

Índice de Severidade para a Doença de Parkinson baseado em Redes Neurais Artificiais

Suellen Munique Araújo

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

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

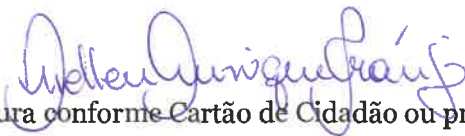
junho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Suellen Munique Araújo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição M10571 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 09 / 06 / 2023



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente

assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

Em Primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus, parece clichê, mas sem ele não teria acontecido metade das coisas boas que decorreram deste trabalho.

Ao meu orientador Professor Doutor Pedro Dinis Gaspar por todo carinho e compreensão no decorrer deste trabalho independente que qualquer acontecimento, um muito obrigada pelos conhecimentos a mim transmitidos, pelo seu profissionalismo e humanidade.

À mestre e coorientadora Bianca Magalhães que se mostrou uma enorme professora e grande humana no desenvolvimento deste, agradeço imenso pela pessoa maravilhosa que és e por me ver como eu sou ao meio das minhas dificuldades, certeza que estará na minha lembrança pelo resto da vida, de fato é um anjo.

Aos meus pais Aparecida Helena da Trindade Manoel e Marcos Gonçalves Cunha, por estarem sempre presentes.

Ao meu esposo Bruno dos Santos Sodré e ao meu filho Heitor Araújo Sodré que são os meus amores e melhores amigos.

E por fim, mas não menos importantes, aos meus amigos que com uma palavra de ânimo ou força não me deixaram desistir.

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta, principalmente, o sistema motor das pessoas. A prevalência da DP tem aumentado significativamente, afetando 1% da população acima de 60 anos e até 4% da população acima de 80 anos. Um índice com intuito de verificar a severidade dessa doença para acompanhar ou até mesmo diagnosticar precocemente os pacientes, é fundamental. Este trabalho propõe o desenvolvimento de um índice de severidade para classificar os pacientes, a partir de sintomas, principalmente motores, utilizando uma Rede Neuronal Artificial (RNA), treinada pelo algoritmo *Self-Organizing Maps* (SOM). O SOM, com base na similaridade das informações, é capaz de agrupar os dados num mapa bidimensional. Além disso, utilizou-se o algoritmo *K-means* para associar esses dados em Classes. Foi utilizado o banco de dados FOX Insight, que oferece dados em forma de questionários respondidos por pacientes ou cuidadores de todo o mundo, com uma variedade de informações referente a esta patologia. Após o pré-processamento dos dados, selecionou-se um conjunto de 597 questionários (pacientes), contendo 28 perguntas definidas. Os dados foram codificados de acordo com cada grupo de perguntas. Os sintomas foram individualmente analisados após o mapeamento e divididos em quatro Classes. Na Classe 1, a maioria dos sintomas não estavam presentes. Na Classe 2, a presença de determinados sintomas demonstraram marcos iniciais da doença, como movimentos mais lentos, voz mais suave e tremores. Na Classe 3, os sintomas relacionados as mobilidades do paciente, em particular, a dor, destacam-se entre os mais relatados. Na Classe 4, observa-se a presença intensa de todos os sintomas, sendo os mais frequentes, considerados sintomas em uma fase mais avançada da doença. Dessa forma, a Classe 1 representa pacientes assintomáticos ou em uma fase muito leve, a Classe 2, refere-se a uma fase leve, a Classe 3, uma fase moderada da doença e a Classe 4 uma fase grave. Para testar a ferramenta, foram utilizados dados de alguns desses pacientes, que responderam ao mesmo questionário outras vezes em momentos espaçados (simulando as consultas médicas). Por fim, foi possível identificar o estágio atual da doença possibilitando acompanhá-los, sendo essa uma ótima ferramenta de suporte à decisão.

Palavras-chave

Redes Neurais Artificiais; Self-Organizing Maps; Doença de Parkinson; Índice de severidade.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative condition affecting the motor system. With advancing age, the prevalence of PD has increased significantly affecting 1% of the population over 60 years and up to 4% of the population over 80 years. This paper proposes the development of a severity index to classify patients possibly suffering from PD. To achieve this goal, questions were selected from a platform that offers approximately 53,000 data in questionnaires provided by patients or caregivers around the world with a wide range of information available, referring to this pathology. In which, after all the cleaning of the data obtained, a set of 597 individual data remained. These data were numerically encoded for the purpose of building a self-organizing map (SOM), which maps data onto a grid of artificial neurons. The methodology used generated four Classes of symptom severity, these being subdivided into: mild (Class 1), mild (Class 2), moderate (Class 3), and severe (Class 4), which are composed of 27 symptoms defined at the beginning of this paper. In Class 1 less than 1% of the patients have existing symptoms. In Class 2, the symptoms are more recurrent, signaling the onset of symptoms, followed by mild signs of difficulty in moving, swallowing, as well as a slight alteration in speech. However, in Class 3, the symptoms related to the patient's mobility stand out among the most reported. Class 4 shows the presence of all the symptoms selected in patients in general, being considered more severe and related to independence. For the validation we used the complete data offered by the platform, in which the proposed severity scores not only identify the current stage of a patient's disease, but also offer the physician an easy-to-read 2D map that makes it possible to follow the progression of the disease.

Keywords

Neural Networks; Kohoneh Maps; Parkinson's Disease

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	ix
Nomenclatura	xi
1 Introdução	1
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
2 Estado da Arte	5
2.1 A Doença de Parkinson	5
2.2 Descrições de sinais clínicos da Doença de Parkinson	6
2.3 Fatores Determinantes de Diagnóstico	7
2.3.1 Fatores Genéticos e Fatores Não Genéticos	7
2.3.2 Fatores que podem complicar o diagnóstico	8
2.4 Fisiopatologia	8
2.5 Terapêuticas para DP	9
2.6 Severidade da Doença de Parkinson.....	11
3 Redes Neurais Artificiais	13
3.1 Self-Organizing Maps	14
3.2 Aplicação das Redes Neurais Artificiais na Medicina	15
4 Materiais e Métodos	17
4.1 Desenho do Estudo	17
4.2 Base de Dados	17
4.3 Codificação dos dados	19
4.4 Dados incluídos e excluídos	19
4.5 Seleção da metodologia de processamento de dados	19
4.6 Análise dos resultados	21
5 Resultados	23
5.1 Introdução.....	23

5.2	Análise individual dos sintomas	24
5.3	Análise da Classe dos sintomas.	37
6	Validação dos Resultados.....	39
7	Conclusões	43
7.1	Limitações do Estudo	43
7.2	Disponibilidade de Dados	44
7.3	Sugestões de trabalhos futuros	44
	Referências Bibliográficas	45

Lista de Figuras

Figura 1 – Mapa bidimensional.....	15
Figura 2 - (a) U-Matrix; (b) Classes formadas pelo método <i>K-means</i>	20
Figura 3 - Etapas do desenvolvimento do trabalho.....	21
Figura 4 – Estatística descritiva das idades dos pacientes compostos pela base de dados.	23
Figura 5 - Dificuldades de levantar de uma cadeira.....	24
Figura 6 – Escrita diminuída.....	25
Figura 7 - Voz mais suave que o habitual.....	25
Figura 8 - Pouco Equilíbrio.	25
Figura 9 - Pés parecem estar presos ao chão.	26
Figura 10 - O rosto parece menos expressivo.	26
Figura 11 -Os pés ou braços tremem.	27
Figura 12 - Dificuldade em abotoar botões.....	27
Figura 13 - Arrasta os pés ou movimenta em passos curtos.	28
Figura 14 – Apresenta movimentos mais lento do que pessoas da mesma idade.	28
Figura 15 – Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 1 por Classe.	29
Figura 16 - Alterações da fala.....	29
Figura 17 – Apresenta excesso de saliva dormindo ou ao acordar.	30
Figura 18 - Dificuldades de deglutir.....	30
Figura 19 – Apresenta dificuldades ao comer.	31
Figura 20 – Apresenta dificuldades ao vestir-se.	31
Figura 21 – Apresenta dificuldades na higiene pessoal.	31
Figura 22 – Apresenta dificuldades na escrita ou letra diminuída.	32
Figura 23 – Apresenta dificuldades ao efetuar hobbies.....	32
Figura 24 – Apresenta dificuldades ao se virar na cama.	32
Figura 25 – Apresenta tremores recorrentes nas mãos ou nas pernas.	33
Figura 26 – Apresenta dificuldades para se levantar de uma cadeira.	33
Figura 27 – Apresenta dificuldades no equilíbrio ou marcha.	33
Figura 28 – Apresenta congelamento ao caminhar.	34
Figura 29 - Alterações de Marcha e Equilíbrio.....	35
Figura 30 – Dificuldades no autocuidado.....	35
Figura 31 – Possui dores ou mal-estar.	36
Figura 32 – Possui dificuldade em se deslocar.....	36
Figura 33 – Possui ansiedade ou depressão.	36
Figura 34 – Análise da Classe dos sintomas.....	38
Figura 35 – Identificação do neurónio por Classe.....	39

Figura 36 – Paciente 1.	40
Figura 37 – Paciente 2.	40
Figura 38 – Paciente 3.	41
Figura 39 – Paciente 4.	41
Figura 40 – Paciente 5.	42

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Descrição das perguntas selecionadas a partir da base de dados FOXInsight	18
Tabela 2 - Codificação das perguntas.....	19

Nomenclatura

CONT	Catecol – O - Metiltransferase
DA	Doença de Alzheimer;
DP	Doença de Parkinson;
IA	Inteligência Artificial;
Lbs	Corpos de Lewy
LRRK2	Leucine-Rich-Repeat Kinase 2
MAO-B	Monoamina Oxidase B
MatLab	Matrix Laboratory
OMS	Organização Mundial da Saúde
PARK1/4	Parkinson Disease 1/4
PRKN	Parkin RBR E3 Ubiquitina Protein Ligase
PRKN/PARK2	Parkin RBR E3 Ubiquitina Protein Ligase
PTEN quinase 1	Número de Prandtl;
REMS	Movimento Rápido dos Olhos
SNCA	Sinucleína Alfa
SNCA	Sinucleína Alfa.
SNpc	Substância negra pars compacta
SOM	Self-Organizing Maps;

1 Introdução

Neste capítulo, é apresentado um breve enquadramento sobre a Doença de Parkinson (DP), no contexto da dificuldade do seu diagnóstico precoce e tratamento dos pacientes. Será também apresentado a motivação que levou a proposta de desenvolvimento deste trabalho, bem como suas principais contribuições.

1.1 Enquadramento

Afetando mais de 8.5 milhões de pessoas em todo o mundo, a DP é a patologia que mais avança entre as doenças neurológicas nesta atualidade, representando um aumento de 81% dos indivíduos diagnosticados desde 2000, como relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022).

Atrás apenas da Doença de Alzheimer e caracterizada como uma doença crónica (Alzubaidi *et al.*, 2021), a DP é marcada como um distúrbio do movimento e definida por ser uma perturbação neurológica, onde ocorre a carência de neurónios no cérebro médio. A DP pode ocasionar a diminuição da marcha, alterações nas funções cognitivas, movimentos involuntários (acinesia), movimentos lentos e diminuídos (bradicinesia), perda das expressões faciais, rigidez muscular e tremores de repouso (tremor de Parkinson). Além disso, algumas pessoas com DP podem apresentar distúrbios do sono com movimento rápido dos olhos (REMs) e perda do olfato (anosmia) (Berus *et al.*, 2019a).

Face a toda evolução que a DP tem na atualidade, a Inteligência Artificial tem-se destacado como um artifício importante para auxiliar na busca de um diagnóstico mais preciso, rápido e credível (Alzubaidi *et al.*, 2021b)

Oung *et al.* (2018) classificam a DP através de sistemas de diagnósticos assistidos por computadores (CAD), como métodos, foram utilizados um conjunto de dados de voz e sinais biomédicos nos mostrando que as Redes Neurais Artificiais (RNA) são capazes de desempenhar um papel muito relevante na luta contra a DP.

Neste mesmo contexto, este trabalho foi inspirado em um estudo voltado para a doença de PAF (Polineuropatia Amiloide Familiar) que utilizou uma RNA para desenvolver uma escala de gravidade para a doença (Novis *et al.*, 2017). Este trabalho utiliza-se da mesma metodologia para desenvolver um índice de severidade para a DP. A base de dados da Fox Insight foi utilizada e está disponível *online* (Bock *et al.*, 2022). Estes dados são respostas de questionários disponibilizados aos pacientes, bem como um estudo longitudinal que os acompanha ao longo dos anos.

A base de dados utilizada neste estudo é composta de uma seleção de perguntas da FOX Insight relacionadas, principalmente, com sintomas motores.

O *software* utilizado para o desenvolvimento da metodologia deste trabalho foi o Matlab (Matrix Laboratory/software de computação numérica) versão R2022b.

1.2 O problema de estudo e sua relevância.

Atualmente a maior dificuldade está no diagnóstico precoce da DP, bem como o acompanhamento e a definição de uma terapêutica eficaz aos pacientes. Muitos pacientes são diagnosticados tardiamente, o que ocasiona um atraso nos tratamentos e na qualidade de vida deles. Quando este diagnóstico acontece, este não ocorre de maneira simplificada e decisiva, requer sempre a decisão de um especialista experiente, pois é uma tarefa bastante complexa. (Alzubaidi *et al.*, 2021b)

Como relevância deste trabalho, esperamos alcançar um método promissor para o auxílio na identificação precoce da DP e seu índice de severidade, no qual a Inteligência Artificial será utilizada como motor das análises a serem efetuadas e deste modo conseguir propor melhorias a qualidade de vida da população afetada.

1.3 Objetivos e contribuição da dissertação

As principais contribuições e objetivos deste trabalho podem ser resumidas a seguir:

- i) Desenvolvimento de um índice de severidade: O trabalho propõe a criação de um índice que permite classificar a severidade da Doença de Parkinson com base nos sintomas, especialmente os motores. Isso é importante para monitorizar a progressão da doença e fornecer informações relevantes aos médicos no acompanhamento dos pacientes;
- ii) Utilização de uma Rede Neuronal Artificial (RNA): O trabalho utiliza uma RNA treinada pelo algoritmo *Self-Organizing Maps* (SOM) para analisar e agrupar os dados dos pacientes. Isso permite uma análise mais precisa e uma representação visual dos padrões e similaridades entre os sintomas;
- iii) Utilização do banco de dados FOX Insight: O estudo utiliza o banco de dados FOX Insight, que é uma fonte relevante de informações sobre a DP. Os questionários respondidos pelos pacientes e cuidadores fornecem uma variedade de dados relevantes para o estudo da doença e para o desenvolvimento do índice de severidade;
- iv) Classificação em quatro classes de severidade: O trabalho propõe a divisão dos pacientes em quatro classes de acordo com a severidade da doença. Estas classes representam diferentes estágios da doença, desde assintomáticos ou fase leve até uma fase grave da doença. Esta classificação ajuda a identificar e acompanhar o estágio atual da doença em cada paciente;
- v) Suporte à decisão clínica: O objetivo final do trabalho reside em fornecer uma ferramenta útil de suporte à decisão clínica para médicos que lidam com a DP. O

índice de severidade desenvolvido pode auxiliar na tomada de decisões sobre tratamentos, intervenções e monitorização de pacientes.

1.4 Visão geral e organização da dissertação

Esta dissertação está descrita em capítulos. No Capítulo 2 é apresentado o estado da arte, através de um estudo bibliográfico, que retrata a DP, bem como suas terapêuticas e classificação da severidade da DP existentes na literatura. O Capítulo 3 descreve o funcionamento das redes neuronais, exemplos da sua utilização na medicina atual. Assim como a aplicação desta como metodologia neste trabalho. No Capítulo 4 está descrito os materiais e métodos, em particular, o pré-processamento e codificação dos dados. O Capítulo 5 apresenta a análise individual dos sintomas e seus resultados. No Capítulo 6 é realizada a validação dos resultados. Finalmente, o Capítulo 7 destaca as conclusões desta dissertação e suas limitações de estudo.

2 Estado da Arte

Este capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Parkinson (DP), bem como fatores que determinam o seu diagnóstico e suas terapêuticas.

2.1 A Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta o sistema motor. Com o avançar da idade a prevalência da DP tem aumentado significativamente afetando 1% da população acima de 60 anos e até 4% da população acima de 80 anos. Isso significa que mais de 8.5 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pela doença, e este número provavelmente continuará a aumentar devido ao envelhecimento da população (OMS, 2022).

A DP pode causar uma série de sintomas incapacitantes, incluindo rigidez muscular, tremor, lentidão dos movimentos e dificuldade de equilíbrio, o que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. É importante relatar que a DP é uma condição crônica e sua degeneração é progressiva, sendo necessário o acompanhamento contínuo durante o tratamento e sua evolução. No início da doença, o paciente consegue manter sua vida normal, com sua individualidade e seus cuidados diários sem necessidade de supervisão ou auxílio de outra pessoa. Contudo, com o passar dos anos e a progressão da doença acaba por se tornar inviável que o faça sozinho (Sivanandy *et al.*, 2022; Rodriguez-Sanchez *et al.*, 2021).

Os sintomas da DP podem ser definidos como motores e não motores. Uma vez identificados como sintomas motores possuem uma natureza marcante que limita o dia-a-dia do portador da doença, como: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e reflexos posturais deficientes. Já os sintomas não motores ganham a cada dia mais peso e importância no diagnóstico da doença. Os sintomas definidos como sintomas não motores possuem a capacidade de afetar o comprometimento cognitivo, distúrbios do humor, distúrbios do sono, alucinações, sintomas autonômicos como constipação, hipotensão ortostática e distúrbios sensoriais, incluindo também problemas visuais e dor, vindo a causar a incapacidade significativa à medida que a doença progride (Seppi *et al.*, 2019).

A manifestação da DP pode ser apresentada de duas formas. Quando definida como monogénica, é correspondida pela mutação de um único gene e representa cerca de 3% a 5% dos casos diagnosticados nos dias de hoje. A sua segunda expressão que é identificada como não monogénica, é também conhecida como idiopática. A DP idiopática é descrita quando as causas da doença não podem ser definidas a uma única mutação genética específica, o que vem a corresponder de 16% a 36% dos casos diagnosticados (Bloem *et al.*, 2021).

Seppi *et al.* (2019) expõem que o diagnóstico da DP é difícil e infelizmente, em muitos casos tardio, o que faz com que a análise comportamental e descrição dos sintomas dos pacientes seja

de suma importância para a verificação e análise junto a equipa multidisciplinar especializada, para que assim, seja capaz de se definir o diagnóstico.

Rodriguez-Sanchez *et al.* (2021) descrevem uma grande variedade de subtipos da doença, demonstrando o que torna o seu diagnóstico tão complexo e individualizado. Embora existam exames clínicos que possam ser capazes de auxiliar na classificação da doença, estes não oferecem um diagnóstico preciso, o que dificulta o enquadramento clínico e a terapêutica adequada. Isto afeta, negativamente, a definição de um tratamento específico inicial e individualizado, tão necessário para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Dados quantitativos existentes de pacientes doentes, e suas comparações relativamente às perspetivas futuras, revela a DP com a capacidade de ocasionar uma pandemia nos anos futuros. Devido à apresentação da particularidade e individualidade dos sintomas existentes, estima-se hoje uma variação dentre os 6 milhões de subtipos da DP, o que a torna cada vez mais única em cada paciente. Essa comparação retrata os números crescentes da doença em todo o mundo e o impacto financeiro e social causado por esta doença às famílias dos doentes afetados, e ao investimento financeiro necessário dos órgãos governamentais para a manutenção e tratamento desta doença (Bloem *et al.*, 2021).

2.2 Descrições de sinais clínicos da Doença de Parkinson

A identificação clínica da DP apresenta-se com sintomas diferentes de paciente para paciente, sendo necessário a presença de uma equipa profissional muito experiente. São efetuados exames clínicos e acompanhamento laboratorial por um grande espaço de tempo até definição completa de diagnóstico, este período é conhecido como período pré-clínico seguido de período prodrómico. Dentre as manifestações de sintomas que são encontrados, temos: a presença da Bradicinesia, que é retratada como a lentidão dos movimentos; a rigidez muscular; o desequilíbrio postural e o tremor de repouso, dentre outros sintomas não motores que envolvem a doença (Bloem *et al.*, 2021; Rodriguez-Sanchez *et al.*, 2021).

Seppi *et al.* (2019) também mencionam a apresentação da DP em duas classificações principais (monogénica e idiopática). A presença de genes envolvidos nos sinais clínicos da doença caracterizam-na como doença monogénica (genes familiares). Dentre esses genes estão o 13 loci e mais outros 9 genes envolvidos, como o da Alfa-Sinucleína (SNCA)/Parkinson Disease 1/4 (PARK1/4) que se demonstra associado à DP esporádica e em casos de início precoce. A apresentação da Leucine-Rich-Repeat Kinase 2 (LRRK2)/PARK8 que foi identificada em casos de DP autossómica dominante que se apresenta normalmente em casos esporádicos da doença. Já o gene Parkin RBR E3 Ubiquitina Protein Ligase (PRKN)/PARK2 é característico de início precoce da doença e com lenta progressão, sendo induzido por PTEN quinase 1 (PINK1) /PARK6 estando ligada à forma autossómica recessiva da DP.

Diferentes mutações no gene SNCA demonstram uma característica da apresentação da DP. Nestas principais mutações estão incluídos os genes A53T, A30P e E46K que mostram a principal razão por trás da agregação de corpos de Lewy (LBs), responsáveis por causar a morte neuronal na substância negra pars compacta (SNpc) (Gouda *et al.*, 2022).

Os sintomas não motores são circunstâncias derivadas do surgimento da DP. Entre os diversos sintomas que podemos avaliar como não motores, a saúde mental dos pacientes segue como um sintoma muito preocupante (Weintraub *et al.*, 2022).

Sintomas não motores da DP geram impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes. Muitas vezes estes sintomas estão associados a limitações mais agressivas que alguns sintomas motores (Weintraub *et al.*, 2022; Wolff *et al.*, 2023).

Sintomas não motores comprometem muitas vezes a capacidade de raciocínio lógico, memória e pensamento, afetando a capacidade cognitiva do paciente que possui a DP. São sintomas que dificultam a articulação dos pensamentos e sentimentos, tornando difícil a definição de um sintoma motor de um sintoma não motor. A depressão é um sintoma não motor que é capaz de afetar o declínio cognitivo por ocasionar a diminuição nas habilidades de pensamento, incluindo atenção, habilidades viso espaciais, memória, planejamento, julgamento e linguagem. A depressão pode se sobrepor à demência que é um declínio cognitivo que afeta a capacidade de uma pessoa realizar suas atividades diárias, porém são características determinantes, e proeminentes da DP avançada sem depressão (Gilbert & Khemani, 2022).

2.3 Fatores Determinantes de Diagnóstico

Diagnosticar a DP não é uma tarefa fácil, visto ser uma doença caracterizada por sinais e sintomas muito marcantes e diversos. Devido à variedade dos sintomas existentes, o seu diagnóstico pode ser confundido com outras patologias ou mesmo com as diversidades de parkinsonismos existentes, derivados de intoxicações agrotóxicas e utilização de medicamentos (Sivanandy *et al.*, 2022).

2.3.1 Fatores Genéticos e Fatores Não Genéticos

Gouda *et al.* (2022) indica que foram catalogados mais de 20 genes e 90 variações separadas que foram associados à DP, sendo apresentada uma percentagem de 5% a 10% dos pacientes que apresentam formas da doença causadas por mutações nesses genes. Destes genes apresentados 11 destes são dominantes, incluindo SNCA, PARK3, UCHL1, LRRK2 e VPS35, e 9 genes são recessivos, incluindo PRKN, PINK1, PARK7 e DJ-1, sendo estes já conhecidos por estarem associados à patologia da DP. Relata ainda como causa mais comumente da DP familiar, as mutações PRKN associadas com LRRK2, um gene que codifica a quinase de repetição rica em leucina 2. Estas mutações de genes, incluindo SNCA e LRRK2, formam os fatores de risco para

DP esporádica. A patologia α -Syn LB, uma característica típica da DP esporádica, é observada predominantemente em portadores de SNCA e LRRK2.

Na apresentação da DP classificada como idiopática encontra-se uma série de combinações e de fatores ambientais e de elementos genéticos que simbolizam diversas variantes comuns que apresentam efeitos em todo o genoma. Como particularidade da DP idiopática incluem-se a morte de neurónios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo, o que favorece para a perda e défice motor, ocasionando a acumulação de α -sinucleína nos corpos de Lewy (Seppi *et al.*, 2019). Os critérios diagnósticos para a DP atualmente baseiam-se na presença de determinados sinais e sintomas, bem como na exclusão de outras possíveis causas. Os sintomas motores muitas vezes são marcantes para o diagnóstico da doença, mas os sinais e sintomas neuropsiquiátricos (não motores) estão a ganhar relevância. Entre os vários sintomas caracterizados, a depressão e a ansiedade destacam-se, subdivididas em categorias de afeto, percepção e pensamento (isto é; psicose) e motivação (distúrbios do controlo dos impulsos e apatia), já que a DP pode ser conceituada como um distúrbio neuropsiquiátrico de bastante complexidade, visto o aumento destes sinais e sintomas (Rossi *et al.*, 2018; Weintraub *et al.*, 2022).

Os sintomas de depressão são descritos como hiposmia, comprometimento cognitivo, distúrbios do sono e constipação como sintomas não motores da DP. Neste contexto 60% das pessoas que apresentam a DP já avançada, apresentam sintomas depressivos. Já a ansiedade carrega consigo uma apresentação mais definida, bem característica dos sintomas de transtorno de ansiedade generalizada, muitas vezes sua apresentação se desencadeia em episódios de ataques de pânico, fobia social, o que é frequentemente ligado a aspetos de comorbidade com a depressão (Zhu *et al.*, 2022).

2.3.2 Fatores que podem complicar o diagnóstico

Fatores que tornam o diagnóstico da DP cada vez mais complexo e determinante são as particularidades que cada paciente pode apresentar como sintoma clínico, sendo necessário que o profissional de saúde habilitado esteja atendo as particularidades de cada paciente, para que este seja capaz de excluir outras possíveis causas destes sinais e sintomas tão específicos. O tremor essencial, o parkinsonismo medicamentoso ou outras condições clínicas desenvolvidas por outros fatores que possam ser ambientais ou mesmo químicos necessitam ser analisados com cautela, devido a probabilidade de erro de diagnóstico (Rossi *et al.*, 2018).

2.4 Fisiopatologia

A DP é caracterizada pela perda progressiva dos neurónios dopaminérgicos na substância negra compactada, causada pela redução de dopamina no corpo estriado e pelas integrações proteicas denominadas corpos de Lewy e neurites de Lewy. Quando o nível de dopamina cai, inicia-se um

processo de mudanças na densidade e sensibilidade dos seus recetores devido ao mecanismo compensatório, podendo ocasionar uma hiperatividade relativa na via indireta devido à desinibição da substância negra. (Sivanandy *et al.*, 2022)

A disfunção mitocondrial e a agregação de proteínas possuem um papel vital no desenvolvimento da DP. Quando as protofibrilas são translocadas para as membranas, o peptídeo Abeta e a alfa-sinucleína podem interagir para causar danos mitocondriais na membrana plasmática. A acumulação de oligómeros Abeta e alfa-sinucleína na membrana mitocondrial pode resultar na liberação de citocromo C, desencadeando a cascata de apoptose. Por outro lado, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial associados à DP podem aumentar a permeabilidade da membrana e a liberação do citocromo C, promovendo a oligomerização e a neuro-degeneração de Abeta e alfa-sinucleína que também ocorrem na Doença de Alzheimer (Sivanandy *et al.*, 2022).

A neuro-inflamação crônica é mais um dos fatores de aumento dos níveis pró-inflamatório apresentado a DP. A Ativação da microglia e infiltração de células T são geralmente observados em seções cerebrais encontradas na realização de autópsia de DP (Zhu *et al.*, 2022)

Outro ponto relacionado a esta patologia é referente à evolução que ocorre de forma contínua, iniciando com alterações no olfato até à perda deste sentido, ocasionando posteriormente modificações no SNpc e em outras zonas cerebrais, causando sintomas psicóticos e défices neurológicos. Este é um processo que inicia com a afeção do córtex pré-frontal, onde se verifica degeneração colinérgica neuronal que causa a demência (Cheong *et al.*, 2019).

O motivo pela qual ocorre essa degeneração não está completamente esclarecido. Muitos estudos mostram que a causa da morte neuronal é devido a fatores, que envolvem tanto as vias dopaminérgicas, quanto as não dopaminérgicas, assim como envolvimento de células não neuronais (astrócitos e microglia) (Braak, 2017).

2.5 Terapêuticas para DP

O tratamento da DP não detém de uma variedade satisfatória de moléculas medicamentosas capazes de alcançar os objetivos desejados e necessários para que a doença deixe de progredir. A medicina, apesar de avançada, ainda se encontra em estudo pelo medicamento ideal para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DP (Sivanandy *et al.*, 2022).

Em relação as terapias para a DP, cada paciente tem uma experiência com os medicamentos e tratamento, uma vez que é preciso levar em consideração características pessoais, genéticas e socioeconómicas de cada um. Existem várias drogas convencionais utilizadas no tratamento da DP, como Levodopa, agonistas da dopamina, anticolinérgicos, inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B) e amantadina, assim como outros medicamentos utilizados no tratamento da psicose relacionada à DP, incluindo muitas vezes antipsicóticos (Sivanandy *et al.*, 2022).

Entre as principais medicações, encontra-se a Levodopa que normalmente é utilizada no início do tratamento da DP. Trata-se de um precursor metabólico da dopamina, ou seja, é convertido em dopamina no cérebro quando administrada com um inibidor periférico de descarboxilase

carbidopa, reduzindo as doses necessárias e diminuindo os efeitos colaterais decorrentes da dopamina na circulação periférica. A Levodopa demonstra-se eficiente no alívio de sintomas como bradicinesia e rigidez muscular e geralmente reduz significativamente o tremor em pacientes com DP (Di Luca *et al.*, 2022).

Infelizmente, a Levodopa apresenta uma meia-vida medicamentosa muito curta, devido ao período de absorção no organismo ter cerca de 36 a 96 minutos, tendo que ser administrado várias vezes ao dia, ocasionando oscilações nos níveis plasmáticos. A administração da Levodopa por um período prolongado está associada a complicações motoras e discinesia, prejudicando assim a qualidade de vida do paciente (Sivanandy *et al.*, 2022).

Vários são os medicamentos que podemos utilizar na gestão das complicações motoras. Ajustar os horários e/ou fracionar a dose da Levodopa pode ser uma boa opção para melhorar possíveis efeitos adversos indesejáveis do tratamento. Uma nova apresentação da molécula deste medicamento chegou à disposição de novas terapêuticas para os pacientes, denominada de libertação combinada (combinação de Levodopa de libertação imediata com a Levodopa de libertação controlada), que permite uma libertação medicamentosa diferenciada ao organismo do paciente e um maior controlo dos sintomas de flutuação motora (Garbin *et al.*, 2022).

Os agonistas da dopamina combinados com Levodopa podem ser recomendados como tratamento inicial para a DP, associados como complemento à Levodopa em pacientes com DP, para pacientes que apresentem ou não flutuações motoras como também é demonstrado Oertel & Schulz (2016).

A combinação relatada de Levodopa e carbidopa é considerada o tratamento muito eficaz para a DP. A Levodopa é um precursor da dopamina, um neurotransmissor que é deficiente em indivíduos com DP. A carbidopa é um inibidor da descarboxilase, uma enzima que degrada a Levodopa antes que ela possa atingir o cérebro, determinando a necessidade de ambas para o tratamento. Além do tratamento da DP, a combinação de Levodopa e carbidopa também pode ser utilizada para tratar sintomas semelhantes a Parkinson que podem se desenvolver após encefalite (inchaço do cérebro) ou lesão do sistema nervoso causada por monóxido de carbono ou envenenamento por manganês (Sivanandy *et al.*, 2022).

Como outra opção para tratamento, tem sido utilizada a medicação dopaminérgica Rotigotina de ação prolongada, sob forma de um penso adesivo diário. Uma nova apresentação tem sido utilizada como um novo método de administração, chamado LY03003, sendo composto por microesferas de Rotigotina ER combinadas com poli-oxazolininas, um polímero biodegradável estável. Este método permite que a sua administração seja feita por meio de uma injeção semanal (di Luca *et al.*, 2022).

Uma necessidade terapêutica que ainda não foi totalmente atendida levou à exploração de outras vias não dopaminérgicas e substratos neuronais como alvos potenciais para o desenvolvimento de novas drogas, incluindo o antagonista A2AR istradefilina, os agentes da via colinérgica vareniclina, TAK-071 e rivastigmina, inibidores da captação de noradrenalina atomoxetina e

metilfenidato, além de suplementação de vitamina D em altas doses como demonstra o estudo de (di Luca *et al.*, 2022).

Entre outras possibilidades de tratamento encontramos a istradefilina, que se trata de um derivado da cafeína e também é conhecida como o antagonista seletivo do recetor de adenosina A_{2A}. Em 2016, a pimavanserina tornou-se o primeiro medicamento licenciado nos Estados Unidos para o tratamento da DP. Trata-se de um antipsicótico atípico, um fármaco eletivo para o tratamento de sinais e sintomas de psicose como alucinações e delírios nos pacientes com a DP (Sivanandy *et al.*, 2022; Jenner *et al.*, 2021).

Outra opção para pacientes com efeitos adversos à utilização da Levodopa, pode ser encontrado no encaminhamento deste paciente para a cirurgia. A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é um método cirúrgico que ocorre através da implementação de elétrodos em regiões específicas do cérebro. Um método utilizado e com respostas positivas nos pacientes, num espaço médio de 10 anos. Infelizmente é um tratamento muito específico e que não condiz com o quadro clínico de todos os pacientes (Gouda *et al.*, 2022).

2.6 Severidade da Doença de Parkinson

A severidade da DP deve ser analisada para que o tratamento siga conforme a necessidade do paciente e na busca da sua autonomia, melhorando a sua qualidade de vida e independência. As escalas de classificação da DP são um meio de avaliar os sintomas da doença e seu percurso de progressão. A escala de Hoehn e Yahr, introduzida na década de 60, apresenta cinco estágios para subdividir a progressão da DP (Galeoto *et al.*, 2022; Templeton *et al.*, 2022). O primeiro estágio relata a limitação parcial de um dos lados do corpo, sendo a pessoa capaz de exercer suas atividades da vida diária (AVD) sem dificuldade aparente. O seu segundo estágio é marcado pela presença da limitação em ambos os lados do corpo, mas a pessoa ainda consegue manter suas AVD com independência, mas com certa dificuldade. No terceiro estágio apresenta-se de maneira mais grave, fazendo com que a pessoa exerça as suas atividades, mas necessite da presença de uma segunda pessoa para a acompanhar nos seus afazeres. Já o quarto e o quinto estágio apresentam-se com uma gravidade maior da DP e as AVD são impossibilitadas de serem efetuadas pela pessoa sem a presença de um ajudante, pois apresentam dificuldade de locomoção e necessidades básicas que já não são capazes de efetuar de maneira independente (como comer, vestir, entre outras tarefas básicas de higiene).

Um novo critério de diagnósticos da DP tem sido apresentado nos últimos cinco anos com o intuito de antecipar o diagnóstico da doença. Exames clínicos laboratoriais, descobertas de variantes e subtipos genéticos tornam crescente a associação do risco da DP e monitorização do seu desenvolvimento (Tolosa *et al.*, 2021).

Mesmo com todo o avanço, o diagnóstico da DP é um desafio, uma vez que outras condições neurodegenerativas restringem a sua definição. A existência dos testes clínicos ou biomarcadores não se demonstra suficiente para definir o diagnóstico nos estágios iniciais da doença. Mesmo

quando a doença é clinicamente identificada, o seu diagnóstico definido mantém-se abaixo do mínimo pretendido.

3 Redes Neurais Artificiais

Em 1943, houve as primeiras informações sobre neurocomputação, quando o matemático Walter Pitts, juntamente com a psiquiatra Warren McCullon publicaram um artigo relacionando cálculo lógico e ideias inerentes a Atividade Nervosa, onde descreveram um modelo abstrato do funcionamento cerebral, o que foi utilizado posteriormente como base para o desenvolvimento das redes neuronais (Barreto, 2002).

No ano de 1949, Hebb, escreveu o livro “The Organization of Behavior”, onde propôs a teoria do aprendizado Hebbiana, que consiste num neurônio A estimulado por um neurônio B, fazendo com que a conexão sináptica entre estes dois neurônios seja fortalecida, ocasionando um aumento da força da sinapse entre eles (Wasserman, 1989a, 1989b, 1989c).

Em 1951, surgiu o primeiro neurocomputador chamado Snark, por Marvin Minsky, que era capaz de executar tarefas simples. Mas o pioneiro no desenvolvimento do funcionamento das redes neuronais, em 1952, o livro publicado de Ashby (*Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behavior*), demonstra a capacidade de aprendizagem máquina, imitando o funcionamento do cérebro humano com a capacidade de aprender com seus erros. Em 1956, no encontro de Dartmouth College, originaram-se dois paradigmas da Inteligência Artificial, a Simbólica e a Conexionista. A Simbólica busca imitar o comportamento do cérebro humano. Já a Conexionista consiste na capacidade de aprendizagem do cérebro de aprender com seus erros (Barreto, 2002). No ano de 1958, Rosenblatt cria o Perceptrão, desenvolvido com unidades sensoriais conectadas a uma única camada de neurônios artificiais com o objetivo de desempenhar tarefas elaboradas, mas não cumpriu o objetivo esperado (Wasserman, 1989a, 1989b, 1989c).

Marvin Minsky e Seymour Papert, em 1969, expõem as limitações do modelo de Perceptrão de Rosenblatt, sendo o mesmo incapaz de efetuar tarefas básicas do desenvolvimento pretendido no modelo de aprendizagem, o que desmotivou a investigação por várias décadas. Teuvo Kohonen, Stephen Grossberg e James Andersons foram um dos poucos investigadores da época a manter a pesquisa (Wasserman, 1989a, 1989b, 1989c; Barreto, 2002).

Minsky, nos anos 70 e 80, efetuou diversas críticas no seu livro, que foram vencidas com o desenvolvimento das redes com multicamadas e retomando as pesquisas da área de desenvolvimento (Wasserman, 1989a, 1989b, 1989c).

Em 1986 surgiu a descrição do algoritmo de treino de retropropagação (*backpropagation*) (Rumelhart, Hinton & Williams). O desenvolvimento deste algoritmo foi um sucesso e desencadeou diversas pesquisas em redes neuronais e novos diversos novos modelos cognitivos (Barreto, 2002).

A partir 1987, em São Francisco, ocorreu a primeira conferência de redes neuronais, a *International Conference on Neural Networks* (IEEE) e formou-se também a *International Neural Networks Society* (INNS). Após estes acontecimentos, surgiram diversas fundações como

o INNS Journal em 1989, seguido do *Neural Computation* e do *IEEE Transactions on Neural Networks* em 1990.

3.1 Self-Organizing Maps

As Redes Neurais Artificiais (RNAs) são redes computacionais que foram desenvolvidas com a intenção de copiar o funcionamento neuronal da biologia humana, sendo análogas ao cérebro e com seu funcionamento semelhante (Haykin, 2001).

Os Mapas auto-organizáveis, do inglês *Self-Organizing maps* (SOM), são constituídos por uma RNA não supervisionada, formada por neurónios uni ou bidimensionais, capazes de modificar os seus pesos sinápticos num processo de aprendizagem competitiva, representando um protótipo ou um cluster com dados semelhantes (Novis *et al.*, 2017).

Na aprendizagem da RNA ocorre a divisão dos vários dados em grupos. O neurónio vencedor é definido através dos valores das entradas atribuídas, que são calculados com base na distância euclidiana, ou seja, corresponde ao cálculo da distância entre dois pontos, calculado em linha reta o caminho mais curto entre estes. Quando definido o neurónio vencedor, é determinada uma vizinhança para ele, para que assim o neurónio vencedor possa ter uma vizinhança de neurónios reforçando as ligações sinápticas, gerando uma base de cooperação. Após definido o neurónio vencedor e sua vizinhança, forma-se uma rede de cooperação reforçando as cooperações sinápticas entre eles, fazendo com que a resposta do neurónio vencedor seja melhorada cada vez que a rede receber um padrão similar ao treino recebido anteriormente (Łuczak, 2016).

O algoritmo de aprendizagem é um conjunto de regras bem definidas para a solução de um problema. Existem tipos de algoritmos específicos para cada modelo de RNA, que diferem entre si, principalmente, pelo modo no qual os pesos são modificados. Na grande maioria dos casos, esta similaridade pode ser medida a partir da distância geométrica que são representadas por vetores de características. Assim, quanto mais semelhantes, mais próximos seriam os vetores (Novis *et al.*, 2017).

O SOM agrupa eventos similares. Neste estudo, os elementos são questões relacionadas a DP, direcionadas a pacientes portadores da doença ou com suspeita. O SOM trabalha transformando uma informação com grande dimensão em uma informação bidimensional. Gerando um mapeamento do $R^n \rightarrow R^2$. Inicialmente foi desenvolvido uma malha bidimensional de neurónios ($m \times n$). Os neurónios são ativados pelas entradas da rede neuronal e podem sofrer movimentação dentro desta, ocasionando proximidades entre eles no decorrer do treino. Cada neurónio detém uma coordenada no espaço fornecido pelo vetor peso (W). Para cada neurónio, inicializamos os pesos de mesma dimensão dos eventos, conforme os níveis de severidade gerado por cada pergunta dentro da base de dados. Após a criação e a inicialização, aplicamos, em todos os neurónios, um evento do banco. Em seguida calculou-se a distância euclidiana entre o evento e cada peso (neurónio) da malha (Haykin, 2001). A Figura 1 exemplifica um mapa bidimensional de neurónios.

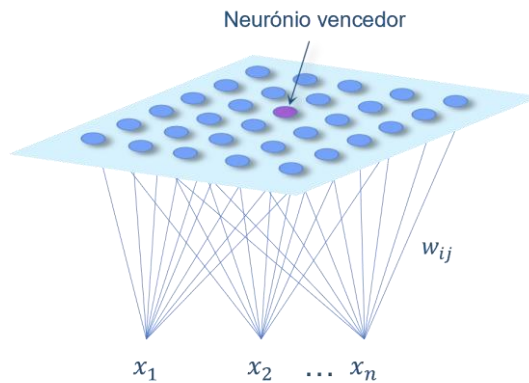


Figura 1 – Mapa bidimensional.

O neurónio vencedor será o centro do raio da função de vizinhança que será aplicada para atualizar os vetores (W) ao longo do treino da rede neuronal. O SOM faz com que áreas diferentes do mapa sejam ativadas por serem semelhantes a certos padrões de entrada, produzindo um mapa não linear com as informações de entradas oferecidas, gerando uma representação bidimensional da vizinhança alcançada (Cascão, 2011).

As redes neuronais não supervisionadas não possuem conhecimento prévio da distribuição dos dados apresentados a ela, o que evita a presença de rótulos pré-determinados, ocasionando o agrupamento dos dados sem interferência externa, esse tipo de aprendizagem ocorre pela seleção natural dos neurónios (Novis *et al.*, 2017).

3.2 Aplicação das Redes Neurais Artificiais na Medicina

As Redes Neurais Artificiais, têm sido amplamente utilizadas na área médica e têm mostrado resultados promissores no diagnóstico e classificação de diversas doenças como Alzheimer (Qasim Abbas *et al.*, 2023), Cancro (Alenezi *et al.*, 2023), Doença Renal Crónica (Singh *et al.*, 2022), Tuberculose (Luo *et al.*, 2021), entre inúmeras outras doenças.

Os tipos de Redes Neurais são amplos e bastante explorados na literatura, principalmente em problemas complexos e com grande número de variáveis. Ultimamente têm-se observado diversos estudos na detecção e classificação de doenças que utilizam técnicas como Redes Neurais Convolucionais (Mian, 2022), Redes Neurais Recorrentes e Memória de Curto-Prazo Longa (Bhavekar & Goswami, 2022), que usam dados relacionados às características dos pacientes.

As Redes Neurais permitem processar grandes quantidades de dados rapidamente, e ajudam os profissionais de saúde a identificar padrões e relações entre variáveis, tornando o diagnóstico e as decisões de tratamento mais eficaz. Geralmente, modelos baseados em Redes Neurais são de baixo custo e práticos, o que os torna uma escolha atrativa para a implementação de sistemas de apoio à decisão.

De acordo com Mian (2022), o modelo de Redes Neurais utilizado para diagnosticar a DP, apresentou o melhor resultado quando comparado com outras técnicas, como Máquina de Vetores de Suporte, Regressão Logística, Floresta Aleatória e Naïve Bayes (Haykin, 2001), comprovando a eficiência do modelo. Isto justifica a escolha do modelo de Redes Neurais Artificiais para este estudo.

4 Materiais e Métodos

4.1 Desenho do Estudo

Segundo Wang & Cheng (2020) este estudo é observacional predominantemente descritivo transversal. Este projeto de estudos envolve a observação de dados de uma população com características da DP, com o objetivo de desenvolver um índice de severidade da DP. Este índice é constituído através da análise individualizada dos sintomas demarcados por pacientes que ainda não possuem diagnóstico definido por um profissional habilitado no momento da coleta dos dados.

Os dados foram selecionados a partir da base de dados longitudinal FOX Insight, que tem como objetivo a pesquisa sobre a rotina de saúde e estilo de vida relacionado à DP (Bock *et al.*, 2022). A FOX Insight oferece mais de 53 mil dados em forma de questionários respondidos por pacientes ou cuidadores de todo o mundo, com uma vasta amplitude de informações disponíveis em relação a DP, entre elas sintomas motores e não motores.

Após o pré-processamento dos dados aplicou-se a metodologia com a finalidade subdividir os dados (pacientes) em Classes. Na classificação dos pacientes deste estudo se manteve a escala Hoehn e Yahr (Galeoto *et al.*, 2022), como orientação e propósito de manter a heterogeneidade e eficácia deste trabalho.

4.2 Base de Dados

A base de dados da FOX Insight (Bock *et al.*, 2022) é especializada em armazenar informações de pacientes suspeitos ou portadores da DP. A base de dados disponibiliza questões relacionadas a DP, onde os pacientes podem responder se possuem ou não determinado sintoma, bem como a intensidade em que o possuem.

Foram selecionados 3 grupos de perguntas, relacionados aos sintomas motores e não motores, cada qual com sua especificação e relevância. O Grupo 1 refere-se a perguntas relacionadas a vida diária dos pacientes, bem-estar e autocuidado. O Grupo 2 refere-se a perguntas relacionadas a locomoção dos pacientes, e suas atividades habituais na última semana. O Grupo 3 refere-se a perguntas relacionadas a capacidade motora e autocuidado.

A Tabela 1 apresenta a descrição das perguntas selecionadas para compor os dados de entrada da RNA, bem como o grupo a que corresponde.

Tabela 1 - Descrição das perguntas selecionadas para compor os dados de entrada da RNA.

Grupos	Designação	Descrição das perguntas
Grupo 1	MtrScrnRiseChair	Tem dificuldade em levantar-se de uma cadeira?
	MtrScrnWriteSmall	Sua caligrafia está menor do que antes?
	MtrScrnVoiceSoft	As pessoas dizem que sua voz está mais suave do que antes?
	MtrScrnBalancePoor	O seu equilíbrio é pobre?
	MtrScrnFeetStuck	Os seus pés parecem alguma vez ficar presos ao chão?
	MtrScrnLessExpres	O seu rosto parece menos expressivo do que antes?
	MtrScrnLegShake	Os seus braços ou pernas tremem?
	MtrScrnTrbleButton	Você tem problemas para abotoar botões?
	MtrScrnShuffleFeet	Você arrasta os pés e/ou dá pequenos passos ao caminhar?
MtrScrnMoveSlowAge	Move-se mais lentamente do que outras pessoas da sua idade?	
Grupo 2	MoveSpeech	Na última semana, você teve problemas com sua fala?
	MoveSaliva	Na última semana, você geralmente teve muita saliva quando estava acordado ou dormindo?
	MoveChew	Na última semana, você geralmente teve problemas para engolir comprimidos ou comer refeições? Você precisa que seus comprimidos sejam cortados ou triturados ou que suas refeições sejam amolecidas, picadas ou misturadas para evitar engasgos?
	MoveEat	Na última semana, você geralmente teve problemas para manusear sua comida e usar talheres? Por exemplo, você tem problemas para manusear petiscos ou usar garfos, facas, colheres, pauzinhos?
	MoveDress	Na última semana, você geralmente teve problemas para se vestir? Por exemplo, você é lento ou precisa de ajuda para abotoar, usar zíperes, vestir ou tirar roupas ou joias?
	MoveHygiene	Na última semana, você geralmente foi lento ou precisa de ajuda para se lavar, tomar banho, fazer a barba, escovar os dentes, pentear o cabelo ou fazer outra higiene pessoal?
	MoveWrite	Na última semana, as pessoas geralmente tiveram problemas para ler sua caligrafia?
	MoveHobby	Na última semana, você geralmente teve problemas para fazer seus hobbies ou outras coisas que gosta de fazer?
	MoveSleep	Na última semana, você geralmente teve problemas para se virar na cama?
	MoveTremor	Durante a última semana teve habitualmente tremores ou tremores?
	MoveUp	Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em sair de uma cama, de uma cadeirinha de automóvel ou de uma cadeira profunda?
	MoveWalk	Durante a última semana tem tido problemas normalmente com o equilíbrio e a marcha?
	MoveFreeze	Durante a última semana, no seu dia habitual de caminhada, para de repente ou congela como se os seus pés seguindo colados ao chão?
Grupo 3	Mobilidade	Tem dificuldades em deslocar-se?
	Autocuidado	Tem dificuldades em lavar-se ou vestir-se?
	Atividades	Tem dificuldades para realizar as atividades habituais?
	Dores	Tem dores ou mal-estar?
	Ansiedade	Está ansioso ou deprimido?

4.3 Codificação dos dados

O Grupo 1 apresenta perguntas diretas, cujas respostas podem ser sim ou não, sendo codificada como 1-sim e 0-não. No Grupo 2 foram codificadas como zero respostas negativas (não) e afirmativa com intensidade ligeira e suave. Respostas afirmativas com intensidade moderada e grave foram codificadas como 1. No caso do Grupo 3, foram codificadas como zero respostas negativas (não) e afirmativa com intensidade ligeira. Respostas afirmativas com intensidade moderada, grave e gravíssima foram codificadas como 1. Estas codificações podem ser visualizadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Codificação das perguntas.

Grupos	Respostas	Codificação
Grupo 1	0 – Não	0
	1 – Sim	1
Grupo 2	0 – Não	0
	1 – Ligeiro	
	2 – Suave	
	3 – Moderado	1
	4 – Grave	
Grupo 3	0 – Não	0
	1 – Ligeiro	
	2 – Moderado	1
	3 – Grave	
	4 – Gravíssimo	

4.4 Dados incluídos e excluídos

Inicialmente, foram selecionadas um total de 65 questões relacionadas a vários fatores do dia-a-dia, como dificuldades em efetuar movimentos (lado direito/esquerdo), vestir-se, lavar-se, experiências motoras e não motoras (depressão, ansiedade), totalizando 36 mil dados.

Após o pré-processamento dos dados, que levou a exclusão de questionários com informações incompletas e com respostas incertas (prefiro não responder), mantendo apenas o primeiro questionário disponível de cada entrevistado, obtendo por fim, 28 perguntas e 597 dados (pacientes).

4.5 Seleção da metodologia de processamento de dados

A seleção da metodologia transcorre com objetivo de agrupar os dados clínicos desse projeto, e separar as diferentes Classes de acometimento da DP para gerar uma classificação que seja de fácil entendimento e posteriormente de utilização.

As Classes foram definidas por grupos de dados semelhantes, por estarem relacionados entre si em um determinado conjunto de respostas, mas com características distintas que os separam um

dos outros. Muitas vezes a similaridade das Classes pode ser medida de maneira geométrica, o que sinaliza que quanto mais próximos forem os vetores de características, mais similares são os dados agrupados (Aghabozorgi *et al.*, 2015).

O método SOM, escolhido como metodologia neste trabalho, apresenta as seguintes parametrizações:

- tamanho do mapa de 8 x 6 (*dimensions*), totalizando 48 neurónios;
- número de etapas de treino para cobertura inicial do espaço de entrada igual a 100 (*coverSteps*);
- tamanho inicial da vizinhança igual a 3 (*initNeighbor*);
- função de topologia de camada quadrada (*topologyFcn = 'gridtop'*) e a função de distância do neurónio euclidiana (*distanceFcn = 'linkdist'*).

Posteriormente foi associado a algoritmo *K-means*, para obter a formação de protótipos de vetores para o espaço de entrada e obtenção das Classes desejadas (Krishnan & Mitra, 2022).

A matriz de distância unificada (U-Matrix), gerada pelo SOM, calcula a distância dos pesos W_j do neurónio j e os pesos dos neurónios vizinhos. O resultado é uma imagem onde os losangos podem ser interpretados como a distância calculada e a leitura dessa proximidade é avaliada numa escala de cor, na qual as cores escuras, pretas, indicam a proximidade dos neurónios (esses neurónios foram ativados por muitas entradas) e as cores claras, amareladas, evidenciam o seu distanciamento (poucas entradas ativaram esses neurónios). A U-Matrix pode ser visualizada na Figura 2(a). Em seguida foi utilizado o método *K-means* para a criação das Classes de dados, Figura 2(b).

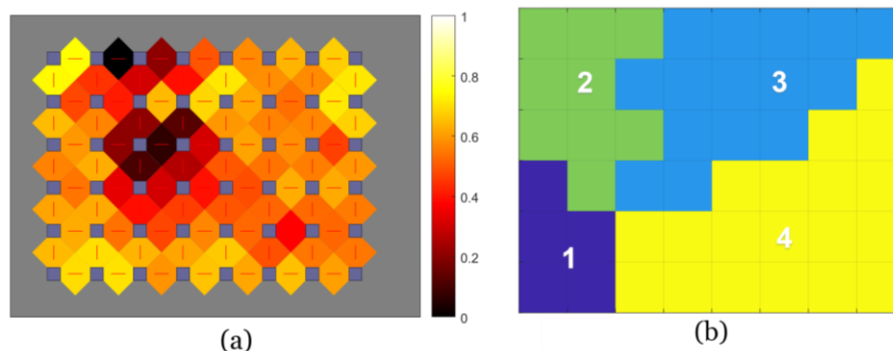


Figura 2 - (a) U-Matrix; (b) Classes formadas pelo método *K-means*.

A numeração adicionada ao mapa gerado pelo *K-means* segue a ordem da classificação de intensidade definida pela análise individualizada dos sintomas, as cores foram escolhidas de forma aleatória pelo sistema com o objetivo de diferenciar uma Classe da outra.

A escala de intensidade de Hoehn & Yahr é conhecida por apresentar 5 estágios determinantes da DP (Galeoto *et al.*, 2022; Bloem *et al.*, 2021). Contudo, os estágios 4 e 5 são caracterizados como os estágios avançados da doença, onde o paciente se encontra muito debilitado e com cuidados e assistência em tempo integral, o que nos motivou a utilizar 4 Classes para o método *K-means*.

4.6 Análise dos resultados

Para analisar os resultados, cada sintoma será 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.

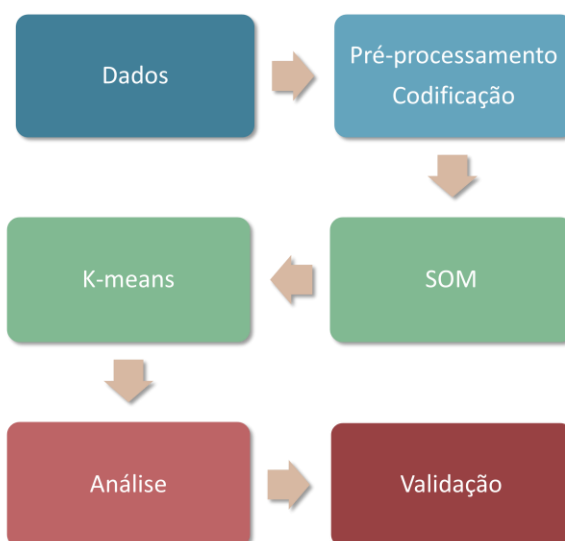


Figura 3 - Etapas do desenvolvimento do trabalho.

5 Resultados

5.1 Introdução

Um estudo mostrou que 75% dos diagnósticos da DP encontram-se em pessoas com mais de 60 anos e que o período prodromico da doença pode chegar até 10 anos antes do diagnóstico definido (Weintraub *et al.*, 2022).

Inicialmente, foi feita uma análise estatística descritiva sobre a idade dos pacientes pertencentes em cada Classe. A Figura 4 apresenta graficamente a distribuição das idades (anos) dos pacientes por Classe, bem como a descrição dos dados estatísticos.

A Classe 1 apresentou a idade mínima dos pacientes de 44 anos, a Classe 2 de 45, a Classe 3 de 43 e a Classe 4 de 39 anos, todas com idades bem abaixo da que, de acordo com a literatura, geralmente manifesta-se a DP.

A Classe 1 apresenta pacientes com idade máxima de 80 anos, a menor dentre todas as Classes, em seguida, a Classe 3 com 86, a Classe 2 com 87 e a Classe 4 com 93 anos. Com relação ao valor médio das idades, a Classe 1 teve uma média de 65 anos, as Classes 2 e 3 de 66, já a Classe 4 de 71 anos. As Classes 1, 2 e 3 se mostraram bastante semelhantes na dispersão das idades, já a Classe 4 mostrou maior variabilidade, com desvio-padrão de 10 anos.

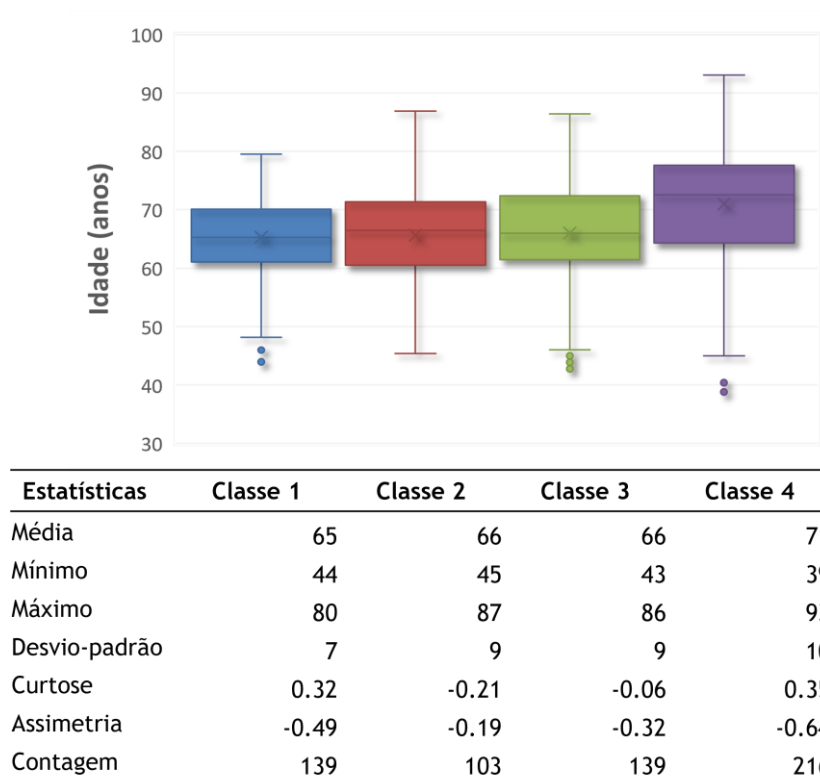


Figura 4 – Estatística descritiva das idades dos pacientes compostos pela base de dados.

Os desafios para o diagnóstico da DP perduram. A forma monogénica da doença possui na sua apresentação a modificação do gene por herança familiar que deve ser observada e supervisionada. Atualmente a realização de testes genéticos são mais utilizados para a identificação dos subtipos da DP. Quando identificados no início precoce ou com paciente em idade jovem (40 aos 50anos) deve ser monitorizado por existir a possibilidade de apresentar complicações motoras em resposta ao uso da Levodopa (Tolosa *et al.*, 2021)

5.2 Análise individual dos sintomas

Na análise do Grupo 1, teremos a apresentação dos sintomas relacionados a acontecimento pertencentes ao dia a dia deste paciente, mas que não demonstra a limitação e sim a sinalização do aparecimento de sintomas da DP. O mapa demonstra nas Figuras 5, 6, 7 e 8 que poucos foram os neurónios da Classe 1 e 2 ativados (neurónios pretos). Desta forma, demonstra que existe um maior comprometimento da função motora de se levantar a partir das Classes consideradas moderada e grave (3 e 4), o que representa uma sinalização importante na gravidade da DP apresentada pela Rede Neuronal Artificial.

Nas Figuras 5 a 8, as imagens apresentam um parâmetro similar. Os sintomas descrevem as dificuldades de se levantar de uma cadeira (Figura 5), a mudança na caligrafia, tornando- a diminuída (Figura 6), voz mais suave (Figura 7) e a perda do equilíbrio (Figura 8). Sendo nessas figuras a prevalência da intensidade das sinalizações na Classe 3 e 4. Poucos neurónios da Classe 1 e 2 foram ativados, mantendo o índice de prevalência das sinalizações nas Classes Moderada (3) Grave (4).

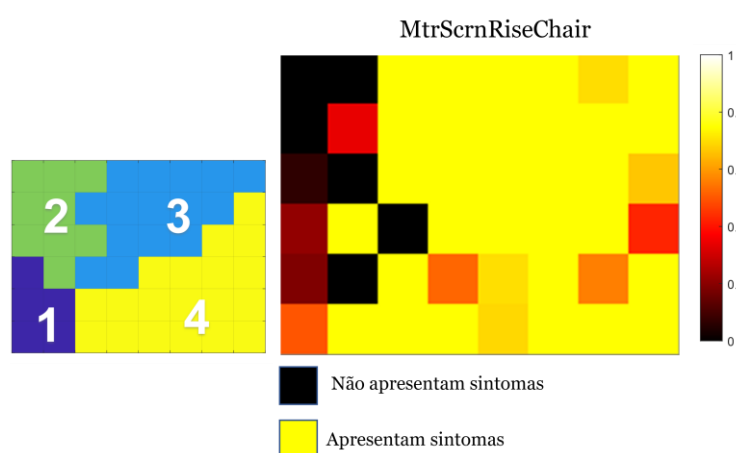


Figura 5 - Dificuldades de levantar de uma cadeira.

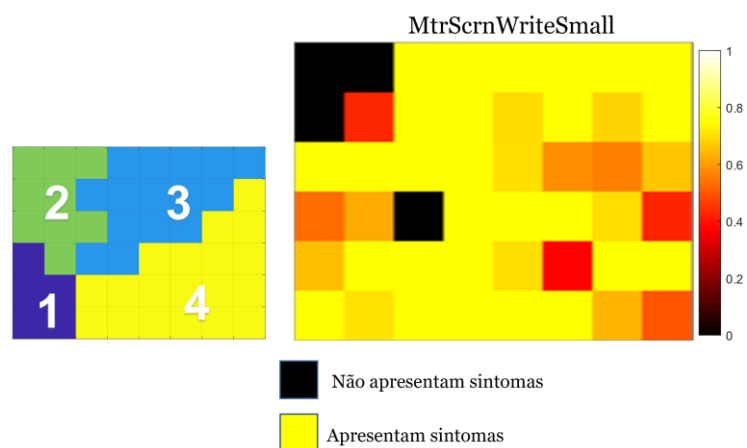


Figura 6 – Escrita diminuída.

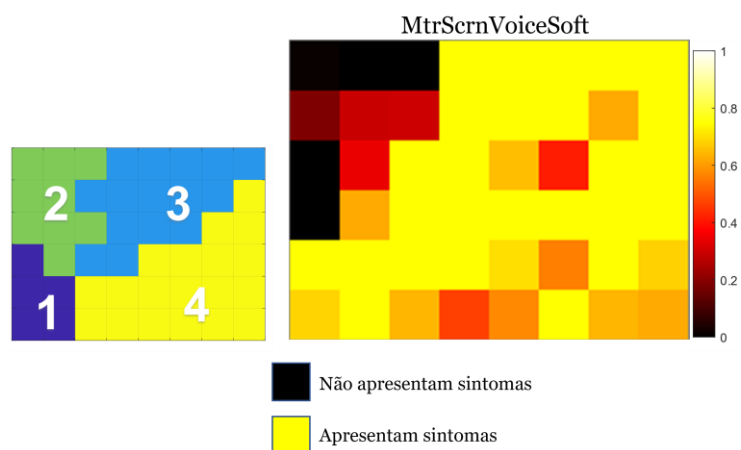


Figura 7 - Voz mais suave que o habitual.

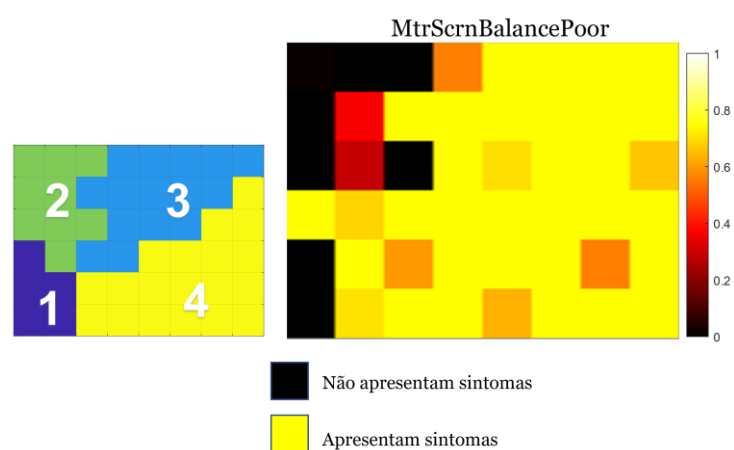


Figura 8 - Pouco Equilíbrio.

Consoante as apresentações das Figuras 9,10 e 11 notamos que a sinalização se mantém com expressão na Classe 3 e 4. A Figura também apresenta alguns neurónios específicos que não

sofreram sinalizações (neurónios pretos), mas a sua expressividade se mantém nas Classe 3 e 4, sendo estes neurónios relacionados as dificuldades motoras destes pacientes, demonstrando sinalizações nas áreas relativas aos sintomas: os pés parecem estar presos ao chão, podem apresentar tremores nos pés ou nos braços e a face se demonstra com menor expressão que o habitual.

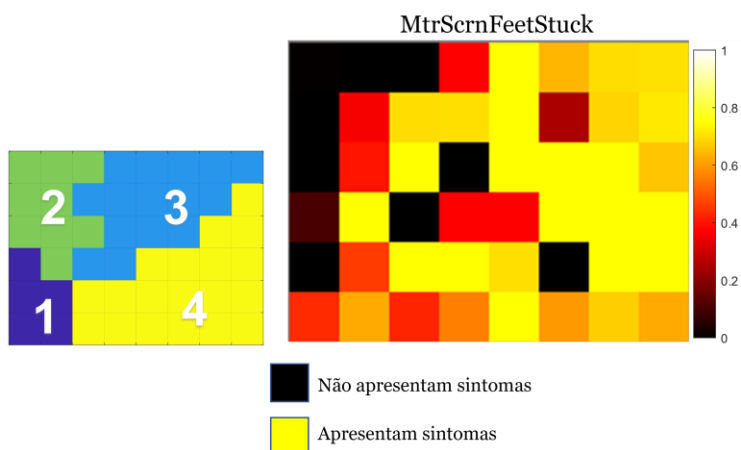


Figura 9 - Pés parecem estar presos ao chão.

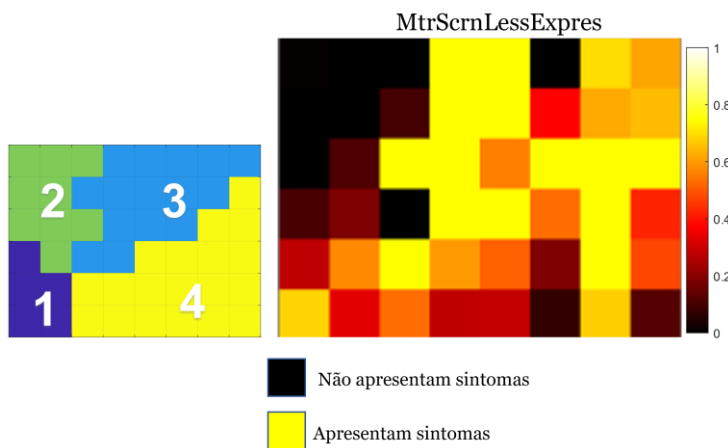


Figura 10 - O rosto parece menos expressivo.

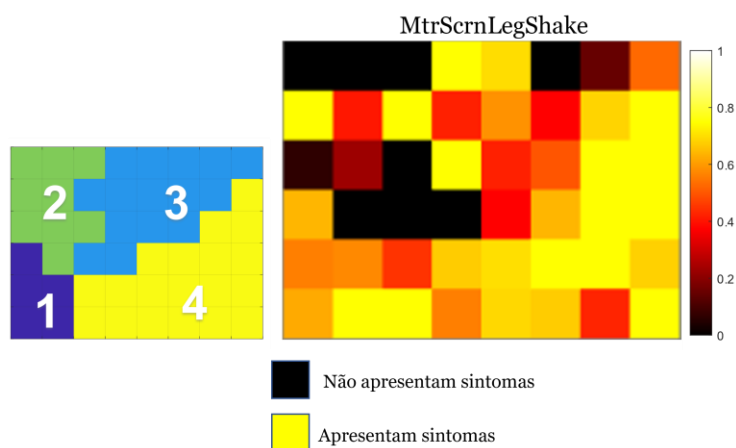


Figura 11 -Os pés ou braços tremem.

Já nas Figuras 12,13 e 14, as imagens apresentam maior uniformidade expressividade dos neurónios ativados (estando presentes mais nas Classes 3 e 4), representados pela sua expressão da cor amarela, como demonstrado nas Figuras, esses sintomas estão voltados para uma dificuldade no abotoar de um “simples” botão, na dificuldade de efetuar os passos, estando estes mais curtos ou arrastados e essas pessoas se apresentam mais lentas do que outras pessoas da mesma idade.

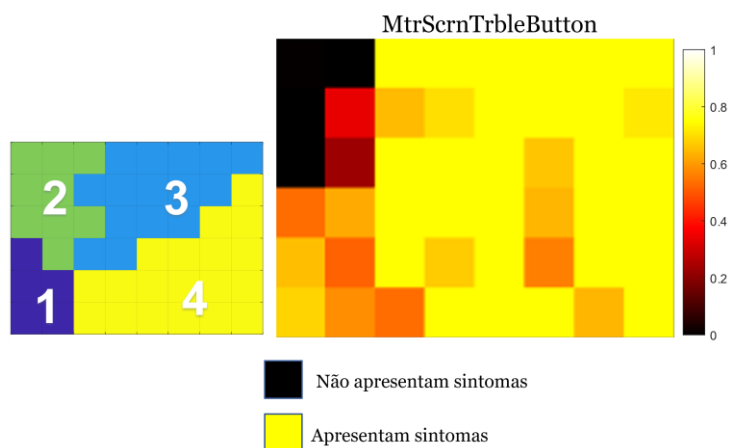


Figura 12 - Dificuldade em abotoar botões.

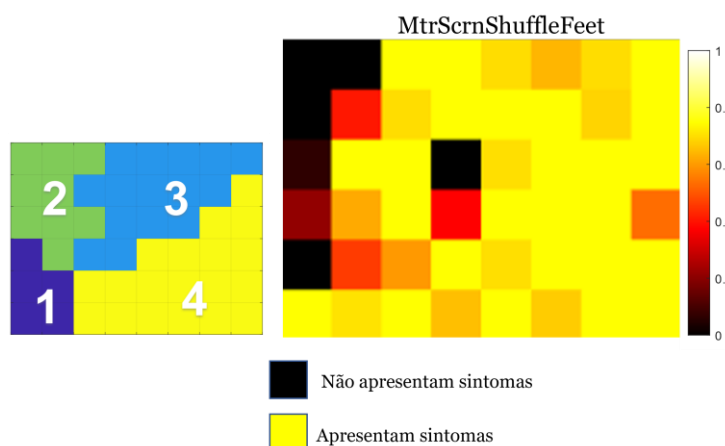


Figura 13 - Arrasta os pés ou movimenta em passos curtos.

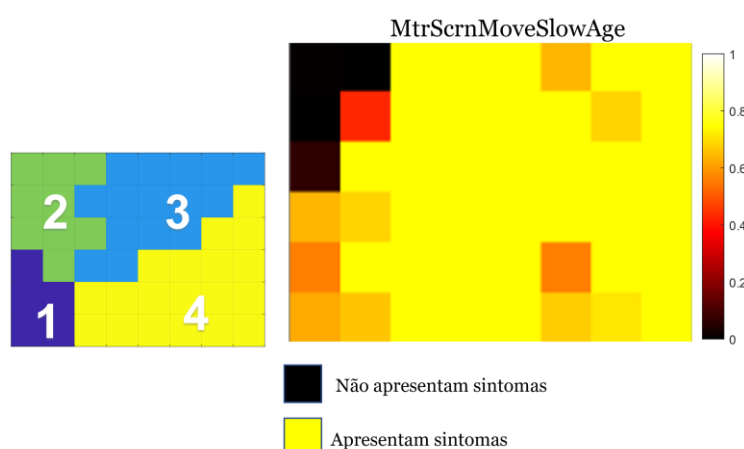


Figura 14 – Apresenta movimentos mais lento do que pessoas da mesma idade.

Na Figura 15, visualizamos as quatro Classes pertencentes ao Grupo 1. As questões relacionadas a este grupo envolvem questões de mobilidade e a capacidade de exercer atividades habituais dos pacientes. À medida que a proporção que cada resposta é oferecida por Classe, as respostas são identificadas entre possui ou não cada grupo de sintoma abordado dentro da Classe pertencente. Na Classe 1 é observado que menos de 1% dos pacientes são afetados pela limitação de independência, não possuindo grande relação ao sintoma abordado pela pergunta apresentada. Na Classe 2 já é possível visualizar um crescimento das respostas positivas aos sintomas apresentados, ocasionando um percentual de respostas acima dos 51% em alguns sintomas e podendo chegar a 90% de respostas positivas na característica de diminuição da caligrafia do paciente. Em observação, e como esperado, as Classes 3 e 4 demonstram ser mais agressivas, por se tratar dos sintomas voltados a limitações individuais dos pacientes, estes apresentam na maioria dos sintomas uma percentagem agressiva, por volta dos 82% e chegando a um número de 98% dos pacientes na Classe 4, onde se encontram os sintomas relacionados a perda da mobilidade pessoal e dificuldades em autocuidados.

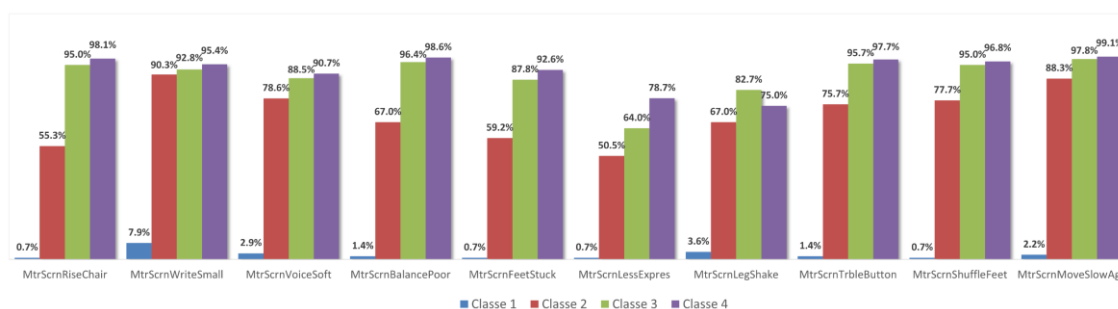


Figura 15 – Percentagem da presença dos sintomas do Grupo 1 por Classe.

Na busca de evitar as perdas motoras ocasionadas pela presença da DP, efetuar atividades físicas tem-se demonstrado um caminho primordial para a prevenção de sintomas mais severos e melhoria dos sintomas apresentados no decorrer do avanço da doença. Apesar da dificuldade que os pacientes apresentam ao efetuar esses exercícios, deve-se manter a constância, pedalar 3 vezes na semana equivale a uma melhoria significativa para a manutenção da função motora destes pacientes (Bloem *et al.*, 2021).

No Grupo 2 são apresentados sintomas relacionados dificuldades do dia-a-dia do paciente nos últimos 7 dias, apresentado com as intensidades correspondentes a classificação gerada por este paciente. Os seus significados estão definidos em: Não- sem dificuldades; Ligeiro- sente dificuldades, mas não necessita de outra pessoa; Suave-arrasta uma perna ou se encontra ligeiramente lento, mas ainda se mantém autónomo; Moderado- sofre dificuldades e necessita de apoio de uma bengala constantemente e; Grave- necessita constantemente de outra pessoa para auxiliar. Nota-se, na Figura 16, a ativação do neurónio nos sintomas moderado ou grave /gravíssimo correspondente a Classe 3 e 4, o que corresponde ao que se esperava da rede neuronal artificial, uma vez que está é composta por dados de resposta obtidas de pacientes, sendo os mesmos incapazes de perceber a diferenciação da fala sem a efetuação de exames específicos para este diagnóstico. Notamos ainda que na Classe 1 e 2 a resposta suave ou ligeira é pouco demonstrada e a negativa ao sintoma se mantém em destaque. O que demonstra que as alterações vocais que se apresentam na Classe 3 e 4 já são perceptíveis aos ouvidos dos pacientes ou de sua família.

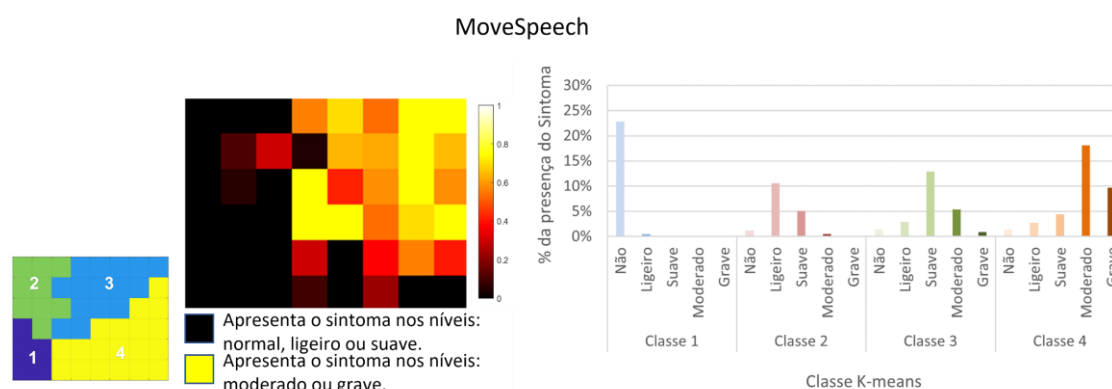


Figura 16 - Alterações da fala.

Deficiências na fala pode ser um marcador precoce da DP. Logo no início da doença já se é possível identificar variações timbre vocal, por análises feitas em exames computacionais, se comparados a dados de uma pessoa sem a doença. As alterações na fala podem não ser um marcador de diagnóstico que o paciente possa detectar sendo necessário efetuar um teste de análise acústica (Ali *et al.*, 2019; Berus *et al.*, 2019b).

São estimados que mais de 90% dos pacientes diagnosticados com DP, apresentaram sinais de alterações na produção e linguagem da falada (disprosódia) ou alterações como rouquidão, diminuição do volume da fala e dificuldades de fala (disfonia), assim como, podem apresentar alterações como disartria, que são danos resultantes de problemas no sistema nervoso central ou periférico (Berus *et al.*, 2019b).

Nas Figuras 17 e 18, foi possível observar a acumulação de saliva ou dificuldade de deglutir nas Classes 1 e 2 da doença. Porém, estes sintomas encontram-se mais marcantes nas Classes 3 e 4, ou seja, nas Classes mais avançadas a autonomia do paciente já se encontra reduzida. Esses sintomas estão correlacionados ao Grupo 2, o que representa respostas efetuadas nos últimos 7 dias da resposta do questionário, demonstrando que estes sintomas estão presentes no dia-a-dia deste paciente no momento da resposta efetuada, mesmo nos casos relacionados as Classes 1 e 2, já se demonstram presentes.

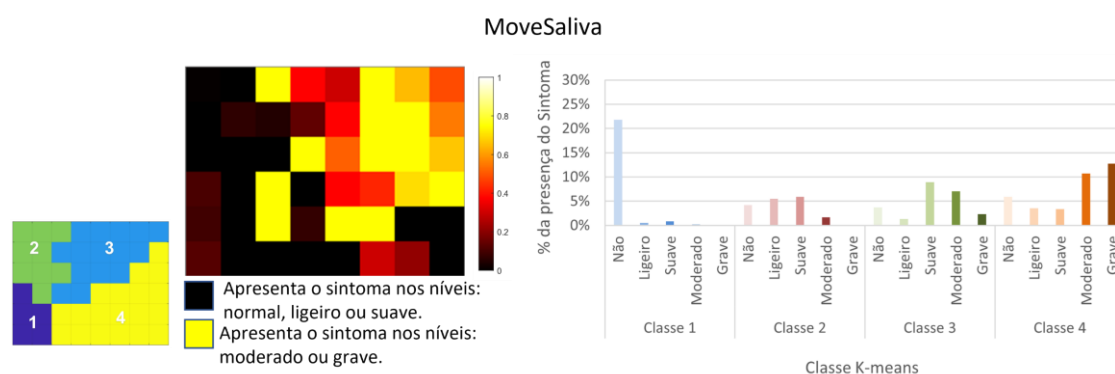


Figura 17 – Apresenta excesso de saliva dormindo ou ao acordar.

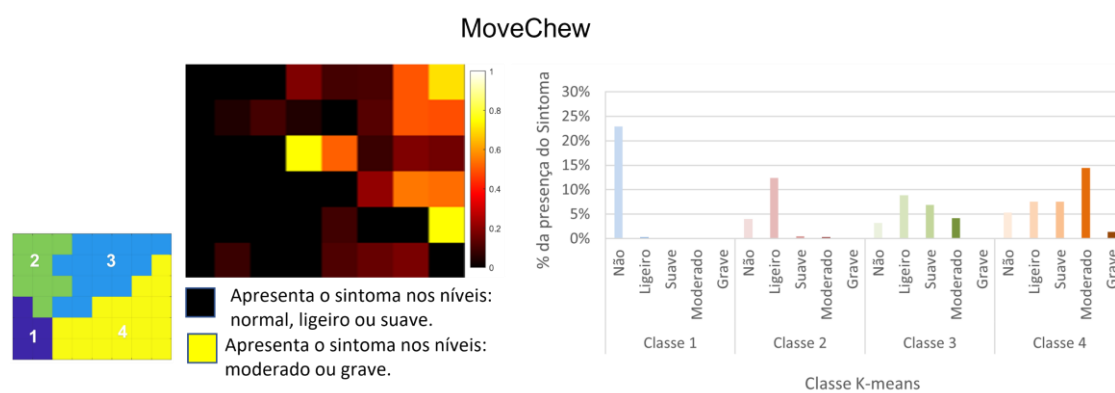


Figura 18 - Dificuldades de deglutir.

Aproximadamente 80% dos pacientes com a DP sofrem com a Disfagia. Esse sintoma apresenta-se muitas vezes no início da doença e perdura até os seus estágios mais avançados. A disfagia quando desenvolvida e no seu estado avançado pode ser responsável pelo óbito do paciente. As suas complicações englobam a desidratação, complicações na ingestão de medicamentos e comidas, assim como desnutrição e em casos graves a pneumonia por aspiração. Nas Figura 19 até a 28 as presenças dos sintomas são mantidas nas Classes 3 ou 4, demonstrando uma limitação importante no dia-a-dia destes pacientes (Byeon, 2016).

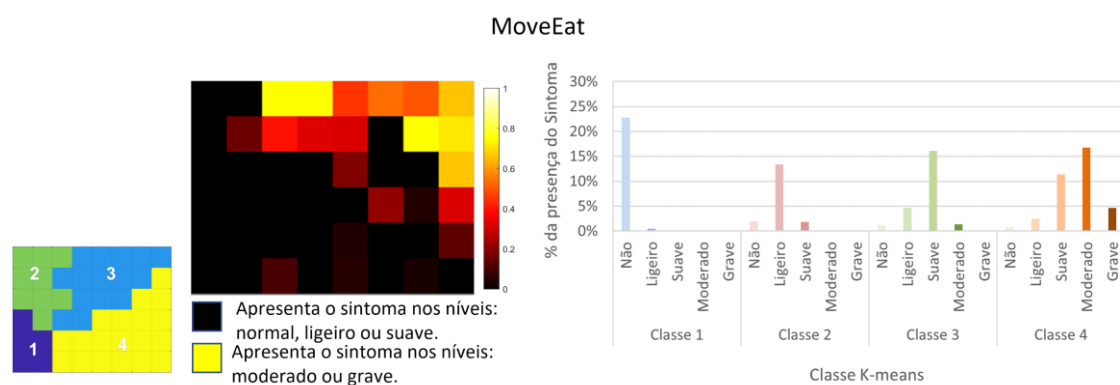


Figura 19 – Apresenta dificuldades ao comer.

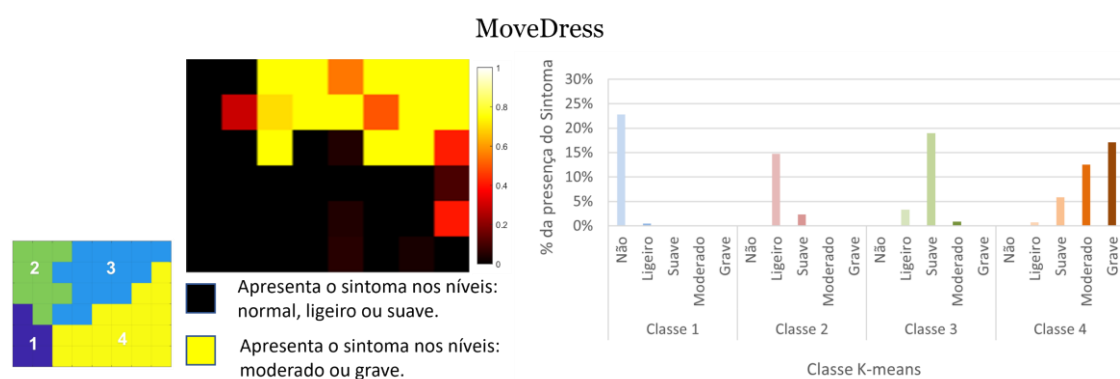


Figura 20 – Apresenta dificuldades ao vestir-se.

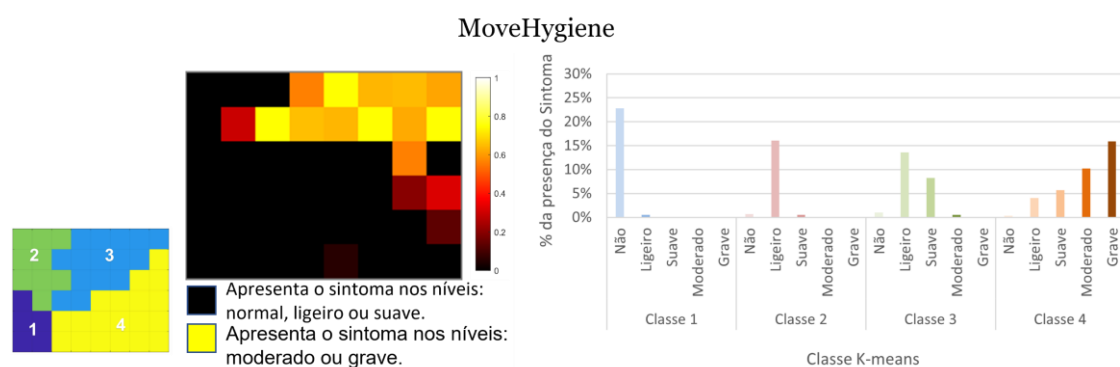


Figura 21 – Apresenta dificuldades na higiene pessoal.

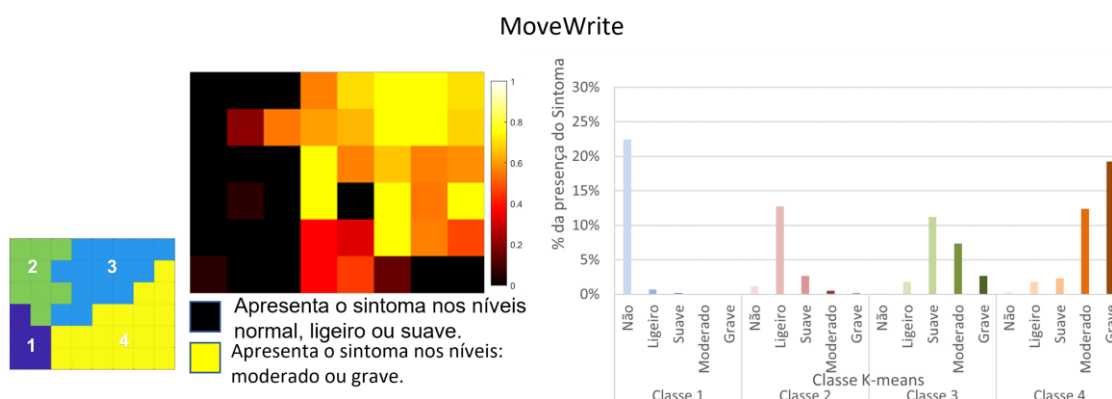


Figura 22 – Apresenta dificuldades na escrita ou letra diminuída.

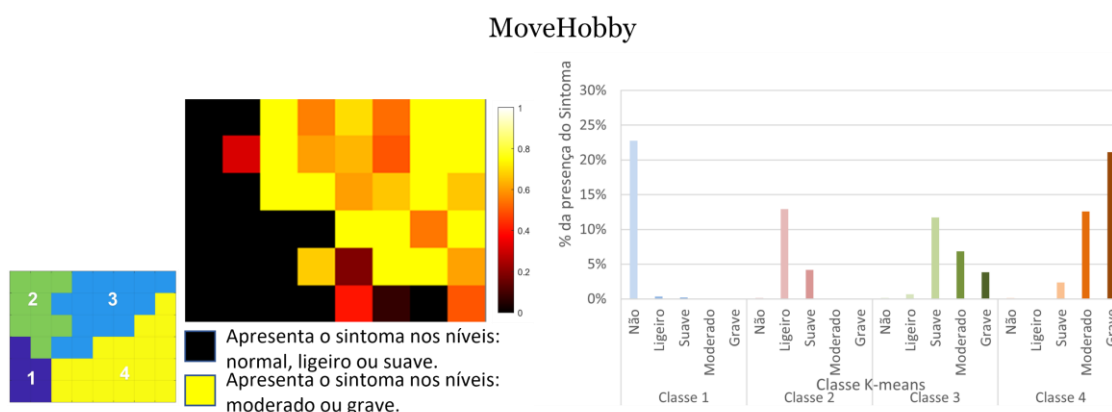


Figura 23 – Apresenta dificuldades ao efetuar hobbies.

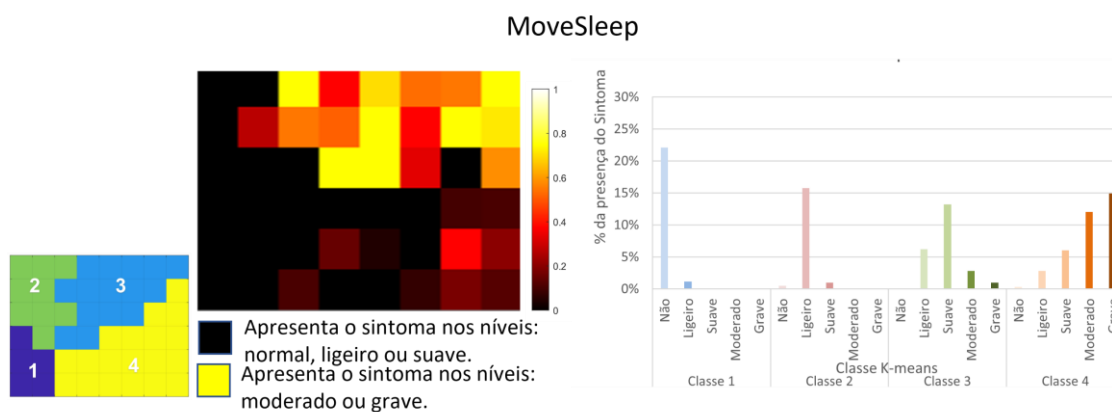


Figura 24 – Apresenta dificuldades ao se virar na cama.

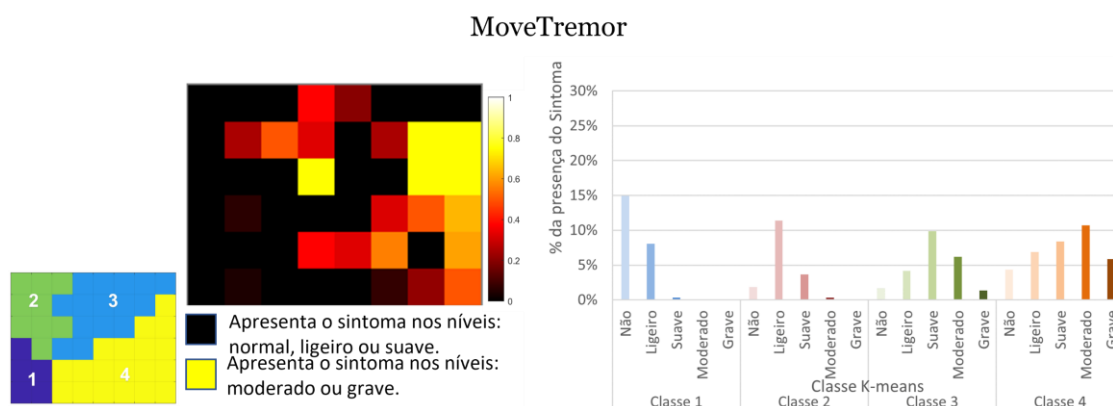


Figura 25 – Apresenta tremores recorrentes nas mãos ou nas pernas.

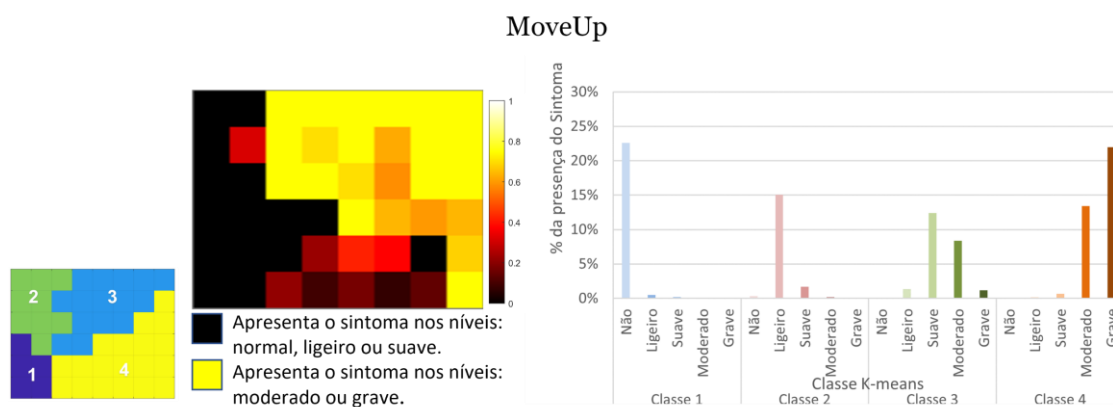


Figura 26 – Apresenta dificuldades para se levantar de uma cadeira.

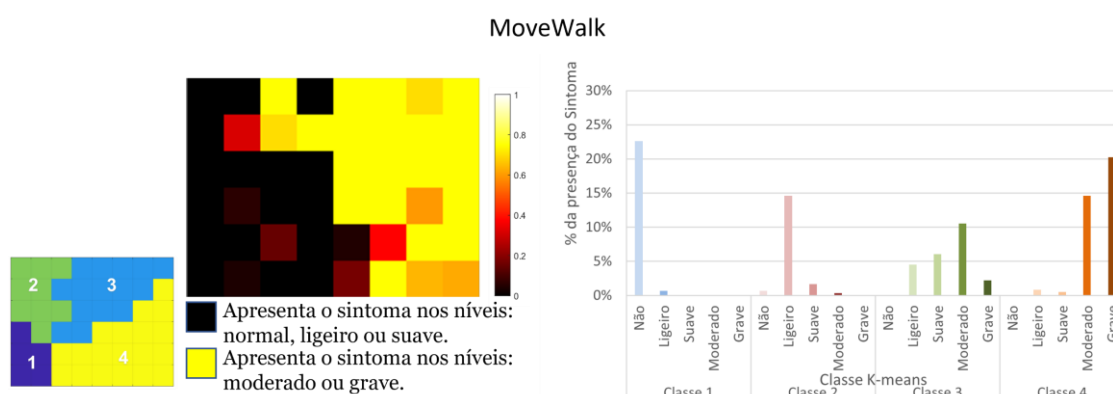


Figura 27 – Apresenta dificuldades no equilíbrio ou marcha.

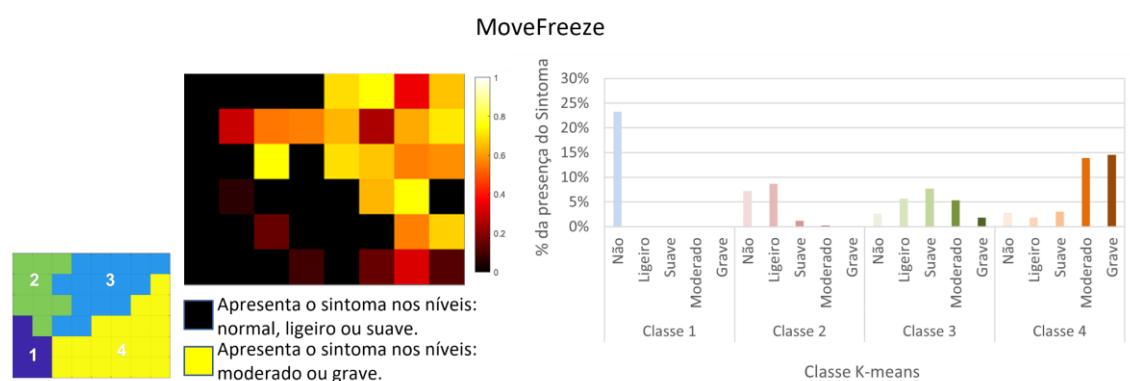


Figura 28 – Apresenta congelamento ao caminhar.

No estágio avançado da DP os pacientes apresentam movimentos involuntários (discinesia), possui o controlo motor insuficiente do seu corpo e apresenta episódios OFF mais constantes que o habitual, sendo capazes de perdurar mais de duas horas (Wolff *et al.*, 2023).

Num estudo multicêntrico transversal com 402 pessoas foram relatados subtipos da DP. Este estudo apresentou com diversos estágios dos sintomas motores e não motores. Relata ainda que os sintomas são independentes um do outro através da estatística gerada, mas não apresenta distinção significativa entre os sintomas abordados. Como exemplo, a Fadiga demonstra-se um sintoma sinalizado nos estágios iniciais da DP e que este pode progredir ou persistir até a fase avançada desta (Rodriguez-Sanchez *et al.*, 2021).

No Grupo o, os sintomas então muito ligados ao desenvolvimento da autonomia e individualidade do paciente. Possui a análise dos sintomas nos graus de gravidade relatado pelo paciente, o peso destas perguntas influencia diretamente na vida individualizada destes. Uma vez que a gravidade dos sintomas então correlacionados as limitações existentes no momento da resposta ao questionário, as atividades que são capazes de efetuar impactam diretamente no dia-a-dia destes e são levadas em consideração quando determinado o “peso” da resposta escolhida.

Na Figura 29 e 30 notamos mais uma vez o quão a mobilidade e independência do paciente se tornar um fator determinante na qualidade de vida. Os gráficos demonstram a presença de pouca ausência de autocuidado nas Classes 1 e 2 e que a presença deste sintoma na Classe 3 e 4 são vistos com presença significativa na vida destes pacientes e exemplifica o quanto estes se tornam tão impactante na vida das pessoas que possuem a DP.

Um estudo demonstra o quanto o agravamento dos sintomas da DP então correlacionados com a perda da autonomia pessoal, problemas psicológicos entre tantos sintomas existentes que contribui para a decadência motora que ocorre no avanço da DP (Garbin *et al.* 2022).

A DP em seu estágio avançado leva ao comprometimento das funções motoras, onde rigidez muscular, tremores e a bradicinesia tornam-se mais constantes e adicionalmente as funções cognitivas do paciente podem estar afetadas, ocasionando mais quedas e lesões, aumentando deste modo o risco de mortalidade (Wolff *et al.*, 2023).

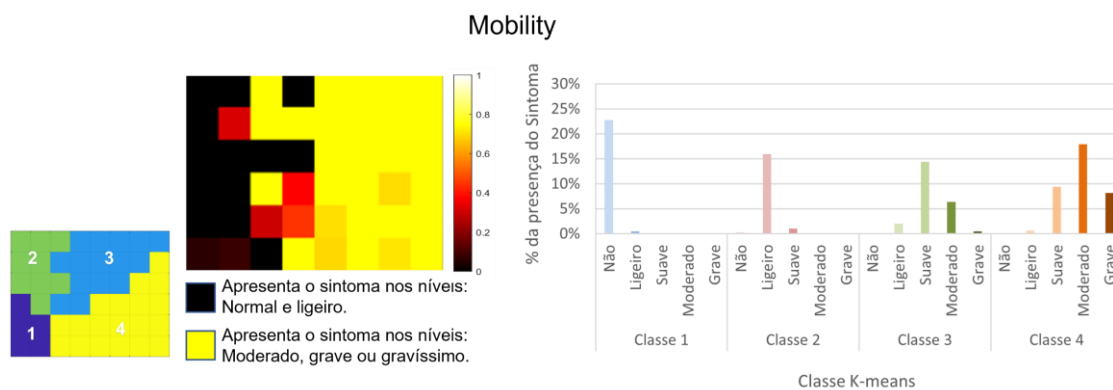


Figura 29 - Alterações de Marcha e Equilíbrio.

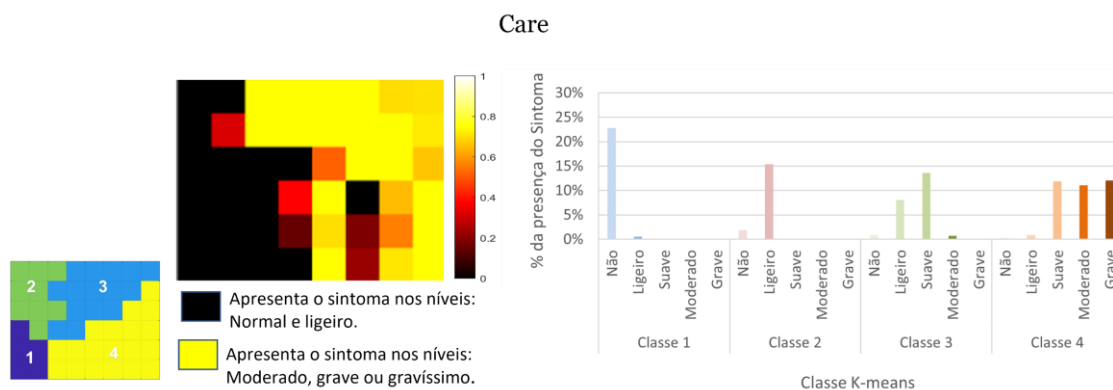


Figura 30 – Dificuldades no autocuidado.

Nas Figuras 31 e 32, as imagens mantêm-se acentuadas nas Classes 3 e 4, mais uma vez correlacionando os sintomas voltados para os cuidados pessoais, dificuldades de mobilidade como sintomas motores impactantes a independência e a ausência dos cuidados primários e individuais do portador da DP. As Classes 1 e 2 não demonstram relatos expressivos de pacientes pertencentes a essas limitações, o que podemos visualizar como característica das Classes 3 e 4, correspondendo assim a sintomas e gravidades mais avançadas da DP.

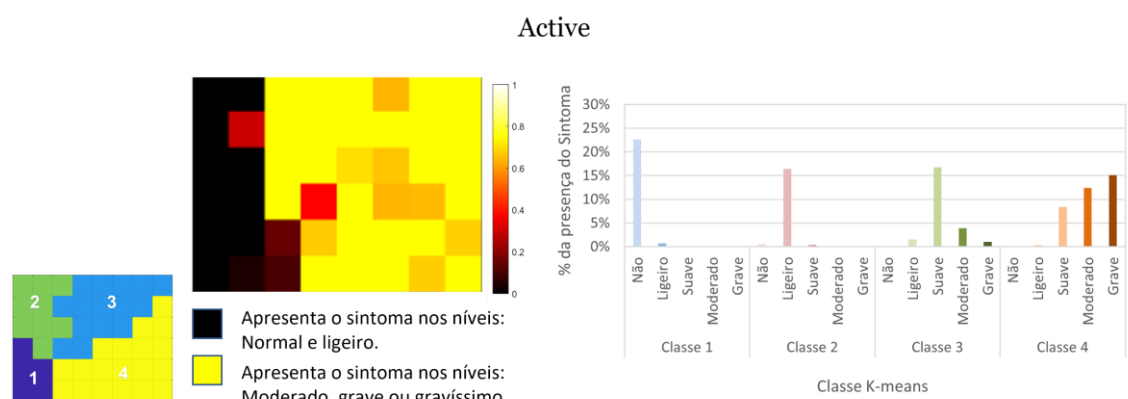


Figura 31 – Possui dores ou mal-estar.

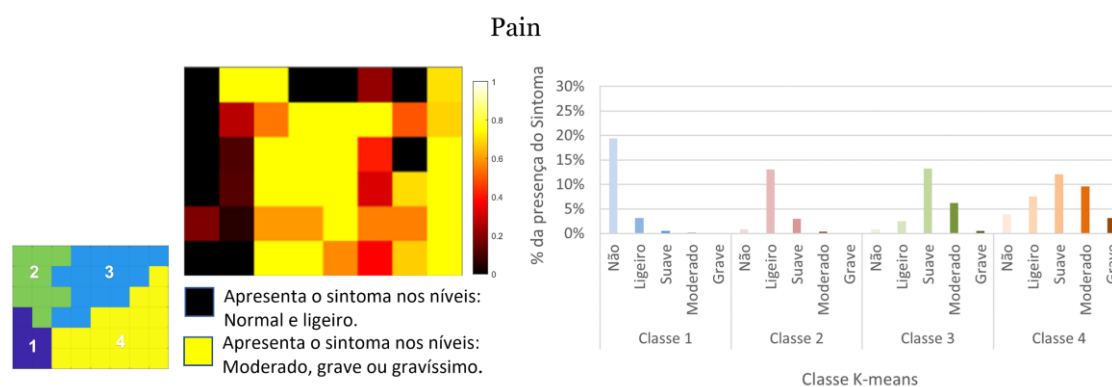


Figura 32 – Possui dificuldade em se deslocar.

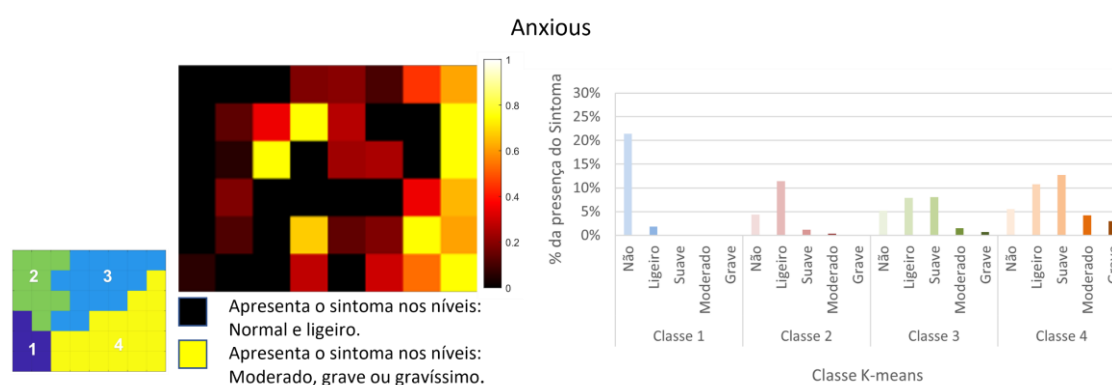


Figura 33 – Possui ansiedade ou depressão.

No estágio inicial da DP, o paciente pode apresentar sinais e sintomas de ansiedade e depressão de maneira isolada. Estes sinais podem ser vistos em episódios individuais dessas doenças ou juntos (apatia se sobrepondo ao comprometimento cognitivo e no caso de a depressão apresentar distúrbios de impulso ou psicose). A depressão apresenta-se mais frequentemente no início da doença, mas como são sintomas neuropsiquiátricos, podem ser identificados em qualquer estágio da DP (Weintraub *et al.*, 2022).

5.3 Análise da Classe dos sintomas

A metodologia utilizada gerou quatro Classes de gravidade de sintomas, sendo estas subdivididas em: leve (Classe 1), suave (Classe 2), moderada (Classe 3) e grave (Classe 4), na qual são compostas por 27 sintomas definidos no início deste trabalho.

Na Figura 34, pode-se visualizar na Classe 1 que menos de 1% dos pacientes apresentam sintomas existentes. Nos poucos sintomas leves relatados são observados a presença da dificuldade de locomoção, deglutição, escrita, um caminhar mais lento que pessoas da mesma idade e uma voz mais suave que o normal.

Nos últimos sete dias, os sintomas presentes na Classe 2, demonstram ser mais recorrentes. Sinalizando o início do aparecimento dos sintomas, seguidos de sinais leves de dificuldade para se locomover, deglutir, assim como, leve alteração na fala.

Contudo, na Classe 3, os sintomas relacionados as mobilidades do paciente ganham destaque entre os mais relatados. A dificuldade de executar as atividades pessoais e a mobilidade já se demonstra mais limitada e a presença da ansiedade e depressão são sintomas marcantes no relato desta Classe. Nota-se que o paciente ainda consegue manter a sua higiene pessoal independente. Já na Classe 4 observa-se a presença de todos os sintomas selecionados nos pacientes em geral, sendo considerados mais graves e relacionados a independência do mesmo. A higiene pessoal já não se encontra independente, assim como, encontram-se limitações ao vestir-se, comer e lar. Os sintomas das últimas semanas estão presentes, mas já não se demonstram tão enfáticos como a dificuldade de executar sozinho os seus afazeres.

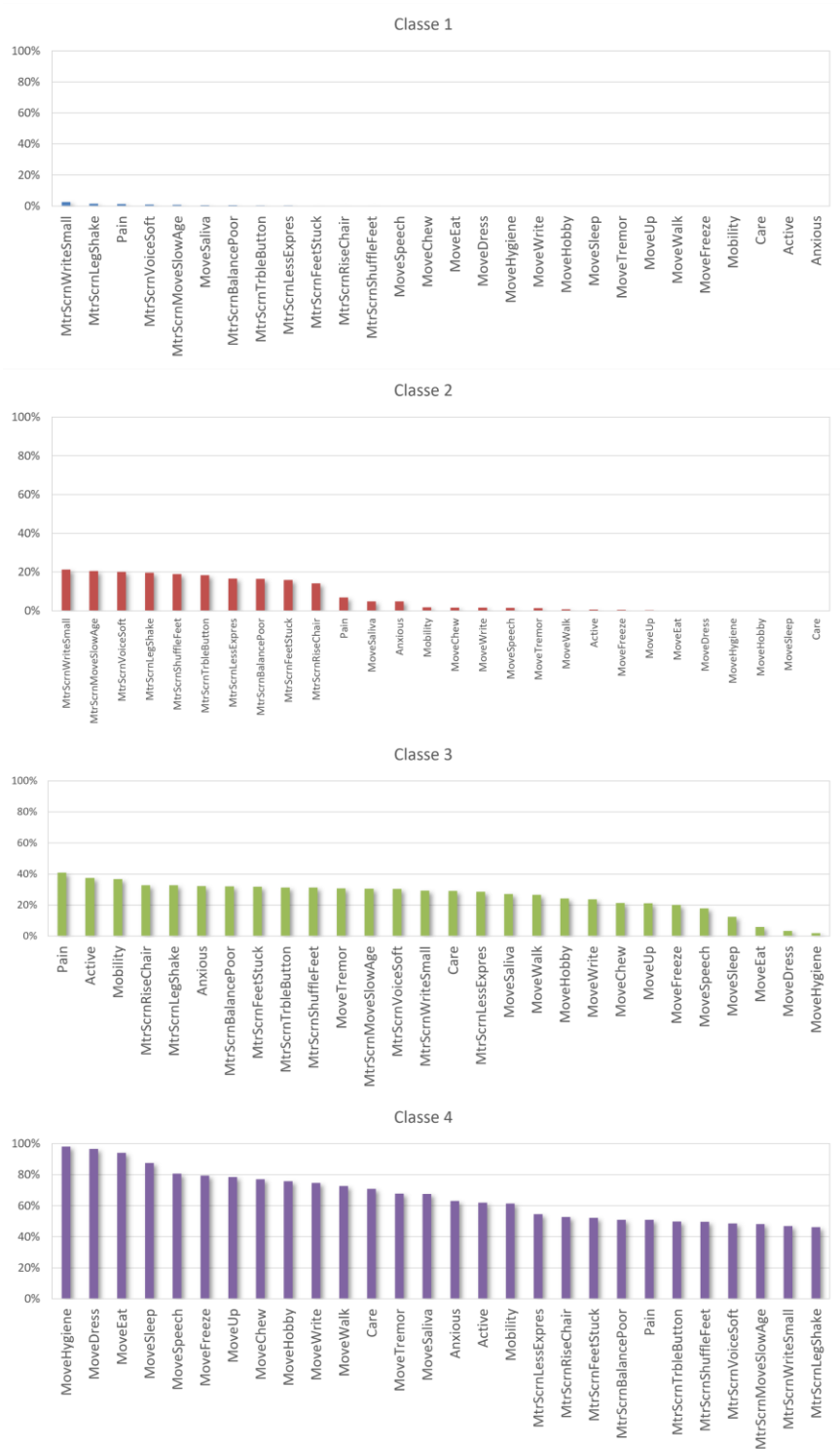


Figura 34 – Análise da Classe dos sintomas.

6 Validação dos Resultados

Para a validação foram utilizados os dados completos oferecidos pela plataforma. Neste momento, a manutenção da periodicidade das respostas oferecidas foram mantidas, diferentemente do que aconteceu no momento do treino da base de dados e da filtragem dos dados. Os questionários posteriores foram mantidos com o objetivo de mapear a evolução das Classes desses pacientes e para efetuar a verificação dos treinos alcançados pela rede neuronal.

A Figura 35 descreve a organização do mapa da Rede Neuronal Artificial. Demonstra ainda a localização de cada sintoma na Classe pertencente. Por fim, as Classes são demonstradas por cores, como foi gerada pelo algoritmo *K-means*; sendo o azul correspondido pela Classe 1, o verde a Classe 2, o azul-claro corresponde a Classe 3 e o amarelo a 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	37	38	39	40
41	42	43	44	45	46	47	48

Figura 35 – Identificação do neurónio por Classe.

A Rede Neuronal Artificial foi constituída com um total de 48 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 36, é observado o caminho percorrido pelo paciente 1 no mapa. Inicialmente, com 61 anos e 8 meses, foi já classificado com índice de severidade grave (Classe 4). Numa segunda triagem, aproximadamente 1 ano depois, apresentou um declínio na evolução do seu quadro, sendo classificado com índice de severidade moderado (Classe 3). Após 5 meses, o índice de severidade retornou ao estágio inicial (Classe 4), tendo ativado o mesmo neurónio inicial do mapa. Aos 63 anos e 8 meses, observou o paciente ainda na Classe 4, porém com ativação de um neurónio mais afastado da Classe 3. A breve regressão da doença, da Classe 4 para a Classe 3, pode ser decorrente de sintomas mal relatados ou mesmo de uso de medicação inicial.

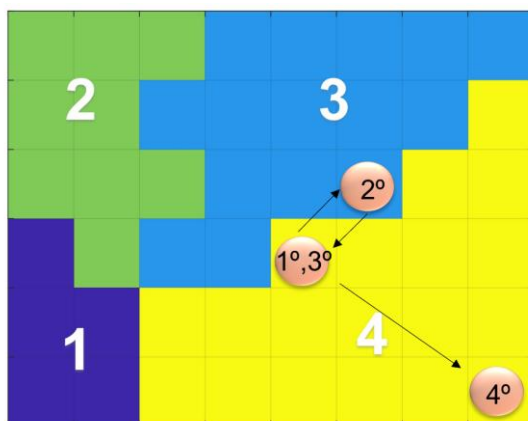


Figura 36 – Paciente 1.

Na Figura 37 o paciente se encontra na sua primeira classificação de severidade a ativação do neurónio na Classe 4. Após aproximadamente 6 meses, o paciente demonstra uma regressão no quadro da doença quando faz a ativação do neurónio 11 da Classe 3. Após 5 meses, quando efetua novo questionário, mesmo sinalizando um neurónio distante, mantém-se na mesma Classe 3. Após 6 meses, quando retorna a responder o questionário, volta a ativar a Classe 4. Este paciente demonstra uma regressão da doença muito simples num curto espaço de tempo e retorna a sinalização da Classe 4, o que pode ter ocorrido devido ao uso de medicação, ocasionando uma melhora significativa temporária.

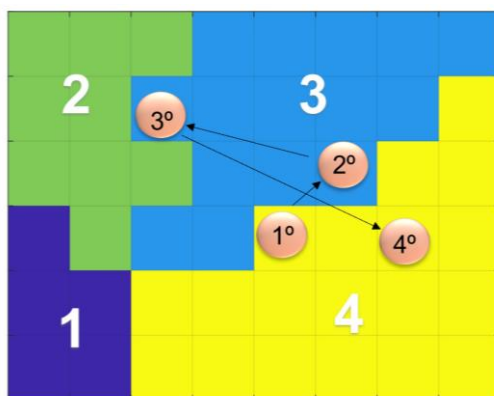


Figura 37 – Paciente 2.

Na Figura 38, no terceiro paciente identificado para esta validação pode-se observar que o início da sinalização do neurónio começa na Classe 2 quando tem a idade de 77 anos. A periodicidade dos questionários mantém-se em 6 meses, sendo que o paciente efetua mais dois questionários seguidos, 77 anos e 78 anos e 1 mês, demonstrando que em ambos possuem a sinalização do neurónio na Classe 3, primeiramente com o neurónio 5 e seguido do neurónio 6. Este paciente também caminha para a sinalização na Classe 4 nos dois últimos questionários respondidos, mas

desta vez a sinalização dos neurónios apresentam-se em casas bem distintas uma da outra. Aos 78 anos sinaliza o neurónio 36 da Classe 4 e aos 79 anos o neurónio 32 desta mesma Classe.

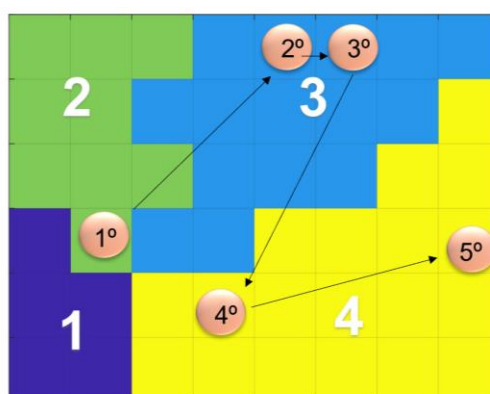


Figura 38 – Paciente 3.

Na Figura 39, já se é possível observar que o grau de severidade deste paciente se mantém mais estável, o caminho percorrido pela doença com base nas análises efetuadas pela rede neuronal artificial inicia-se aos 69 anos e 8 meses, quando sinaliza a Classe 2. Pouco tempo depois de responder ao primeiro questionário, aos 70 anos e 2 meses, nota-se a evolução deste para a Classe 3 no neurónio 22. Aos 70 anos e 5 meses há uma evolução do quadro de severidade para a Classe 4 e logo após uma regressão ao neurónio 22 na Classe 3, mantém-se nesta até os 71 anos e 4 meses, sendo a última referencia que há nesta rede neuronal. Esse paciente pode ser sofrido essa regressão através do uso de medicação, ou melhora na sua qualidade de vida.

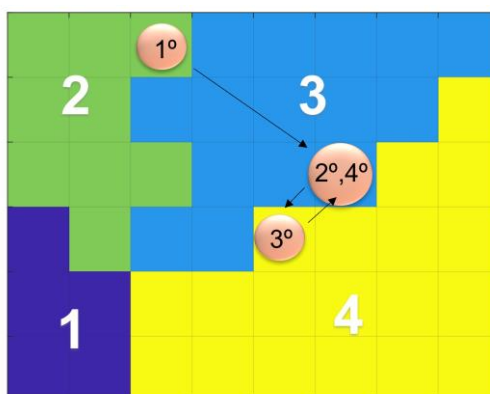


Figura 39 – Paciente 4.

Na Figura 40, correspondente ao paciente 5 desta validação, temos a sinalização de 5 neurónios bem distintos e distantes um do outro, correspondendo a primeira sinalização da Classe 2 quando o paciente apresentava 68 anos de idade e 4 meses, sinalizando o neurónio 26. 4 meses após o primeiro questionário, o paciente progride para a Classe 3, mantendo-se nela até aos seus 69 anos e 9 meses, com sinalizações dos neurónios 11,13 e 7. No último treino da rede neuronal artificial

para este paciente, agora com 70 anos e 4 meses, ele evolui para a Classe 4, sinalizando o neurónio 23.

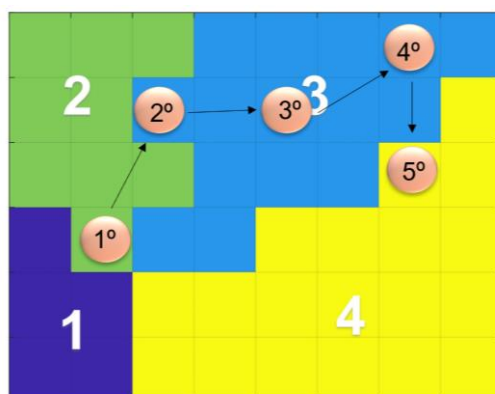


Figura 40 – Paciente 5.

7 Conclusões

O objetivo do trabalho em utilizar uma Rede Neuronal Artificial para criação de um índice de severidade para a Doença de Parkinson foi alcançado. Nota-se que mesmo com uma base de dados que não foi desenvolvido unicamente para este estudo, foi possível verificar o caminho da gravidade e a progressão da doença com base nos dados selecionados.

O índice separou os pacientes em quatro Classes de acordo com a sua gravidade: A Classe 1 muito leve; a Classe 2 suave; a Classe 3 moderada e a Classe 4-grave. Estas Classes de gravidade não se diferenciaram pelo tipo de sintoma pertencente a cada Classe mas sim, pela intensidade de cada sintoma apresentado dentro de cada Classe.

Foi observado também que os sintomas do Grupo 3 foram os sintomas com maior alcance nos níveis existentes de gravidade da doença. Este grupo então requer uma observação diferenciada, podendo tratar-se de um grupo determinante. Sintomas não motores da DP tem-se destacado nas sinalizações na busca pelo diagnóstico precoce, sendo dois deles pertencentes a esse grupo (ansiedade e depressão).

Uma das vantagens dessa escala é a praticidade, na qual várias entradas transformam-se num índice de modo automático e esse índice não é apenas um valor numérico, mas sim ilustrativo (imagem), com o qual podemos visualizar a posição geográfica da sinalização do neurónio no mapa e observar sua relação de vizinhança e caminhos percorridos em cada questionário.

7.1 Limitações do Estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, iniciando-se pela população do estudo. Os dados (pacientes) não foram compostos com o objetivo exclusivo da criação da rede neuronal artificial. No entanto, os dados alcançados neste estudo são de suma importância para os acompanhamentos e comparações para estudos futuros. A monitorização da DP não pode ser exclusiva das questões respondidas na plataforma utilizada. Neste cenário, não podemos afirmar que estes pacientes de facto estão a desenvolver a DP. Prevê-se com base nos sintomas relatados, no desenvolvimento da Rede Neuronal Artificial e credibilidade das questões oferecidas pela base de dados e objeto de estudo que a mesma esta inserida que para aí possam tender. Além disso, não possuímos a supervisão da rede neuronal artificial através de um especialista, portanto, é difícil determinar com veemência que os pacientes estão de fato com DP ou com algum parkinsonismo derivado de medicação, contato com substâncias químicas ou sintomas similares de outras patologias.

7.2 Disponibilidade de Dados

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

7.3 Sugestões de trabalhos futuros

Como sugestão de trabalho futuro está a criação de uma Rede Neuronal Artificial treinada a partir de dados obtidos pelo acompanhamento de pacientes reais, uma rede que possa ser de caracter supervisionado, para monitorização e classificação das Classes obtidas a partir de dados extraídos por profissionais especializados (Neurologistas), envolvidos no diagnóstico da DP.

Referências Bibliográficas

- Aghabozorgi, S., Seyed Shirshorshidi, A., & Ying Wah, T. (2015). Time-series clustering – A decade review. *Information Systems*, 53, 16–38. <https://doi.org/10.1016/J.IS.2015.04.007>
- Alenezi, F., Armghan, A., & Polat, K. (2023). A multi-stage melanoma recognition framework with deep residual neural network and hyperparameter optimization-based decision support in dermoscopy images. *Expert Systems with Applications*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2022.119352>
- Ali, L., Zhu, C., Zhang, Z., & Liu, Y. (2019). Automated Detection of Parkinson’s Disease Based on Multiple Types of Sustained Phonations Using Linear Discriminant Analysis and Genetically Optimized Neural Network. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 7. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2019.2940900>
- Alzubaidi, M. S., Shah, U., Dhia Zubaydi, H., Dolaat, K., Abd-Alrazaq, A. A., Ahmed, A., & Househ, M. (2021b). The Role of Neural Network for the Detection of Parkinson’s Disease: A Scoping Review. *Healthcare*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE9060740>
- Berus, L., Klancnik, S., Brezocnik, M., & Ficko, M. (2019). Classifying Parkinson’s Disease Based on Acoustic Measures Using Artificial Neural Networks. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/S19010016>
- Bhavekar, G. S., & Goswami, A. das. (2022). A hybrid model for heart disease prediction using recurrent neural network and long short term memory. *International Journal of Information Technology (Singapore)*, 14(4), 1781–1789. <https://doi.org/10.1007/S41870-022-00896-Y>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson’s disease. *Lancet (London, England)*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- 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>
- Byeon, H. (2016). Effect of simultaneous application of postural techniques and expiratory muscle strength training on the enhancement of the swallowing function of patients with dysphagia caused by parkinson’s disease.

- CASCÃO, L. V. C. Modelo de Inteligência Computacional para Apoio à Triagem de Pacientes e Diagnóstico Clínico de Tuberculose Pleural. 2011. 109 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica em Programa de Pós-graduação em 94 Engenharia Elétrica COPPE)-Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.
- Di Luca, D. G., Reyes, N. G. D., & Fox, S. H. (2022). Newly Approved and Investigational Drugs for Motor Symptom Control in Parkinson's Disease. *Drugs*, 82(10), 1027–1053. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01747-7>
- Galeoto, G., Berardi, A., Colalelli, F., Pelosin, E., Mezzarobba, S., Avanzino, L., Valente, D., Tofani, M., & Fabbrini, G. (2022). Correlation between Quality of Life and severity of Parkinson's Disease by assessing an optimal cut-off point on the Parkinson's Disease questionnaire (PDQ-39) as related to the Hoehn & Yahr (H&Y) scale. *Clinica Terapeutica*, 173(3), 243–248. <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2427>
- Gilbert, R., & Khemani, P. (2022). Treatment of Advanced Parkinson's Disease. Em *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (Vol. 35, Número 1, pp. 12–23). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0891988720988904>
- Gouda, N. A., Elkamhawy, A., & Cho, J. (2022). Emerging Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease and Future Prospects: A 2021 Update. *Biomedicines*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10020371>
- HAYKIN, S. Redes Neurais, Princípios e Prática. Bookman. (2001).
- Jayanth Krishnan, K., & Mitra, K. (2022). A modified Kohonen map algorithm for clustering time series data. *Expert Systems with Applications*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2022.117249>
- Jenner, P., Mori, A., Aradi, S. D., & Hauser, R. A. (2021). Istradefylline—a first generation adenosine A2A antagonist for the treatment of Parkinson's disease. Em *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 21, Número 3, pp. 317–333). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1880896>
- Łuczak, M. (2016). Hierarchical clustering of time series data with parametric derivative dynamic time warping. *Expert Systems with Applications*, 62, 116–130. <https://doi.org/10.1016/J.ESWA.2016.06.012>
- Luo, Y., Tang, G., Yuan, X., Lin, Q., Mao, L., Song, H., Xue, Y., Wu, S., Ouyang, R., Hou, H., Wang, F., & Sun, Z. (2021). Combination of Blood Routine Examination and T-SPOT.TB Assay for Distinguishing Between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.575650/FULL>

- Manoel de Seixas, J., Afrânio Lineu Kritski, Ds., Mariane Rembold Petraglia, Ds., Albuquerque da Costa, P., Alcione Miranda dos Santos, Ds., Marley Maria Bernardes Rebuzzi Vellaco, D., Janeiro, R. DE, & -brasil, R. (sem data). MODELOS DE INTELIGÊNCIA INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL PARA APOIO`AAPOIO` APOIO`A.
- Mian, T. S. (2022). An Unsupervised Neural Network Feature Selection and 1D Convolution Neural Network Classification for Screening of Parkinsonism. *Diagnostics* 2022, Vol. 12, Page 1796, 12(8), 1796. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12081796>
- Michael J Fox. (sem data). Fox Insight: Data Exploration Network. Obtido 9 de Maio de 2023, de <https://foxden.michaeljfox.org/insight/explore/insight.jsp>
- Novis, S., Machado, F., Costa, V. B., Foguel, D., Cruz, M. W., & de Seixas, J. M. (2017). Applying an artificial neural network model for developing a severity score for patients with hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 24(3), 153–161. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1343714>
- Oertel, W., & Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. Em *Journal of Neurochemistry* (pp. 325–337). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
- Oung, Q. W., Muthusamy, H., Basah, S. N., Lee, H., & Vijejan, V. (2018). Empirical Wavelet Transform Based Features for Classification of Parkinson's Disease Severity. *Journal of Medical Systems*, 42(2). <https://doi.org/10.1007/S10916-017-0877-2>
- Qasim Abbas, S., Chi, L., & Chen, Y. P. P. (2023). Transformed domain convolutional neural network for Alzheimer's disease diagnosis using structural MRI. *Pattern Recognition*, 133. <https://doi.org/10.1016/J.PATCOG.2022.109031>
- Rodriguez-Sanchez, F., Rodriguez-Blazquez, C., Bielza, C., Larrañaga, P., Weintraub, D., Martinez-Martin, P., Rizos, A., Schrag, A., & Chaudhuri, & K. R. (2021). Identifying Parkinson's disease subtypes with motor and non-motor symptoms via model-based multi-partition clustering. *Scientific Reports* |. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03118-w>
- Rossi, A., Berger, K., Chen, H., Leslie, D., Mailman, R. B., & Huang, X. (2018). Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited. *Movement Disorders*, 33(1), 156–159. <https://doi.org/10.1002/mds.27063>
- Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., Weintraub, D., Sampaio, C., Chahine, L., Hametner, E. M., Heim, B., Lim, S. Y., Poewe, W., & Djamshidian-Tehrani, A. (2019). Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. Em *Movement Disorders* (Vol. 34, Número 2, pp. 180–198). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>

- Singh, V., Asari, V. K., & Rajasekaran, R. (2022). A Deep Neural Network for Early Detection and Prediction of Chronic Kidney Disease. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 12(1). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12010116>
- Sivanandy, P., Leey, T. C., Xiang, T. C., Ling, T. C., Wey Han, S. A., Semilan, S. L. A., & Hong, P. K. (2022). Systemic review on parkinson's disease medications, emphasizing on three recently approved drugs to control parkinson's symptoms. *Em International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Número 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010364>
- Templeton, J. M., Poellabauer, C., & Schneider, S. (2022). Classification of Parkinson's disease and its stages using machine learning. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18015-z>
- Tolosa, S., Scholz, W., Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Em Lancet Neurol* (Vol. 20). www.thelancet.com/neurology
- Wang, X., & Cheng, Z. (2020). Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Em Chest* (Vol. 158, Número 1, pp. S65–S71). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.012>
- WASSERMAN, P. D. Backpropagation. In: WASSERMAN, P. D. (Ed.). *Neural Computing Theory and Practice*. 1ª. New York: Van Nostrand Reinhold, 1989a. p.43-58.
- _____. Fundamentals of Artificial Neural Networks. In: WASSERMAN, P. D. (Ed.). *Neural Computing Theory and Practice*. 1ª. New York: Van Nostrand Reinhold, 1989b. p.11-25.
- _____. Perceptrons. In: WASSERMAN, P. D. (Ed.). *Neural Computing Theory and Practice*. 1ª. New York: Van Nostrand Reinhold, 1989c. p.27-42.
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F., Rodriguez-Violante, M., & Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *The Lancet Neurology*, 21(1), 89–102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00330-6)
- Wolff, A., Schumacher, N. U., Pürner, D., Machetanz, G., Demleitner, A. F., Feneberg, E., Hagemeyer, M., & Lingor, P. (2023). Parkinson's disease therapy: what lies ahead? *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02641-6>
- Zhu, B., Yin, D., Zhao, H., & Zhang, L. (2022). The immunology of Parkinson's disease. *Em Seminars in Immunopathology* (Vol. 44, Número 5, pp. 659–672). Springer Science

and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00947-3>