

# **Índice de Gravidade para a Doença de Parkinson baseado em sintomas não motores por Mapas Auto-Organizáveis**

**Sabrina Beatriz Mendes Nery**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Biomédicas**  
2º ciclo de estudos

Orientador: Professor Doutor Pedro Miguel de Figueiredo Dinis Oliveira Gaspar  
Doutor Kelson James Almeida  
Coorientadora: Mestre Bianca Gonçalves Magalhães

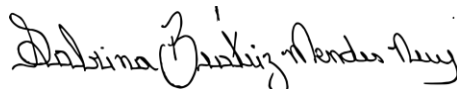
**Fevereiro de 2024**

## Declaração de Integridade

Eu, Sabrina Beatriz Mendes Nery, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição M12045 de Mestrado em Ciências Biomédicas desta Faculdade, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/02/2024



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente

assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante esta jornada acadêmica. Primeiramente, agradeço a Deus por ter me fortalecido nos dias difíceis. A minha mãe, Ariane Mendes, por ser minha inspiração e apoio incondicional, e ao meu pai, Iranildo Nery (in memoriam) cujo amor e sabedoria continuam a guiar meus passos.

Às minhas irmãs, Kleiryane Mendes e Marina Nery, e aos meus primos, Amanda Peres e Marcus Vinícius, pelo encorajamento ao longo do caminho, e à minha família por sempre torcer por mim. Ao meu namorado, Matheus Elvas, e meus amigos, em especial Nadine, Carla, Jayne, Williana e Suellen, que sempre estiveram presentes com seu apoio e incentivos valiosos. Vocês fazem parte disso!

Também expresse meu sincero agradecimento ao meu orientador Professor Pedro Dinis Gaspar, cuja generosa disponibilidade e orientação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Kelson Almeida por ter se disponibilizado a orientar-me. Sou grata pela orientação, paciência e sabedoria compartilhadas ao longo deste processo.

Um agradecimento especial à minha coorientadora Mestre Bianca Magalhães, por ter sido além de uma orientadora, ter sido uma verdadeira amiga. Sou profundamente grata por todo conhecimento adquirido e pela oportunidade de crescer sob sua orientação. Bia, você foi fundamental nesse processo! Sou grata a Deus pela sua vida.

Por fim, muito obrigada a todos que tornaram esta jornada possível!

## **Resumo**

A Doença de Parkinson, um distúrbio neurodegenerativo progressivo que impacta o sistema motor, apresenta evidências de sintomas não motores manifestando-se até 10 anos antes dos sinais motores clássicos. Este contexto ressalta a importância da compreensão precoce desses sintomas não motores para a identificação e tratamento eficazes. Diante desse cenário, propõe-se neste trabalho o desenvolvimento de um índice de gravidade utilizando uma Rede Neuronal Artificial (RNA), treinada pelo algoritmo Self-Organizing Maps (SOM), utilizando o banco de dados FOX Insight, que fornece uma variedade de informações sobre a patologia. Após o pré-processamento dos dados, foram selecionados 41.892 questionários (pacientes), contendo 25 perguntas sobre os sintomas não motores, definidas em colaboração com um neurologista. Os sintomas foram examinados de forma individual e após o mapeamento foi realizada a divisão em quatro classes, representando diferentes estágios da doença. Esta abordagem visa fornecer uma ferramenta eficaz para classificação de pacientes com base nos seus sintomas não motores, possibilitando uma monitorização mais precisa e intervenções personalizadas ao longo da progressão da doença. A validação da ferramenta foi realizada utilizando dados de pacientes que responderam ao questionário em momentos espaçados, simulando consultas médicas. Este estudo alcançou com sucesso o objetivo de desenvolver um índice de gravidade da Doença de Parkinson baseado em sintomas não motores. Os resultados destacam a importância dos sintomas gastrointestinais e do trato urinário em diferentes níveis de gravidade, ressaltando a associação precoce dos sintomas urinários nos estágios iniciais da DP. A persistência do sintoma de dificuldade para dormir no grupo 3 sugere atenção especial nas fases iniciais da doença. Estes resultados realçam a relevância clínica e aplicabilidade prática do índice desenvolvido, embora seja necessário mais estudos com pacientes reais para validar essas conclusões.

## **Palavras-chave**

Doença de Parkinson; Sintomas Não Motores; Rede Neuronal Artificial.

## **Abstract**

Parkinson's Disease (PD), a progressive neurodegenerative disorder affecting the motor system. Still, PD shows evidence of non-motor symptoms emerging up to 10 years before during a premotor phase. Early recognizing these non-motor symptoms allows effective identification and design possible disease modifiable treatment trials. In this context, this study proposes the development of a severity index using an Artificial Neural Network (ANN), trained by the Self-Organizing Maps (SOM) algorithm, leveraging the FOX Insight database, providing diverse information on the pathology. After data preprocessing, 41,892 questionnaires (patients) were selected, containing 25 questions about non-motor symptoms, defined in collaboration with a neurologist. Symptoms were examined individually, and after mapping, the division into four classes representing different disease stages was performed. This approach aims to provide an effective tool for patient classification based on non-motor symptoms, enabling more precise monitoring and personalized interventions throughout the disease progression. Tool validation was conducted using data from patients who responded to the questionnaire at spaced intervals, simulating medical consultations. This study successfully achieved the goal of developing a severity index for Parkinson's Disease based on non-motor symptoms. The results highlight the importance of gastrointestinal and urinary symptoms at different severity levels, emphasizing the early association of urinary symptoms in the early stages of PD. The persistence of the difficulty sleeping symptom in group 3 suggests special attention in the early stages of the disease. These findings highlight the clinical relevance and practical applicability of the developed index, although further studies with real patients are needed to validate these conclusions.

## **Keywords**

Parkinson's Disease; Non-motor Symptoms; Artificial Neuronal Network.

---

# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>ii</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Índice</b> .....	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>ix</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>xi</b>
<b>Nomenclatura</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Enquadramento .....	1
1.2 O problema de estudo e sua relevância. ....	2
1.3 Objetivos e contribuição da dissertação .....	2
1.4 Visão geral e organização da dissertação.....	3
<b>2 Estado da Arte</b> .....	<b>5</b>
2.1 Epidemiologia, etiologia e diagnóstico da Doença de Parkinson.....	5
2.2 Sintomas Motores da Doença de Parkinson.....	6
2.3 Sintomas não motores da Doença de Parkinson.....	7
2.4 Diagnóstico pré-motor da Doença de Parkinson .....	8
2.5 Tratamento para Doença de Parkinson .....	9
<b>3 Redes Neurais Artificiais</b> .....	<b>11</b>
3.1 Rede Neuronal Artificial.....	11
3.2 Treino da Rede Neuronal Artificial.....	12
3.3 Uso das Redes Neurais na Saúde.....	13
<b>4 Materiais e Métodos</b> .....	<b>15</b>
4.1 Desenvolvimento do modelo.....	15
4.2 Seleção das variáveis a partir da Fox Insight .....	15
4.3 Codificação dos dados em variáveis numéricas .....	17
4.4 Dados incluídos e excluídos .....	17
4.5 Algoritmo .....	17
4.5.1 Escolha da estratégia para processamento de dados .....	18
4.6 Mapeamento de consultas posteriores e validação.....	19
4.7 Análise dos resultados .....	19
<b>5 Resultados</b> .....	<b>21</b>
5.1 Análise da idade .....	21
5.2 Clusterização .....	22

---

5.3 Mapas de componente .....	22
5.4 Análise dos Sintomas dos Grupo por Classe .....	38
5.5 Deslocamento de pacientes pelo mapa .....	40
5.5.1 Tendências de migração .....	40
<b>6 Validação dos Resultados.....</b>	<b>43</b>
<b>7 Conclusões .....</b>	<b>47</b>
7.1 Limitações do Estudo .....	47
7.2 Disponibilidade de Dados .....	48
7.3 Sugestões de trabalhos futuros .....	48
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>49</b>

## Lista de Figuras

Figura 1 Mapa bidimensional .....	13
Figura 2 (a) U-Matrix; (b) Classes formadas pelo método K-means.....	18
Figura 3 Etapas do desenvolvimento do trabalho .....	19
Figura 4 Estatística descritiva das idades dos pacientes compostos pela base de dados. ....	21
Figura 5 Índice de Davies-Bouldin .....	22
Figura 6 Gotejamento de saliva durante o dia no último mês .....	23
Figura 7 Perda ou alteração na capacidade de sentir o paladar ou o olfato no último mês.....	24
Figura 8 Dificuldade para engolir alimentos ou bebidas ou problemas de engasgamento no último mês.....	25
Figura 9 Prisão de ventre (menos de três evacuações por semana) ou teve que se esforçar para defecar no último mês .....	26
Figura 10 Sensação de que o esvaziamento do intestino ficou incompleto depois de ir ao banheiro no último mês.....	26
Figura 11 Sensação de urgência para urinar que o fez correr para o banheiro no último mês.....	27
Figura 12 levantou regularmente à noite para urinar no último mês .....	27
Figura 13- dores inexplicáveis (não causadas por doenças conhecidas como artrite) no último mês.....	28
Figura 14- mudança de peso inexplicável (não devido a mudanças na dieta) no último mês.....	28
Figura 15- perdeu o interesse no que está acontecendo ao seu redor ou em fazer coisas no último mês.....	29
Figura 16- viu ou ouviu coisas que sabe ou lhe disseram que não existem no último mês .....	30
Figura 17- se sentiu ansioso assustado ou em pânico no último mês .....	30
Figura 18- se sentiu menos interessado em sexo ou mais interessado em sexo no último mês....	31
Figura 19- dificuldade para fazer sexo quando tentou no último mês.....	31
Figura 20- acreditou que estão acontecendo coisas com você que outras pessoas dizem que não estão acontecendo no último mês .....	32
Figura 21- problemas para se lembrar de coisas que aconteceram recentemente ou se esqueceu de fazer coisas no último mês.....	32
Figura 22- dificuldade para se concentrar ou manter o foco no último mês.....	33
Figura 23- se sentiu "deprimido" ou "triste" no último mês .....	33
Figura 24- dificuldade para ficar acordado durante atividades como trabalhar dirigir ou comer no último mês .....	34
Figura 25- dificuldade para dormir à noite ou para permanecer dormindo durante a noite no último mês.....	35
Figura 26- teve sonhos intensos vívidos ou assustadores no último mês .....	35

Figura 27- experiência de falar ou se movimentar durante o sono como se estivesse "encenando" um sonho no último mês.....	36
Figura 28- sensações desagradáveis nas pernas à noite ou enquanto descansava e a sensação de que precisava se mover no último mês.....	37
Figura 29- visão dupla no último mês.....	37
Figura 30- sudorese excessiva no último mês .....	37
Figura 31- Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 1 por Classe. ....	38
Figura 32- Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 2 por Classe .....	39
Figura 33- Percentagem da presença de sintomas do Grupo 3 por Classe .....	39
Figura 34- Identificação do neurónio por Classe. ....	43
Figura 35- Paciente 1.....	44
Figura 36- Paciente 2 .....	45
Figura 37- Paciente 3 .....	45
Figura 38- Paciente 4 .....	46

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Descrição das perguntas selecionadas na base de dados Fox Insight .....	16
Tabela 2 - Posicionamento inicial dos pacientes com consultas após a baseline .....	40
Tabela 3- Migração de pacientes entre a primeira e última consulta.....	40

## Nomenclatura

AM	Aprendizagem Máquina;
COMT	Catecol – O – Metiltransferase;
DP	Doença de Parkinson;
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;
ECP	Estimulação Cerebral Profunda;
GBD	<i>Global Burden of Disease</i> ;
IA	Inteligência Artificial;
Lbs	Corpos de Lewy;
MAO-B	Monoamina Oxidase B;
MatLab	<i>Matrix Laboratory</i> ;
MCA	Medicina Complementar e Alternativa;
MDS	<i>Movement Disords Society</i> ;
OMS	Organização Mundial da Saúde
QV	Qualidade de Vida;
REM	Movimento Rápido dos Olhos
SNC	Sistema Nervoso Central;
SOM	<i>Self-Organizing Maps</i> ;

# 1 Introdução

Este capítulo apresenta uma concisa contextualização sobre a Doença de Parkinson (DP), mencionando a dificuldade para o diagnóstico precoce da doença, assim como a importância dos sintomas não motores como auxílio para esse diagnóstico. Aborda também a pesquisa que foi realizada e suas devidas contribuições.

## 1.1 Enquadramento

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo e a incidência aumenta a cada ano. O diagnóstico da DP está ligado a critérios clínicos que requerem a presença de bradicinesia (comprometimento dos movimentos rápidos controlados pelo cérebro) e pelo menos um sintoma motor (tremor, rigidez) (Ou et al., 2021).

Certos sinais clínicos não motores podem marcar o início da DP aproximadamente 5 a 10 anos antes do início dos sintomas motores. Estima-se que a taxa de erro no diagnóstico pode variar de 10% a 50%, e essa falha está relacionada ao facto de médicos e pacientes geralmente não terem o cuidado de procurar e falar sobre sintomas não motores para assim, diferenciar a DP de outros distúrbios do movimento (Souza, Vieira, & Silva, 2021). Neste contexto, a medicina preditiva surge como uma abordagem promissora para melhorar a precisão prognóstica. Sistemas computadorizados de apoio ao diagnóstico são desenvolvidos para contribuir com a avaliação prognóstica e a tomada de decisões terapêuticas. A inteligência artificial (IA), especialmente as Redes Neurais Artificiais (RNAs), desempenha um papel crucial na imitação dos processos cognitivos humanos. Modeladas com base em conexões neurais, as RNAs criam estruturas eficientes para diagnóstico, prognóstico e tratamento de doenças neurológicas e fornecem análises mais precisas e individualizadas que permitem aos clínicos tomar decisões clínicas (de Oliveira e Silva *et al.*, 2022).

Considerando estes dados, o estudo atual segue uma linha de investigação (Araújo *et al.*, 2023) que empregou RNAs para desenvolver um índice de severidade da DP com base nos sintomas motores. Após validar a importância dos sintomas não motores, tornou-se evidente a pertinência de conduzir esta investigação com foco nestes aspectos. Este trabalho adota a mesma abordagem metodológica para elaborar um índice de gravidade da DP, agora centrado nos sintomas não motores, visando melhorar a precisão do diagnóstico.

A base de dados utilizada neste estudo é composta por questões do FOX Insight (Bock *et al.*, 2022), selecionadas com auxílio de um neurologista. O Matlab (Matrix Laboratory/software de computação numérica) versão R2022b foi utilizado para desenvolver a metodologia deste trabalho.

## **1.2 O problema de estudo e sua relevância.**

A DP é uma condição complexa e multifacetada. Apesar dos progressos significativos nos seus aspetos motores, destaca a necessidade premente de uma classificação mais precisa, principalmente considerando os sintomas não motores, que podem surgir até uma década antes dos sintomas motores.

Numa investigação realizada, a precisão do diagnóstico por especialistas em distúrbios do movimento atingiu cerca de 80%, ressaltando o desafio dos métodos complementares em aproximarem-se desse nível de precisão (Rizzo *et al.*, 2015). Esta constatação destaca a urgência na procura por métodos mais eficazes que possam oferecer diagnósticos mais precisos e precoce da DP.

Enfrentando o desafio de encontrar terapias modificadoras da doença, especialmente durante as fases pré-motoras ou prodrômicas, torna-se importante desenvolver métodos inovadores capazes de identificar pacientes nesses estágios iniciais da DP. Nesse contexto, a IA surge como uma abordagem promissora, sendo este um método que tem potencial para melhorar a compreensão e diagnóstico precoce da DP.

Portanto, a procura por métodos mais precisos e avançados serve não apenas para preencher as lacunas existentes no diagnóstico da DP, mas também para proporcionar melhorias na qualidade de vida dos pacientes, representando um progresso na abordagem e tratamento dessa complexa condição neurológica.

## **1.3 Objetivos e contribuição da dissertação**

Os objetivos da investigação são:

- Desenvolver um índice de gravidade para a Doença de Parkinson considerando os sintomas não motores da doença.
- Validar o índice de gravidade abrangente para a Doença de Parkinson, utilizando os sintomas não motores como principais critérios de avaliação.
- Avaliar a correlação entre as características específicas dos sintomas não motores e a gravidade da Doença de Parkinson.

Quanto ao contributo, este índice permite uma abordagem mais individualizada do tratamento, tendo em conta a diversidade de sintomas não motores. O reconhecimento precoce dos padrões de severidade de acometimento clínico é outra vantagem que permite uma intervenção precoce e uma gestão mais eficaz da patologia. Além disso, a pontuação fornece informações sobre a relação entre sintomas não motores e a gravidade da doença, o que orienta decisões de tratamento mais direcionadas. Em conclusão, este projeto não só avança a investigação atual em DP, mas também fornece uma base sólida para investigação futura.

## **1.4 Visão geral e organização da dissertação**

Esta dissertação está estruturada em 7 capítulos, cada um contribuindo para uma compreensão abrangente do tema abordado.

O Capítulo 1 fornece uma introdução e enquadramento ao tema, descrevendo os objetivos e a relevância do estudo conduzido na dissertação.

No Capítulo 2, é oferecido o estado da arte, utilizando um estudo bibliográfico para explicar a DP.

No Capítulo 3, o foco volta-se para o funcionamento das redes neuronais. Este capítulo destaca a utilização específica das redes neuronais como metodologia neste trabalho, fornecendo uma compreensão do seu papel na análise dos dados relacionados à DP.

O Capítulo 4 detalha os materiais e métodos empregados, com ênfase no pré-processamento e codificação dos dados. Aqui, são delineados os procedimentos específicos adotados para garantir a qualidade e a integridade dos dados analisados ao longo da pesquisa.

O Capítulo 5 concentra-se na análise individual dos sintomas não motores associados à DP e na apresentação dos resultados obtidos. Este capítulo proporciona uma visão aprofundada das relações entre os sintomas e as implicações que podem ter na compreensão da doença.

A validação dos resultados é realizada no Capítulo 6, onde são aplicadas verificações para garantir a confiabilidade das conclusões obtidas durante o estudo.

Por fim, no Capítulo 7, são destacadas as conclusões finais desta dissertação, resumindo os principais achados e destacando as contribuições significativas. Aborda também as limitações do estudo, fornecendo uma perspectiva equilibrada sobre os resultados alcançados e indicando áreas para futuras investigações.

## 2 Estado da Arte

Este capítulo trata-se de uma revisão de literatura referente a Doença de Parkinson (DP). Aborda a epidemiologia, etiologia, diagnóstico, sinais e sintomas da doença, o diagnóstico pré motor e as terapêuticas utilizadas.

### 2.1 Epidemiologia, etiologia e diagnóstico da Doença de Parkinson

A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, e sua prevalência tem aumentado significativamente, sendo uma das principais causas de incapacidade (Ou *et al.*, 2021). A epidemiologia da doença varia de acordo com a localização geográfica e metodologia de pesquisa. Na Europa, estima-se que existam entre 257 e 1.400 casos por 100.000 habitantes. Num estudo transversal realizado em Portugal com uma amostra populacional com mais de 50 anos, a prevalência da DP foi calculada como 180/100.000 da população (Ferreira *et al.*, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência da DP aumenta significativamente com a idade, afetando 1% das pessoas com mais de 60 anos e até 4% das pessoas com mais de 80 anos. Isto significa que mais de 8,5 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem desta patologia e este número deverá duplicar até 2040 (OMS, 2022). Simon (2020) discute que a incidência estimada da DP varia de 5/100.000 a mais de 35/100.000 novos casos por ano, raramente ocorrendo antes dos 50 anos de idade.

De acordo com a Global Burden of Disease (2016), 1,02 milhão de casos de DP foram registrados em 2017, com um aumento significativo na prevalência padronizada por idade de 21,7% entre 1990 e 2016. Um estudo de revisão sistemática de 2016 descobriu que aproximadamente 6,1 milhões de pessoas em todo o mundo tinham DP, 47,5% mulheres e 52,5% homens. Além disso, a DP causou 211.296 mortes em 2016, apresentando um aumento de 2,6 vezes em relação a 1990 (Ou *et al.*, 2021; Dorsey *et al.*, 2016).

A causa da DP é vista de forma complexa e ainda está sob investigação. É uma doença multifatorial e idiopática. Acredita-se que sua origem é uma interação entre influências ambientais e predisposição e suscetibilidade genética. Em relação às variações genéticas, alguns estudos mostram que parentes de primeiro grau de pacientes com DP apresentam risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver a doença em comparação com a população geral (Cerri *et al.*, 2019; Savica *et al.*, 2016).

Ahmed *et al.* (2017) mencionam que fatores ambientais e estilo de vida aumentam o risco de DP. A exposição a toxinas ambientais pode induzir mecanismos de neurotoxicidade que recapitulam as características neuroquímicas, neuropatológicas e anatómicas da DP. Porém,

mesmo com essas variáveis, a idade continua a ser o fator de risco mais importante para o desenvolvimento.

O diagnóstico da DP é um grande desafio que requer experiência clínica com métodos diagnósticos de suporte, como os critérios estabelecidos pela *Movement Disorder Society* (MDS) em 2015. Esses critérios são frequentemente utilizados como referência no processo diagnóstico, enfatizando a importância da bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e resposta positiva ao tratamento com levodopa. Salienta-se que, atualmente, não existe nenhum biomarcador ou teste específico para diagnosticar a doença in vivo, exceto testes genéticos específicos, que são limitados a casos raros (Ferreira e Massano, 2016).

O diagnóstico baseia-se na avaliação dos sintomas clínicos, cuja principal característica é a bradicinesia, mas esta manifestação também pode ser observada em outras doenças. A abordagem diagnóstica inicia-se com uma análise detalhada da história clínica e um exame físico completo (Massano e Bhatia, 2012; Massano, 2011).

Como os sintomas são complexos e se sobrepõem a outras condições das síndromes parkinsonianas, muitas vezes são necessárias investigações adicionais para descartar outras causas. Um bom preditor diagnóstico clínico é a observação da resposta terapêutica aos dopaminérgicos, especialmente à levodopa (Cabreira e Massano, 2019).

A MDS propôs novos critérios diagnósticos da primeira consulta médica, visando melhorar a fluência e acurácia, enfatizando a importância da avaliação dos sintomas não motores (Postuma et al., 2015).

## **2.2 Sintomas Motores da Doença de Parkinson**

Entre as manifestações motoras está a bradicinesia, caracterizada por início lento de movimentos voluntários associados à diminuição da velocidade. Normalmente, o distúrbio motor começa em um lado e depois afeta o lado oposto do corpo na forma idiopática da doença. Progressivamente há instabilidade postural, rigidez e incapacidade de movimentar os membros superiores durante a caminhada, apresentando uma marcha arrastada. Posteriormente, surgem outros sintomas, como engasgos. Os tremores de repouso podem estar presentes desde o início da doença, caracterizados por contrações musculares involuntárias (Sveinbjornsdottir, 2016).

O tremor é um dos distúrbios do movimento mais comuns entre os sintomas clássicos da DP. Conhecido principalmente como tremor de repouso, é dividido em três formas: Tipo I, tremor de repouso puro; Tipo II, atividade mista e tremor de repouso em frequências; Tipo III, tremor de ação pura; e tipo IV, atividade mista e tremor de repouso de frequência variável; que se intensifica durante a caminhada, esforço mental e em situações que causam tensão emocional (Gironell et al., 2018).

Outro sintoma é a instabilidade postural, que ocorre devido à perda dos reflexos de readaptação postural. É mais comum nos estágios avançados da DP, sendo evidente em mudanças bruscas de direção durante a caminhada, por alterações no centro de gravidade, o que leva à redução das respostas para estabilizar o equilíbrio; na excursão articular e flexão do quadril, modificando a

---

excursão do calcanhar e com progressão do calcanhar-dedo, resultando em pés planos; agravando-se com quedas frequentes, ocorrendo de acordo com a progressão da doença (Fukunaga *et al.*, 2014).

A rigidez plástica é outra anormalidade na síndrome parkinsoniana. A hipertonia plástica (motora) é caracterizada por redução da mobilidade e alteração na movimentação do membro afetado, causando fenômeno conhecido como “roda dentada”. Há a rigidez perceptiva (não motora), que se refere a alterações cognitivas e de personalidade que podem ser precursoras da inflexibilidade cognitiva no curso da doença. Os pacientes com DP têm dificuldade em adaptar o seu comportamento, tanto motor como não motor, para responder adequadamente aos eventos ambientais (Lotankar *et al.*, 2017).

As deformidades laterais características da DP afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e podem causar quedas e desenvolver-se à medida que a doença progride. Em termos de equilíbrio, as pessoas com DP apresentam desvios angulares que podem ser explicados pela compensação do corpo para manter uma postura equilibrada. Em relação à orientação postural, a deformidade postural típica da doença é uma postura curvada caracterizada por queda de cabeça, flexão lateral e para frente, cotovelos, joelhos e corpo flexionados e braços em adução (Deitos & Trippo 2017).

Acinesia súbita ou “Freezing” refere-se à incapacidade repentina de iniciar ou manter uma atividade motora específica. Esse fenômeno ocorre com mais frequência durante a caminhada, que se manifesta como uma hesitação no início do movimento ou provoca uma travagem repentina dos membros inferiores. Em alguns casos, isso pode levar a quedas, pois a inércia tende a manter o corpo em movimento (Heremans *et al.*, 2016).

Esse padrão motor e neurocomportamental é menos comum nos estágios iniciais da DP, mas geralmente aparece à medida que a doença progride e pode piorar significativamente o comprometimento motor.

### **2.3 Sintomas não motores da Doença de Parkinson**

Embora os sintomas motores predominem na DP, é importante destacar a presença de sintomas não motores, que na maioria das vezes aparecem antes dos sintomas motores, oferecendo um papel fundamental como possíveis indicadores prognósticos da instalação da doença (Reichmann, 2017).

Esses sintomas incluem diversas manifestações neuropsiquiátricas, gastrointestinais,, sensoriais, visuais e distúrbios do sono. Sintomas neuropsiquiátricos como comprometimento cognitivo leve, depressão, ansiedade, psicose, apatia e fadiga são exemplos proeminentes de sintomas não motores da DP (Brigo *et al.*, 2014).

É importante notar que embora a demência geralmente ocorra nos estágios avançados da DP, outros sintomas como distúrbio comportamental do sono REM e hiposmia, caracterizada pela perda do olfato, podem aparecer anos ou mesmo décadas antes dos sintomas motores típicos que marcam a fase prodrômica ou pré motor da patologia (Savica *et al.*, 2018).

Segundo as evidências de Mahlknecht, Seppi e Poewe (2015) indicam que aproximadamente 80% dos pacientes com DP apresentam alterações olfativas que podem aparecer até 4-6 anos antes dos sintomas motores típicos. Estudos adicionais de Braak et al. (2004), destacam a presença de corpos de Lewy (Lbs) no bulbo olfatório ainda na fase pré-motora da DP, sugerindo uma ligação entre alterações olfativas e progressão da doença, fortalecendo a hipótese de que a hiposmia, pode servir como um marcador prodromático significativo.

Os distúrbios do sono REM, caracterizados por movimentos rápidos dos olhos durante o sono, são evidentes em aproximadamente 40% dos pacientes com a DP (Armstrong & Okun, 2020). Essas anormalidades no eletroencefalograma (EEG), semelhantes às observadas durante a vigília, estão associadas a movimentos oculares rápidos e atonia muscular.

Integrado a estes sintomas não motores, está a constipação, um distúrbio gastrointestinal, que afeta mais de 80% dos pacientes com DP. Vale ressaltar a relevância desse sintoma, uma vez que a constipação intestinal pode anteceder os sintomas motores da DP em pelo menos 10 anos. Adicionalmente, observa-se um prolongamento significativo no tempo de trânsito colônico em pacientes diagnosticados com DP (Xu et al., 2022).

A depressão e a ansiedade são sintomas não motores importantes da DP e servem como sintomas prodromáticos cruciais (Thobois et al., 2017). Dados epidemiológicos indicam que sintomas depressivos ocorrem em 20-30% das pessoas com DP, enquanto a ansiedade foi relatada em 20-52%. A associação destes sintomas com qualidade de vida e funcionamento social prejudicados destaca a necessidade de diagnóstico e tratamento adequados (Ray e Agarwal, 2020).

Ressalta-se ainda que os sintomas não motores constituem algumas das principais fontes de incapacidade e comprometimento da qualidade de vida na DP. Assim, a identificação desses aspectos da doença é fundamental para fornecer cuidados que possam ter um impacto significativo e abrangente nesses casos. Apesar de sua relevância e incidência frequente, esses sintomas muitas vezes não são devidamente reconhecidos na prática clínica (Munhoz *et al.*, 2015).

## **2.4 Diagnóstico pré-motor da Doença de Parkinson**

O diagnóstico pré-motor da DP é um desafio, pois os sintomas não motores, considerados sinais prodromáticos, aparecem 10-20 anos antes do comprometimento motor comumente reconhecido (Savica *et al.*, 2010).

A busca por biomarcadores não motores é necessária porque a taxa de erro no diagnóstico da DP varia consideravelmente, de 10% a 50%. Definir um biomarcador como uma medida objetiva de processos biológicos é visto como uma ferramenta para confirmação diagnóstica e monitoramento da progressão da doença (Mahlknecht *et al.*, 2015; Delenclos *et al.*, 2016).

Estudos investigaram vários biomarcadores, incluindo fatores clínicos, de imagem, genéticos e bioquímicos, marcando uma mudança na abordagem diagnóstica tradicional que se concentra apenas nos sintomas motores (Siderowf & Lang., 2012)

---

A detecção precoce de sintomas não motores como hiposmia, distúrbios visuais, distúrbios do sono e manifestações psiquiátricas, é tida como uma estratégia para reduzir problemas de erros diagnósticos. Esta abordagem integrada, que leva em conta múltiplos fatores, proporciona uma visão mais abrangente da DP e vai além da avaliação clínica tradicional, que muitas vezes subestima a complexidade e a diversidade da doença (Souza *et al.*, 2021).

Neste contexto particular, constata-se que os sintomas não motores associados à DP não se devem apenas à degeneração do sistema dopaminérgico e do sistema nigrostriatal. Pelo contrário, estes sintomas são devidos ao envolvimento multifocal da disfunção de redes cerebrais mais amplas, cuja manifestação é influenciada pelos vários sintomas dos pacientes. Neste cenário, a aplicação de técnicas avançadas de neuroimagem torna-se uma ferramenta muito vantajosa (Ryman & Poston, 2020).

Estes métodos permitem não só monitorizar a progressão patológica em determinadas regiões cerebrais, mas também avaliar disfunções relacionadas com sintomas motores e não motores da doença. O uso da neuroimagem proporciona uma compreensão mais profunda de como as alterações cerebrais contribuem para a diversidade de sintomas observados na DP, destacando a importância da neuroimagem para uma compreensão abrangente da doença (Jellinger, 2011).

Embora os estudos mencionados se concentrem na análise das disfunções da via nigrostriatal, é importante enfatizar que os sintomas não motores são influenciados pelo envolvimento multifocal das regiões límbica e cortical, dependendo da natureza específica dos sintomas apresentados pelos pacientes. A imagem das alterações regionais associadas a sintomas não motores tem um papel importante como indicadores de monitorização para ajudar a compreender melhor os mecanismos subjacentes às diferentes apresentações clínicas (Ryman & Poston, 2020).

Além da análise das disfunções da via nigrostriatal, é crucial mencionar o estudo de Berg *et al.* (2008) que investigou a ultrassonografia transcraniana como uma técnica específica para avaliar a substância negra em distúrbios do movimento. A hiperecogenicidade da substância negra identificada nesse estudo foi associada a condições neurológicas, proporcionando uma abordagem adicional na avaliação da DP. Embora focado na substância negra, esse estudo destaca a diversidade de abordagens disponíveis na neuroimagem para compreender as bases neuroanatômicas e patológicas dos sintomas da DP, contribuindo para uma compreensão abrangente da complexidade da doença.

Dessa forma, é necessário examinar as dificuldades atuais no diagnóstico pré-motor da DP e destacar a necessidade de abordagens mais abrangentes que incluam biomarcadores não motores. Além de ser uma ferramenta valiosa para detecção precoce, compreensão da progressão da doença e monitoramento da resposta ao tratamento.

## **2.5 Tratamento para Doença de Parkinson**

No cenário atual, o tratamento da DP é abordado de forma sintomática, incluindo terapias farmacológicas e não farmacológicas, procedimentos de ablação cirúrgica e estimulação cerebral

profunda (ECP) (Tierney, 2018). A estratégia tradicional merece destaque no início da reposição de dopamina, onde carbidopa/levodopa oral diária ou agonistas dopaminérgicos são geralmente prescritos como terapia de primeira linha (Cheong et al., 2020).

Além disso, certos medicamentos prolongam o tempo de vida da dopamina endógena. Ao mesmo tempo, muitos estão a adotar abordagens de medicina complementar e alternativa (MCA) e medicina integrativa para melhorar a saúde geral e cerebral dos pacientes com DP (Church, 2021).

Os agonistas da dopamina são eficazes tanto nos estágios iniciais quanto nos de longo prazo da doença e apresentam vantagens na melhora da depressão e no retardamento das discinesias. No entanto, estes agonistas apresentam desvantagens como menor eficácia e tolerabilidade reduzida, especialmente nos idosos, e estão associados a alucinações, e transtorno de controle de impulso (Cheong et al., 2020).

Inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), como selegilina e safinamida, são usados em combinação com carbidopa/levodopa, enquanto a rasagilina pode ser usada como monoterapia ou em combinação com carbidopa/levodopa. Esses inibidores desativam a enzima responsável pela degradação da dopamina no tecido periférico, aumentando sua disponibilidade no sistema nervoso central (SNC). A combinação de selegilina e levodopa apresentou melhores benefícios do que a levodopa isoladamente no tratamento inicial da DP (Church, 2021).

Os inibidores da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), como os inibidores da MAO-B, prolongam a meia-vida da levodopa e a retêm no sistema nervoso central por um longo período de tempo. Além disso, mudanças no estilo de vida, incluindo vários tipos de exercícios aeróbicos extenuantes, não só proporcionam benefícios neuroprotetores, mas também contribuem para uma melhoria geral na qualidade de vida (QV) (Mannisto, 1994).

A administração abrangente da DP inclui uma comunicação clara entre os pacientes e suas equipes de saúde e a análise dos sintomas motores e não motores. A consulta com um fisioterapeuta, terapeuta ocupacional ou fonoaudiólogo é geralmente recomendada antes de iniciar a terapia medicamentosa para controlar sintomas motores alterados, como suavização da voz e limitação de movimentos corporais (Ferreira *et al.*, 2012).

A fisioterapia, a terapia ocupacional e a fonoaudiologia são amplamente prescritas para aliviar os sintomas motores com o objetivo de melhorar a vida diária dos pacientes. Embora a eficácia destes tratamentos seja reconhecida, são necessárias mais investigações para otimizar a intensidade e a duração, além de avaliar o custo-efetividade (Ferreira *et al.*, 2012).

Quanto ao tratamento cirúrgico, cita-se a ECP, considerada um procedimento cirúrgico reversível e indicada para pacientes com complicações prolongadas do tratamento com carbidopa/levodopa, permitindo o controle da progressão da doença, sem aumento significativo de eventos adversos (Capriotti e Terzakis, 2016).

## 3 Redes Neurais Artificiais

As Redes Neurais Artificiais (RNAs) são sistemas computacionais tipicamente inspirados na biologia humana, constituídos por elementos análogos aos neurónios e funcionando de forma semelhante ao cérebro. Por exemplo, o sistema aprende com a experiência, analisa acontecimentos passados e descarta o que considera irrelevante. O termo aprendizagem significa que a rede muda seu comportamento em resposta ao ambiente, ou seja, adapta-se de acordo com as informações de entrada para dar uma resposta consistente. Essas habilidades, embora limitadas, são o início da compreensão da inteligência humana (Wasserman, 1989).

### 3.1 Rede Neuronal Artificial

De acordo com Selli e Seleglim (2007) na análise matemática, as RNAs podem ser idealizadas como mapeamentos não lineares de vetores espaciais de entrada para vetores espaciais de saída. Essa operação é realizada através de funções de recurso, ativação ou neurónios, na qual as coordenadas de entrada são ponderadas conforme seus respectivos pesos. Resultando em uma saída simples, ativada ou não, correlata ao nível de disparo.

Essa abordagem matemática, inspirada na biologia, reconhece que o cérebro é composto por unidades funcionais chamadas neurónios, os quais enviam impulsos elétricos em resposta a estímulos. A relação entre essas unidades contribui para uma arquitetura complexa. Dessa forma, diversos modelos matemáticos de neurónios artificiais foram concebidos para capturar a complexidade da atividade cerebral humana (Haykin, 2003).

Um neurónio artificial é uma estrutura lógico-matemática elaborada para simular a forma, comportamento e funções de um neurónio biológico. Nesse cenário, os dendritos são substituídos por insumos, cujas conexões com o corpo celular artificial são formadas por elementos chamados escamas, simulando sinapses neuronais. As entradas capturam estímulos, gerenciam a função de soma e os vieses. O limiar de disparo de um neurónio biológico é análogo à função de transferência de um neurónio artificial (Guyon, 1991; Chua e Yang, 1988).

Sendo assim, as RNAs são técnicas computacionais que se fundamentam na estrutura neuronal de organismos inteligentes. Assim como os neurónios naturais, as redes de neurónios artificiais se comunicam através de sinapses, locais onde dois neurónios se conectam e transmitem impulsos nervosos entre si, efetuando a troca de informações (Lorenzi *et al.*, 2017).

Definida como uma forma de aprendizagem supervisionado, a RNA compartilha similaridades com as redes neuronais biológicas, adaptando-se e aprendendo do ambiente. Essas habilidades fornecem à RNA a capacidade de lidar com dados imprecisos e situações não definidas, tornando-a uma ferramenta valiosa na saúde para melhorar respostas e fornecer informações fundamentais para a tomada de decisões (Moraes, 2016).

### 3.2 Treino da Rede Neuronal Artificial

A comparação entre o treinamento de redes neurais e o desenvolvimento intelectual humano destaca um processo evolutivo, no qual a aquisição de conhecimento ocorre através da interação e ajuste dos pesos de conexão entre os neurônios, em consonância com algoritmos específicos (Wasserman, 1989). Inicialmente, esses pesos são atribuídos aleatoriamente e, à medida que o treinamento avança, são gradativamente ajustados para otimizar o desempenho da rede.

Existem duas abordagens principais para o treinamento de redes neurais: supervisionado e não supervisionado. No treinamento supervisionado, os pesos são adaptados com base em pares de entrada e saída desejados, onde um agente externo fornece as respostas esperadas, e a rede ajusta seus pesos para minimizar o erro entre a saída prevista e a desejada (Wasserman, 1989).

Entretanto, na aprendizagem não supervisionada, exemplificada pelo algoritmo de mapa auto-organizado (SOM) de Kohonen (1984), não há dados de saída pré definidos. Nesse cenário, a rede atualiza seus pesos utilizando análise estatística, mapeando os dados de entrada para uma rede de neurônios com base em similaridade de características (Wasserman, 1989; Haykin, 2008).

SOM agrupa eventos semelhantes –que correspondem a pacientes–, convertendo dados de alta dimensão em uma representação bidimensional, simplificando sua análise. O SOM normalmente realiza o mapeamento de  $R_n$  para  $R_2$ . Primeiro, é formada uma rede neuronal bidimensional com dimensões  $m \times n$ . Esses neurônios, unidades ativadas pelas entradas da rede, são capazes de se mover e se aproximar de outros neurônios durante o treino. Cada neurônio é caracterizado por coordenadas espaciais representadas por um vetor de peso  $W$ . Os pesos de cada neurônio são inicializados aleatoriamente e seus tamanhos correspondem ao tamanho dos eventos. Após a criação e inicialização, um evento do conjunto de dados é aplicado a todos os neurônios (Haikin, 2008). A Figura 1 mostra um mapa bidimensional.

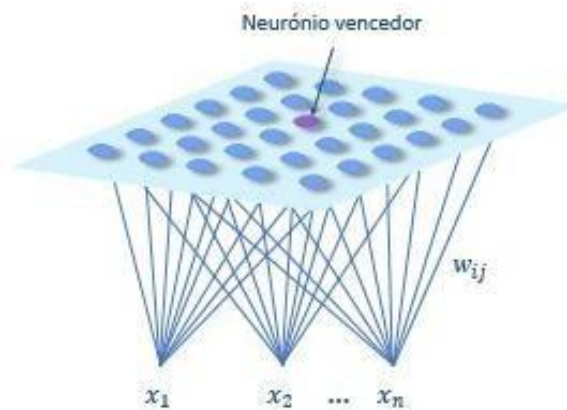


Figura 1. Mapa bidimensional

O processo de identificação do "neurônio vencedor", aquele com a menor distância euclidiana em relação aos dados de entrada, é crucial no funcionamento do SOM. Uma vez determinado como vencedor, este neurônio torna-se o ponto focal ao redor do qual os neurônios vizinhos são ajustados. Durante o treinamento, a função de vizinhança é empregada para atualizar os vetores de peso ( $W$ ), permitindo ao SOM construir uma representação não linear dos dados de entrada. Essa representação, frequentemente bidimensional, facilita a visualização e interpretação dos resultados (Cascão, 2011).

### 3.3 Uso das Redes Neurais na Saúde

A aplicação de redes neurais na área da saúde desempenha um papel fundamental na otimização de processos relacionados ao diagnóstico, tratamento e gerenciamento de pacientes. Inspirados na organização dos neurônios no cérebro humano, esses modelos de aprendizagem de máquina mostraram contribuições significativas em diversos contextos clínicos (Paixão *et al.*, 2022).

No diagnóstico radiológico, as redes neurais têm-se destacado na interpretação de imagens médicas como raios X, ressonância magnética e tomografia computadorizada, o que tem contribuído para a detecção precoce de anormalidades e classificação precisa de lesões (Zhou *et al.*, 2019).

Na patologia digital, estes modelos têm sido fundamentais na análise de imagens microscópicas de tecidos, ajudando a identificar características patológicas específicas em amostras histopatológicas. Combinada com aprendizagem máquina (AM) e diferentes tipos de redes neurais, a IA pode examinar imagens digitalizadas de lâminas microscópicas e fazer um diagnóstico. Este processo é denominado análise de imagem ou análise morfométrica (Niazi *et al.*, 2019).

As redes neuronais têm contribuído significativamente para o diagnóstico e tratamento individual de doenças crônicas. Dentre as doenças tratadas, destaca-se o diabetes, onde essas redes são utilizadas para prever a progressão da doença e otimizar o controle glicêmico (Luna *et al.*, 2021).

Em cardiologia, as redes neuronais são utilizadas com o intuito de prever eventos cardiovasculares e avaliar o risco de pacientes com doença cardíaca crônica (Marques *et al.*, 2019). Além disso, doenças respiratórias crônicas como a asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) podem beneficiar da análise de dados através de redes neuronais para monitorização e diagnóstico (García-Ordás *et al.*, 2020).

No campo da oncologia, as redes neuronais são utilizadas na análise de dados genômicos e imagens médicas para facilitar o diagnóstico e prognóstico de diversos tipos de cancro (Tran *et al.*, 2021).

Além disso, doenças como a doença renal crônica beneficiaram da utilização de redes neuronais para prever riscos, personalizar tratamentos e otimizar estratégias de gestão (Hermsen *et al.*, 2022). Esta abordagem inovadora destaca a versatilidade das redes neuronais no tratamento de muitas doenças crônicas, contribuindo para uma medicina mais personalizada e eficaz.

## 4 Materiais e Métodos

### 4.1 Desenvolvimento do modelo

As variáveis consideradas neste projeto foram selecionadas com o intuito de fornecer ao modelo de RNA dados que representem a abrangência dos sintomas não motores da DP, de acordo com os objetivos do trabalho. Essa seleção foi realizada com suporte de especialista na área, para garantir a inclusão de sintomas e características relevantes para a progressão da doença. Esse conjunto de características corresponde à primeira camada de informação disponível no sistema. Em geral, estes dados podem ser obtidos pelo profissional de saúde durante a consulta, o que simplifica o uso prático da escala proposta.

### 4.2 Seleção das variáveis a partir da Fox Insight

Os dados analisados foram extraídos da base de dados da FOX Insight (Bock *et al.*, 2022), que armazena informações de pacientes suspeitos ou diagnosticados com a DP. É um banco de dados internacional, longitudinal e observacional que armazena variáveis clínicas e sobre a qualidade de vida dos pacientes, com o objetivo de melhor caracterizar a sua história natural. Esse registo contribui com o entendimento das diversas apresentações clínicas da doença e sua evolução, auxiliando no aperfeiçoamento da investigação diagnóstica e do seu tratamento. Esta plataforma oferece questionários nos quais os pacientes indicam a presença de determinados sintomas, assim como sua intensidade. Trata-se de uma base com questionários respondidos tanto por pacientes como cuidadores, o que permite uma ampla gama de informações.

Após uma análise detalhada da plataforma, foram revistas as perguntas e respostas disponíveis. Posteriormente, foram selecionadas as perguntas consideradas relevantes para os objetivos do estudo. Essa etapa foi realizada com a supervisão do neurologista, levando em consideração a fundamentação científica em artigos atuais e publicados relacionados à doença e na experiência clínica do especialista. Esta escolha foi feita com o intuito de manter a heterogeneidade da amostra e assegurar a eficácia deste trabalho.

Foram selecionados 3 grupos de perguntas, relacionados aos sintomas não motores, cada qual com sua especificação e relevância. O Grupo 1, refere-se a perguntas relacionadas aos sintomas gastrointestinais e urinários. O Grupo 2, refere-se a perguntas relacionadas a sintomas de dor, emoções e comportamento. O Grupo 3 refere-se a perguntas relacionadas a sintomas e sono e sensoriais.

A Tabela 1 fornece detalhes sobre as perguntas selecionadas e seus respectivos grupos, que foram usados como dados de entrada para o modelo de rede neuronal desenvolvido neste estudo.

Tabela 1. Descrição das perguntas selecionadas na base de dados Fox Insight

<b>Grupos</b>	<b>Designação</b>	<b>Descrição das perguntas</b>
<b>Grupo 1</b>	MoveSaliva	Teve gotejamento de saliva durante o dia no último mês?
	MoveSmell	Sentiu perda ou alteração na capacidade de sentir o paladar ou o olfato no último mês?
	MoveSwall	Teve dificuldade para engolir alimentos ou bebidas ou problemas de engasgamento no último mês?
	MoveConstip	Teve prisão de ventre (menos de três evacuações por semana) ou teve que se esforçar para defecar no último mês?
	MoveBowelEmpty	Teve a sensação de que o esvaziamento do intestino ficou incompleto depois de ir ao banheiro no último mês?
	MoveUrine	Teve sensação de urgência para urinar que o fez correr para o banheiro no último mês?
	MoveUrinePM	Levantou-se regularmente à noite para urinar no último mês?
<b>Grupo 2</b>	MovePain	Teve dores inexplicáveis (não causadas por doenças conhecidas como artrite) no último mês?
	MoveWeight	Teve uma mudança de peso inexplicável (não devido a mudanças na dieta) no último mês?
	MoveInterest	Perdeu o interesse no que está a acontecer ao seu redor ou em fazer coisas no último mês?
	MoveSee	Viu ou ouviu coisas que sabe ou lhe disseram que não existem no último mês?
	MoveAnxious	Sentiu-se ansioso, assustado ou em pânico no último mês?
	MoveSex	Sentiu-se menos interessado em sexo ou mais interessado em sexo no último mês?
	MoveSexDiff	Teve dificuldade para fazer sexo quando tentou no último mês?
	MoveHappen	Acreditou que estão a acontecer coisas com você que outras pessoas dizem que não estão a acontecer no último mês?
	MoveForget	Teve problemas para se lembrar de coisas que aconteceram recentemente ou se esqueceu de fazer coisas no último mês?
	MoveConcent	Teve dificuldade para se concentrar ou manter o foco no último mês?
	MoveFell	Sentiu-se "deprimido" ou "triste" no último mês?
<b>Grupo 3</b>	MoveAwake	Teve dificuldade para ficar acordado durante atividades como trabalhar, conduzir ou comer no último mês?
	MoveSleep	Teve dificuldade para dormir à noite ou para permanecer a dormir durante a noite no último mês?
	MoveDream	Teve sonhos intensos vívidos ou assustadores no último mês?
	MoveTalk	Teve a experiência de falar ou se movimentar durante o sono como se estivesse "encenando" um sonho no último mês?
	MoveSens	Teve sensações desagradáveis nas pernas à noite ou enquanto descansava e a sensação de que precisava se mover no último mês?
	MoveVision	Teve visão dupla no último mês?
	MoveSweat	Teve sudorese excessiva no último mês?

### **4.3 Codificação dos dados em variáveis numéricas**

Para que pudessem alimentar a rede neuronal, os dados do Fox Insight foram codificados. As variáveis categóricas foram codificadas em 0 (sim) e 1 (não), indicando presença ou ausência do sintoma, respectivamente.

### **4.4 Dados incluídos e excluídos**

Para determinar os dados a serem incluídos neste trabalho, foi realizada uma cuidadosa seleção de perguntas relacionadas aos sintomas não motores da doença, utilizando as informações disponíveis na base de dados. Procedeu-se a uma filtragem minuciosa, juntamente com um neurologista, retendo apenas as questões essenciais para alcançar os objetivos da investigação. Após essa seleção criteriosa, restaram 25 perguntas dos dados apresentados na segunda filtragem. Foram excluídas as perguntas em que os entrevistados deixaram em branco e aquelas que não eram relevantes para o propósito do estudo. Além disso, manteve apenas o primeiro questionário disponível de cada entrevistado, melhorando a qualidade e consistência dos dados. Durante esse processo de limpeza e seleção rigorosa, foi obtido um conjunto robusto de 41.892 dados individuais, que, em determinados momentos, serão referidos neste estudo como pacientes. Essa abordagem garante a integridade e a relevância dos dados analisados, proporcionando uma base sólida para as conclusões.

### **4.5 Algoritmo**

O modelo desenvolvido neste trabalho foi implementado no MATLAB versão R2022b. A abordagem de clusterização de dados foi considerada a mais adequada ao objetivo do projeto, devido à necessidade de desenvolver uma escala de gravidade sem a dependência de rótulos de alvo no treino do modelo. Esta estratégia permite que o modelo explore padrões e relações subjacentes nos dados de observações, contribuindo para uma análise mais abrangente. O SOM foi o modelo de RNA escolhido devido à sua capacidade de mapear sinais de entrada de dimensões arbitrárias num espaço bidimensional. Essa característica torna o SOM particularmente atrativo para este trabalho, em que a visualização dos dados detém grande relevância para funcionar como suporte aos profissionais de saúde. Durante o processo de aprendizagem, a topografia do mapa é gradualmente ajustada de acordo com os dados fornecidos, permitindo a descoberta de estruturas implícitas de similaridade entre as observações. Assim, as características estatísticas do banco de dados são mapeadas em determinadas regiões espaciais.

### 4.5.1 Escolha da estratégia para processamento de dados

A razão do agrupamento dos dados, no caso deste projeto, as perguntas relacionadas aos sintomas não motores, tem o intuito de separar as diferentes classes de manifestação da doença e, com isso, gerar um índice de gravidade que seja de fácil utilização.

A “clusterização” ou agrupamento em classes tem o objetivo de descobrir, num conjunto de dados, estruturas implícitas semelhantes. Estes “clusters” contêm exemplos de dados similares entre si e em grande parte dos casos, essa similaridade pode ser medida pela distância geométrica. Quanto mais próximos forem os vetores de características, mais similares são os indivíduos de uma população.

Foi então escolhido para esse trabalho o método SOM, como dito anteriormente, com tamanho do mapa de 6 x 6, totalizando 36 neurónios. Essa escolha busca equilibrar a representatividade do modelo e evitar sobreajuste. A dimensão 6x6 foi escolhida afim de permitir uma representação visual clara, evitando redundância e mantendo a capacidade de interpretação. Esta decisão atende à necessidade científica de eficácia na representação, considerando a complexidade dos dados e a facilidade de interpretação visual.

As informações dos pacientes pertencentes ao banco de dados FOX Insight, após codificação, foram usadas como informações de entrada da RNA. O SOM mapeou os dados de modo bidimensional, numa grelha de neurónios, mantendo a noção de vizinhança.

Em seguida, foi aplicado a U-Matrix (Matriz de Distância Unificada) para visualização dos “clusters” formados pelo SOM. Dado um neurónio  $J$  e o seu respectivo peso  $W_j$ , a U-Matrix calcula a distância dos pesos  $W_j$  dos neurónios vizinhos entre si. O resultado é uma imagem onde cada hexágono pode ser interpretado como a distância calculada e a leitura dessa proximidade é avaliada na qual as cores escuras, pretas, indicam a proximidade dos neurónios (estes neurónios foram ativados por muitas entradas) e as cores claras, amareladas, evidenciam o seu distanciamento (poucas entradas ativaram esses neurónios).

A Figura 2(a) apresenta a representação visual da U-Matrix. Posteriormente, empregou-se o método K-means para a geração das Classes de dados, conforme ilustrado na Figura 2(b).

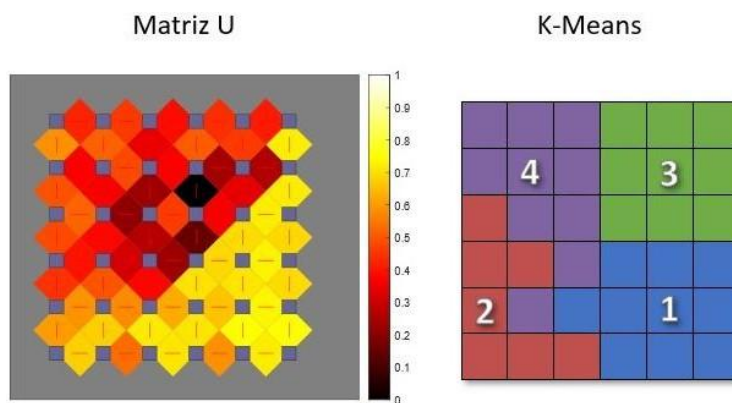


Figura 2. (a) U-Matrix; (b) Classes formadas pelo método K-means.

Ao ser aplicado no mapa o algoritmo K-means, foram obtidas quatro classes, que foram numerados de acordo com a ordem de gravidade, ao ser analisado cada sintoma individualmente. Na qual também foram diferenciadas por cores, escolhidas de modo aleatório, com objetivo de identificar melhor cada classe.

#### 4.6 Mapeamento de consultas posteriores e validação

No conjunto de dados de treino, 26.755 pacientes possuíam registos de consultas médicas posteriores à *baseline*. Os dados de cada consulta foram codificados e organizados em vetores, em conformidade com os mesmos procedimentos adotados previamente. Em seguida, cada vetor foi comparado com os vetores de pesos para determinação do neurónio mais similar (BMU, da expressão em inglês *Best Matching Unit*). Nessa etapa, os pesos da rede não foram ajustados. O objetivo era definir a localização do neurónio acionado em cada consulta, de modo a obter as trajetórias dos pacientes pelo mapa ao longo da progressão de seus quadros clínicos. Na etapa de validação do projeto, o mesmo procedimento foi adotado. Cada vetor de entrada foi comparado aos neurónios do mapa para que fosse determinada a sua BMU, sem ajustar os pesos da rede neuronal.

#### 4.7 Análise dos resultados

Para analisar os resultados, cada sintoma é observado de forma individualizada com auxílio dos mapas gerados através do SOM em conjunto com o K-means.

As principais etapas do desenvolvimento deste trabalho incluem o pré-processamento dos dados, aplicação da metodologia, análise e validação dos resultados. Na Figura 3 é possível verificar as etapas esquematicamente.



Figura 3. Etapas do desenvolvimento do trabalho.

## 5 Resultados

### 5.1 Análise da idade

Analisando a distribuição etária dos pacientes com DP e seus sintomas não motores exposta na Figura 4, revela-se uma ampla faixa etária de 18 a 119 anos, que inclui diferentes estágios da doença. Essa diferença de idade é significativa, principalmente considerando que os sintomas não motores podem aparecer até 10 anos antes dos sintomas motores.

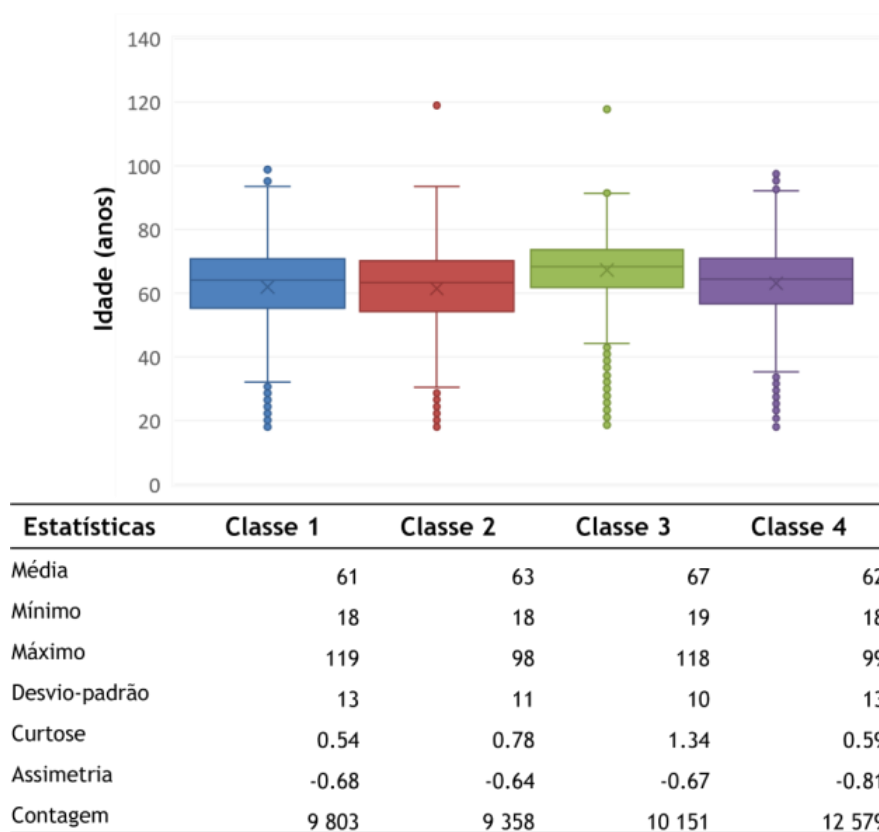


Figura 4. Estatística descritiva das idades dos pacientes compostos pela base de dados.

Na fase inicial (Classe 1 - fase leve), onde se espera que a frequência dos sintomas seja menor, a idade mínima dos pacientes é 18 anos. Esta descoberta confirma evidências de que os sintomas não motores podem aparecer precocemente na DP, mesmo em pessoas mais jovens, muito antes do aparecimento dos sintomas motores clássicos.

À medida que a doença progride para uma fase mais pronunciada, a distribuição etária alarga-se, refletindo uma diversidade considerável. Isto é observado em pacientes intermediários

(Classe 2), moderados (Classe 3) e avançados (Classe 4), continuando a ocorrer em pacientes jovens, sugerindo que a DP com sintomas não motores não é limitada para uma determinada faixa etária. Esta análise reforça a complexidade da DP e a variabilidade das manifestações dos sintomas não motores nos diferentes estágios da doença.

## 5.2 Clusterização

Os valores do índice de Davies-Bouldin para cada clusterização realizada podem ser comparados na Figura 5. A menor pontuação foi obtida para a divisão em dois clusters, ou seja, com  $k = 2$ . Contudo, tal configuração não é conveniente para o propósito do projeto. Dada a pequena diferença registada entre os valores de Davies-Bouldin para outros valores de  $k$ , foi decidido dividir o mapa em quatro clusters. A escolha de quatro clusters foi fundamentada na necessidade de capturar a variabilidade significativa e a diversidade dos sintomas não motores, permitindo assim uma análise mais abrangente. Além disso, esta abordagem detalhada pode fornecer abordagens valiosas para a compreensão dos diferentes padrões de sintomas em subgrupos específicos de pacientes.

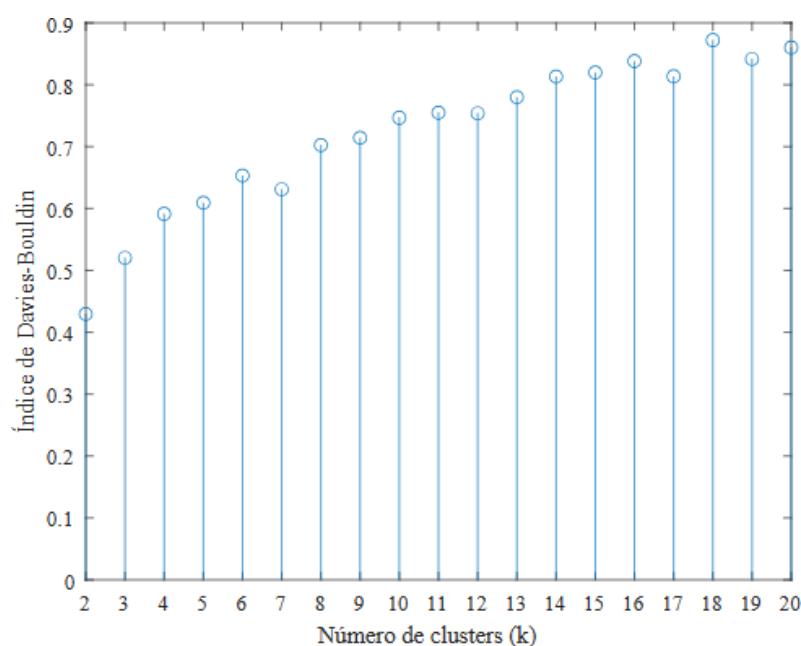


Figura 5. Índice de Davies-Bouldin

## 5.3 Mapas de componente

O mapa de componente é um tipo de visualização do SOM conveniente para análise da distribuição de cada sintoma dos pacientes pelo mapa. A interpretação desses mapas deve ser feita de acordo com a escala de cores, onde coloração amarela corresponde à presença do sintoma e coloração preta indica a sua ausência. Além disso os sintomas são categorizados

conforme a classe que os neurónios foram ativados. Sendo a Classe 1, também conhecida como 'Estágio Inicial', representando os estágios iniciais da doença. Nessa fase, os sintomas podem ser subtis ou quase impercetíveis. Alguns indivíduos nesta classe podem nem mesmo ter a doença, mas são incluídos por apresentarem poucos indícios ou sintomas. A Classe 2, rotulada como 'Estágio Intermediário', descreve uma progressão além do estágio inicial, mas antes de atingir níveis mais graves. A Classe 3, nomeada como 'Estágio Moderado Avançado', indica uma fase mais avançada da doença, mas antes dos estágios mais graves. A Classe 4, designada como 'Estágio Avançado', representa uma progressão significativa da doença, caracterizada por um impacto mais profundo na qualidade de vida.

Na análise do Grupo 1, são apresentados os sintomas referentes às questões gastrointestinais e urinárias, evidenciando aspetos do cotidiano desse paciente. Ressalta-se que essa apresentação não reflete limitações, mas sim sinaliza o surgimento de sintomas relacionados à DP. A análise dos mapas neuronais revelou padrões distintos de ativação neuronal em resposta a perguntas específicas sobre sintomas não-motores da DP.

Na Figura 6, que está associada ao gotejamento de saliva, a predominância de neurónios ativados nas classes 3 e 4 sugere uma relação direta entre a gravidade desse sintoma e a intensidade da resposta neuronal. Esta análise está em consonância com a pesquisa de Verhoeff *et al.* (2022), que discute a presença desse sintoma em estágios avançados da doença, apontando para um prolongamento no tempo de liberação da saliva das glândulas. A interação desse fator com a redução no controlo muscular pode explicar o fenómeno da salivacção excessiva, especialmente nos estágios mais avançados da doença, conforme observado neste estudo.

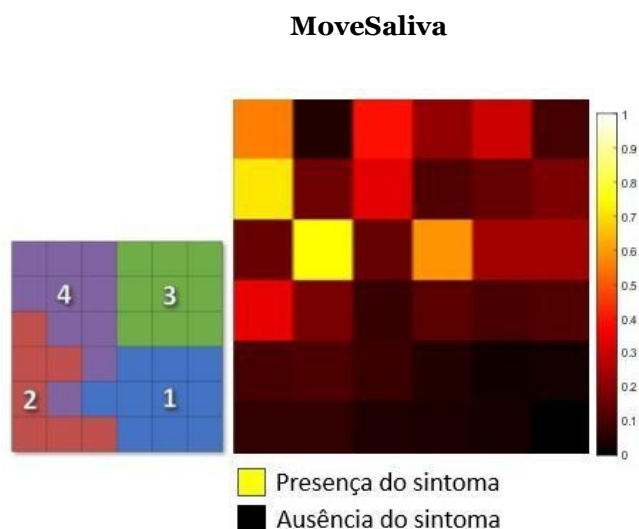


Figura 6. Gotejamento de saliva durante o dia no último mês

A análise da Figura 7 relacionada à perda ou alteração no paladar/olfato revela uma ativação predominante nas Classes 3 e 4, juntamente com a presença na Classe 2, indicando uma resposta neuronal diversificada a esse sintoma. De acordo com Almeida *et al.* (2021), as

mudanças na sensibilidade olfativa na DP, são significativas em termos de percepção e têm sido consideradas um dos critérios para o diagnóstico precoce dessa condição. Essas alterações podem se manifestar até mesmo sete anos antes do início dos sintomas motores. Enquanto a sensibilidade olfativa é bem documentada, o estudo das mudanças na sensibilidade gustativa na DP ainda carece de exploração detalhada. No entanto, essa alteração tem sido sugerida como parte das manifestações não motoras da DP, justificando a presença na Classe 2, visto que se trata de uma fase inicial da doença.

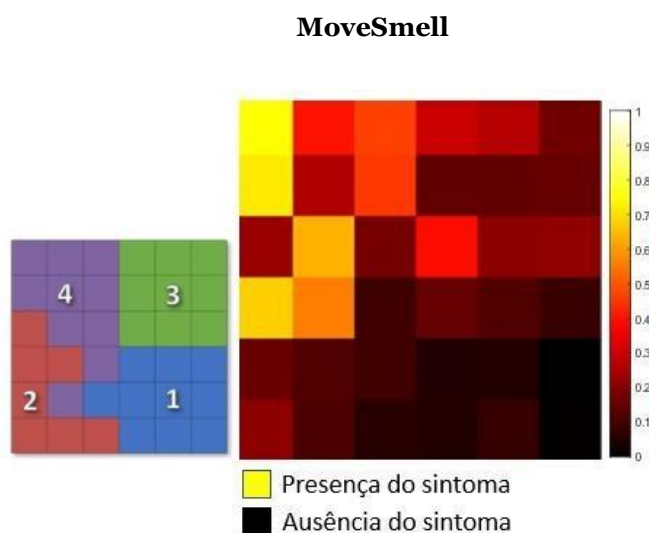


Figura 7. Perda ou alteração na capacidade de sentir o paladar ou o olfato no último mês

Quanto à pergunta sobre dificuldade para engolir alimentos ou bebidas e problemas de engasgamento no último mês, é revelado uma distribuição significativa de ativação neuronal, com os neurónios concentrados na Classe 4. Essa concentração elevada na Classe 4 sugere uma relação entre o sintoma e a gravidade da doença. Observa-se também uma ativação nas Classes 2 e 3, revelando que é um sintoma que pode estar presente no estágio Intermediário e Moderado Avançado da doença. A análise temporal da ativação pode fornecer dados sobre a dinâmica desse sintoma ao longo do tempo, contribuindo para uma compreensão mais abrangente dos desafios de deglutição em pacientes com Parkinson.

Segundo Luchesi *et al.* (2015), a disfagia é muito comum na DP, afetando mais de 80% dos indivíduos, refletindo as deficiências motoras subjacentes e a extensão da progressão da doença. As dificuldades de deglutição mais frequentemente associadas à DP estão relacionadas à fase oral e faríngea, resultando em formação anormal do bolo, atraso no reflexo de deglutição e prolongamento do tempo de trânsito faríngeo, com deglutições repetitivas para limpar a garganta. Essas deficiências relacionadas à disfagia influenciam diretamente no estado nutricional e de saúde dos pacientes e estão associadas ao aumento da morbimortalidade. No entanto, poucos estudos descreveram a progressão da disfagia e sua gravidade na DP.

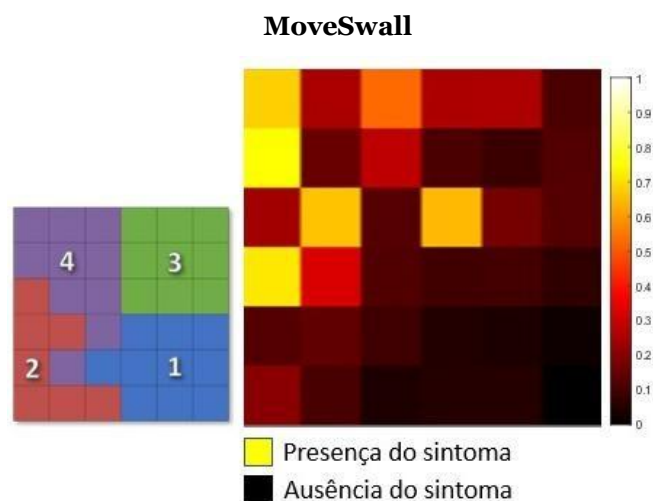


Figura 8. Dificuldade para engolir alimentos ou bebidas ou problemas de engasgamento no último mês

A análise dos mapas neuronais referente à sensação de esvaziamento incompleto do intestino e à prisão de ventre no último mês, revelou padrões específicos de ativação neuronal. Na pergunta sobre a sensação de esvaziamento incompleto, a concentração mais significativa de neurónios é na Classe 4. Porém, também se encontra presente nas Classes 2 e 3, indicando variação na resposta neuronal, sugerindo diferentes estágios ou manifestações desse sintoma. Quanto a pergunta sobre prisão de ventre, a concentração mais alta de neurónios na Classe 4 aponta para uma resposta neuronal significativa associada a esse sintoma, enquanto as Classes 2 e 3 indicam variações.

Esses resultados destacam a complexidade dos sintomas gastrointestinais na DP e a importância de estudos relacionados a esses sintomas, pois segundo as evidências científicas, cerca de 50 a 80% dos pacientes com DP sofrem de obstipação. Foi relatado que a obstipação pode preceder os sintomas motores em até 20 anos. Consequentemente, a obstipação pode prever a ocorrência de DP. Porém, os pacientes com DP podem não falar ativamente sobre esse sintoma, fazendo com que esse problema não seja relatado a tempo. Em estudos anteriores, verificou-se que a obstipação estava correlacionada com a duração e a gravidade da DP, e a frequência e a gravidade da obstipação aumentavam à medida que a DP progredia. Mostrando dessa forma, que os sintomas gastrointestinais podem ser uma importante ferramenta para o diagnóstico precoce (Yu *et al.*, 2018).

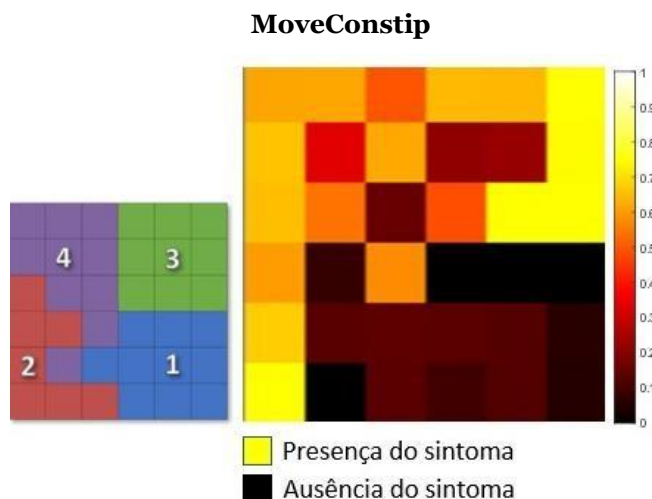


Figura 9. Prisão de ventre (menos de três evacuações por semana) ou teve que se esforçar para defecar no último mês

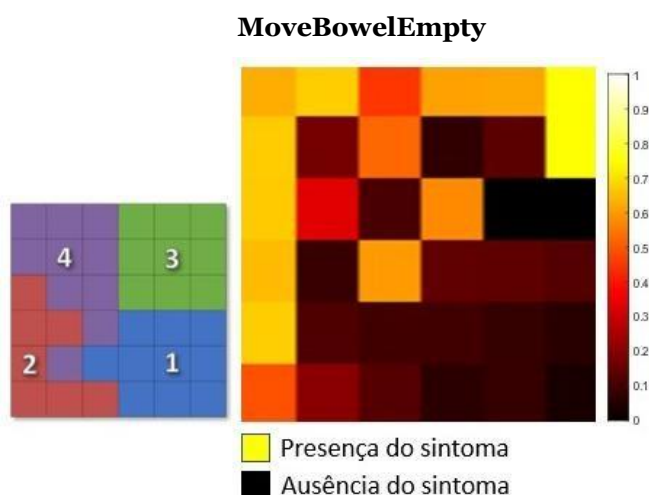


Figura 10. Sensação de que o esvaziamento do intestino ficou incompleto no último mês.

A análise dos mapas neuronais referentes à sensação de 'precisar urgentemente urinar' e à frequência de levantar à noite para urinar no último mês, mostra a complexidade dos problemas no sistema nervoso autónomo na DP. Houve uma maior concentração de neurónios na Classe 4, nas questões sobre urgência para urinar, o que coincide com pesquisas anteriores que mostram problemas no sistema nervoso autónomo como algo comum na DP, afetando várias áreas, inclusive o sistema urinário. Além disso, ocorreu ativação neuronal nas Classe 1, 2 e 3, revelando que existe presença desse sintoma desde a fase inicial da doença.

No que diz respeito à frequência de levantar à noite para urinar, a consistente alta atividade nas Classes 3 e 4 ressalta a persistência desse sintoma, o que confirma estudos que apontam a prevalência de distúrbios urinários na DP (McDonald *et al.*, 2020).

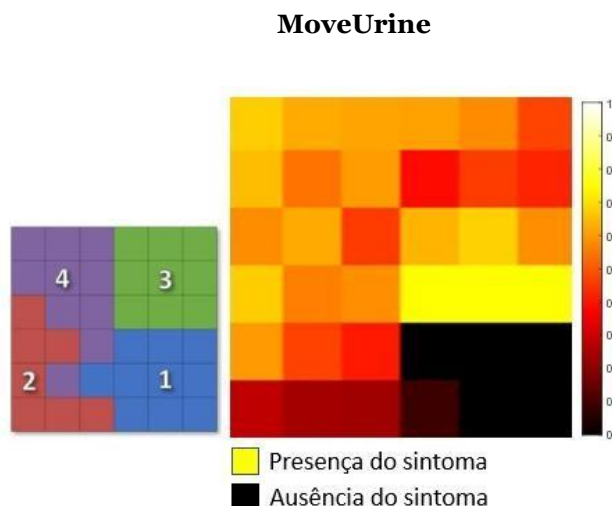


Figura 11. Sensação de urgência para urinar no último mês

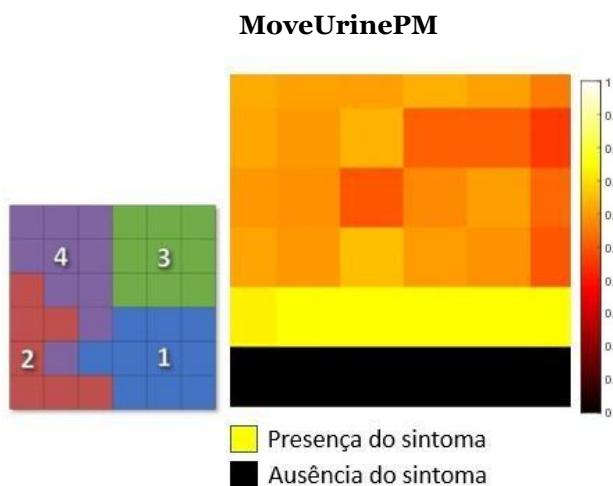


Figura 12. Acordar durante a noite regularmente para urinar no último mês

Na análise realizada pelo Grupo 2, são abordados sintomas relacionados à dor, emoções e comportamento na DP. Ao examinar a Figura 13 associada a dores inexplicáveis, destaca-se uma concentração de neurónios nas Classes 2, 3 e, de forma mais significativa, na Classe 4. Essa atividade neuronal abrange muitas classes de neurónios, indicando uma possível associação entre a presença de dores inexplicáveis e estágios intermediários e avançados da DP.

Este achado ecoa o estudo de Mylius *et al.*, (2021), que discute a prevalência da dor crónica relacionada à DP, influenciada pela idade do paciente, estágio da doença e fatores concomitantes. No estudo, estágios intermediários mostraram uma prevalência de 60% para dores relacionadas à DP. À medida que a doença progride, a prevalência da dor aumenta, atingindo até 80% da população afetada, coincidindo com flutuações motoras e mudanças na percepção da dor.

Estes resultados evidenciam a presença frequente da dor nos estágios intermediários da DP e seu agravamento à medida que a patologia avança, destacando-a como um sintoma que merece atenção clínica. Quanto à pergunta sobre mudança de peso inexplicável, a Classe 4 novamente apresenta a maior ativação neuronal, indicando uma associação neuronal mais pronunciada com essa condição.

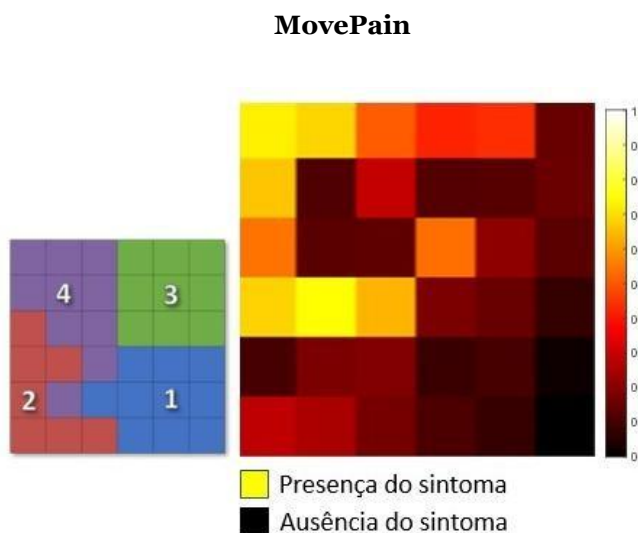


Figura 13. Dores inexplicáveis (não causadas por doenças conhecidas como artrite) no último mês

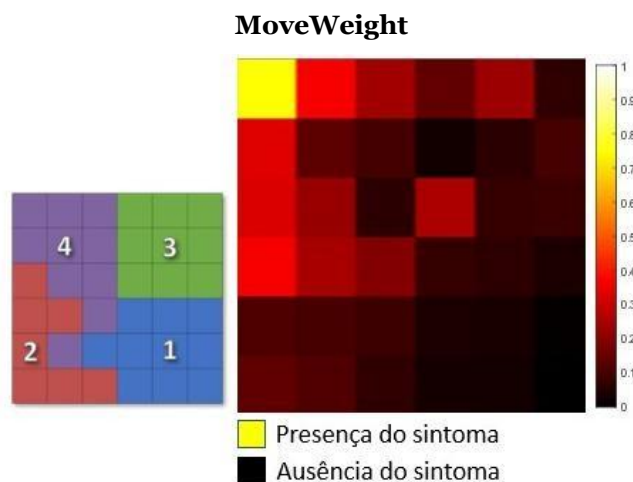


Figura 14. Mudança de peso inexplicável (não devido a mudanças na dieta) no último mês

Em relação a Figura 15, observa-se que na Classe 1 poucos neurónios foram ativados. Entretanto, conforme a gravidade da doença aumenta, nota-se uma alteração significativa nesse sintoma. Na Classe 2 houve um aumento considerável em relação à Classe 1. Surpreendentemente, na Classe 3, houve uma diminuição de neurónios ativados, contrariando a

tendência de aumento observada nas classes anteriores. E, ao avançar para a Classe 4, caracterizada como grave, houve um aumento acentuado, atingindo 80% dos pacientes.

Quanto a oscilação na Classe 3, pode ser justificada por uma série de fatores apontados por evidências científicas. Dentre eles, o fenômeno das flutuações nos sintomas parkinsonianos devido ao tratamento prolongado com reposição de dopamina. Portanto, a diminuição observada nessa classe pode ser um reflexo direto das flutuações nos sintomas parkinsonianos em resposta ao tratamento prolongado (Barreto *et al.*, 2022).

Dessa forma, as evidências científicas sugerem que, na fase moderada, podem ocorrer flutuações nos sintomas não motores, que podem não seguir uma trajetória linear de aumento constante, explicando a discrepância observada nos dados coletados.

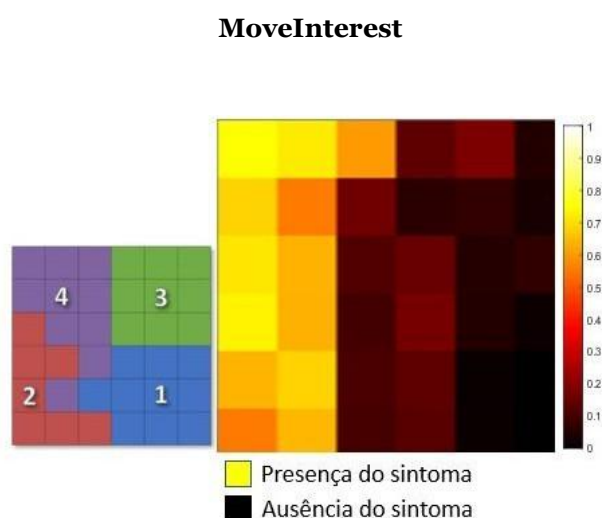


Figura 15. Perda de interesse no que está acontecendo ao seu redor ou em fazer coisas no último mês

Em relação à Figura 16, foi revelado uma ativação notável na Classe 4 relativamente a percepção de factos que sabe ou lhe disseram que não existem, indicando uma resposta neuronal mais pronunciada a essa experiência específica na classe mais avançada. Estudos, como o de Powell *et al.* (2020) destacam a presença e a complexidade das alucinações na condição, que podem incluir tanto alucinações visuais quanto auditivas, especialmente em estágios avançados da doença. Quanto às Classes 1, 2 e 3, respetivamente, foi observada uma menor ativação neuronal relacionada a esses sintomas.

A Figura 17 no que diz respeito aos sentimentos de ansiedade e pânico, a Classe 4 demonstrou a maior ativação neuronal. Houve uma ativação mais elevada na Classe 2 em comparação com a Classe 3. Este resultado pode sugerir uma influência diferencial da progressão da doença nas manifestações desse sintoma. Já as Classes 1 e 3 apresentaram ativações neuronais menores.

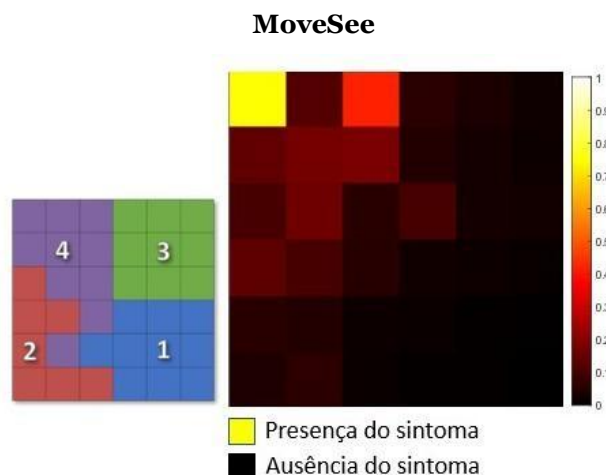


Figura 16. Percepção que sabe ou lhe disseram que não existem no último mês

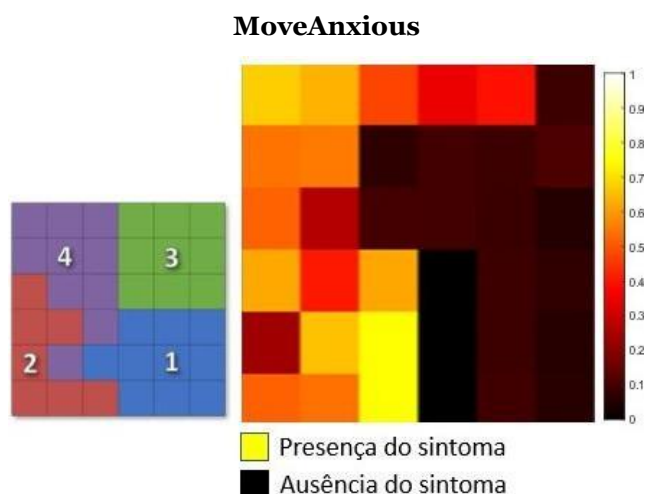


Figura 17. Sentimento de ansiedade, medo ou pânico no último mês

A análise da Figura 18 revelou uma marcante ativação neuronal na Classe 4, corroborando com estudos anteriores que ressaltam disfunções sexuais na doença de Parkinson. Enquanto na Classe 1 houve uma baixa ativação de neurónios, observou-se um aumento significativo nas Classes 2 e 3. Especificamente em relação à dificuldade em fazer sexo, na Figura 19, a Classe 4 também apresentou uma notável ativação, o que está alinhado com pesquisas anteriores que enfatizam os desafios enfrentados por pacientes nesse aspeto e em concordância com estudos que abordam as tendências de aumentos expressivos nos comportamentos sexuais em pacientes com Parkinson em estágios mais avançados da doença (Santa Rosa Malcher *et al.*, 2021).

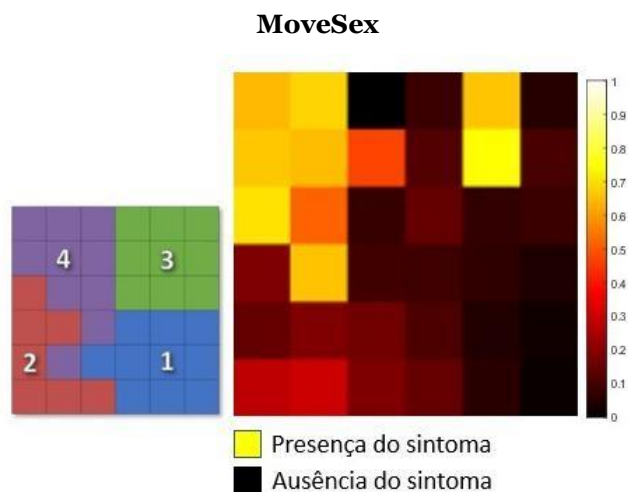


Figura 18. Desinteresse em sexo ou mais interessado em sexo no último mês

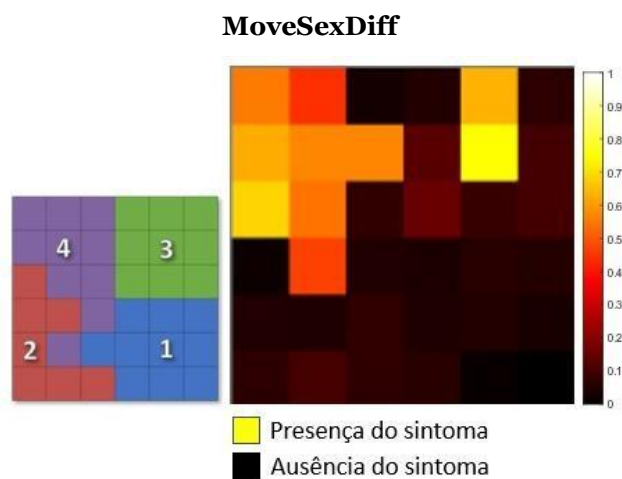


Figura 19. Dificuldade em fazer sexo quando tentou no último mês

Na Figura 20, referente a questão sobre a crença em eventos não percebidos por outras pessoas nas diferentes classes, é possível observar um padrão distinto. Na Classe 1, não há presença desse sintoma. Na Classe 2 e na Classe 3 há uma leve presença. No entanto, é na Classe 4 que se destaca, sugerindo uma associação mais forte entre esse sintoma e os estágios mais avançados da doença. Esse padrão indica um aumento na ocorrência da crença em eventos não percebidos à medida que a doença progride para estágios mais avançados.

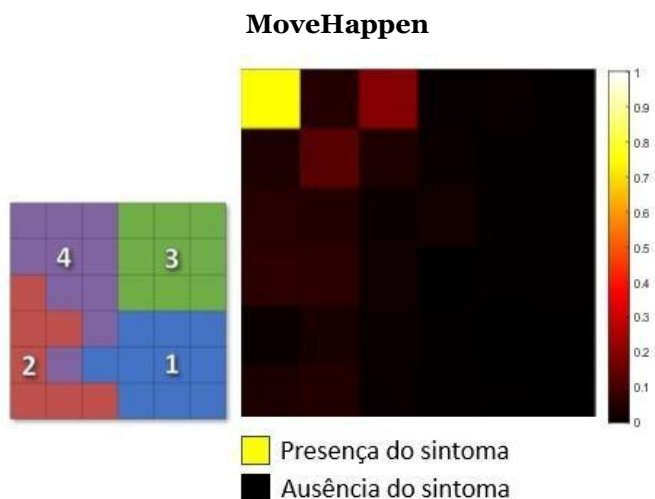


Figura 20. Acredita que estão a acontecer coisas que outras pessoas dizem que não estão a acontecer no último mês

Analisando as Figuras 21 e 22 sobre problemas de memória recente e dificuldade de concentração, percebe-se um padrão de evolução dos sintomas à medida que a DP avança. Inicialmente, na Classe 1, observa-se uma presença modesta desses sintomas. Contudo, na Classe 2, nota-se um aumento na prevalência desses sintomas, alinhando-se com descobertas científicas sobre a progressão dos sintomas cognitivos na DP.

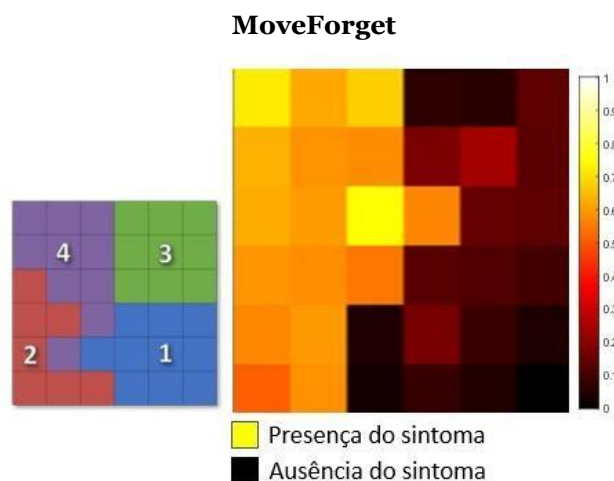


Figura 21. Problemas para recordar memórias que aconteceram recentemente ou esquecimento de fazer coisas no último mês

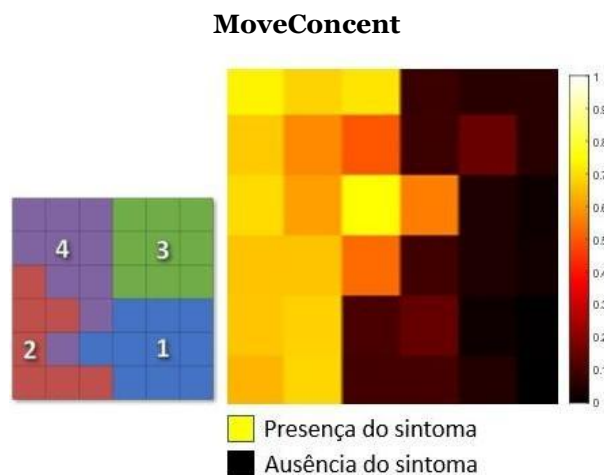


Figura 22. Dificuldade de concentração ou manutenção do foco no último mês

O comprometimento cognitivo pode ocorrer tanto em estágios iniciais quanto avançados durante o curso da DP. Os domínios cognitivos afetados incluem principalmente funções executivas e viso espaciais, fluência verbal, velocidade de processamento e atenção complexa. Comprometimento da memória também pode ocorrer durante o curso da doença. Assim como, défices progressivos de concentração, planejamento, habilidades organizacionais e retenção de informações, podem aparecer na DP mesmo em estágios iniciais, se agravando durante a progressão da doença (Degirmenci *et al.*, 2023).

Em relação a Figura 23, observa-se que também se trata de um sintoma que está presente desde o início da doença. Estando mais presente na Classe 2 e na Classe 4.

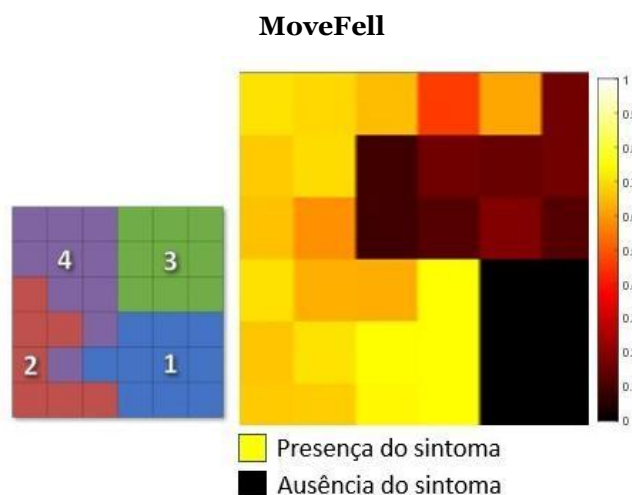


Figura 23. Sentimento de "depressão" ou "tristeza" no último mês

Posteriormente, foram analisadas as figuras do grupo 3, que diz respeito a perguntas relacionadas a sintomas de sono e sensoriais. Nos mapas neuronais associados às perguntas sobre dificuldades relacionadas ao sono, observa-se padrões distintos.

Na Figura 24, que corresponde à pergunta sobre dificuldade para permanecer acordado durante atividades diurnas, nota-se uma representação inicial menor na Classe 1, seguida por um aumento nas classes seguintes, culminando com a maior representatividade na Classe 4. Já na Figura 25, relacionada à pergunta sobre dificuldade para dormir à noite ou manter o sono, identifica-se uma tendência marcante de aumento progressivo na representação das classes. Inicialmente, há uma representação considerável na Classe 1, porém, essa representação cresce significativamente nas classes posteriores, sugerindo uma prevalência mais elevada de dificuldades para dormir ou manter o sono durante a noite, conforme avança para os estágios mais avançados da doença.

Estes dados são compatíveis com o estudo de Stefani *et al.*, (2023), cujo pacientes relatam dificuldades para adormecer ou manter o sono, despertar precoce ou sono não restaurador, associados a preocupação subjetiva ou comprometimento diurno. Além de muitos estudos citarem a alta prevalência da insônia em pacientes com a DP.

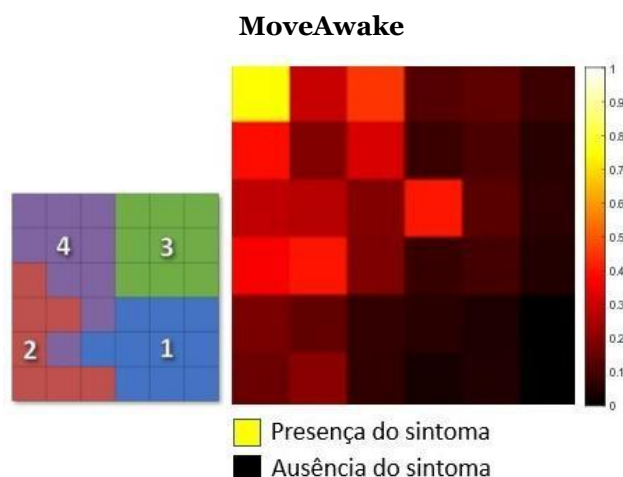


Figura 24. Dificuldade para ficar acordado durante atividades como trabalhar, conduzir ou comer no último mês

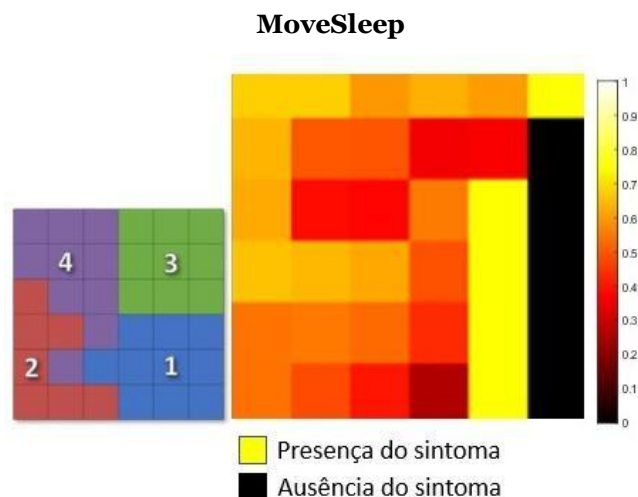


Figura 25. Dificuldade para dormir à noite ou para permanecer a dormir durante a noite no último mês

Em relação as Figuras 26 e 27, os dados indicam que inicialmente é prevista a uma representação menor na Classe 1, e aumenta progressivamente nas classes seguintes. Esse aumento é notável de forma acentuada na Classe 4, indicando uma maior prevalência desses sintomas nessa classe específica. Esses achados alinham-se com as conclusões apresentadas por Parmera *et al.* (2022), que destacam que a suspeita clínica da DP, é derivada de dados coletados durante a história clínica e anamnese. O estudo menciona que os acompanhantes dos pacientes costumam relatar vocalizações anormais, comportamento motor aberrante e sonhos vívidos. É crucial ressaltar que a abordagem ativa do questionamento desses sintomas é essencial, uma vez que o indivíduo pode desenvolver distúrbios do sono até quinze anos antes de manifestar demência ou parkinsonismo, mas por não saberem da ligação com a patologia acabam por não citar durante as consultas.

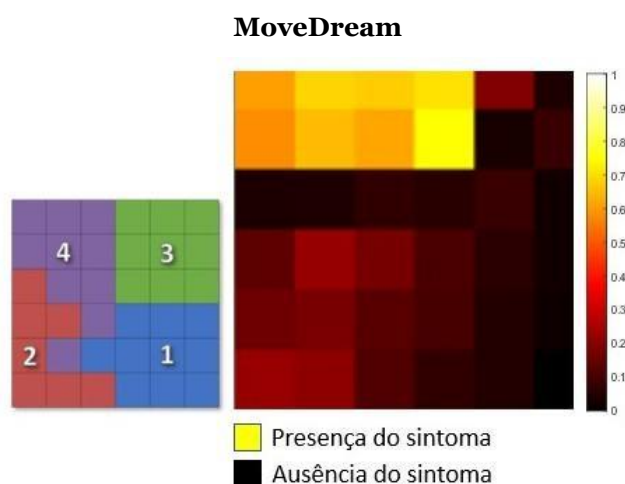


Figura 26. Existência de sonhos intensos vívidos ou assustadores no último mês

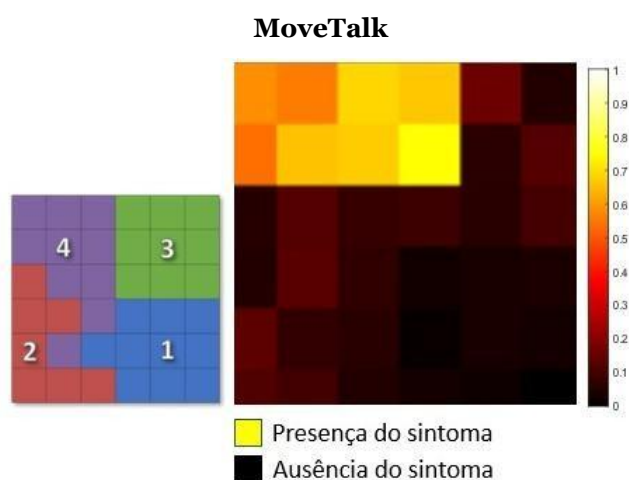


Figura 27. Experiência de falar ou se movimentar durante o sono como se estivesse "encenando" um sonho no último mês.

Ao analisar três diferentes questões representadas por 28, 29 e 30, percebe-se um padrão de aumento progressivo nas classes. A questão referente a Figura 28, associada a sensações desagradáveis nas pernas à noite ou durante o descanso e a necessidade de movimento, demonstrou um aumento gradual à medida que transita entre as classes. Essa progressão destaca uma maior incidência dessas sensações na Classe 4, sugerindo uma forte associação desses desconfortos com o avanço da doença.

A Figura 29, relacionada à experiência de visão dupla. Inicialmente é menos frequente na Classe 1, mas este sintoma torna-se mais prevalente na Classe 4.

Por fim, examinando a Figura 30, ligada à sudorese excessiva, observa-se um aumento consistente ao passar pelas classes. Começando com uma representação menos expressiva na Classe 1 e alcançando uma maior representatividade na Classe 4.

Estes dados reforçam a associação entre sensações desagradáveis nas pernas, visão dupla e sudorese excessiva em diferentes grupos, indicando um aumento gradual na prevalência desses sintomas à medida que a patologia avança.

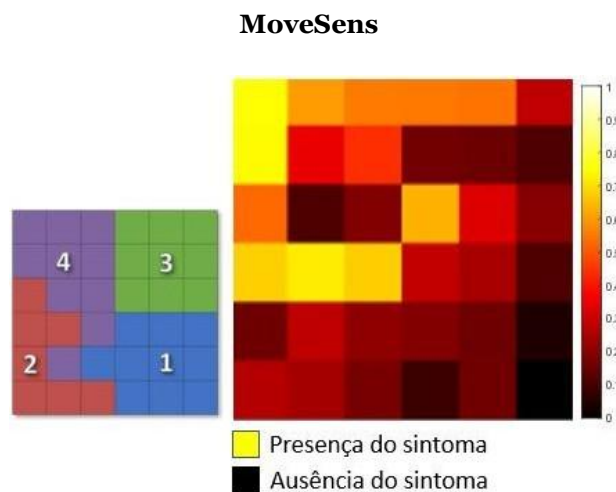


Figura 28. Sensações desagradáveis nas pernas à noite ou enquanto descansava e a sensação de que precisava se mover no último mês

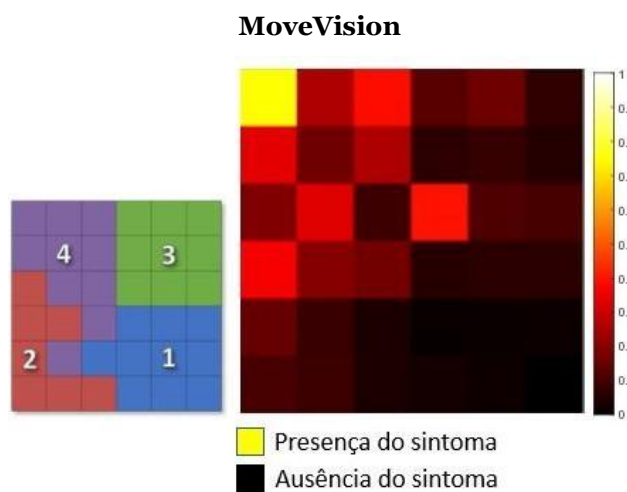


Figura 29. Visão dupla no último mês

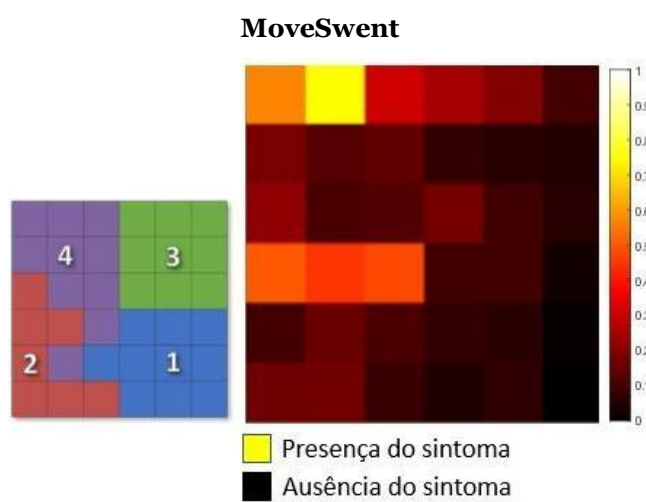


Figura 30. Sudorese excessiva no último mês

## 5.4 Análise dos Sintomas dos Grupo por Classe

A metodologia utilizada gerou quatro Classes de gravidade de sintomas, sendo estas subdivididas em: estágio inicial (Classe 1), estágio intermediário (Classe 2), estágio moderado avançado (Classe 3) e estágio avançado (Classe 4), na qual são compostas por 25 sintomas definidos no início deste trabalho.

Na Figura 31 visualiza-se a percentagem da presença dos sintomas do Grupo 1 por Classe. De acordo com os dados apresentados, os sintomas gastrointestinais, como gotejamento de saliva, perda de paladar/olfato e dificuldade de deglutição, aumentaram progressivamente da Classe 1 até as Classes 3 e 4, chegando a mais de 40%. Em relação aos sintomas como prisão de ventre e sensação de esvaziamento incompleto do intestino foram mais proeminentes nas Classes 3 e 4, ultrapassando os 70% na Classe 4. Em relação aos sintomas urinários, foi notada uma significativa presença desde a Classe 1, com mais de 30% e chegando na Classe 4 com mais de 80%, sugerindo uma associação precoce com o início da doença.

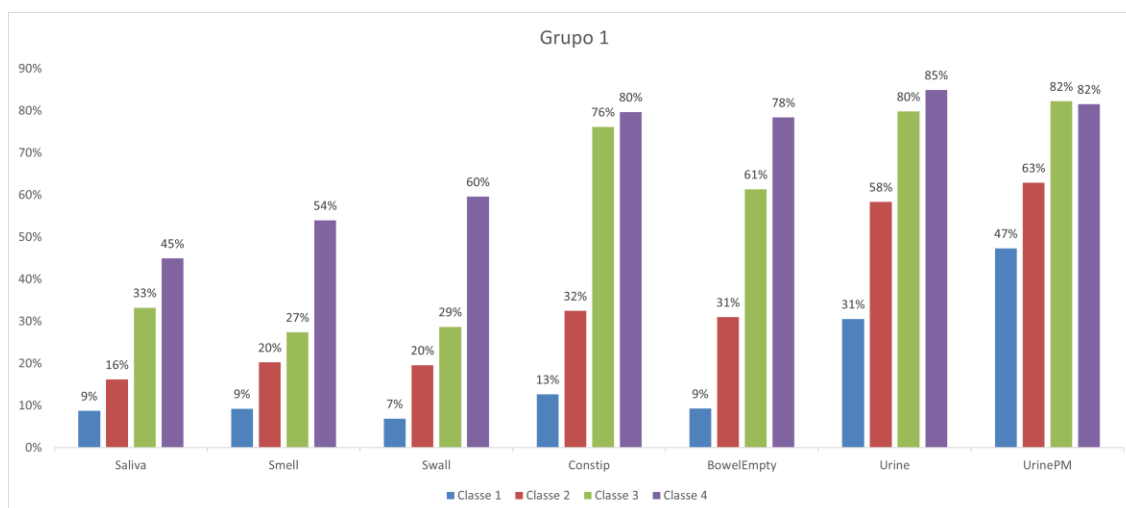


Figura 31. Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 1 por Classe.

A Figura 32 mostra a percentagem da presença dos sintomas do Grupo 2 por Classe, na qual os sintomas apresentaram uma baixa prevalência na Classe 1. Entretanto, sintomas como dores, perda de interesse, ansiedade, disfunção sexual, esquecimento, dificuldade de concentração e tristeza demonstraram um aumento notável na Classe 2. Esses sintomas declinaram na Classe 3, mas voltaram a aumentar na Classe 4, atingindo uma prevalência superior a 60%. Essa tendência sugere um padrão peculiar de variação, com um aumento marcante desses sintomas na Classe 2, seguido por oscilações nas classes subsequentes. Porém, a pergunta “Acreditou que estão a acontecer coisas consigo que outras pessoas dizem que não estão a acontecer no último mês?” teve uma baixa percentagem nas Classes 1, 2 e 3, exibindo uma prevalência de apenas 15% na Classe 4. Mostrando a singularidade desse sintomas em relação aos demais do grupo, permanecendo quase impercetível nas primeiras classes.

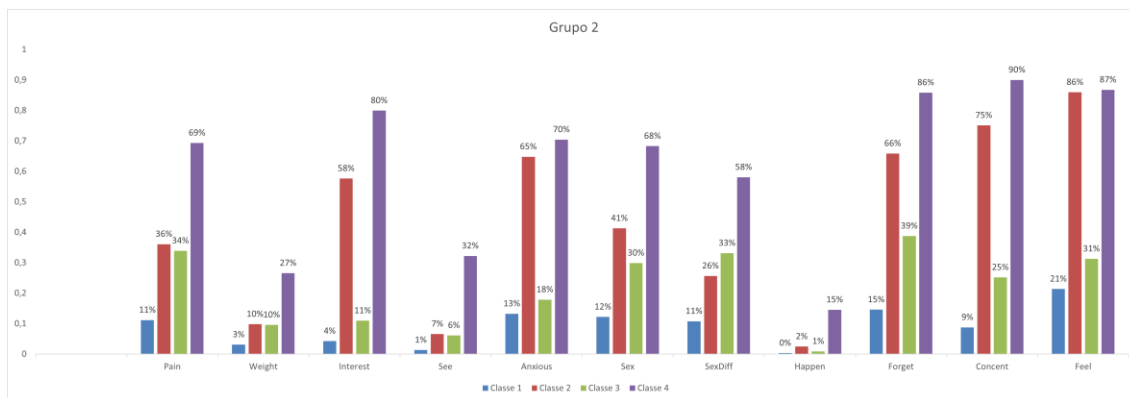


Figura 32. Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 2 por Classe

No Grupo 3, os sintomas exibem distintos padrões de prevalência ao longo das classes demográficas. Na Classe 1, a maioria dos sintomas apresenta uma baixa ocorrência, com exceção da dificuldade para dormir, que atinge uma prevalência de 30%. Observou-se um aumento notável nos sintomas relacionados a dificuldade para dormir, sonhos intensos, experiência de falar durante o sono e sensação desagradável a noite nas pernas, ultrapassando os 50% na Classe 4. Em relação aos sintomas associados à visão e sudorese, inicialmente pouco presentes, demonstraram uma maior prevalência na Classe 4. Este padrão revela uma progressão marcante na prevalência dos sintomas do sono, destacando uma mudança significativa das classes iniciais para a Classe 4, como mostra a Figura 33.

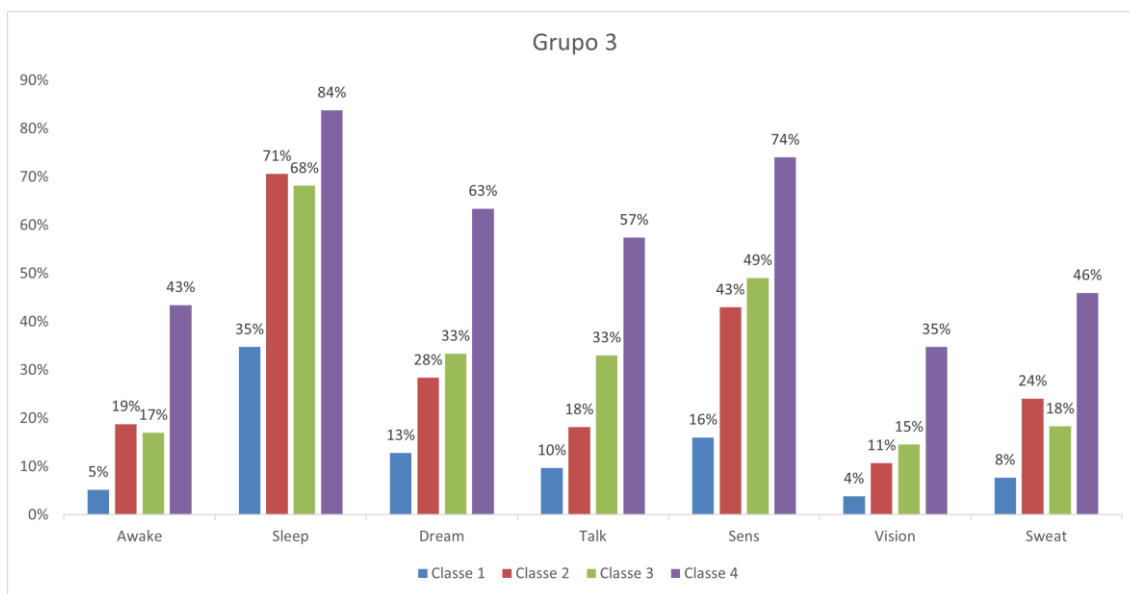


Figura 33. Percentagem da presença de sintomas do Grupo 3 por Classe.

## 5.5 Deslocamento de pacientes pelo mapa

Nesta seção as tendências gerais de deslocamento dos pacientes pelo mapa foram analisadas. A Tabela 2 indica a quantidade de pacientes de cada classe para os quais havia registros de consultas após a *baseline*.

Tabela 2. Posicionamento inicial dos pacientes com consultas após a baseline

Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
8.329 pacientes	6.098 pacientes	7.034 pacientes	5.294 pacientes

### 5.5.1 Tendências de migração

A partir da Tabela 3 podemos observar as tendências gerais de deslocamento dos indivíduos de cada classe. Em todos os casos, percebemos que a maior parte dos pacientes permaneceu no mesmo grupo.

Tabela 3. Migração de pacientes entre a primeira e última consulta

		ÚLTIMA CONSULTA			
		1	2	3	4
BASELINE	1	55% (4.585 pacientes)	17% (1.430 pacientes)	24% (1.995 pacientes)	4% (319 pacientes)
	2	15% (929 pacientes)	44% (2.685 pacientes)	19% (1.137 pacientes)	22% (1.347 pacientes)
	3	15% (1.085 pacientes)	18% (1.298 pacientes)	48% (3.393 pacientes)	18% (1.258 pacientes)
	4	2% (116 pacientes)	20% (1.080 pacientes)	17% (902 pacientes)	60% (3.196 pacientes)

A análise da transição do paciente entre os sintomas da DP, levando em consideração os sintomas não motores, mostra padrões claros ao longo do tempo. Pacientes da Classe 1, caracterizados pela fase inicial, têm tendência esperada a permanecer na mesma classe na última consulta. Esta estabilidade reflete a menor gravidade dos sintomas nesta fase inicial da doença, reforçando a expectativa de uma progressão mais lenta. Porém, os pacientes da Classe 2 apresentaram um desenvolvimento mais dinâmico. A retenção de uma proporção significativa nesta fase indica alguma estabilidade, mas a transição para fases avançadas (Classes 3 e 4) é significativa, sugerindo uma possível intensificação dos sintomas não motores ao longo do tempo. Em relação aos estágios moderado e avançado (Classes 3 e 4), a frequência de pacientes que permaneceram nessas categorias corresponde ao quadro estabelecido, onde a maioria permaneceu nesses estágios. No entanto, a presença de regressão em estágios iniciais destaca a variabilidade da progressão da doença entre os pacientes.

## 6 Validação dos Resultados

Para a validação, foram utilizados os dados completos disponibilizados pela plataforma. Neste momento, a manutenção da periodicidade das respostas foi preservada, diferentemente do processo durante o treino da base de dados e a filtragem dos dados. Os questionários foram preservados com o propósito de mapear a evolução das classes desses pacientes e para verificar as aprendizagens adquiridas pela rede neuronal. A Figura 34 apresenta a organização do mapa da Rede Neuronal Artificial, indicando a localização de cada sintoma dentro da sua classe correspondente. As classes são visualizadas por cores, geradas pelo algoritmo K-means: azul para Classe 1, vermelho para Classe 2, verde para Classe 3 e roxo para Classe 4.

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36

Figura 34- Identificação do neurónio por Classe.

A Rede Neuronal Artificial foi constituída com um total de 36 neurónios, estabelecidos pela escolha e observação dos classificadores gerados, cada qual com suas ativações pertencem a uma Classe dominante, gerada consoante a ativação e aproximação obtida através do neurónio.

Na Figura 35, observa-se a evolução de um paciente no decorrer das cinco consultas, na qual nota-se uma trajetória complexa de sintomas não motores. Na primeira consulta, aos 74 anos e 6 meses, o paciente foi classificado no estágio moderado da doença (Classe 3), ativando o neurónio 10. Essa classificação permaneceu inalterada na segunda consulta, realizada aos 74 anos e 9 meses, demonstrando estabilidade inicial dos sintomas. Porém, na terceira consulta, realizada aos 75 anos e 3 meses, a classificação do paciente mudou para Classe 1. Nota-se que embora tenha ocorrido a mudança da classe, o neurónio ativado encontra-se próximo da Classe

3. Na quarta consulta, o paciente retornou para Classe 3. Esse retorno à classe anterior destaca a dinâmica flutuante dos sintomas não motores. Na quinta consulta, aos 75 anos e 9 meses, o neurónio ativado foi o 9, classificando então esse paciente na Classe 4, no estágio avançado da doença.

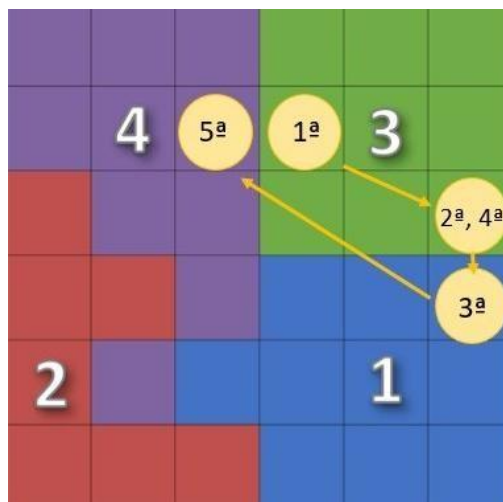


Figura 35. Paciente 1

A Figura 36 mostra um outro paciente que realizou quatro consultas. A primeira consulta foi realizada com 52 anos e 7 meses, na qual o paciente foi classificado na Classe 2. Na segunda consulta, aos 54 anos e 4 meses, houve uma transição para Classe 3. Na terceira consulta, aos 55 anos e 2 meses, o paciente regressou para Classe 2, mesmo apresentando uma ativação neuronal próxima a Classe 4. A última consulta, aos 55 anos e 4 meses, indicou uma mudança significativa, colocando o paciente na Classe 4. Dessa forma, observa-se que se trata de um paciente que em 2 anos e 5 meses evoluiu da Classe 2 para Classe 4.

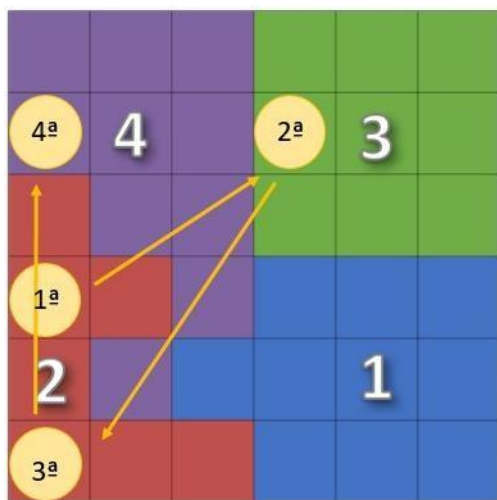


Figura 36. Paciente 2

A Figura 37 demonstra a evolução de um paciente jovem. Ao analisar de maneira mais detalhada a evolução desse paciente ao longo das quatro consultas, observa-se que foi ativado o neurônio 15, Classe 4. Após 3 meses esse paciente retorna para consulta, na qual é ativado o neurônio 34, na Classe 1, tratando-se de um neurônio que está próximo à Classe 2. A terceira consulta ocorreu com 43 anos e 1 mês, na qual foi classificado na Classe 4. E a última consulta foi realizada aos 44 anos e 4 meses, cujo neurônio ativado foi o 1, mostrando que esse paciente permanece na Classe 4. Paciente jovem, com sintomas não motores da doença, que podem ter surgido antes da manifestação dos sintomas motores da mesma.

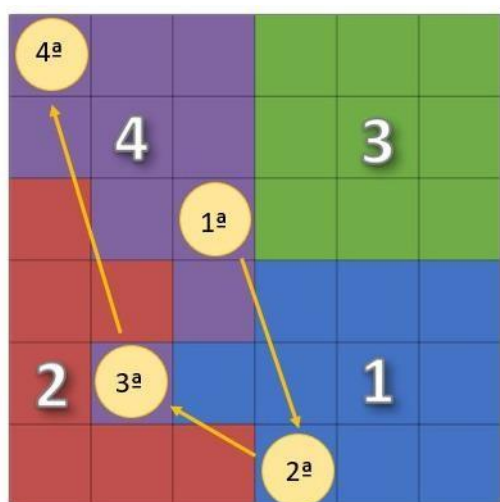


Figura 37. Paciente 3

A Figura 38 mostra um paciente, cuja primeira consulta foi realizada aos 55 anos, tendo sido classificado na Classe 1, com notável proximidade do neurónio à Classe 4. Após 2 meses, foi realizada a segunda consulta, e a classificação evoluiu para a Classe 2, mantendo a proximidade do neurónio à Classe 4. A terceira consulta, aos 55 anos e 7 meses, revelou uma transição para a Classe 3, e a proximidade do neurónio à Classe 4 persiste, destacando a dinâmica complexa da doença e a tendência à progressão. Na quarta consulta, aos 56 anos e 2 meses, o paciente foi classificado na Classe 4, indicando uma fase avançada da doença.

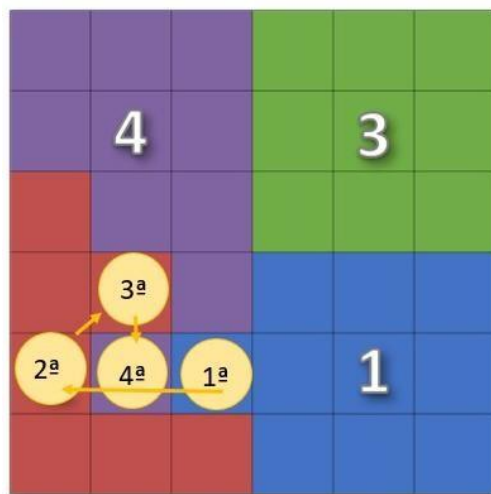


Figura 38. Paciente 4

Essa análise minuciosa revela a importância da avaliação neuronal na previsão da evolução da DP, permitindo uma melhor compreensão na relação entre ativação neuronal e progressão dos sintomas não motores. No entanto, ressalta-se a necessidade de considerar a variabilidade individual na trajetória da doença e fatores adicionais que podem modular a dinâmica dos sintomas não motores ao longo do tempo.

## 7 Conclusões

Conclui-se que este estudo atingiu o objetivo de utilizar uma rede neuronal para desenvolver um índice de gravidade da DP baseado em sintomas não motores. A escala resultante classificou os pacientes em quatro classes que representam quatro graus de gravidade, enfatizando a natureza dinâmica da condição. A diferença entre as classes baseou-se no número e na frequência dos sintomas, e não na sua especificidade.

Os resultados do estudo mostraram a importância dos sintomas gastrointestinais e do trato urinário em diferentes gravidades, enfatizando a associação precoce de sintomas do trato urinário nos estágios iniciais da DP. Além disso, o aparecimento contínuo do sintoma de dificuldade para dormir no grupo 3 indicou que atenção especial deveria ser dada nas fases iniciais da doença.

A detecção precoce de sintomas urinários e gastrointestinais sugeriu a importância da monitorização e intervenção precoces, enquanto a variabilidade dos sintomas no grupo 2 enfatizou a complexidade dinâmica da condição. A praticidade da escala, que converte automaticamente vários registros em índice, foi destacada como uma vantagem importante. Além disso, a natureza pictórica do catálogo permitiu ilustrar no mapa a localização geográfica do paciente, fornecendo uma representação gráfica da condição e trajetória do paciente durante a consulta.

A idade dos pacientes também merece atenção, pois há um número considerável de pacientes jovens que pode ser justificado pelo aparecimento de sintomas não motores até 10 anos antes do aparecimento dos sintomas motores.

Esses resultados enfatizam a relevância clínica e a aplicabilidade prática da escala desenvolvida. Entretanto, ressalta-se a necessidade de mais estudos com pacientes reais. Esses estudos permitem que as redes neuronais sejam treinadas com base em dados concretos, refinando ainda mais a eficácia da escala na avaliação da gravidade da DP. Esta abordagem contribui para a validação e melhoria da ferramenta, reforçando a sua utilidade no contexto clínico e a sua capacidade de fornecer informação valiosa para a gestão da doença.

### 7.1 Limitações do Estudo

Dentre as limitações para realização da pesquisa, enfrenta dificuldades devido à natureza subjetiva desses sintomas. Não foram aplicadas as escalas validadas para cada sintoma em virtude da natureza do banco de dados. Alguns pacientes poderiam ter dificuldade em relatar com precisão experiências relacionadas a problemas digestivos, sintomas urinários e questões emocionais. Não houve como excluir pessoas com demência associada a DP. Estes sintomas são menos óbvios do que os sintomas físicos mais conhecidos da doença, o que torna desafiador coletar dados de forma eficaz. Além disso, a população do estudo também é um fator limitante,

pois não existe a confirmação que de fato estão desenvolvendo DP, assim como, a base de dados utilizada não foi criada com o objetivo de treinar redes neurais

## **7.2 Disponibilidade de Dados**

Os dados obtidos para obtenção deste estudo segue na plataforma online da (Michael J Fox, ), as questões abordadas seguem no decorrer do texto de estudo, estando todos dados disponíveis, caso seja solicitado.

## **7.3 Sugestões de trabalhos futuros**

Como sugestão para trabalhos futuros, sugere-se a realização de estudos com pacientes reais, adicionando outras perguntas relacionadas a informações genéticas, histórico familiar, assim como outros fatores relevantes que podem influenciar a gravidade da DP. Realizar estudos de longo prazo para analisar a evolução dos sintomas, posteriormente conduzindo a estudos de implementação para avaliar a praticidade da escala no ambiente clínico. Com base nos resultados da escala, desenvolver intervenções direcionadas aos sintomas identificados como relevantes desde as fases iniciais da doença.

---

## Referências Bibliográficas

- Ahmed, H., Abushouk, A. I., Gabr, M., Negida, A., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *90*, 638–649. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.100>
- Almeida, W. R. P. L., Gomes, A. d. O. C., Belo, L. R., Leal, L. B., & Coriolano, M. d. G. W. d. S. (2021). Percepção olfativa e gustativa na doença de Parkinson. *CoDAS*, *33*(5). <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202020038>
- Araújo, S. M., Nery, S. B. M., Magalhães, B. G., Almeida, K. J., & Gaspar, P. D. (2023). Disease Severity Index in Parkinson's Disease Based on Self-Organizing Maps. *Applied Sciences*, *13*(18), 10019. <https://doi.org/10.3390/app131810019>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, *323*(6), 548. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Barreto, K. S., Oliveira Filho, J., Reis, L. D., Ribeiro, T. G., & Kauark, R. B. G. (2022). Non-motor symptoms fluctuations in patients with Parkinson's disease at the Clinical Hospital of Salvador, Bahia. *Dementia & Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2021-0056>
- Berg, D., Godau, J., & Walter, U. (2008). Transcranial sonography in movement disorders. *The Lancet Neurology*, *7*(11), 1044–1055. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70239-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70239-4)
- Bock, M. A., Brown, E. G., Zhang, L., & Tanner, C. (2022). Association of Motor and Nonmotor Symptoms With Health-Related Quality of Life in a Large Online Cohort of People With Parkinson Disease. *Neurology*, *98*(22), E2194–E2203. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200113>
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, *318*(1), 121–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K., & Tinazzi, M. (2014). Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: An update on non-motor symptoms and

- investigations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(8), 808–814. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.05.011>
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Médica Portuguesa*, 32(10), 661. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- Capriotti, T., & Terzakis, K. (2016). Parkinson Disease. *Home Healthcare*.
- Cascão, L. V. C. (2011). Modelo de Inteligência Computacional para Apoio à Triagem de Pacientes e Diagnóstico Clínico de Tuberculose Pleural. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica em Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica COPPE)- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, 9(3), 501–515. <https://doi.org/10.3233/jpd-191683>
- Cheong, J. L., Goh, Z. H. K., Marras, C., Tanner, C. M., Kasten, M., & Noyce, A. J. (2020). The Impact of COVID -19 on Access to Parkinson's Disease Medication. *Movement Disorders*, 35(12), 2129–2133. <https://doi.org/10.1002/mds.28293>
- Chua, L. O., & Yang, L. (1988). Cellular neural networks: theory. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 35(10), 1257–1272. <https://doi.org/10.1109/31.7600>
- Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- de Oliveira e Silva, V., Karollyne de Siqueira Mendes, J., Augusto de Barros Filho, V., das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, M., & Torres Pereira<sup>3</sup>, E. (2022). Uso de Redes Neurais para a Predição de Diagnóstico de AVE: Uma Revisão Sistemática. *Rev. Bras. Neurol.*, 58(3), 21.
- Degirmenci, Y., Angelopoulou, E., Georgakopoulou, V. E., & Bougea, A. (2023). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina*, 59(10), 1756. <https://doi.org/10.3390/medicina59101756>
- Deitos, M. V., & Trippo, K. V. (2017). AVALIAÇÃO DA IMAGEM POSTURAL NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, 7(4), 462–469. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v7i4.1569>

- Delenclos, M., Jones, D. R., McLean, P. J., & Uitti, R. J. (2016). Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism & Related Disorders*, *22*, S106–S110. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.048>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30295-3)
- Ferreira, J. J., Gonçalves, N., Valadas, A., Januário, C., Silva, M. R., Nogueira, L., Vieira, J. L. M., & Lima, A. B. (2017). Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *European Journal of Neurology*, *24*(5), 748–750. <https://doi.org/10.1111/ene.13273>
- Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., Dietrichs, E., Fabbrini, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Kostic, V., Nieuwboer, A., Odin, P., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Schüpbach, M., Tolosa, E., Trenkwalder, C., ... Oertel, W. H. (2012). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *20*(1), 5–15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
- Ferreira, M., & Massano, J. (2016). An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(3), 273–284. <https://doi.org/10.1111/ane.12616>
- Fukunaga, J. Y., Quitschal, R. M., Doná, F., Ferraz, H. B., Ganança, M. M., & Caovilla, H. H. (2014). Postural control in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, *80*(6), 508–514. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.032>
- García-Ordás, M. T., Benítez-Andrades, J. A., García-Rodríguez, I., Benavides, C., & Alaiz-Moretón, H. (2020). Detecting Respiratory Pathologies Using Convolutional Neural Networks and Variational Autoencoders for Unbalancing Data. *Sensors*, *20*(4), 1214. <https://doi.org/10.3390/s20041214>
- Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2018). Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinson's Disease*, *2018*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2018/4327597>

- Guyon, I. (1991). Neural networks and applications tutorial. *Physics Reports*, 207(3-5), 215–259. [https://doi.org/10.1016/0370-1573\(91\)90146-d](https://doi.org/10.1016/0370-1573(91)90146-d)
- Haykin, S. (2003). *Redes Neurais - Principios E Prática*. Bookman.
- Haykin, S. (2008). Mapas Organizáveis. In: HAYKIN, S. (Ed.). *Redes Neurais, Princípios*
- Heremans, E., Nackaerts, E., Vervoort, G., Broeder, S., Swinnen, S. P., & Nieuwboer, A. (2016). Impaired Retention of Motor Learning of Writing Skills in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. *PLOS ONE*, 11(2), Artigo e0148933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148933>
- Hermesen, M., Ciompi, F., Adefidipe, A., Denic, A., Dendooven, A., Smith, B. H., van Midden, D., Bräsen, J. H., Kers, J., Stegall, M. D., Bándi, P., Nguyen, T., Swiderska-Chadaj, Z., Smeets, B., Hilbrands, L. B., & van der Laak, J. A. W. M. (2022). Convolutional neural networks for the evaluation of chronic and inflammatory lesions in kidney transplant biopsies. *The American Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.06.009>
- Jellinger, K. A. (2011). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*, 27(1), 8–30. <https://doi.org/10.1002/mds.23795>
- Lorenzi, A., Silva, B. V., Barbosa, M. P., & Silva Filho, L. C. P. (2017). Artificial neural networks application to predict bond steel-concrete in pull-out tests. *Revista IBRACON de Estruturas e Materiais*, 10(5), 1051–1074. <https://doi.org/10.1590/s1983-41952017000500007>
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S., & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 585–597. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>
- Luchesi, K. F., Kitamura, S., & Mourão, L. F. (2015). Dysphagia progression and swallowing management in Parkinson's disease: an observational study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.09.006>
- Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 681–697. <https://doi.org/10.3233/jpd-150685>

- 
- Männistö, P. T. (1994). Clinical Potential of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitors as Adjuvants in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 1(3), 172–179. <https://doi.org/10.2165/00023210-199401030-00002>
- Marques de Souza Filho, E., de Amorim Fernandes, F., Lacerda de Abreu Soares, C., Luiz Seixas, F., Augusto Sarmet M.D. dos Santos, A., Altenburg Gismondi, R., Tinoco Mesquita, E., & Tinoco Mesquita, C. (2019). Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios – “Quem Corre é o Cavalo, Você Precisa ser o Jôquei”. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.36660/abc.20180431>
- Massano, J. (2011). DOENÇA DE PARKINSON Atualização Clínica. *Acta Med Port*, 24(S4), 827–834.
- Massano, J., & Bhatia, K. P. (2012). Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(6), a008870. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008870>
- McDonald, C., Rees, J., Winge, K., Newton, J. L., & Burn, D. J. (2020). Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 94(13), Artigo e1427-e1433. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008931>
- Moraes, M. R.(2016). Modelo inteligente de tomada de decisão. In: *Material didático da disciplina Modelos de Tomada de decisão*. João Pessoa: Editora da UFPB.
- Munhoz, R. P., Moro, A., Silveira-Moriyama, L., & Teive, H. A. (2015). Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 454–462. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20150029>
- Mylius, V., Lloret, P., Cury, S., G.E, R., M, T., J.E, M., Vitor R.E, B., & Egberto R.E. Moreira, B. (2021). The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain the journal of the international association for the study oh Pain*.
- Niazi, M. K. K., Parwani, A. V., & Gurcan, M. N. (2019). Digital pathology and artificial intelligence. *The Lancet Oncology*, 20(5), Artigo e253-e261. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30154-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30154-8)
- Organização Mundial de Saúde. (2022). Parkinson Disease. Acessado online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
-

- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Paixão, G. M. d. M., Santos, B. C., Araujo, R. M. d., Ribeiro, M. H., Moraes, J. L. d., & Ribeiro, A. L. (2022). Machine Learning na Medicina: Revisão e Aplicabilidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 118(1), 95–102. <https://doi.org/10.36660/abc.20200596>
- Parmera, J. B., Tumas, V., Ferraz, H. B., Spitz, M., Barbosa, M. T., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Souza, L. C. d., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Castilhos, R. M., & Frota, N. A. F. (2022). Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16(3 suppl 1), 73–87. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2022-s105pt>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S119–S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- 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., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Powell, A., Ireland, C., & Lewis, S. J. G. (2020). Visual Hallucinations and the Role of Medications in Parkinson's Disease: Triggers, Pathophysiology, and Management. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(4), 334–343. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19110316>
- Ray, S., & Agarwal, P. (2020). Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.012>
- Reichmann, H. (2017). Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 526–534. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0159-5>
- Rizzo, G., Arcuti, S., Martino, D., Copetti, M., Fontana, A., & Logroscino, G. (2015). Accuracy of Clinical Diagnosis of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis (S36.001). *Neurology*, 84(14\_supplement). [https://doi.org/10.1212/wnl.84.14\\_supplement.s36.001](https://doi.org/10.1212/wnl.84.14_supplement.s36.001)

- 
- Ryman, S. G., & Poston, K. L. (2020). MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 73, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.002>
- Santa Rosa Malcher, C. M., Roberto da Silva Gonçalves Oliveira, K., Fernandes Caldato, M. C., Lopes dos Santos Lobato, B., da Silva Pedroso, J., & de Tubino Scanavino, M. (2021). Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sexual Medicine*, 9(1), 100280. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.10.008>
- Savica, R., Boeve, B. F., & Mielke, M. M. (2018). When Do  $\alpha$ -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline. *JAMA Neurology*, 75(4), 503. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4243>
- Savica, R., Cannon-Albright, L. A., & Pulst, S. (2016). Familial aggregation of Parkinson disease in Utah. *Neurology Genetics*, 2(2), Artigo e65. <https://doi.org/10.1212/nxg.000000000000065>
- Savica, R., Rocca, W. A., & Ahlskog, J. E. (2010). When Does Parkinson Disease Start? *Archives of Neurology*, 67(7). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.135>
- Selli, M. F., & Seleghim Júnior, P. (2007). Online identification of horizontal two-phase flow regimes through gabor transform and neural network processing. *Heat Transfer Engineering*, 28(6), 541–548. doi:10.1080/01457630701193955
- Siderowf, A., & Lang, A. E. (2012). Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions. *Movement Disorders*, 27(5), 608–616. <https://doi.org/10.1002/mds.24954>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Souza, R. A., Vieira, I. V. T., & Silva, J. P. d. (2021). Biomarcadores clínicos de sintomas não motores na doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, 29. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11788>
- Souza, R. A., Vieira, I. V. T., & Silva, J. P. d. (2021). Biomarcadores clínicos de sintomas não motores na doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, 29. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11788>
-

- Stefani, A., Serradell, M., Holzknecht, E., Gaig, C., Ibrahim, A., Marrero, P., Cesari, M., Pérez-Carbonell, L., Brandauer, E., Fernández-Arcos, A., Bergmann, M., Matos, N., Santamaria, J., Högl, B., & Iranzo, A. (2023). Low Specificity of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Questionnaires: Need for Better Screening Methods. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.29407>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E. (2017). Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(10). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0788-0>
- Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation foundations and future trends. *Frontiers in Bioscience*, 23(1), 162–182. <https://doi.org/10.2741/4586>
- Tran, K. A., Kondrashova, O., Bradley, A., Williams, E. D., Pearson, J. V., & Waddell, N. (2021). Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00968-x>
- Verhoeff, M. C., Koutris, M., Vries, R. d., Berendse, H. W., Dijk, K. D. v., & Lobbezoo, F. (2022). Salivation in Parkinson's disease: A scoping review. *Gerodontology*. <https://doi.org/10.1111/ger.12628>
- Xu, J., Wang, L., Chen, X., & Le, W. (2022). New Understanding on the Pathophysiology and Treatment of Constipation in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.917499>
- Wasserman, P. D. (1989) *Neural Computing Theory and Practice*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Yu, Q.-J., Yu, S.-Y., Zuo, L.-J., Lian, T.-H., Hu, Y., Wang, R.-D., Piao, Y.-S., Guo, P., Liu, L., Jin, Z., Li, L.-X., Chan, P., Chen, S.-D., Wang, X.-M., & Zhang, W. (2018). Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16790-8>
- Zhou, L.-Q., Wang, J.-Y., Yu, S.-Y., Wu, G.-G., Wei, Q., Deng, Y.-B., Wu, X.-L., Cui, X.-W., & Dietrich, C. F. (2019). Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World Journal of Gastroenterology*, 25(6), 672–682. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i6.672>