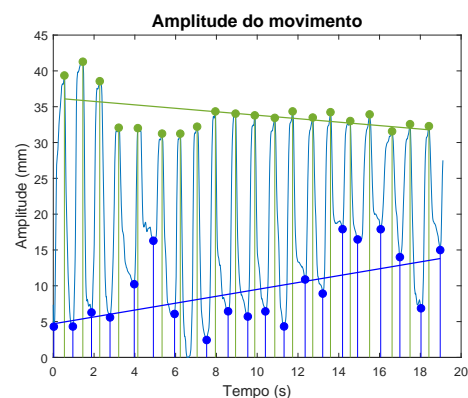
4.3.3 Tempo decorrido

Aqui, foi estimado o tempo total demorado na realização da tarefa, que consiste em 20 sequências, bem como o tempo médio necessário para a execução de uma sequência. O diagramas de extremos e quartis é apresentado na figura 4.16 relativamente ao tempo total.

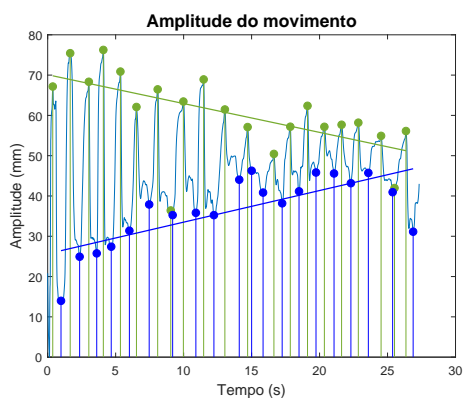
Relativamente ao tempo demorado para a realização da tarefa, em média, foi de $15,1 \pm 13,5$ s para o grupo de controlo e de $21,6 \pm 13,2$ s para o grupo de doentes com DP (figura 4.16a). O grupo de controlo apresenta bastantes *outliers* corroborando a heterogeneidade da amostra. Realça-se a diferença significativa dos valores dos dois grupos amostrais. Numa análise aos



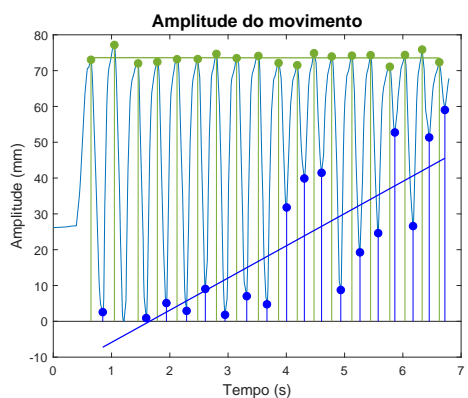
(a) Exemplo da amplitude do movimento, para um participante do grupo de controlo.



(b) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 1.



(c) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 2

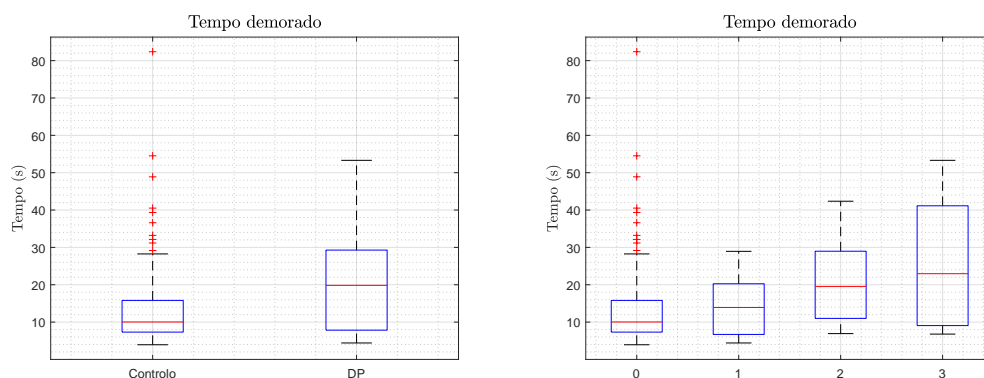


(d) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 3.

Figura 4.15. Amplitude do movimento de bater dos dedos, por 20 ciclos, e respetivas retas ajustadas aos picos e máximos, relativamente à bradicinésia.

estádios da escala HeY, o valor da média aumenta consideravelmente, o que pode ser verificado pela interpretação do gráfico na figura 4.16b. O valor médio do tempo demorado para a conclusão da tarefa dos doentes com estadiamento 1 foi de $15,0 \pm 9,0$ s, de $21,9 \pm 11,5$ s para o segundo estágio e, por fim, de $25,8 \pm 18,5$ s para o último.

O tempo médio para a execução de uma sequência foi calculado e verificou-se que é maior para o grupo de doentes com DP do que para o grupo de controlo. Concretamente, um ciclo de afastar e bater os dedos em forma de pinça demora, em média, $0,7 \pm 0,6$ s no primeiro grupo e $1,0 \pm 0,6$ s no grupo sintomático, ou seja, o o grupo de doentes demora mais 0,3 s a realizar um ciclo. Numa análise atenta à distribuição do tempo médio demorado para a realização de uma sequência nota-se, similarmente, um cariz ascendente deste valor à medida que a severidade da DP aumenta. O primeiro estágio da escala HeY apresenta como tempo médio do ciclo um valor de $0,7 \pm 0,4$ s. Já os doentes de DP com estágio HeY 2 demoraram, em média, $1,0 \pm 0,5$ s enquanto que os doentes no último estágio obtiveram $1,2 \pm 0,9$ s. Os gráficos que os mostram são muito semelhantes aos obtidos anteriormente, pelo que se dispensa a sua ilustração.



(a) Tempo demorado referente aos grupos saudável e de doentes com DP

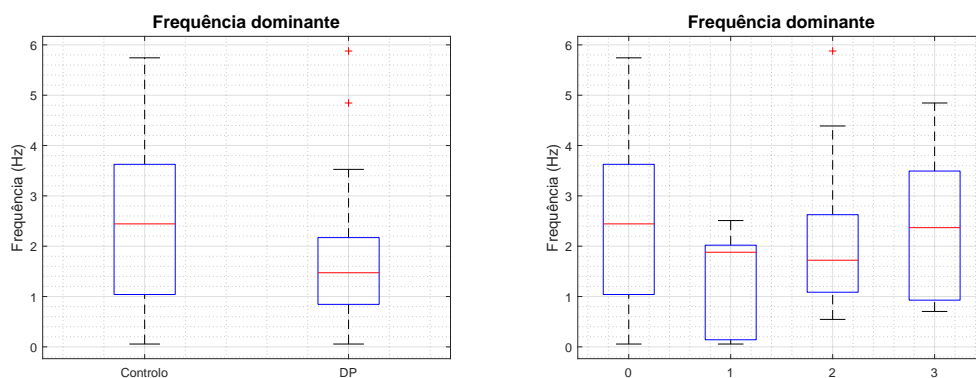
(b) Tempo demorado referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.16. Diagrama de extremos e quartis do tempo demorado para a realização da tarefa, para a bradicinésia.

4.3.4 Frequência dominante

Os resultados da frequência dominante constam na figura 4.17, tendo sido calculada através do máximo da DEP.

A frequência dominante é, em média, $2,4 \pm 1,4$ Hz para o grupo de controlo e de $1,7 \pm 1,3$ Hz para o grupo doentes com DP (figura 4.17a). Verifica-se um decréscimo do primeiro grupo amostral para o segundo, o que vai de encontro ao exposto na literatura [57, 58]. Atendendo aos resultados para os diferentes estádios, obteve-se como valor médio $1,3 \pm 1,0$ Hz para o primeiro, $2,1 \pm 1,3$ Hz para o segundo e $2,4 \pm 1,6$ Hz para o terceiro. Estes dois últimos estádios apresentam valores mais elevados de frequência, resultando do tremor de ação muitas vezes presente aquando da realização da tarefa, principalmente em estádios mais avançados de DP. No entanto, salienta-se o intervalo de frequências da bradicinésia, que inclui os resultados obtidos.



(a) Frequências dominantes nos grupos saudável e de doentes com DP.

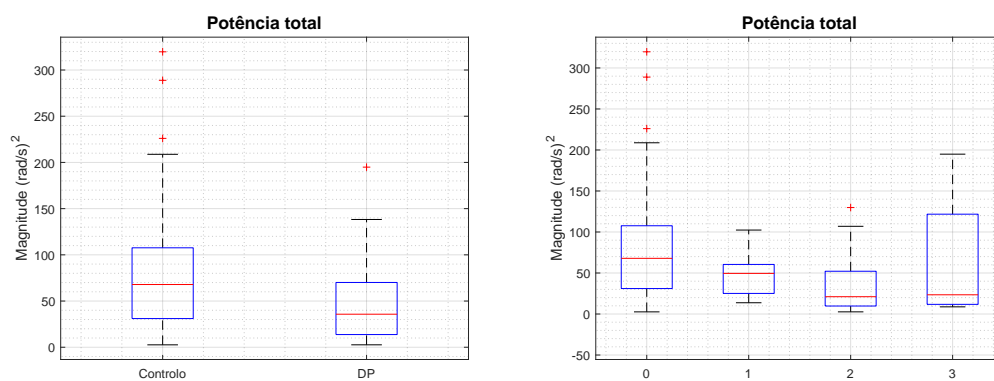
(b) Frequências dominantes para os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.17. Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais.

4.3.5 Potência total

A potência total é obtida através do cálculo do integral da DEP, representando a intensidade de todo o movimento. Os seus resultados constam na figura 4.18.

Primeiramente, analisando a figura 4.18a verifica-se que a potência total do grupo de controlo é superior ao grupo de doentes com DP o que é congruente com o esperado uma vez que a intensidade do movimento é superior em indivíduos saudáveis do que em doentes com dificuldades motoras, como o caso dos que sofrem de DP. Similarmente, foi realizada a divisão do grupo de DP nos vários estádios da escala HeY. Aqui, observa-se que a potência total do terceiro estádio é superior à do primeiro e segundo. Como explicado anteriormente, tal tem que ver com o tremor inerente e, por isso, induz uma maior potência.



(a) Potência total referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Potência total referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.18. Diagrama de extremos e quartis da potência total na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais.

4.3.6 Estatística

Aqui, são realizados testes estatísticos para validar e complementar os resultados obtidos anteriormente.

Correlação de Spearman

A correlação de Spearman foi usada para determinar a correlação entre os parâmetros calculados e a pontuação dada pelo clínico para a tarefa de bater os dedos em forma de pinça, neste caso. É de salientar que esta correlação tem em conta a pontuação obtida pela escala MDS-UPDRS, com valores entre 0 e 4. Por outro lado, os parâmetros anteriormente estimados recorreram à escala HeY, avaliando globalmente o doente e não especificamente sobre uma tarefa. Assim, poderão não haver comportamentos semelhantes entre os resultados apresentados nesta secção e os anteriormente obtidos.

Os coeficientes de correlação para cada parâmetro estão exposto na tabela 4.11. Verifica-se

que a pontuação obtida pelo clínico correlaciona-se melhor com o tempo demorado na realização da tarefa, o tempo de cada sequência e, ainda, com a frequência dominante. No entanto, estas correlações são de cariz fraco, sendo as restantes consideradas desprezíveis.

Tabela 4.11. Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico.

Parâmetro	Correlação de Spearman
Valor eficaz da velocidade linear	-0,043
Valor eficaz da velocidade angular	-0,091
Amplitude máxima	0,066
Diferença de declives	-0,168
Tempo total	0,216
Tempo de um ciclo	0,219
Frequência dominante	0,208
Potência total	0,016

Teste U de Mann-Whitney

Foi realizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney a fim de se comparar os resultados obtidos entre os grupos de controlo e o de doentes com DP.

A tabela 4.12 apresenta os resultados obtidos, tendo sido estimado o valor p que corresponde à probabilidade de significância. Verifica-se que os parâmetros para os quais a hipótese nula é rejeitada são a amplitude máxima do movimento, o tempo demorado para a execução da tarefa, o tempo decorrido durante uma sequência de afastar e bater os dedos e, no domínio das frequências, a frequência dominante e a potência total do movimento. Assim, estas características apresentam diferenças significativas relativamente às suas medianas, formando eficazmente dois grupos distintos.

Tabela 4.12. Significância estatística de Mann-Whitney entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP.

Parâmetro	Controlo	DP	Valor p
Valor eficaz da velocidade linear	223±149	178±105	0,128
Valor eficaz da velocidade angular	4,2±2,8	3,4±2,0	0,114
Amplitude máxima	54,9±24,7	68,0±29,0	0,017
Diferença de declives	0,17±2,35	-0,14±1,91	0,671
Tempo total	15,1±13,5	21,6±13,2	0,014
Tempo de um ciclo	0,7±0,6	1,0±0,6	0,030
Frequência dominante	2,4±1,4	1,7±1,3	0,011
Potência total	79,4±64,3	48,8±45,1	0,013

Teste de Kruskal Wallis

O teste não paramétrico de Kruskal Wallis é semelhante ao de U de Mann-Whitney, mas avalia as medianas de vários grupos amostrais. Assim, permite aferir quanto às diferenças estatisticamente significativas das medianas entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala HeY.

As características que revelaram ter diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes estádios foram o valor eficaz da velocidade linear, o tempo total para a realização da tarefa bem como o tempo de um ciclo e, ainda, a potência total. Este último parâmetro é o que apresenta um menor valor p, pelo que os dados da potência total são muito pouco prováveis assumindo como verdadeira a hipótese nula.

Tabela 4.13. Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Parâmetro	Valor p
Valor eficaz da velocidade linear	0,045
Valor eficaz da velocidade angular	0,051
Amplitude máxima	0,058
Diferença de declives	0,547
Tempo total	0,010
Tempo de um ciclo	0,031
Frequência dominante	0,072
Potência total	0,004

4.4 Bradicinesia - Abrir e fechar a mão: *The Juice Game*

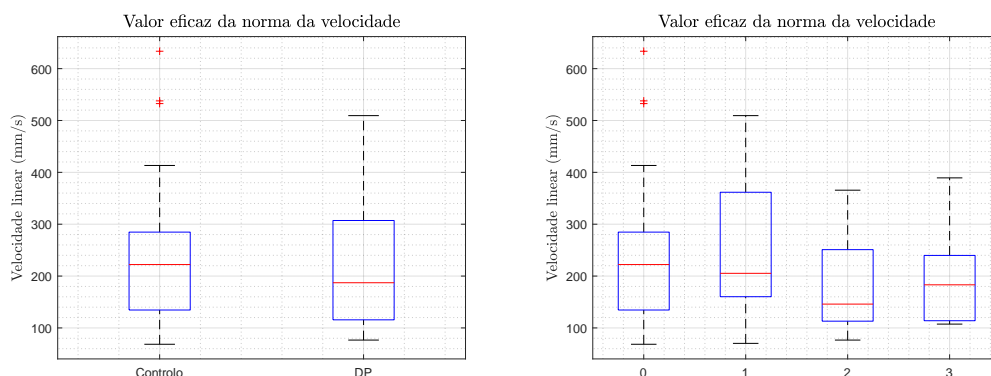
Esta secção apresenta os resultados para a quantificação da bradicinesia, a partir da análise do valor eficaz das velocidades linear e angular do dedo médio, da amplitude dos movimentos, do tempo demorado na realização da tarefa e em cada sequência, da frequência dominante e da potência total. Para tal, analisaram-se 74 aquisições do grupo saudável e 34 do grupo de doentes com DP.

4.4.1 Valor eficaz

O valor eficaz foi calculado para as normas dos vetores tridimensionais da velocidade linear e da velocidade angular do dedo médio. Este parâmetro encontra-se exposto em diagramas de extremos e quartis nas figuras 4.19 e 4.20, relativamente à norma das velocidades linear e angular, respetivamente.

No que diz respeito à velocidade linear do dedo médio, o valor eficaz médio da norma do vetor da velocidade foi de 226 ± 114 mm/s para o grupo de controlo e de 223 ± 116 mm/s para o grupo de doentes com DP (figura 4.19a). Salienta-se uma diminuição deste parâmetro relativamente ao grupo sintomático, o que indica uma menor velocidade do dedo médio no

movimento de abrir e fechar a mão em forma de punho, para o grupo de doentes. Atendendo aos diferentes estádios, na figura 4.19b, o segundo é o que apresenta, em média, um menor valor de velocidade, de 183 ± 91 mm/s, e o maior valor fica para o primeiro estágio, com 255 ± 141 mm/s. Ainda, este valor é superior ao obtido para do grupo de controlo, pelo que este parâmetro não será um bom indicador de diagnóstico.

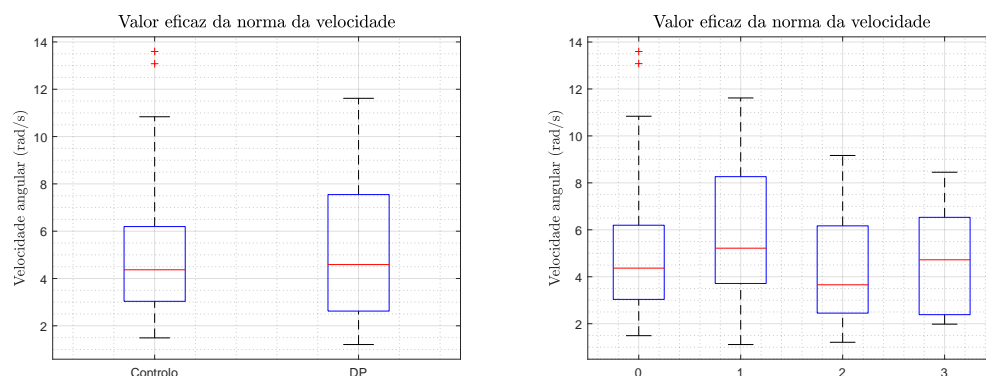


(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.19. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade linear.

Seguidamente, a velocidade angular foi estimada, estando os resultados expostos na figura 4.20. O valor eficaz médio foi de $4,0 \pm 2,1$ rad/s e de $4,3 \pm 2,3$ rad/s para os grupos de controlo e de doentes com DP, respetivamente. Aqui, verifica-se que a taxa de variação da orientação do dedo médio é superior durante o movimento de bater dos dedos em forma de pinça, o que pode ter que ver com o tremor de ação presente aquando a realização do movimento. Ainda assim, estes valores são bastante próximos, pelo que houve necessidade de averiguar como se distribui o valor eficaz pelos diferentes estádios da escala HeY (figura 4.20b). Aqui, o comportamento é semelhante ao observado para o valor eficaz da velocidade linear, não se verificando nenhuma tendência nos resultados.



(a) Valor eficaz referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

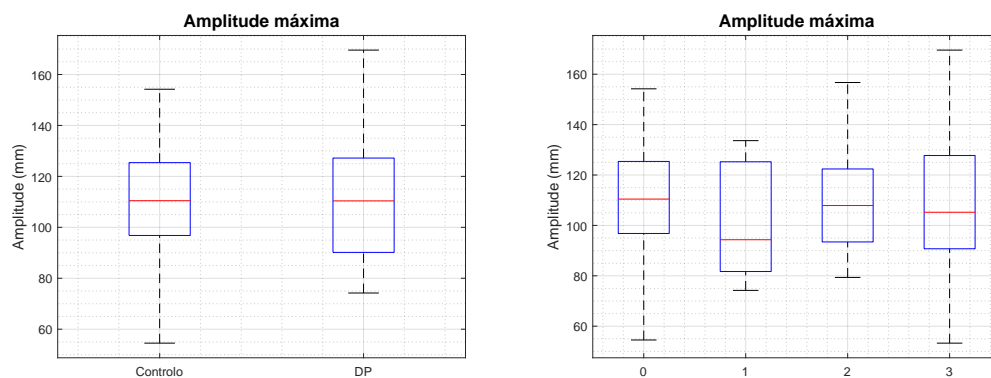
(b) Valor eficaz referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.20. Diagrama de extremos e quartis do valor eficaz da velocidade angular do anelar, para a bradicinésia.

4.4.2 Amplitude

A amplitude é obtida pela distância das posições do anelar e do centro da palma da mão. Assim, a amplitude máxima é a distância máxima entre o dedo médio e o centro da palma na sequência de 10 movimentos. Os resultados para os dois grupos amostrais e para os diferentes estádios da escala HeY estão expostos na figura 4.21.

O valor médio da amplitude máxima, para o grupo de controlo, é de 109 ± 23 mm e de 109 ± 23 mm para o grupo de doentes com DP (figura 4.20a), não se verificando qualquer diferença. Pela análise dos resultados para os estádios da escala HeY, não é estabelecida uma constância. Na verdade, a amplitude máxima depende da dimensão da mão e da destreza do movimento. Sabe-se que, a bradicinésia é caracterizada por uma diminuição da amplitude do movimento. Ora, a amplitude será sempre máxima, em doentes de DP com bradicinésia, no início da tarefa. Deste modo, este parâmetro não será relevante para a avaliação da bradicinésia. Porém, a amplitude ao longo do tempo revela-se mais interessante para a caracterização deste sintoma.



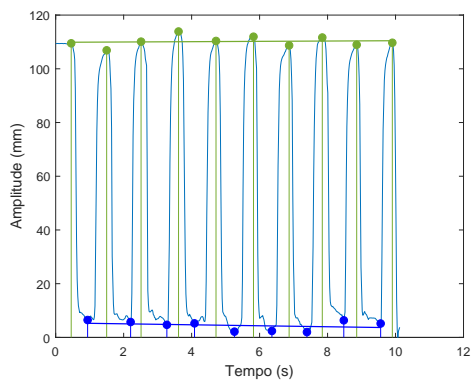
(a) Amplitude máxima do movimento referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Amplitude máxima do movimento referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

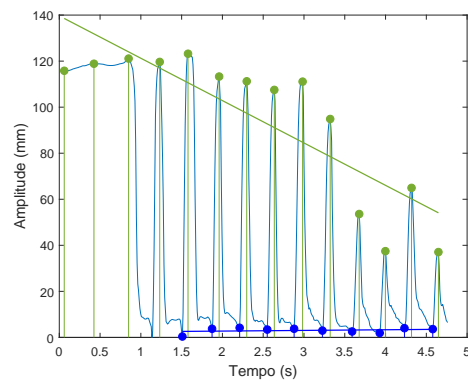
Figura 4.21. Diagrama de extremos e quartis da amplitude máxima do movimento, para a bradicinésia.

Com o intuito de espelhar a amplitude, foram obtidas as retas correspondentes aos picos e aos vales encontrados nos gráficos de amplitude do movimento, apresentados na figura 4.22. Similarmente ao referido para a amplitude no jogo "The Scissors Game", as retas a verde correspondem ao ajuste linear dos valores máximos de amplitude e as azuis aos mínimos, pelo método dos mínimos quadrados. Aqui, serão avaliados os declives das mesmas e a diferença entre eles.

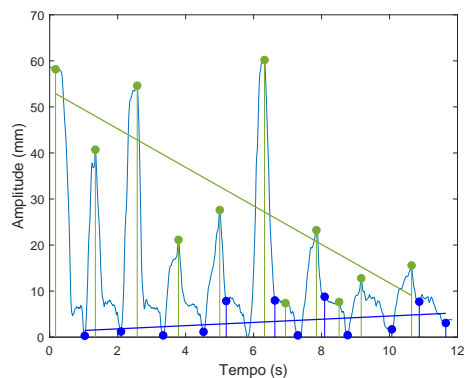
Os valores do declive das retas de ajuste aos máximos e aos mínimos da amplitude correspondentes à figura anterior estão expostos na tabela 4.14, bem como a diferença entre eles. Pela análise deste último parâmetro, verifica-se que existe uma discrepância entre o estágio HeY 0 e os restantes, sendo este positivo ao invés dos outros. Assim, é espetável que a diferença entre os declives seja uma boa característica para a avaliação da bradicinésia.



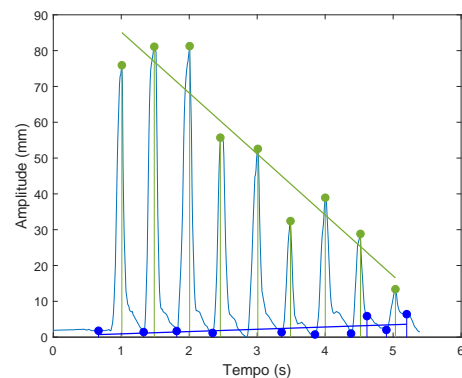
(a) Exemplo da amplitude do movimento, para um participante do grupo de controlo.



(b) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 1.



(c) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 2



(d) Exemplo da amplitude do movimento, para um doente com DP, HeY 3.

Figura 4.22. Amplitude do movimento de abrir e fechar a mão, por 10 ciclos, e respetivas retas ajustadas aos picos e máximos, relativamente à bradicinésia.

4.4.3 Tempo decorrido

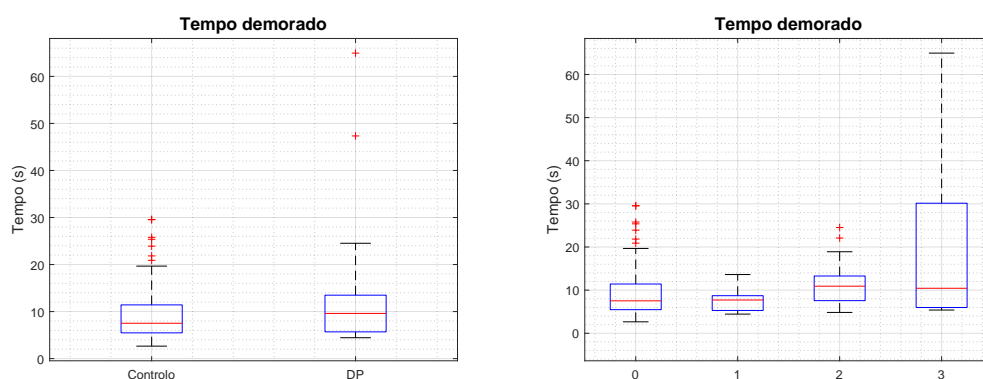
O tempo total decorrido na realização da tarefa, consistindo em 10 ciclos, bem como o tempo médio necessário para a execução de um ciclo foram alvo de estudo. O diagramas de extremos e quartis é apresentado na figura 4.23 relativamente ao tempo total.

No que concerne ao tempo demorado para abrir e fechar a mão em forma de punho foi, em média, de $9,7 \pm 6,4$ s para o grupo de controlo e de $12,9 \pm 12,3$ s para o grupo sintomático (figura 4.23a). Este último apresenta valores de tempo muito dispersos devido à presença de *outliers* que se distanciam muito da mediana. Ainda, verifica-se que o grupo de DP demora, em média, mais tempo do que o grupo de participantes saudáveis. Pela análise da figura 4.23b, observa-se que os doentes de DP do terceiro estágio HeY demoraram consideravelmente mais tempo do que os que lhe antecederam, atingindo cerca de 60 s. Tal tem que ver, mais uma vez, não só com a maior lentificação dos movimentos para estádios mais severos de DP mas também com a presença de tremor de ação, que faz com que a deteção do movimento pela interface seja dificultada. Contudo, entre os estádios 0, 1 e 2 salienta-se a crescente demora na realização da

Tabela 4.14. Valores dos declives das retas ajustadas aos máximos e aos mínimos da amplitude e respetiva diferença, por exemplo.

Estádio HeY	Declive máximos	Declive mínimos	Diferença
0	0,060	-0,1	0,242
1	-18,404	0,289	-18,693
2	-4,183	0,348	-4,531
3	-17,021	0,638	-17,659

tarefa.



(a) Tempo demorado referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Tempo demorado referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.23. Diagrama de extremos e quartis do tempo demorado para a realização da tarefa, para a bradicinésia.

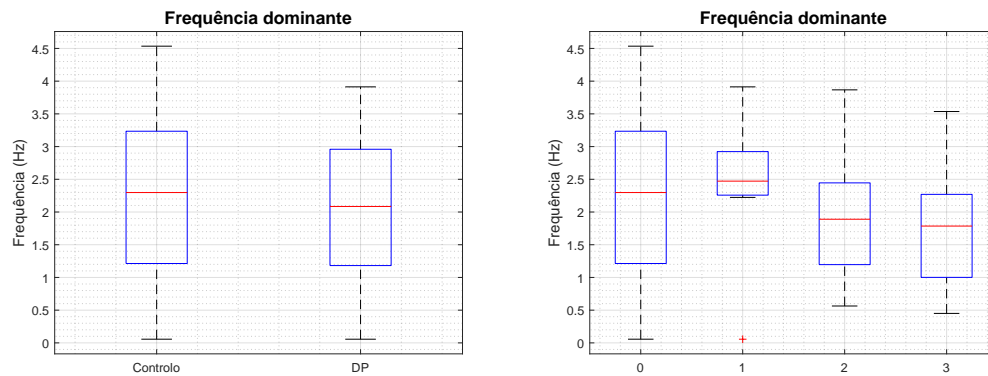
A tarefa consiste em 10 ciclos e, portanto, foi estimado o tempo médio para a execução de um ciclo. Para o grupo de controlo, uma sequência de abrir e fechar a mão em forma de punho demora, em média, $0,7 \pm 0,4$ s e, para o grupo de doentes com DP, $1,0 \pm 0,9$ s, ou seja, cerca de 0,3 s mais. Verifica-se um incremento do tempo de um ciclo à medida que o estágio HeY aumenta. É de referir que o último estágio, apresenta, em média, um valor de $1,4 \pm 1,6$ s, o dobro do valor obtido para o grupo de controlo. Contudo, o desvio padrão associado é grande, o que está coerente com o tempo total decorrido para a realização da tarefa. Sendo o gráfico obtido muito semelhante ao do tempo total, opta-se por não expor essa informação.

4.4.4 Frequência dominante

A frequência dominante foi obtida através do máximo da DEP, estando os resultados expostos na figura 4.24.

Relativamente ao grupo de controlo, a frequência dominante é, em média, $2,3 \pm 1,2$ Hz. Já para o grupo de doentes com DP, este parâmetro é de $2,1 \pm 1,1$ Hz (figura 4.24a). É de realçar que a frequência dominante para o primeiro grupo amostral inclui valores de todo o espetro de frequências em análise, salientando o carácter heterogéneo da amostra de controlo. Ainda, verifica-se um decréscimo deste parâmetro do grupo de controlo para o grupo de doentes com DP,

concordante com o que está exposto na literatura, para a bradicinésia [57, 58]. No que concerne aos resultados para os estádios da escala HeY, nota-se uma tendência decrescente do estádio 1 para o 3, sendo os valores médios de frequência de $2,5 \pm 1,0$ Hz e $1,8 \pm 1,0$ Hz, respetivamente. Assim sendo, a frequência dominante poderá ser um bom critério para a avaliação da bradicinésia na presente tarefa.



(a) Frequências dominante referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Frequências dominante referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.24. Diagrama de extremos e quartis das frequências dominantes na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais.

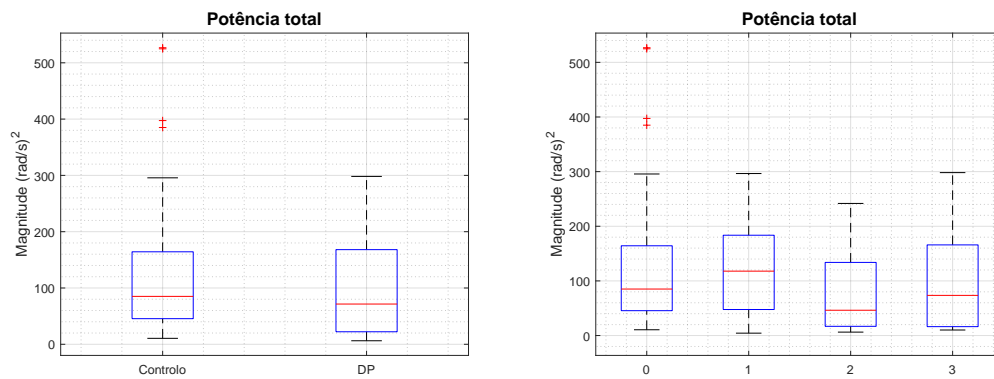
4.4.5 Potência total

A potência total é calculada através do integral da DEP a partir da velocidade angular de dedo médio, correspondendo à intensidade de todo o movimento. Na figura 4.25 encontra-se o diagrama de extremos e quartis dos resultados obtidos.

Para o grupo de controlo, verifica-se uma potência total média de 120 ± 112 rad^2/s^2 enquanto que para o grupo de doentes com DP, este parâmetro é de 107 ± 93 rad^2/s^2 , menor do que o obtido para o grupo saudável, revelando uma menor intensidade do movimento no grupo sintomático (figura 4.25a). Quando se avalia a potência total nos diferentes estádios, obtém-se como valor médio 125 ± 100 rad^2/s^2 para o primeiro estádio e 75 ± 72 rad^2/s^2 para o segundo. Assim, este patamar da escala apresenta ainda uma menor intensidade na realização de toda a tarefa quando comparado ao grupo de doentes no estádio HeY 1. Já ao terceiro estádio está inerente uma maior potência total, resultando, como referido anteriormente, de casos de doentes com DP em que o tremor de ação está presente aquando a execução da tarefa. Então, a potência total poderá ser um parâmetro discrepante apenas em estádios iniciais de DP.

4.4.6 Estatística

Se seguida, procede-se à implementação dos testes estatísticos.



(a) Potência total referente aos grupos saudável e de doentes com DP.

(b) Potência total referente aos estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Figura 4.25. Diagrama de extremos e quartis da potência total na bradicinésia, para ambos os grupos amostrais.

Correlação de Spearman

A correlação de Spearman pretende determinar a correlação entre os parâmetros calculados e a pontuação dada pelo clínico para a tarefa em questão.

Pela análise da tabela 4.15, verifica-se que os parâmetros de amplitude máxima, tempo total e tempo de um ciclo têm uma relação direta com a pontuação obtida para presente tarefa. Os outros, por outro lado, apresentam uma relação inversa. É ainda de referir que a característica que apresenta uma correlação fraca é o tempo total, sendo as restantes desprezíveis.

Tabela 4.15. Correlação de Spearman entre os parâmetros calculados e a pontuação obtida pelo clínico.

Parâmetro	Correlação de Spearman
Valor eficaz da velocidade linear	-0,173
Valor eficaz da velocidade angular	-0,126
Amplitude máxima	0,118
Diferença de declives	-0,099
Tempo total	0,208
Tempo de um ciclo	0,163
Frequência dominante	-0,157
Potência total	-0,160

Teste U de Mann-Whitney

O teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os resultados obtidos entre os dois grupos amostrais, o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP.

Os resultados estão presentes na tabela 4.16, sendo avaliado o valor p, que corresponde à probabilidade de significância. Observa-se que nenhum dos parâmetros tem um valor p inferior a

0,05, o estipulado como nível de significância, concluindo que não há diferenças estatisticamente significativas entre as medianas dos dois grupos. No entanto, os parâmetros que mais se lhe aproximam são os relativos ao tempo, nomeadamente o tempo total e o tempo de um ciclo.

Tabela 4.16. Significância estatística de Mann-Whintey entre o grupo de controlo e o grupo de doentes com DP.

Parâmetro	Controlo	DP	Valor p
Valor eficaz da velocidade linear	226±114	223±116	0,892
Valor eficaz da velocidade angular	4,0±2,1	4,3±2,3	0,646
Amplitude máxima	109±23	109±23	0,789
Diferença de declives	0,59±5,42	-0,66±6,46	0,461
Tempo total	9,7±6,4	12,9±12,3	0,145
Tempo de um ciclo	0,7±0,4	1,0±0,8	0,310
Frequência dominante	2,3±1,2	2,1±1,1	0,449
Potência total	120±112	107±94	0,532

Teste de Kruskal Wallis

Analogamente ao teste de U de Mann-Whintey, este aplica-se a vários grupos amostrais, sendo que, neste caso, permitiu avaliar diferenças estatisticamente significativas entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala HeY.

Pela tabela 4.17, verifica-se que o parâmetro que revela diferenças estatisticamente significativas entre os quatro estádios da escala HeY é o tempo total para a realização da tarefa, sendo que o tempo demorado para a execução de uma sequência do movimento apresenta um valor muito próximo do considerado nível de significância.

Tabela 4.17. Significância estatística de Kruskal Wallis entre os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala Hoehn e Yahr.

Parâmetro	Valor p
Valor eficaz da velocidade linear	0,280
Valor eficaz da velocidade angular	0,389
Amplitude máxima	0,769
Diferença de declives	0,143
Tempo total	0,044
Tempo de um ciclo	0,060
Frequência dominante	0,182
Potência total	0,133

Conclusões

O propósito da presente dissertação é a aplicabilidade do dispositivo ótico LMC na quantificação dos sintomas motores da mão de DP.

No que concerne à avaliação do tremor de repouso (secção 4.1), verifica-se que o valor eficaz do deslocamento não é um bom parâmetro para a caracterização do sintoma uma vez que depende, principalmente, da distância entre a mão do participante e o LMC, o que é variável para cada aquisição. Relativamente ao valor eficaz da velocidade linear do centro da palma da mão, foi o dobro para o grupo de doentes com DP ($0,11 \pm 0,10$ mm/s) em relação aos participantes saudáveis ($0,05 \pm 0,05$ mm/s). No entanto, os resultados apresentam um elevado desvio padrão impossibilitando que a velocidade linear seja característica do sintoma. Entrando no domínio das frequências, concluiu-se que a gama entre 0,5 e 3,5 Hz, correspondente aos movimentos voluntários, caracteriza o grupo saudável. O intervalo de frequências de 3,6 a 7,5 Hz, inerente ao tremor de repouso, apresenta uma maior contribuição do grupo de doentes com DP, apesar de não ser a maioria da intensidade do movimento. A frequência dominante neste grupo amostral ($0,9 \pm 1,2$ Hz) corrobora esta evidência ao não estar incluída no intervalo referido. Estatisticamente, os parâmetros que revelam diferenças significativas entre os dois grupos amostrais são, precisamente, a densidade espectral da potência relativa no intervalos entre 0,5 e 3,5 Hz ($p = 0,002$) e no intervalo de 3,6 a 7,5 Hz ($p = 0,005$). Relativamente aos estádios HeY, apenas a DEP para o primeiro intervalo revela diferenças significativas ($p = 0,001$). Ainda, este parâmetro detém uma correlação moderada com a pontuação clínica. Em suma, a densidade espectral da potência relativa no intervalo de 0,5 a 3,5 Hz é uma característica que se prevê ser útil para o diagnóstico bem como severidade da DP e a densidade espectral da potência relativa no intervalo de 3,6 a 7,5 Hz importante para o diagnóstico.

No que diz respeito à caracterização do tremor postural (secção 4.2), foram avaliadas as mãos direita e esquerda, sendo que os resultados obtidos denotam um comportamento muito semelhante. Assim, as comparações realizadas serão generalizadas para apenas uma mão. É de referir, no entanto, a importância de obter resultados para as duas mãos do doente uma vez que a DP é conhecida por apresentar sintomas unilaterais em estádios iniciais da doença. Para este sintoma, considera-se igualmente a irrelevância do cálculo do valor eficaz para o deslocamento. Relativamente à velocidade linear, o valor eficaz indicou valores médios semelhantes para ambos os grupos amostrais. Pela análise estatística, estes parâmetros não mostraram diferenças significativas nem boa correlação com os pontos dados pelo clínico, pelo que se conclui que não constituem bons indicadores de diferenciação para este sintoma. Já a análise espectral revelou que o intervalo de frequências entre 4,5 e 9,5 Hz, característico do tremor postural, tem uma maior contribuição do grupo de doentes do que do saudável, sendo a diferença entre eles de dez pontos percentuais, aproximadamente. No entanto, esta gama de frequências não inclui a média da frequência dominante calculada, que foi cerca de 4 Hz para o grupo de doentes com

DP e de 3,7 Hz para o grupo saudável. O intervalo de frequências entre 9,6 e 12 Hz foi mais abrangente para o grupo saudável, ainda que muito residual (entre 1 e 2 %). Tal permite aferir que o intervalo mais característico do tremor postural poderá ser entre 4 e 9 Hz e não entre 4,5 e 9,5 Hz, corroborando o estudo em [122]. Aquando da avaliação das diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos amostrais, verificou-se que os parâmetros a ter em conta são a DEP relativa para ambos os intervalos de interesse. Ainda, avaliando o coeficiente de Spearman, a frequência dominante e a DEP relativa para o intervalo entre 4,5 e 9,5 Hz são as que se melhor correlacionam com a pontuação obtida para a tarefa avaliada, sendo que para valores crescentes da pontuação (entre 0 e 4) correspondem maiores valores de frequência e de densidade espectral. Assim, os parâmetros que melhor caracterizam o tremor postural são os do domínio das frequências em detrimento dos parâmetros do domínio temporal.

Relativamente à avaliação da bradicinésia, pela tarefa de bater dos dedos (secção 4.3), conclui-se que, em média, o valor eficaz da velocidade linear do indicador é inferior para o grupo de doentes do que para o grupo saudável, de 223 ± 149 mm/s para o primeiro e de 178 ± 105 mm/s para o segundo. O mesmo acontece para o valor eficaz da velocidade angular do indicador, sendo $4,2 \pm 2,8$ rad/s para o grupo de controlo e $3,4 \pm 2,0$ rad/s para o grupo de doentes com DP. Tal vai de encontro ao descrito, já que a bradicinésia é caracterizada por uma diminuição da velocidade. Porém, no grupo de doentes detentores de pontuação 3 na escala HeY assistiu-se a um aumento da velocidade devido ao tremor de ação. Estatisticamente, as diferenças são mais significativas quando o grupo de doentes está estratificado pelos diferentes estádios da escala HeY. Avaliando a amplitude máxima do movimento, verifica-se um valor superior para o grupo de doentes com DP do que para o grupo saudável já que os doentes têm mais dificuldade em realizar a tarefa, levando à abertura forçada da mão. Os valores obtidos para a diferença do declive das retas de máximos e mínimos apresentam uma grande variabilidade. Assim, os parâmetros utilizados para caracterizar a amplitude do movimento de bater os dedos não serão os mais indicados. Por outro lado, o tempo demorado na realização da tarefa bem como o tempo médio de uma sequência são parâmetros que apresentam diferenças estatisticamente significativas não só quando se comparam os dois grupos amostrais ($p = 0,014$ e $p = 0,030$, respetivamente) mas também para os estádios 0, 1, 2 e 3 da escala HeY ($p = 0,010$ e $p = 0,031$, respetivamente). No campo espectral, a frequência dominante e a potência total foram superiores para o grupo de controlo do que para o grupo de doentes, com valores discrepantes. A frequência dominante obtida, em média, para os dois grupos insere-se na gama de frequências característica da bradicinésia, entre 1 e 4 Hz. No entanto, estatisticamente, este parâmetro mostra diferenças significativas entre o grupo de controlo e o grupo de doentes ($p = 0,011$), o que poderá ser relevante para o diagnóstico da doença. A potência total, para além de deter diferenças relevantes entre os dois grupos amostrais ($p = 0,013$), apresenta também significância para os diferentes patamares da escala HeY ($p = 0,004$). Contudo, verifica-se uma fraca correlação dos parâmetros calculados com a pontuação obtida aquando da avaliação da tarefa pelo clínico. Assim, poder-se-á extrapolar que a severidade da bradicinésia não é corretamente estimada clinicamente. Em síntese, o tempo demorado na execução do jogo, o tempo médio de uma sequência e, no domínio das frequências, a frequência dominante e a potência total são os melhores parâmetros para a caracterização e quantificação da bradicinésia.

A bradicinésia foi também avaliada pela tarefa de abrir e fechar a mão, na secção 4.4. Foram estimados os mesmos parâmetros do que os calculados no jogo anterior, mostrando consistência com os valores obtidos anteriormente. Concretamente, os valores eficazes da velocidade

linear e angular são muito próximos para o grupo de controlo, o que permite caracterizar o grupo saudável. Assim, a velocidade linear deste grupo ronda 225 mm/s e a velocidade angular é cerca de 4,1 rad/s. Ainda é de referir a consistência relativamente à frequência dominante, que está inserida no intervalo de frequências característico da bradicinésia, tendo sido de $2,3 \pm 1,2$ Hz para o grupo saudável e de $2,1 \pm 1,1$ Hz para o grupo de doentes. No entanto, os resultados não foram tão conclusivos para o grupo de doentes com DP. O único parâmetro que mostrou diferenças estatisticamente significativas foi o tempo demorado na realização do jogo, quando se comparam os diferentes estádios da escala HeY. Provavelmente, a interface desenvolvida para a tarefa de abrir e fechar a mão carece de melhorias a fim de conseguir espelhar as características da bradicinésia.

Em suma, a aplicação do LMC na avaliação de sintomas motores da mão da DP permitiu a quantificação e caracterização de parâmetros fulcrais associados a estes sintomas. Alguns dos resultados obtidos foram congruentes com o exposto na literatura, validando a capacidade de deteção dos movimentos da mão do LMC. Por fim, este dispositivo é bastante promissor não só como auxílio do diagnóstico da DP como também para monitorização da doença, em estádios iniciais.

5.1 Perspetivas de trabalho futuro

O presente estudo pode ser melhorado e complementado, pelo que são apresentadas as seguintes sugestões:

- Aplicação de técnicas de *machine learning* aos parâmetros analisados, não só com a pontuação pela escala MDS-UPDRS como também com o estádio da escala HeY.
- Inclusão do resultado da eletromiografia em doentes com DP como parâmetro de validação e comparação dos resultados obtidos.
- Realização dos jogos com um maior número de doentes com DP a fim de caracterizar melhor este grupo e os estádios da escala HeY.
- Implementação de técnicas para estabilizar a frequência de amostragem do LMC.
- Melhoria da praticabilidade dos jogos, uma vez que o reduzido campo de visão do LMC implica reposicionar o dispositivo durante a realização do jogo; propõem-se a monitorização contínua e simultânea das mãos direita e esquerda, recorrendo a dois dispositivos.
- Análise do tremor de repouso: realização do estudo comparativo entre realização de tarefas distráteis e sem estas.
- Análise do tremor postural: implementação do movimento vertical das mãos segundo o eixo y do LMC e não pelo eixo z , a fim de ser mais intuitivo para os participantes.
- Análise da bradicinésia - bater os dedos: desaparecimento da tesoura no ecrã caso o tempo seja excessivo, para participantes com muita dificuldade no movimento.
- Análise da bradicinésia - abrir e fechar: desenvolvimento de uma resposta mais rápida da interface aos movimentos realizados.

Anexos

A

Escala MDS-UPDRS

A escala MDS-UPDRS é constituída por quatro partes. A primeira aborda os aspetos não motores da vida diária, a segunda parte diz respeito aos aspetos motores da vida diária, na terceira parte faz-se avaliação motora e, por fim, a quarta parte que avalia as complicações motoras. No total, são 65 itens avaliados de 0 a 4, sendo 0 normal e 4 grave. A folha de pontuações utilizada clinicamente encontra-se no presente anexo. Esta foi retirada da escala oficial UPDRS, desenvolvida pela MDS [27].

_____	_____	____-____-____	_____
Nome do paciente ou ID do sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigator

Folha de pontuações da MDS UPDRS

1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
			3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.7	Problemas de sono		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.8	Sonolência diurna		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.9	Dor e outras sensações		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.10	Problemas urinários		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.11	Problemas de obstipação intestinal		3.10	Marcha	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
1.13	Fadiga		3.12	Estabilidade postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Fala		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.2	Saliva e baba		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.4	Tarefas para comer		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.5	Vestir		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.7	Escrita		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.9	Virar na cama		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.12	Marcha e equilíbrio			Discinesias estiveram presentes?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2.13	Bloqueios na marcha			Interferiram com as pontuações?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3a	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Estadiamento Hoehn e Yahr	
3b	Estado clínico do paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonia dolorosa do período OFF	

B

Participantes e base de dados

B.1 Detalhes clínicos dos participantes no presente estudo

Para o presente estudo, foram recrutados 53 participantes saudáveis e 32 doentes com DP. Os detalhes relativos às duas amostras constam na tabela B.1. Estes consistem na idade do participante e género para o grupo de controlo e, para o grupo de doentes com DP, são ainda incluídas informações relativas ao estadiamento da doença pela escala HeY, a pontuação obtida na avaliação motora (terceira parte) da escala MDS-UPDRS e a duração da doença, em anos.

B.2 Esquematização da base de dados

As informações clínicas dos participantes foram alocadas numa base de dados, para melhorar a organização e o acesso aos dados. Para tal, foram criadas três tabelas relacionais: a tabela "pacientes", a tabela "aquisições" e, por fim, a tabela "mds_updrs", esquematizadas na figura B.1.

Tabela B.1. Detalhes clínicos da amostra de controlo e dos doentes com doença de Parkinson.

	Amostra saudável		Doentes com DP				
	Idade	Género	Idade	Género	H&Y	Pontuação III	Duração de DP
1	22	F	76	M	1	10	10
2	31	M	73	M	2	22	5
3	47	M	62	F	2	24	9
4	22	F	65	M	-	-	-
5	41	F	67	F	2	57	-
6	78	F	70	F	-	-	11
7	41	F	86	M	2	29	5
8	77	M	82	M	-	-	-
9	50	F	80	F	3	37	6
10	22	M	75	M	1	9	3
11	23	M	89	F	2	37	1
12	21	M	80	F	-	19	-
13	19	M	80	M	3	55	10
14	20	M	59	M	-	-	2
15	22	M	66	F	2	38	6
16	22	F	57	M	2	15	1
17	22	F	78	M	2	16	3
18	23	M	69	F	1	16	0
19	75	F	89	F	2.5	47	7
20	49	M	59	F	1	15	2
21	42	M	67	F	2	31	15
22	44	M	60	F	3	37	3
23	83	F	69	M	1	16	1
24	89	M	49	F	2	24	12
25	78	M	43	F	3	-	17
26	69	F	62	F	1	-	0
27	19	F	87	M	2	31	16
28	19	F	74	F	2	31	10
29	30	M	49	M	1.5	30	2
30	23	F	81	M	2	28	6
31	59	M	64	F	2	33	19
32	65	F	53	M	2	26	10
33	65	F					
34	55	M					
35	57	M					
36	48	F					
37	51	F					
38	45	M					
39	41	M					
40	51	M					
41	59	F					
42	46	M					
43	71	F					
44	88	F					
45	88	F					
46	89	F					
47	89	F					
48	89	F					
49	93	M					
50	73	M					
51	89	M					
52	70	M					
53	47	M					
	51,91 ± 24,52	F 25 / M 28	69,38 ± 12,19	F 17 / M 15	1,93 ± 0,63	28,19 ± 12,55	6,86 ± 5,48

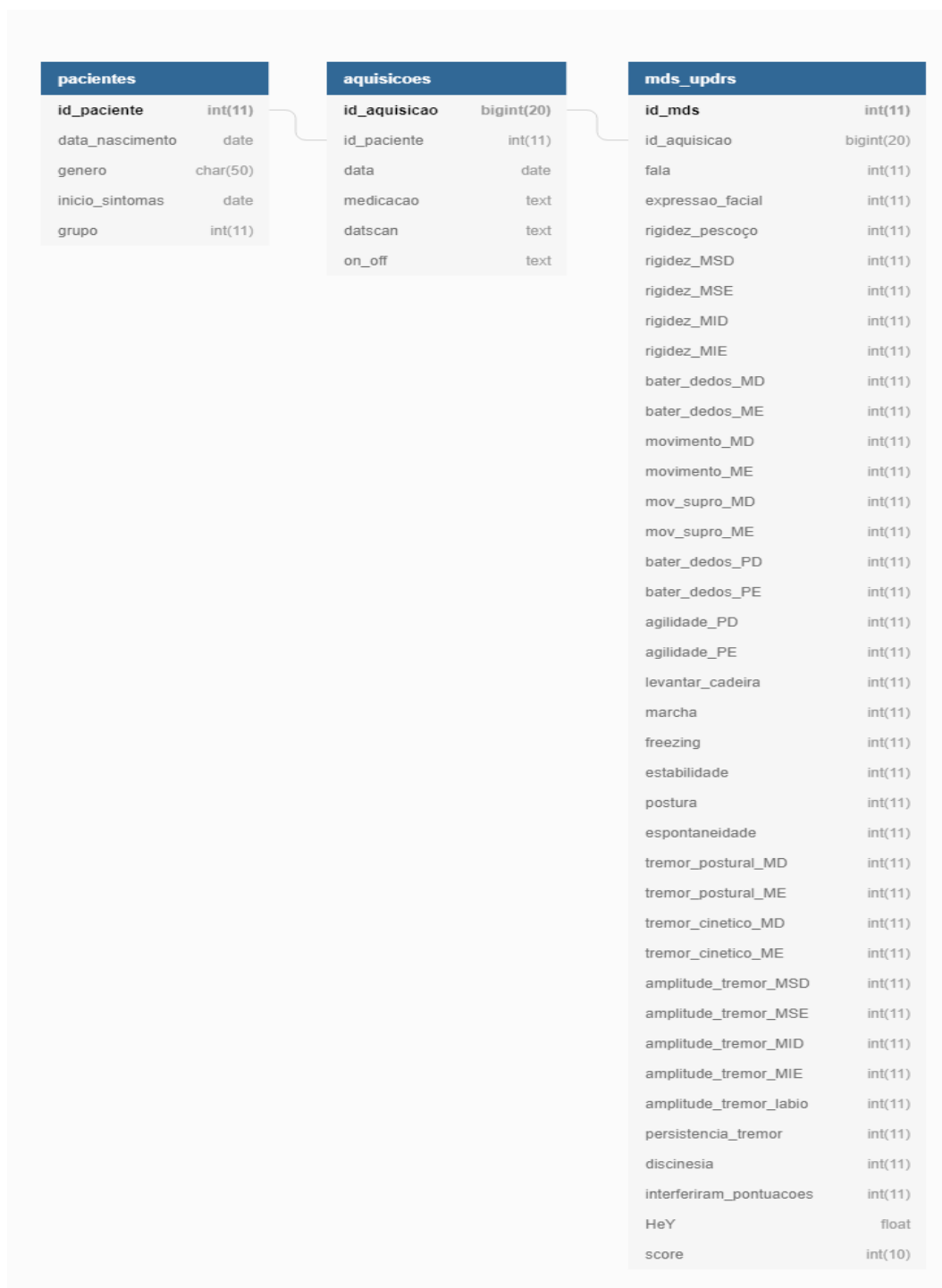


Figura B.1. Esquema ilustrativo das tabelas relacionais criadas para a base de dados, com recurso à ferramenta de desenho de diagramas relacionais [131].

C

Aplicação do LMC na análise de sintomas de DP

C.1 Design do suporte utilizado para o jogo "The Cheese Game"

A estrutura apresentada na figura 3.1 foi desenvolvida para a aquisição do tremor de repouso. A sua base é larga garantindo estabilidade e o perfeito encaixe no tripé. O LMC é inserido pela parte superior e a estrutura é colocada no tripé, ficando o LMC à altura da perna do doente quando este está sentado.

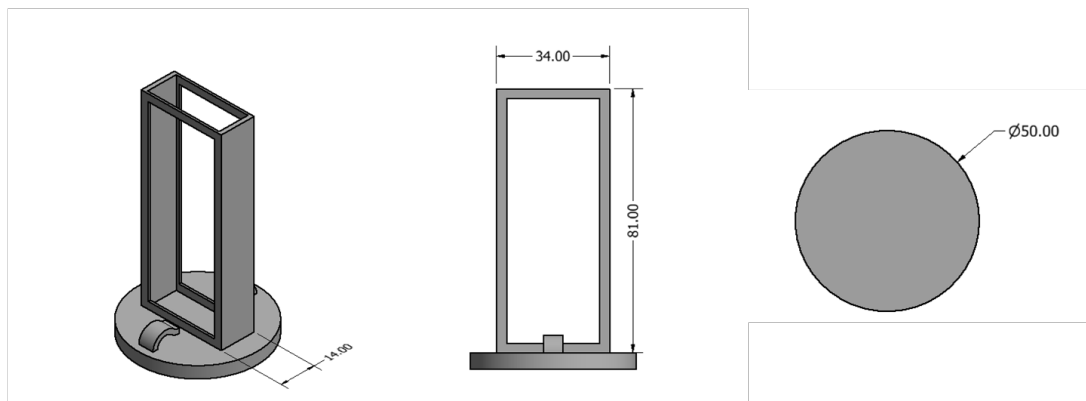


Figura C.1. Suporte utilizado na avaliação do tremor de repouso, valores em milímetros.

Bibliografia

- [1] Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V., Lee, J. K., and J.Patrie. “Are men at greater risk for Parkinson’s disease than women?” In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75.4 (2004), pp. 637–639. DOI: 10.1136/jnnp.2003.020982. URL: <https://jnnp.bmj.com/content/75/4/637>.
- [2] *Saúde CUF - doença de Parkinson*. <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/parkinson>, acessado em 2019-03-22.
- [3] Parkinson, J. “An Essay on the Shaking Palsy. 1817.” In: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14.2 (2002), pp. 223–236. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223.
- [4] Gibb, W. R. G. and Poewe, W. H. “The Centenary Of Friederich H. Lewy 1885–1950”. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 12.3 (1986), pp. 217–221. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1986.tb00135.x. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2990.1986.tb00135.x>.
- [5] Lees, A. J., Selikhova, M., Andrade, L. A., and Duyckaerts, C. “The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff”. In: *Movement Disorders* 23.6 (2008), pp. 777–783. DOI: 10.1002/mds.21855.
- [6] Carlsson, A. “Thirty years of dopamine research”. In: *Adv Neurol*. 60 (1993), pp. 1–10.
- [7] Ehringer, H. and Hornykiewicz, O. “Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system1This article was originally published in German in the journal *Klinische Wochenschrift*, volume 38, issue 24, 15 December 1960, pp. 1236–1239.1”. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 4.2 (1998), pp. 53–57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(98\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(98)00012-1). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802098000121>.
- [8] DeMaagd, G. and Philip, A. “Parkinson’s Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis”. In: *P T* 40.8 (2015), pp. 504–510, 532.
- [9] Hornykiewicz, O. “A brief history of levodopa”. In: *Journal of Neurology* 257.2 (2010), pp. 249–252. DOI: 10.1007/s00415-010-5741-y. URL: <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5741-y>.
- [10] Cooper, I. S. and Upton, A. R. M. “Use Of Chronic Cerebellar Stimulation for Disorders Of Disinhibition”. In: *The Lancet* 311.8064 (1978). Originally published as Volume 1, Issue 8064, pp. 595–600. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91038-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91038-3). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673678910383>.
- [11] Krüger, R., Kuhn, W., Müller, T., Voitalla, D., Graeber, M., Kösel, S., Przuntek, H., Epplen, J. T., Schols, L., and Riess, O. “AlaSOPro mutation in the gene encoding -synuclein in Parkinson’s disease”. In: *Nature Genetics* 18.2 (1998), pp. 106–108. DOI: 10.1038/ng0298-106. URL: <https://doi.org/10.1038/ng0298-106>.
- [12] Spillantini, M. G. and Goedert, M. “Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies may be -synuclein diseases”. In: *Nature* 388 (1997), pp. 839–840.

- [13] Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., Vos, R. A. de, Steur, E. N. J., and Braak, E. “Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease”. In: *Neurobiology of Aging* 24.2 (2003), pp. 197–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458002000659>.
- [14] Lim, K.-L. and Tan, J. M. “Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson’s disease”. In: *BMC Biochemistry* 8.1 (2007), S13. DOI: <https://10.1186/1471-2091-8-S1-S13>.
- [15] Pan, T., Kondo, S., Le, W., and Jankovic, J. “The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson’s disease”. In: *Brain* 131.8 (2008), pp. 1969–1978. DOI: [10.1093/brain/awm318](https://doi.org/10.1093/brain/awm318).
- [16] *Parkinson’s UK*. <https://www.parkinsons.org.uk/research/when-will-there-be-cure-parkinsons>, acedido em 2019-22-03.
- [17] Hauser, R. A., Lyons, K. E., McClain, T. A., and Pahwa, R. *Parkinson Disease*. <https://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview>, acedido em 2019-03-26. 2019.
- [18] Mink, J. W. *Fundamental Neuroscience*. 2013. Chap. 30. The Basal Ganglia.
- [19] Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., and Martignoni, E. “Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson’s disease”. In: *Progress in Neurobiology* 62.1 (2000), pp. 63–88.
- [20] Yasuda, T. and Mochizuki, H. “The regulatory role of -synuclein and parkin in neuronal cell apoptosis; possible implications for the pathogenesis of Parkinson’s disease”. In: *Apoptosis* 15.11 (2010), pp. 1312–1321.
- [21] Alcalay, R. N. “Cytokines as Potential Biomarkers of Parkinson Disease”. In: *JAMA Neurology* 73.11 (2016), pp. 1282–1284.
- [22] Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., and Lees, A. J. “Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease. A clinico-pathological study of 100 cases”. In: *JNNP* 55 (1992), pp. 181–184.
- [23] Rao, G., Fisch, L., Srinivasan, S., D’Amico, F., Okada, T., Eaton, C., and Robbins, C. “Does This Patient Have Parkinson Disease?” In: *JAMA* 289.3 (2003), pp. 347–353.
- [24] Meara, J., Bhowmick, B., and Hobson, P. “Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson’s disease”. In: *Age Ageing* 28 (1999), pp. 99–102.
- [25] Rajput, A., Rozdilsky, B., and Rajput, A. “Accuracy of clinical diagnosis in Parkinsonism: a prospective study”. In: *Canadian Journal of Neurological Sciences* 18 (1991), pp. 275–278.
- [26] Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., and Deuschl, G. “MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease”. In: *Movement Disorders* 30.12 (2015), pp. 1591–1601.
- [27] *MDS-UPDRS*. https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Portuguese_Official_Translation_FINAL.pdf, acedido em 2019-04-23.

- [28] Holden, S. K., Finseth, T., Sillau, S. H., and Berman, B. D. “Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson’s Progression Markers Initiative Cohort”. In: *Mov Disord Clin Pract* 5 (2007), pp. 47–53.
- [29] Evers, L. J., Krijthe, J. H., Meinders, M. J., Bloem, B. R., and Heskes, T. M. “Measuring Parkinson’s disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS”. In: *Movement Disorders* 0.0 (2019). DOI: 10.1002/mds.27790. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27790>.
- [30] Jankovic, J. “Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis”. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79.4 (2008), pp. 368–376.
- [31] *Symptoms of Parkinson’s Disease*. <https://pt.depositphotos.com/173764772/stock-illustration-parkinsons-disease-symptoms-and-signs.html>, acedido em 2019-04-09.
- [32] Massano, J. “Parkinson’s disease: a clinical update”. In: *Acta Médica Portuguesa* 24.4 (2011), pp. 827–834.
- [33] Gironella, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., and Kulisevsky, J. “Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification”. In: *Parkinson’s Disease* 2018 (2018), p. 5.
- [34] Powell, D., Hanson, N., Threlkelda, A. J., Fang, X., and Xia, R. “Enhancement of parkinsonian rigidity with contralateral hand activation”. In: *Clin Neurophysiol* 122.8 (2011), pp. 1595–1601.
- [35] Xia, R. and Mao, Z.-H. “Progression of motor symptoms in Parkinson’s disease”. In: *Neuroscience Bulletin* 28.1 (2012), pp. 39–48. URL: <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1050-z>.
- [36] Armitage, A. *A Practical Guide to Parkinson’s Disease: Diagnosis and Management*. Springer Publishing Company, 2017. Chap. II. Parkinsonisms.
- [37] Vingerhoets, F. J., Schulzer, M., Calne, D. B., and Snow, B. J. “Which clinical sign of Parkinson’s disease best reflects the nigrostriatal lesion?” In: *Annals of Neurology* 41.1 (1997), pp. 58–64. DOI: 10.1002/ana.410410111.
- [38] Ross, G., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Nelson, J., Markesbery, W., Davis, D., Hardman, J., Launer, L., Masaki, K., Tanner, C. M., and White, L. R. “Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD”. In: *Annals of Neurology* 56.4 (Oct. 2004), pp. 532–539. ISSN: 1531-8249. DOI: 10.1002/ana.20226.
- [39] Lozza, C., Marié, R.-M., and Baron, J.-C. “The Metabolic Substrates of Bradykinesia and Tremor in Uncomplicated Parkinson’s Disease”. In: *NeuroImage* 17.2 (2002), pp. 688–699. ISSN: 1053-8119.
- [40] Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., and Hallett, M. “Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson’s disease”. In: *Brain* 124.11 (2001), pp. 2131–2146.
- [41] Hallett, M. and Khoshbin, S. “A physiological mechanism of bradykinesia”. In: *Brain* 103.2 (1980), pp. 301–314. ISSN: 0006-8950. DOI: 10.1093/brain/103.2.301.
- [42] Heldman, D. A., Giuffrida, J. P., Chen, R., Payne, M., Mazzella, F., Duker, A. P., Sahay, A., Kim, S. J., Revilla, F. J., and Espay, A. J. “The modified bradykinesia rating scale for Parkinson’s disease: reliability and comparison with kinematic measures”. In: *Movement Disorders* 26.10 (2011), pp. 1859–1863.

- [43] Williams, D. R., Watt, H. C., and Lees, A. J. “Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study”. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77.4 (2006), pp. 468–473.
- [44] Grimbergen, Y. A., Langston, J. W., Roos, R. A., and Bloem, B. R. “Postural instability in Parkinson’s disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus”. In: *Expert Review of Neurotherapeutics* 9.2 (2009), pp. 279–290. DOI: 10.1586/14737175.9.2.279.
- [45] Schapira, A. H. V. and Tolosa, E. “Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment”. In: *Nature Reviews Neurology* 6 (2010), pp. 309–317.
- [46] Hawkes, C. H., Tredici, K. D., and Braak, H. “A timeline for Parkinson’s disease”. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 16.2 (2010), pp. 79–84. ISSN: 1353-8020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>.
- [47] Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., and Petersen, I. “Prediagnostic presentations of Parkinson’s disease in primary care: a case-control study”. In: *The Lancet Neurology* 14.1 (2015), pp. 57–64. ISSN: 1474-4422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X).
- [48] Dickson, D. W., Fujishiro, H., Orr, C., DelleDonne, A., Josephs, K. A., Frigerio, R., Burnett, M., Parisi, J. E., Klos, K. J., and Ahlskog, J. E. “Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease”. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (2009). Proceedings of WFN XVIII World Congress on Parkinson’s Disease and Related Disorders, S1–S5. ISSN: 1353-8020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70769-2](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70769-2).
- [49] Wolters, E. C. and Braak, H. “Parkinson’s disease: premotor clinico-pathological correlations”. In: *Parkinson’s Disease and Related Disorders. Journal of Neural Transmission. Supplementa* 70 (2006), S1–S5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70769-2](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70769-2).
- [50] Thanvi, B. R., Munshi, S. K., Vijaykumar, N., and Lo, T. C. N. “Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson’s disease”. In: *Postgraduate Medical Journal* 79.936 (2003), pp. 561–565. DOI: 10.1136/pmj.79.936.561.
- [51] Pfeiffer, R. F. “Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease”. In: *Expert Review of Neurotherapeutics* 12.6 (2012), pp. 697–706.
- [52] Weir, J. P. “Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM”. In: *Journal of strength and conditioning research* 19.1 (2005), pp. 231–40.
- [53] Niazmand, K., Tonn, K., Kalaras, A., Fietzek, U. M., Mehrkens, J. H., and Lueth, T. C. “Quantitative evaluation of Parkinson’s disease using sensor based smart glove”. In: *2011 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)* (2011), pp. 1–8. DOI: 10.1109/CBMS.2011.5999113.
- [54] Steffen, T. and Seney, M. “Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change on Balance and Ambulation Tests, the 36-Item Short-Form Health Survey, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale in People With Parkinsonism”. In: *Physical Therapy* 88.6 (2008), pp. 733–746. DOI: 10.2522/ptj.20070214.
- [55] Klucken, J., Krüger, R., Schmidt, P., and Bloem, B. R. “Management of Parkinson’s Disease 20 Years from Now: Towards Digital Health Pathways”. In: *Journal of Parkinson’s Disease* 8.1 (2018), S85–S94.

- [56] Duval, C. and Jones, J. “Assessment of the amplitude of oscillations associated with high-frequency components of physiological tremor: impact of loading and signal differentiation”. In: *Experimental Brain Research* 163.2 (2005), pp. 261–266.
- [57] Biase, L. di, Summa, S., Tosi, J., Taffoni, F., Marano, M., Rizzo, A. C., Vecchio, F., Formica, D., Lazzaro, V. D., Pino, G. D., and Tombini, M. “Quantitative Analysis of Bradykinesia and Rigidity in Parkinson’s Disease”. In: *Frontiers in Neurology* 9.121 (2018).
- [58] Summa, S., Tosi, J., Taffoni, F., Biase, L. D., Marano, M., Rizzo, A. C., Tombini, M., Pino, G. D., and Formica, D. “Assessing bradykinesia in Parkinson’s disease using gyroscope signals”. In: *2017 International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR)* (2017), pp. 1556–1561.
- [59] Kim, J.-W., Lee, J.-H., Kwon, Y., Kim, C.-S., Eom, G.-M., Koh, S.-B., Kwon, D.-Y., and Park, K.-W. “Quantification of bradykinesia during clinical finger taps using a gyrosensor in patients with Parkinson’s disease”. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 49.3 (2011), pp. 365–371. DOI: 10.1007/s11517-010-0697-8.
- [60] Chang, R., Chiu, J., Chen, F., Chen, J., and Yang, J. “A Parkinson’s Disease Measurement System Using Laser Lines and a CMOS Image Sensor”. In: *Sensors* 11 (2011), pp. 1461–1475.
- [61] Robichaud, J. A., Pfann, K. D., Comella, C. L., Brandabur, M., and Corcos, D. M. “Greater impairment of extension movements as compared to flexion movements in Parkinson’s disease”. In: *Experimental Brain Research* 156.2 (2004), pp. 240–254. ISSN: 1432-1106. DOI: 10.1007/s00221-003-1782-0.
- [62] Vaillancourt, D. E. and Newell, K. M. “The dynamics of resting and postural tremor in Parkinson’s disease”. In: *Clinical Neurophysiology* 111.11 (2000), pp. 2046–2056. ISSN: 1388-2457. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00467-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00467-3).
- [63] Noort, J. C. van den, Verhagen, R., Dijk, K. J. van, Veltink, P. H., Vos, M. C. P. M., Bie, R. M. A. de, Bour, L. J., and Heida, C. T. “Quantification of Hand Motor Symptoms in Parkinson’s Disease: A Proof-of-Principle Study Using Inertial and Force Sensors”. In: *Annals of Biomedical Engineering* 45.10 (2017), pp. 2423–2436.
- [64] Dai, H., Zhang, P., and Lueth, T. C. “Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit”. In: *Sensors* 15.10 (2015), pp. 25055–25071.
- [65] Maldonado-Naranjo, A., Koop, M. M., Hogue, O., Alberts, J., and Machado, A. “Kinematic Metrics from a Wireless Stylus Quantify Tremor and Bradykinesia in Parkinson’s Disease”. In: *Parkinson’s Disease* 2019 (2019), p. 9.
- [66] Lukšys, D., Jonaitis, G., and Griškevičius, J. “Quantitative Analysis of Parkinsonian Tremor in a Clinical Setting Using Inertial Measurement Units”. In: *Parkinson’s Disease* 2018 (2018), p. 7.
- [67] Mukhopadhyay, S. C. “Wearable sensors for human activity monitoring: a review”. In: *IEEE Sensors Journal* 15.3 (2015), pp. 1321–1330.
- [68] Godfrey, A., Conway, R., Meagher, D., and ÓLaighin, G. “Direct measurement of human movement by accelerometry”. In: *Medical Engineering & Physics* 30.10 (2008). Special issue to commemorate the 30th anniversary of Medical Engineering & Physics, pp. 1364–1386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.09.005>.

- [69] Okuno, R., Yokoe, M., Akazawa, K., Abe, K., and Sakoda, S. “Finger taps movement acceleration measurement system for quantitative diagnosis of Parkinson’s disease”. In: *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Vol. Supplement. 2006, pp. 6623–6626.
- [70] Ahlrichs, C., Samà, A., Lawo, M., Cabestany, J., Rodríguez-Martín, D., Pérez-López, C., Sweeney, D., Quinlan, L. R., Laighin, G. Ó., Counihan, T., Browne, P., Hadas, L., Vainstein, G., Costa, A., Annicchiarico, R., Alcaine, S., Mestre, B., Quispe, P., Bayes, À., and Rodríguez-Molinero, A. “Detecting freezing of gait with a tri-axial accelerometer in Parkinson’s disease patients”. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 54.1 (2016), pp. 223–233. DOI: [10.1007/s11517-015-1395-3](https://doi.org/10.1007/s11517-015-1395-3).
- [71] Barrantes, S., Egea, A. J. S., Rojas, H. A. G., Martí, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Mezquita, E. S., Tolosa, E., and Valls-Solè, J. “Differential diagnosis between Parkinson’s disease and essential tremor using the smartphone’s accelerometer”. In: *PLoS ONE* 12.8 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183843>.
- [72] Kavanagh, J. J. and Menz, H. B. “Accelerometry: A technique for quantifying movement patterns during walking”. In: *Gait & Posture* 28.1 (2008), pp. 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.10.010>.
- [73] Aminian, K. and Najafi, B. “Capturing human motion using body-fixed sensors: outdoor measurement and clinical applications”. In: *Computer Animation and Virtual Worlds* 15.2 (2004), pp. 79–94. DOI: [10.1002/cav.2](https://doi.org/10.1002/cav.2).
- [74] Tao, W., Liu, T., Zheng, R., and Feng, H. “A practical gait analysis system using gyroscopes”. In: *Medical Engineering and Physics* 21.2 (1999), pp. 87–94.
- [75] Suzuki, M., Mitoma, H., and Yoneyama, M. “Quantitative Analysis of Motor Status in Parkinson’s Disease Using Wearable Devices: From Methodological Considerations to Problems in Clinical Applications”. In: *Parkinson’s Disease 2017* (2017), p. 9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6139716>.
- [76] Yu Su, Allen, C. R., Geng, D., Burn, D., Brechany, U., Bell, G. D., and Rowland, R. “3-D motion system (“data-gloves”): application for Parkinson’s disease”. In: *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 52.3 (2003), pp. 662–674. ISSN: 0018-9456. DOI: [10.1109/TIM.2003.814702](https://doi.org/10.1109/TIM.2003.814702).
- [77] Espay, A. J., Beatonand, D. E., Morgante, F., A.Gunraj, C., Lang, A. E., and Chen, R. “Impairments of speed and amplitude of movement in Parkinson’s disease: A pilot study”. In: *Movement Disorders* 24.7 (2009), pp. 1001–1008. DOI: [10.1002/mds.22480](https://doi.org/10.1002/mds.22480).
- [78] Duval, C. and Beuter, A. “Fluctuations in tremor at rest and eye movements during ocular fixation in subjects with Parkinson’s disease”. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 4.2 (1998), pp. 91–97. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(98\)00023-6](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(98)00023-6).
- [79] Beuter, A., Geoffroy, A. de, and Cordo, P. “The measurement of tremor using simple laser systems”. In: *Journal of Neuroscience Methods* 53.1 (1994), pp. 47–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(94)90143-0).
- [80] Bank, P. J., Marinus, J., Meskers, C. G., Groot, J. H. de, and Hilten, J. J. van. “Optical Hand Tracking: A Novel Technique for the Assessment of Bradykinesia in Parkinson’s Disease”. In: *Movement disorders clinical practice*, 4.6 (2017), pp. 875–883.

- [81] Daube, J. R. and Rubin, D. I. “Needle electromyography”. In: *Muscle & Nerve* 39.2 (2009), pp. 244–270. DOI: 10.1002/mus.21180.
- [82] Robichaud, J. A., Pfann, K. D., Comella, C. L., and Corcos, D. M. “Effect of medication on EMG patterns in individuals with Parkinson’s disease.” In: *Movement Disorders* 17.5 (2002), pp. 950–60.
- [83] Pfann, K. D., Buchman, A. S., Comella, C. L., and Corcos, D. M. “Control of movement distance in Parkinson’s disease”. In: *Movement Disorders* 16.6 (2001), pp. 1048–1065. DOI: 10.1002/mds.1220.
- [84] Flament, D., Vaillancourt, D., Kempf, T., Shannon, K., and Corcos, D. “EMG remains fractionated in Parkinson’s disease, despite practice-related improvements in performance”. In: *Clinical Neurophysiology* 114.12 (2003), pp. 2385–2396. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00254-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00254-2).
- [85] Rissanen, S., Kankaanpää, M., Tarvainen, M. P., Nuutinen, J., Tarkka, I. M., Airaksinen, O., and Karjalainen, P. A. “Analysis of surface EMG signal morphology in Parkinson’s disease”. In: *Physiological Measurement* 28.12 (2007), pp. 1507–1521. DOI: 10.1088/0967-3334/28/12/005. URL: <https://doi.org/10.1088%5C%2F0967-3334%5C%2F28%5C%2F12%5C%2F005>.
- [86] Ruonala, V., Meigal, A., Rissanen, S. M., Airaksinen, O., Kankaanpää, M., and Karjalainen, P. A. “EMG signal morphology in essential tremor and Parkinson’s disease”. In: *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2013, pp. 5765–5768. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610861.
- [87] *Leap Motion Controller - API Overview*. https://developer-archive.leapmotion.com/documentation/python/devguide/Leap_Overview.html, acedido em 2019-08-02.
- [88] Weichert, F., Bachmann, D., Rudak, B., and DenisFisseler. “Analysis of the Accuracy and Robustness of the Leap Motion Controller”. In: *Sensors* 13.5 (2013), pp. 6380–6393. DOI: 10.3390/s130506380.
- [89] *Leap Motion Controller - Camera Images*. https://developer-archive.leapmotion.com/documentation/python/devguide/Leap_Images.html, acedido em 2019-08-07.
- [90] Gao, Z., Hwang, A., Zhai, G., and Peli, E. “Correcting geometric distortions in stereoscopic 3D imaging”. In: *PLoS ONE* 13.10 (2018), pp. 1507–1521. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205032>.
- [91] *Leap Motion Settings*. https://developer-archive.leapmotion.com/documentation/csharp/supplements/Leap_Application.html, acedido em 2019-08-07.
- [92] Lin, Y., Breugelmans, J., Iversen, M., and Schmidt, D. “An Adaptive Interface Design (AID) for enhanced computer accessibility and rehabilitation”. In: *International Journal of Human-Computer Studies* 98 (2017), pp. 14–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijhcs.2016.09.012>.
- [93] Blažičaa, B., Novak, F., and Biasizzo, A. “3D serious games for Parkinson’s disease management”. In: *Proceedings of the 19th international multiconference information society—IS*. 2016, pp. 1–3.

- [94] Oña, E. D., Balaguer, C., Cuerda, R. C.-d. la, Collado-Vázquez, S., and Jardón, A. “Effectiveness of Serious Games for Leap Motion on the Functionality of the Upper Limb in Parkinson’s Disease: A Feasibility Study”. In: *Computational Intelligence and Neuroscience* 2018 (2018), p. 17. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7148427>.
- [95] Guardino, C., Chuan, C.-H., and Regina, E. “American Sign Language Recognition Using Leap Motion Sensor”. In: 2014. DOI: 10.1109/ICMLA.2014.110.
- [96] Naglot, D. and Kulkarni, M. “Real time sign language recognition using the leap motion controller”. In: *2016 International Conference on Inventive Computation Technologies (ICICT)*. Vol. 3. 2016, pp. 1–5.
- [97] Mohandes, M., Aliyu, S., and Deriche, M. “Arabic sign language recognition using the leap motion controller”. In: *2014 IEEE 23rd International Symposium on Industrial Electronics (ISIE)*. 2014, pp. 960–965. DOI: 10.1109/ISIE.2014.6864742.
- [98] Sharma, A., Yadav, A., Srivastava, S., and Gupta, R. “Analysis of movement and gesture recognition using Leap Motion Controller”. In: *Procedia Computer Science* 132 (2018). International Conference on Computational Intelligence and Data Science, pp. 551–556. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.05.008>.
- [99] Hosseinpour, N. “Implementation of the kinect sensor and leap motion for distance study of motor skills in Parkinson’s disease”. Chalmers University of Technology, Department of Signals and Systems. MA thesis. 2016.
- [100] Chen, K.-H., Lin, P.-C., Chen, Y.-J., Yang, B.-S., and Lin, C.-H. “Development of method for quantifying essential tremor using a small optical device”. In: *Journal of neuroscience methods* 266 (2016), pp. 78–83. ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2016.03.014.
- [101] Johnson, M. J. *Detection of Parkinson Disease Rest Tremor*. 2014.
- [102] Butt, A. H., Rovini, E., Dolciotti, C., Bongioanni, P., De Petris, G., Cavallo, F., and Carboncini, M. C. “Objective and automatic classification of Parkinson disease with Leap Motion controller”. In: *BioMedical Engineering OnLine* 17.168 (2019). DOI: 10.1186/s12938-018-0600-7.
- [103] Santos Reis, A. L. dos. “Aplicação do Leap Motion na avaliação da doença de Parkinson”. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Departamento de Física, LIBPhys. MA thesis. 2018.
- [104] *Bases de Dados Relacionais*. <https://www.webucator.com/tutorial/learn-sql/relational-database-basics.cfm>, acessado em 2019-08-10.
- [105] Fahn, S. “Description of Parkinson’s Disease as a Clinical Syndrome”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 991.1 (2003), pp. 1–14.
- [106] Oropesa, I., Jong, T. de, Sánchez-González, P., Dankelman, J., and Gómez, E. “Feasibility of tracking laparoscopic instruments in a box trainer using a Leap Motion Controller”. In: *Measurement* 80 (2016), pp. 115–124. ISSN: 0263-2241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2015.11.018>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263224115006041>.
- [107] *European Parkinson’s Disease Association*. <https://www.epda.eu.com/about-parkinsons/symptoms/motor-symptoms/bradykinesia/>, acessado em 2019-03-08. 2017.

- [108] *Imagem de bater dos dedos*. <https://www.kisspng.com/png-hand-transparent-png-clip-art-image-51030/download-png.html>, acessido em 2019-08-13.
- [109] *LMC - atributos da mão: raio da esfera*. https://developer-archive.leapmotion.com/documentation/python/api/Leap.Hand.html\#Leap.Hand.sphere_radius, acessido em 2019-08-14.
- [110] Sturman, M. M., Vaillancourt, D. E., Metman, L. V., Bakay, R. A. E., and Corcos, D. M. “Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson’s disease”. In: *Brain* 127 (2004), pp. 2131–2143. DOI: 10.1093/brain/awh237.
- [111] Wilk, B. “Assessment of a hand tremor based on analysis of the accelerometer signal”. In: *Przegląd Elektrotechniczny* 1.11 (2016), pp. 146–149. DOI: 10.15199/48.2016.11.36.
- [112] Najarian, K. and Splinter, R. *Biomedical signal and image processing*. CRC press, 2005.
- [113] *MATLAB[®] rms*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/rms.html>, acessido em 2019-08-21.
- [114] *MATLAB[®] diff*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/diff.html>, acessido em 2019-08-21.
- [115] *MATLAB[®] fft*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/fft.html>, acessido em 2019-08-21.
- [116] Stranak, P. “Interfering DC Component, Suppression and Influence to Digital Signal Processing”. In: *Radioengineering* 17.3 (2008), pp. 121–123. URL: <http://hdl.handle.net/11012/57225>.
- [117] *MATLAB[®] butter*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/butter.html>, acessido em 2019-08-22.
- [118] *MATLAB[®] filter*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/filter.html>, acessido em 2019-08-22.
- [119] *MATLAB[®] freqz*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/freqz.html>, acessido em 2019-08-22.
- [120] *MATLAB[®] hamming*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/hamming.html>, acessido em 2019-08-22.
- [121] *MATLAB[®] pwelch*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/pwelch.html>, acessido em 2019-08-22.
- [122] Sharma, S. and Pandey, S. “Assessment of a hand tremor based on analysis of the accelerometer signal”. In: *Ann Indian Acad Neurol* 19.4 (2016), pp. 433–443. DOI: 10.4103/0972-2327.194409.
- [123] *MATLAB[®] findpeaks*. <https://www.mathworks.com/help/signal/ref/findpeaks.html>, acessido em 2019-08-23.
- [124] *MATLAB[®] polyfit*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/polyfit.html>, acessido em 2019-08-23.
- [125] *MATLAB[®] mean*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/mean.html>, acessido em 2019-08-23.

- [126] *MATLAB*[®] *swtest*. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/13964-shapiro-wilk-and-shapiro-francia-normality-tests>, acessado em 2019-08-26.
- [127] Mukaka, M. "A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research". In: *Malawi Medical Journal* 24.3 (2012), pp. 69–71.
- [128] *MATLAB*[®] *corr*. <https://www.mathworks.com/help/stats/corr.html>, acessado em 2019-08-26.
- [129] Cardillo, G. *MWWTEST: Mann-Whitney-Wilcoxon non parametric test for two unpaired samples*. <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/25830>, acessado em 2019-08-26. 2009.
- [130] *MATLAB*[®] *kruskalwallis*. <https://www.mathworks.com/help/stats/kruskalwallis.html>, acessado em 2019-08-26.
- [131] *DBdiagram - Ferramenta de desenho de diagramas entidade-relação*. <https://dbdiagram.io>, acessado em 2019-08-19.