



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY

**APLICAÇÃO DO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO NEOESTRIADO PARA O DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON EM FASE PRECOCE**

Recife

2022

ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY

**APLICAÇÃO DO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO NEOESTRIADO PARA O DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON EM FASE PRECOCE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz

Coorientadora: Dra. Dharah Puck Cordeiro Ferreira Bispo

Recife

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

A171a Accioly, Alicia Rafaela Martinez.
Aplicação do aprendizado de máquina em imagens de ressonância magnética do neostriado para o diagnóstico da doença de Parkinson em fase precoce / Alicia Rafaela Martinez Accioly. – 2022.
99 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Paula Rejane Beserra Diniz.
Coorientadora : Dharah Puck Cordeiro Ferreira Bispo.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2022.

Inclui referências e anexos.

1. Imageamento por Ressonância Magnética. 2. Doença de Parkinson. 3. Neostriado. 4. Aprendizado de Máquina. I. Diniz, Paula Rejane Beserra (Orientadora). II. Bispo, Dharah Puck Cordeiro Ferreira (Coorientadora). III. Título.

616.833

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-269)

ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY

**APLICAÇÃO DO APRENDIZADO DE MÁQUINA EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO NEOESTRIADO PARA O DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON EM FASE PRECOCE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências.

Aprovada em: 19/09/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Sandra Lopes de Souza (Examinadora interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Mário Luciano de Melo Silva Júnior (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Michel Mozinho dos Santos (Examinador externo)
Empresa In Forma Software

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Michael J. Fox que transforma a sua experiência com a doença em esperança para outras pessoas, que pela postura e ação é exemplo de ser humano a inspirar toda a humanidade. Agradeço aos participantes voluntários que se colocam à serviço da ciência, doando tempo e compartilhando suas vidas para o progresso da medicina. A todos os colaboradores do *Parkinson's Progression Markers Initiative*, pela construção e autorização de acesso ao banco de dados e que tornam possíveis esta e outras pesquisas sobre a doença de Parkinson.

Aos meus pais, Cosme e Eunice, por serem base, paredes e teto de toda a minha existência e responsáveis pelas minhas conquistas pessoais e profissionais. Aos meus irmãos, Marcus e Rafaela, por serem parceiros e incentivadores perenes da minha jornada. Ao meu amor, Jorge, e aos seus olhos, através dos quais eu me vejo sempre capaz de seguir em frente, a cada sonho e a cada decisão que tomamos.

Aos meus amigos, em especial, Isaura Peixoto, pelos conselhos sábios e apoio na minha formação profissional.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Paula Diniz, por ter me aceitado como aluna, pela paciência e por ter ampliando meus horizontes na ciência. A minha coorientadora Prof^a Dra. Dharah Bispo, por todo o suporte, gentileza e cuidado nas várias etapas desta pesquisa.

Aos amigos e colegas Filipe Mourato e Vinícius Menezes, imprescindíveis para conclusão deste trabalho, por natureza, multiprofissional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco e seus docentes pela oportunidade de adquirir novos e inestimáveis conhecimentos. E, por fim, a todos os membros da banca, pelas contribuições valorosas para o amadurecimento e aperfeiçoamento deste trabalho.

RESUMO

Até o momento, o diagnóstico da doença de Parkinson *in vivo* é clínico e tardio no processo neurodegenerativo. É resultado da morte de neurônios na *pars compacta* da substância negra, os quais projetam terminais axonais para neoestriado, região do telencéfalo onde pesquisas recentes têm mostrado que as alterações ocorram mais precocemente. A inteligência artificial, por meio da radiômica, mostra-se como um caminho promissor na medicina. Inicialmente aplicada à oncologia, tem potencial no campo das doenças neurodegenerativas, na forma de predições diagnósticas e descoberta de biomarcadores. O objetivo deste trabalho consistiu em desenvolver modelos de predição diagnóstica, baseados em aprendizado de máquina, a partir de características radiômicas extraídas de imagem de ressonância magnética do neoestriado em indivíduos na fase precoce da doença de Parkinson. Conduziu-se um estudo retrospectivo, caso-controle, com amostra de 70 indivíduos com doença de Parkinson de início precoce e 22 controles, obtidos do *Parkinson's Progression Markers Initiative*. A partir sequência ponderada em T1, foi feita segmentação automática do neoestriado e extraídas 108 características radiômicas semânticas, de primeira e de segunda ordem. Foram testados 11 algoritmos de aprendizado de máquina e os quatro melhores foram usados para desenvolver modelos de classificação, usando a técnica de validação cruzada *k-fold* 10, a partir dos dados balanceados, normalizados e reduzidos por meio da análise de componentes principais. As métricas para avaliar os desempenhos foram acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC. Dentre os modelos testados, a Floresta Aleatória destacou-se com melhor desempenho, obtendo acurácia de 84,8%, sensibilidade 76,4%, especificidade 92,9% e AUC 84,7%. Conclui-se que o diagnóstico por aprendizado de máquina apresentou boa performance na detecção da doença de Parkinson em fase precoce a partir de características radiômicas de ressonância magnética do neoestriado.

Palavras-chave: imagem por ressonância magnética; doença de Parkinson; neoestriado; aprendizado de máquina.

ABSTRACT

To date, the in vivo diagnosis of Parkinson's disease is clinical and late in the neurodegenerative process. It is a result of the death of neurons in the *pars compacta* substantia nigra, which project axonal terminals to neostriatum, a region of the telencephalon where recent research has shown that changes occur earlier. Artificial intelligence, through radiomics, shows itself as a promising path in medicine. Already applied to oncology, it has potential in the field of neurodegenerative diseases, in the form of diagnostic predictions and discovery of biomarkers. The aim of this study was to develop diagnostic prediction models, based on machine learning from radiomic features extracted from magnetic resonance imaging of the neostriatum in individuals in the early stage of Parkinson's disease. A retrospective, case-control study was conducted with a sample of 70 individuals with early-onset of Parkinson's disease and 22 controls, extracted from the Parkinson's Progression Markers Initiative. From T1-weighted magnetic resonance imaging, automatic segmentation of the neostriatum was performed and 108 semantic, first and second order radiomic features were extracted. Eleven machine learning algorithms were tested and the four best were used to develop classification models, using the 10-fold cross-validation technique, from the balanced, normalized and reduced data through principal component analysis. The metrics to evaluate the performances were accuracy, sensitivity, specificity and area under the ROC curve. Among the models tested, the Random Forest stood out with the best performance, obtaining accuracy of 84.8%, sensitivity 76.4%, specificity 92.9% and AUC 84.7%. It is concluded that the diagnosis by machine learning showed good performance in the detection of Parkinson's disease at an early stage from the radiomic characteristics of magnetic resonance imaging of the neostriatum.

Keywords: magnetic resonance imaging; Parkinson's disease; neostriatum; machine learning.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1	Desenho do estudo	29
Fluxograma 2	Seleção da amostra	32
Quadro 1	Dados clínicos coletados	33
Quadro 2	Características radiômicas extraídas através do Py-Radiomics	35
Fluxograma 3	Mineração dos dados e desenvolvimento dos modelos de classificação	36
Quadro 3	Algoritmos de aprendizado de máquina da fase exploratória inicial	37
Figura 1	Desenvolvimento do modelo de classificação utilizando a técnica de validação cruzada com k-fold =10	38
Figura 2	Exemplo de parte dos dados estruturados em instâncias	39
Figura 3	Redução de dimensionalidade através da análise de componentes principais	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos grupos de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo idade, escolaridade, gênero, dominância manual e avaliação cognitiva	42
Tabela 2	Características do grupo com doença de Parkinson segundo lado predominantemente acometido, sintomas motores, estadiamento e quantificação dos sintomas pela UPDRS	43
Tabela 3	Resultados dos desempenhos dos modelos de aprendizado de máquina na fase exploratória	44
Tabela 4	Acurácia, sensibilidade, especificidade e AUC dos métodos de classificação entre indivíduos com DP e saudáveis baseados em aprendizado de máquina	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVDs	atividades de vida diária
AM	aprendizado de máquina (em inglês, <i>machine learning</i>)
AP	aprendizado profundo (em inglês, <i>deep learning</i>)
AUC	Área sob a curva ROC (do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic</i> : Característica de Operação do Receptor)
CAU	núcleo caudado
CCL	comprometimento cognitivo leve
DICOM	comunicação em imagens digitais em medicina (do inglês, <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
DP	doença de Parkinson
DTI	imagem por tensor de difusão (do inglês, <i>diffusion tensor image</i>)
DWI	imagem ponderada por difusão (do inglês, <i>diffusion weighted imaging</i>)
FA	Floresta Aleatória
FOV	campo de visão (do inglês, <i>field of view</i>)
HY	escala de Hoehn & Yahr
IA	inteligência artificial
IBSI	Iniciativa de Padronização de Biomarcadores de Imagem (do inglês <i>Image Biomarker Standardization Initiative</i>)
IIQ	intervalo interquartil
IS	indivíduos saudáveis
M_d	média
M_e	mediana
MEEM	mini exame do estado mental
MOCA	avaliação cognitiva de Montreal (do inglês, <i>Montreal cognitive assessment</i>)
NUTES	Núcleo de Telessaúde
PACS	sistema de comunicação e arquivamento de imagens (do inglês, <i>picture archiving and communication system</i>)

PET-CT	imagem de Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstron (do inglês, <i>positron emission Tomography – computed tomography</i>)
PPMI	Iniciativa de Marcadores de Progressão de Parkinson (do inglês, <i>Parkinson's Progression Markers Initiative</i>)
PU	putâmen
RM	ressonância magnética
RMe	ressonância magnética estrutural
RMf	ressonância magnética funcional
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, <i>single-photon emission computed tomography</i>)
MVS	Máquina de Vetores de Suporte (do inglês, <i>Support Vector Machine</i>)
T1	tempo de relaxamento longitudinal
T2	tempo de relaxamento transversal
TE	tempo de <i>echo</i>
TI	tempo de inversão
TR	tempo de repetição
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPDRS	escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (do inglês, <i>unified disease Parkinson rating scale</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	APRESENTAÇÃO	13
1.2	HIPÓTESE.....	14
1.3	OBJETIVOS.....	14
1.3.1	Geral.....	14
1.3.2	Específico.....	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1	ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA DE PARKINSON.....	16
2.2	NEUROIMAGEM NA DOENÇA DE PARKINSON	20
2.3	APRENDIZADO DE MÁQUINA E RADIÔMICA.....	22
2.4	A RADIÔMICA EM RESSONANCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON	26
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.1	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	29
3.2	AMOSTRA DO ESTUDO	30
3.2.1	Critérios de inclusão e exclusão	31
3.3	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	32
3.3.1	Coleta de dados clínicos	32
3.3.2	Coleta das imagens e segmentação das regiões de interesse	33
3.3.3	Extração dos atributos radiômicos do neostriado	34
3.4	MINERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DOS MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO	36
3.4.1	Aplicação dos modelos de aprendizado de máquina.....	37
3.4.2	Mineração: balanceamento, normalização e redução dos dados	38
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
5	RESULTADOS	42
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	42

5.2	RESULTADOS DOS MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DO APRENDIZADO DE MÁQUINA.....	44
6	DISCUSSÃO.....	47
6.1	LIMITAÇÕES	54
6.2	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	54
7	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO A – AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MOCA).....	69
	ANEXO B – ESCALA DE HOEHN & YAHR	70
	ANEXO C – ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKISON (UPDRS).....	71
	ANEXO D – CARACTERÍSTICAS RADIÔMICAS EXTRAÍDAS PELO SLICER-RADIOMICS	88
	ANEXO E – AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS.....	90
	ANEXO F – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	91
	ANEXO G – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	97
	ANEXO H – CARTA DE ANUÊNCIA	98
	ANEXO I – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO EM REVISTA CIENTÍFICA	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO

O número global de pessoas idosas – com 60 ou mais anos de idade – está projetado para aumentar de 962 milhões em 2017 para 1,4 bilhão em 2030 e 2,1 bilhões em 2050, quando todas as regiões do mundo, exceto a África, terão quase um quarto ou mais de suas populações compostas por idosos (UNITED NATIONS, 2017). Como consequência, há um crescimento de doenças crônico-degenerativas associadas à velhice, dentre elas, a doença de Parkinson (DP) (FEIGIN et al., 2017).

Até o momento, a causa da DP é desconhecida e os sintomas trazem morbidade, prejuízo na qualidade de vida e declínio funcional, além de aumento do risco de morte (POEWE et al., 2017). Os estudos iniciais evidenciaram, como mecanismo fisiopatológico da doença, o comprometimento na *pars compacta* da substância negra do mesencéfalo (DAMIER et al., 1999). Entretanto, pesquisas têm mostrado alterações mais precoces nos núcleos da base do telencéfalo, em especial o putâmen (PU) e o núcleo caudado (CAU) (SOSSI et al., 2010; KORDOWER et al., 2013).

O diagnóstico atual é clínico e tardio no processo neurodegenerativo (BRAAK et al., 2003; DIJKSTRA et al., 2014) e de baixa acurácia no estágio inicial (BEACH; ADLER, 2018), quando pode se confundir com outras síndromes parkinsonianas e outros tipos de tremores (TOLOSA; WENNING; POEWE, 2006). A neuroimagem é utilizada para o diagnóstico diferencial de causas vasculares, neoplásicas, tremor essencial (BENAMER et al., 2000) e outras doenças neurodegenerativas (TOLOSA; WENNING; POEWE, 2006). Em particular, a ressonância magnética (RM) convencional não evidencia alterações específicas da DP (POLITIS, 2014).

Com o advento das imagens digitais e a possibilidade de extrair e armazenar uma quantidade grande de informações, principalmente a partir do desenvolvimento das técnicas quantitativas, possibilitou a criação de novas ferramentas de análise e processamento de dados de alta dimensão (em inglês, *big data*) (KANSAGRA et al., 2016). Por meio da inteligência artificial (IA), em especial do aprendizado de máquina

(AM), essas tarefas podem agora ser feitas de forma automatizada, eficaz e muito mais rápida (ERICKSON et al., 2017; VISVIKIS et al., 2019).

A aplicação das técnicas de IA nas várias etapas da radiologia, como segmentação de regiões de interesse, extração de dados quantitativos de imagem e desenvolvimento de modelos de predição diagnósticos e prognósticos, é chamada de radiômica (FAN; FENG; WANG, 2019; GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Sendo primeiramente estudada na oncologia (CUOCOLO et al., 2020), pesquisas com radiômica têm sido agora realizadas nas doenças neurodegenerativas, em especial na doença de Alzheimer, encontrando achados promissores (SALVATORE; CASTIGLIONI; CERASA, 2021).

Ainda são poucos os estudos que aplicam a análise radiômica na DP (ZHANG, 2022; MATEOS-PÉREZ et al., 2018). Ademais, esforços na ciência moderna concentram-se na busca de biomarcadores sensíveis e específicos a fim de possibilitar a avaliação do risco, predição diagnóstica e prognóstica da doença. Desta forma, postula-se que a aplicação da radiômica a partir de imagem de ressonância magnética convencional pode melhorar a acurácia diagnóstica da DP, em especial na fase inicial, quando o diagnóstico é mais desafiador.

1.2 HIPÓTESE

A análise radiômica de imagens de ressonância magnética do neostriado pode contribuir para o diagnóstico de indivíduos com doença de Parkinson em estágio precoce.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Geral

Aplicar a análise radiômica do neostriado a partir de imagens de ressonância magnética com o objetivo de melhorar a acurácia do diagnóstico da doença de Parkinson em estágio inicial em pessoas idosas.

1.3.2 Específico

Testar múltiplas técnicas de aprendizado de máquina a fim de identificar modelos com melhores desempenhos de classificação da doença de Parkinson em estágio inicial a partir dos atributos radiômicos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA DE PARKINSON

A DP é a segunda mais comum desordem neurodegenerativa, após a doença de Alzheimer, e a que mais cresceu em prevalência, incapacidade e morte (FEIGIN et al., 2017). Em 2016, mais de 6 milhões de pessoas foram acometidas (DEUSCHL et al., 2020; DORSEY et al., 2018). Estima-se que a prevalência aumenta de 0,3% acima de 40 anos a mais de 3% nos idosos com mais de 80 anos (PRINGSHEIM et al., 2014).

Quando o início dos sintomas ocorre antes dos 45 anos, é classificada como DP de início jovem (POEWE et al., 2017) e, nessa faixa etária, fatores genéticos são mais encontrados, sendo as mutações identificadas em mais de 40% quando os sintomas iniciam-se antes dos 30 anos (ALCALAY et al., 2010). Acomete duas vezes mais os homens que as mulheres e associa-se a história familiar, fatores ambientais como pesticidas, poluentes e exposição alimentar, os quais interagem com os fatores genéticos (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; VAN DEN EEDEN et al., 2003).

Apesar dos avanços em vários aspectos no entendimento da patogênese, ainda não se conhece a causa e, devido ao conjunto de sintomas motores proeminentes, é denominada parkinsonismo primário (PRINGSHEIM et al., 2014). Apresenta-se como uma síndrome hipocinética, caracterizada por redução da amplitude e/ou velocidade dos movimentos, rigidez em roda denteada, tremor de repouso e instabilidade postural (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). Os sintomas comumente se iniciam de forma insidiosa, assimétrica e progridem ao longo do tempo, acarretando principalmente alterações na face, marcha e fala (POEWE et al., 2017).

Sintomas não motores, tais como constipação, hiposmia, déficits cognitivos, distúrbio do sono REM (do inglês, *rapid eyes movement*, movimento rápido dos olhos), depressão, disfunção autonômica e dor também são comuns e alguns se manifestam, inclusive, anos ou mesmo décadas antes do surgimento do quadro motor, configurando os pródomos da DP (VAN DEN EEDEN et al., 2003). Apesar de não comporem os sinais cardinais necessários para o diagnóstico clínico, tais sintomas causam impacto substancial na qualidade de vida, pioram com a progressão da

doença e contribuem para a perda da capacidade funcional e para a sobrecarga dos cuidadores (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009).

As manifestações clínicas motoras da DP são resultado da morte de neurônios na *pars compacta* da substância negra e do acúmulo de agregados de proteínas, sendo a principal a alfa-sinucleína, nos corpos de Lewy, encontrados no citoplasma de neurônios de diferentes regiões do cérebro (POEWE et al., 2017). Essas alterações patológicas da alfa-sinucleína são comuns a outras doenças, que juntamente com a DP, são chamadas de sinucleinopatias, tais como demência com corpos de Lewy, paralisia supranuclear progressiva e atrofia de múltiplos sistemas (KOMPOLITI; VERHAGEN, 2010).

Os terminais axonais dos neurônios da substância negra se projetam para os neurônios do CAU e PUT, os quais formam o estriado dorsal, região na base do telencéfalo que é responsável pelo controle dos movimentos. A perda de neurônios nigrais, mais proeminente da parte ventrolateral, leva a deficiência de dopamina estriatal, desencadeando os sintomas parkinsonianos (POEWE et al., 2017). Estudos têm evidenciado que no momento do surgimento dos sintomas motores, necessários para estabelecer o diagnóstico, a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra já é significativa, ou seja, quando o processo neurodegenerativo está em uma fase avançada (BRAAK et al., 2003; DAMIER et al., 1999; DIJKSTRA et al., 2014). Isso sugere que os mecanismos patológicos provavelmente iniciam muito tempo antes, anos a décadas, e que recursos compensatórios retardem o desenvolvimento dos sintomas motores (CALNE, DONALD B., 1991; SOSSI et al., 2004a). As evidências de sintomas não motores prodrômicos, os quais são resultados do acometimento de outras regiões fora do sistema nigroestriatal, contribuem para esse entendimento de um longo processo neuropatológico progressivo (VAN DEN EEDEN et al., 2003).

Devido às observações histopatológicas encontradas nas autópsias de pessoas com DP, grande parte das pesquisas concentrou-se no estudo da substância negra, no mesencéfalo (DAMIER et al., 1999). Porém, estudos têm mostrado que alterações aconteçam mais precocemente no estriado. Usando imagem de Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitron (PET-CT, do inglês, *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*), foi identificado um aumento do *turnover* (reciclagem) de dopamina no estriado em carreadores assintomáticos da

mutação do gene *LRRK2*, a qual é associada com risco aumentado para DP (SOSSI et al., 2010). Outro estudo do mesmo grupo, também usando PET-CT, evidenciou uma redução relativamente da síntese de dopamina em comparação a um aumento maior do *turnover* de dopamina, na DP precoce (SOSSI et al., 2004a). Em particular, um estudo que avaliou autópsias de cérebros de pessoas com intervalo de pós-diagnóstico de um a 27 anos, comparados com controles, sugere disfunção e degeneração das terminações axonais, no estriado, em especial no PU dorsal, antes de significativa morte dos corpos celulares dos neurônios da substância negra (KORDOWER et al., 2013). Postula-se que isso se deva a um prejuízo precoce do transporte axonal ocasionado pelos agregados de alfa-sinucleína (LAMBERTS; HILDEBRANDT; BRUNDIN, 2015).

Apesar do acúmulo de alfa-sinucleína nos corpos de Lewy seja reconhecidamente a identidade patológica da DP, provavelmente ela é resultado da interação de múltiplos, complexos e coexistentes mecanismos causadores. Alterações em diferentes etapas da proteostase de alfa-sinucleína, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, prejuízos no transporte de vesículas, dano axonal, neuro-inflamação e desequilíbrio na homeostase do cálcio vem sendo identificados, ao longo do tempo (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; POEWE et al., 2017). São também inúmeras as mutações genéticas que estão sendo descobertas, inclusive em número maior na forma de início jovem (ALCALAY et al., 2010; BLAUWENDRAAT et al., 2018; KASTEN et al., 2018).

Essa miríade de evidências aponta para a conclusão de que a DP não seja uma entidade única e que fatores genéticos, ambientais e de estilos de vida contribuem e interagem entre si para o desenvolvimento da doença. Na prática, isso se traduz no grande espectro de apresentação clínica, respostas terapêuticas diversas, velocidades de progressão variadas e uma incontável combinação de sinais e sintomas motores e não motores (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009; POEWE et al., 2017; POSTUMA et al., 2015).

Até o momento, o diagnóstico da DP *in vivo* é clínico e centrado na anamnese e exame neurológico, evidenciando as alterações motoras. Critérios da *International Parkinson and Movement Disorder Society* (tradução: Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento) (POSTUMA et al., 2015) podem ajudar os profissionais de saúde a estabelecer o diagnóstico na prática clínica, suportado por

uma resposta satisfatória a terapia dopaminérgica. Dificuldades no diagnóstico surgem nas formas de apresentações atípicas e no estágio precoce, quando sinais e sintomas ainda são pouco proeminentes e podem se confundir com outras doenças. Estudos clínicos mostram que o diagnóstico variou de 38% a 65% das pessoas com DP precoce submetidas a autópsia, com acurácia diagnóstica total de somente 58% na fase inicial (BEACH; ADLER, 2018). Atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, demência com corpos de Lewy, tremor essencial, parkinsonismo induzido por drogas e parkinsonismo vascular são as condições mais frequentemente confundidas com a DP na fase inicial (TOLOSA; WENNING; POEWE, 2006).

Após o estabelecimento do diagnóstico, algumas escalas são usadas na prática clínica para o estadiamento e acompanhamento da DP, dentre as quais, destacam-se a escala de Hoehn & Yahr (HY) modificada e a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS, do inglês, *Unified Disease Parkinson Rating Scale*). A primeira escala estadia a doença a partir dos sintomas motores em cinco estágios. O estágio I é caracterizado por presença dos sintomas motores unilaterais e sem comprometimento das atividades de vida diária (AVDs) do indivíduo. No estágio II, os sintomas são bilaterais, leves e podem estar associados a alterações na fala, postura e marcha. O estágio III é caracterizado por sintomas bilaterais leves a moderados e já ocorrem prejuízos no equilíbrio e dificuldades nas AVD. Nos estágios finais, há o comprometimento motor grave com dependência do indivíduo, estágio IV, ou mesmo necessidade de cadeira de rodas ou restrição ao leito, estágio V (HOEHN; YAHR, 1967).

A UPDRS é uma escala que quantifica sintomas e incapacidades, através do autorrelato por meio de entrevista, avaliação clínica e exame neurológico. É composta de um total de 42 itens, divididos em quatro partes. A parte I avalia o comprometimento dos aspectos não motores e é dividida em parte Ia, a qual é preenchida pelo avaliador e abrange alterações complexas, como disfunção cognitiva, presença de alucinações, psicose e depressão. Já a parte Ib é respondida pelo paciente e pontua experiências da vida diária, como sono, dor, problemas urinários e fadiga. A parte II quantifica os aspectos motores das AVD, como fala, deglutição, alimentação e escrita, enquanto a parte III avalia o comprometimento dos sinais motores. Por fim, a parte IV da UPDRS abrange as complicações decorrentes do tratamento farmacológico. Os valores de cada item variam de zero (normalidade) a quatro (comprometimento grave) e a

pontuação total varia de zero a 199 pontos, com valores mais altos nos casos mais graves (MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE, 2003).

As principais escalas mais utilizadas na prática clínica para rastreio e avaliação das alterações cognitivas nas doenças neurodegenerativas são o Mini Exame do Estado Mental e a Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA, do inglês, *Montreal Cognitive Assessment*). Essa última avalia os domínios da atenção e planejamento, habilidades visuoespaciais, memória, cálculo, linguagem e orientação tempo-espacial e é mais sensível que a primeira para rastrear o comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência devido a DP. A pontuação máxima é de 30, sendo considerado ponto de corte valores inferiores a 26/27 como rastreio positivo para alterações cognitivas (KASTEN et al., 2010; NASREDDINE et al., 2005).

O desafio diagnóstico da fase inicial da DP, somado ao surgimento dos sintomas motores quando o processo de perda neuronal já é extenso, implica na necessidade premente de descobertas de testes diagnósticos, os quais suportem a prática clínica. Evidências atuais mostram que o período prodromático pode iniciar 20 anos ou mais antes do quadro motor (FERESHTEHNEJAD et al., 2018) . A detecção da DP em fases precoce e prodromática é essencial para o desenvolvimento de estudos de drogas modificadores da doença, indisponíveis até o momento.

2.2 NEUROIMAGEM NA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisas no campo da neuroimagem na DP tem buscado suportar o diagnóstico clínico, realizar o diagnóstico diferencial, associar sintomas motores e não motores às alterações neuropatológicas, estudar a progressão da doença, contribuir para o entendimento dos processos etiológicos e prospectar respostas terapêuticas e suas complicações (POLITIS, 2014). Porém, na prática clínica atual, as imagens são indicadas principalmente para descartar outras doenças ou lesões, não degenerativas, que não possuem como substrato a deficiência de dopamina nos núcleos da base, mas que podem cursar com quadros semelhantes a DP, como as causas vasculares, neoplásicas e o tremor essencial (BENAMER et al., 2000).

Imagens de RM são úteis para avaliar a estrutura e a função cerebral, através das diferentes sequências e contraste. Já a PET-CT e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single-photon emission computed tomography*), nos quais vários substratos ou ligantes são marcados com traçadores que permitem detectar a radioatividade, quantificam alterações metabólicas e químicas. São vários os radio-traçadores dopaminérgicos que evidenciam a atividade da dopamina pré-sináptica e os que avaliam o sistema dopaminérgico pós-sináptico via receptores D2 e D3 (POLITIS, 2014; STOESSL et al., 2014).

Tanto PET-CT quanto SPECT, via marcadores dopaminérgicos, são úteis para diferenciar doenças degenerativas (DP, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva) das não degenerativas, como por exemplo, tremor essencial (BENAMER et al., 2000; GROUP, 2000; PRUNIER et al., 2001; VARRONE et al., 2001). Porém, não conseguem fazer o diagnóstico diferencial entre a DP e parkinsonismos atípicos (ECKERT et al., 2005). Já o ¹⁸FDG-PET, com o 18F-fluorodeoxiglicose, o qual mensura o metabolismo de glicose das células, tem apresentado resultados importantes no diagnóstico diferencial da DP com outras formas de parkinsonismos neurodegenerativos (ECKERT et al., 2005; TEUNE et al., 2013).

Dentre as técnicas da medicina nuclear, PET-CT possui melhor resolução temporal e espacial, enquanto SPECT tem menor custo. Porém, são exames em aprimoramento, pouco disponíveis e preocupações com relação aos encargos financeiros demandam estudos quanto a relação custo-benefício, com impacto a nível populacional (POLITIS, 2014). Além disto, tais técnicas utilizam imagens que tem por base o uso de radiação ionizante, cujos os riscos à saúde humana já são amplamente conhecidos, e apresentam qualidade inferior quanto a resolução espacial e de contraste em comparação às imagens de RM, mais acessíveis e difundidas (POLITIS, 2014).

A aplicação clínica atual da RM na DP é descartar causas secundárias de parkinsonismo e contribuir para o planejamento da intervenção cirúrgica (POLITIS, 2014). Em especial, avalia lesões cerebrovasculares principalmente em áreas subcorticais, como os núcleos da base, que podem levar a parkinsonismo vascular. RM convencional não evidencia lesões específicas na DP (POLITIS, 2014). Mais recentemente, entretanto, com o desenvolvimento de técnicas quantitativas de RM,

pesquisas têm se mostrado promissoras para o diagnóstico precoce e diferencial (POLITIS, 2014; PYATIGORSKAYA et al., 2014).

Técnicas de imagem quantitativas aprofundam as análises para além da visão humana, subjetiva, possibilitando a mensuração de medidas objetivas físicas (volume, área, forma, espessura, textura) e químicas (moléculas), que são comparadas entre as diversas estruturas anatômicas e teciduais em um mesmo indivíduo, entre grupos de indivíduos e também em estágios diferentes da doença (pré-clínico, precoce e avançado) (PIERPAOLI, 2010). As imagens deixam de ser compreendidas apenas pelo seu conteúdo visual e são codificadas em números que fornecem uma variedade de informações e detalhes. Muitas dessas técnicas de imagem representam a única possibilidade de quantificação das alterações teciduais *in vivo* (SONG et al., 2021).

Estudos com imagens de RM estrutural (RMe) ou morfométrica identificaram atrofia da substância negra em pessoas com DP (LINDER et al., 2009; VITALI et al., 2020), porém outros tiveram resultados discordantes (GENG; LI; ZEE, 2006; KWON et al., 2012). Redução de volume do PU (GENG; LI; ZEE, 2006; LEE et al., 2014; PITCHER et al., 2012), núcleo accumbens (LEE et al., 2014) e do CAU (PITCHER et al., 2012) também foram observadas, apresentando o PU correlação negativa com o estadiamento clínico da doença (GENG; LI; ZEE, 2006). Alterações na forma desses núcleos da base foram observados e estudados (LEE et al., 2014). Alterações corticais, em particular, nos lobos temporais foram associadas aos estágios avançados na DP, quando a demência estava presente (TANNER; MCFARLAND; PRICE, 2017).

Apesar da variedade de técnicas que estão sendo desenvolvidas e pesquisadas, a diversidade quanto aos resultados encontrados na DP possivelmente se deve a vários fatores, como a heterogeneidade dos aparelhos e parâmetros de aquisição das imagens, dos métodos de processamento e análise, dos instrumentos clínicos utilizados e das amostras de participantes. Ademais, diante de uma doença complexa quanto a seus aspectos etiológicos, patológicos, de apresentações clínicas e de progressão, concentrar e transpor a quantidade de informações extraídas por diferentes métodos de imagem para a prática clínica é um grande desafio.

2.3 APRENDIZADO DE MÁQUINA E RADIÔMICA

Com o avanço tecnológico e a evolução para digitalização de imagens e necessidade de integração com outros sistemas de informação, foi preciso o desenvolvimento de complexos “ambientes digitais”, chamados de sistema de comunicação e arquivamento de imagens (PACS, do inglês, *picture archiving and communication system*) (PAVLOPOULOS; DELOPOULOS, 1999). Estes sistemas armazenam os diversos tipos de imagens digitais, como radiografias, tomografias e ressonâncias, utilizando um conjunto de normas que padronizam os dados das imagens em um único formato eletrônico, denominado comunicação em imagens digitais em medicina (DICOM, do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine*), o qual permite a troca das informações entre os distintos equipamentos (KOENIGKAM SANTOS et al., 2019). Essas inovações têm gerado uma quantidade enorme de informações, a partir de imagens médicas, e a necessidade de armazenamento e de desenvolvimento de *softwares* de análise e processamento de dados digitais.

A IA conceitua a capacidade de máquinas desempenharem tarefas que simulam o pensamento e o comportamento humanos, como falar, escutar, ver, ler e andar. (CHOI et al., 2020). Já o AM (em inglês, *machine learning*), é uma subárea da IA que dota a máquina da capacidade de aprender a partir de dados fornecidos, sem uma programação prévia. Por fim, o aprendizado profundo (AP, em inglês, *deep learning*) compreende uma subárea do AM que utiliza algoritmos matemáticos para melhorar o aprendizado por meio da experiência (HAMET; TREMBLAY, 2017; VISVIKIS et al., 2019).

Nos últimos anos, técnicas de IA têm sido cada vez mais aplicadas na radiologia. A segmentação, etapa que separa regiões de interesse para serem aprofundadas (ERICKSON et al., 2017; FAN; FENG; WANG, 2019), como, por exemplo, uma lesão neoplásica em uma tomografia de pulmão ou regiões de substância cinzenta em imagens de RM cerebral, já vem sendo realizada de forma automática, sendo mais rápida que a segmentação manual, além de ser efetiva (MCBEE et al., 2018). Outro processo, chamado extração de atributos ou características (em inglês, *features*), realiza cálculos numéricos através de algoritmos, a partir de atributos como cor (níveis de cinza), forma, área e volume das regiões de interesse (KOENIGKAM SANTOS et al., 2019; WANG; SUMMERS, 2012).

Modelos de AM também estão sendo desenvolvidos com o objetivo de identificar, a partir de imagens prévias, padrões das características das regiões de interesse a fim de desenvolver algoritmos de predição para serem utilizados em novas imagens (ERICKSON et al., 2017; VISVIKIS et al., 2019). Por exemplo, a partir da análise de *features* (forma, volume, borda) de lesões de adenocarcinomas de várias imagens de tomografia de pulmão, identifica-se um padrão de semelhança entre as imagens que passa a ser associado àquele tipo de lesão.

Os estudos com base nas análises estatísticas convencionais representam observações a nível de grupo, as quais falham para realização do diagnóstico individual, visto que somente detectam as diferenças entre os grupos. Entretanto, com os métodos de AM, é possível estudar as correlações entre *voxels* a nível individual (SONG et al., 2021). Sendo assim, sugere-se que essas técnicas encontrem biomarcadores para realizar predições de resultados em indivíduos a partir de modelos desenvolvidos previamente em outros indivíduos (GABRIELI; GHOSH; WHITFIELD-GABRIELI, 2015).

De acordo com Kansagra e colaboradores (2016), a extração de atributos a partir de imagens médicas digitais por *softwares* produz uma quantidade muito grande de dados (*big data*), caracterizados pelos quatro “Vs”:

- 1) volume: número absolutamente grande de informações;
- 2) variedade: agrupamento de dados a partir de várias fontes;
- 3) velocidade: capacidade muito rápida de gerar dados;
- 4) veracidade: que diz respeito a incerteza peculiar de alguns dados.

Essa quantidade grande de informações extraídas, de cada indivíduo e, mais ainda, de vários indivíduos, e por vezes em momentos diferentes, excede a capacidade humana de processamento e análise. Para isso, vem sendo desenvolvido um tipo de AM específico chamado radiômica, que associa a extração, de alto rendimento, de dados quantitativos e mineráveis das imagens digitais, através de algoritmos, a posterior análise (GIARDINO et al., 2017; GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). A terminação *-omics* é herdada de áreas que lidam com *big data* biológicos, tais como genômica (DNA), proteômica (proteínas) e metabolômica (metabólitos) (FAN; FENG; WANG, 2019; GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

Os atributos radiômicos são divididos em dois tipos: semânticos e agnósticos. Os primeiros agrupam características corriqueiramente usadas pelos radiologistas nas descrições das estruturas, como forma, tamanho, vascularização e localização. Já os atributos agnósticos buscam apreender a heterogeneidade das regiões de interesse, por meio de descritores quantitativos, os quais são obtidos por *softwares* de AM. Os atributos agnósticos são classificados em métodos estatísticos de primeira ordem, os quais analisam os *voxels* individualmente, como histograma, entropia, assimetria, planicidade; de segunda ordem, que analisa as relações entre os *voxels* (textura); e os de ordem superior, os quais, por meio de filtros na imagem, extraem-se padrões repetitivos ou não: *wavelets*, *Laplacian transforms*, entre outros (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

Os estudos com base na radiômica seguem um fluxo de etapas bem definido, sendo esse:

- 1) aquisição e reconstrução (pré-processamento) das imagens;
- 2) segmentação da região de interesse;
- 3) extração e quantificação dos atributos radiômicos;
- 4) análise estatística e desenvolvimento de modelos de predição (FAN; FENG; WANG, 2019; LAMBIN et al., 2012).

A etapa de extração das *features* deve fornecer informações de imagens ao mesmo tempo úteis, não redundantes e reproduzíveis (FAN; FENG; WANG, 2019). A fase seguinte de análise e mineração compreende a procura por padrões no *big data* (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). A depender do pacote de *software* e do número de características escolhidas na fase de extração, a quantidade de variáveis extraídas (milhares a dezenas de milhares) pode ser muito grande em relação ao número de casos (dezenas a centenas) dos grupos estudados, o que pode levar ao fenômeno de *overfitting* (sobreajustes) (VAN TIMMEREN et al., 2020). *Overfittings* são padrões encontrados que não são generalizáveis (“ruídos”) quando os modelos são usados para fazer estimativas a partir de novos conjuntos de dados (JAMES et al., 2013). A fim de minimizar esse problema, realiza-se a etapa de seleção de características ou de redução de dimensionalidade, a qual através de modelos estatísticos, selecionam-se quais recursos radiômicos se associam aos resultados formulados pelas hipóteses

dos estudos. Essa etapa é fundamental para obter resultados válidos e generalizáveis (VAN TIMMEREN et al., 2020).

De posse dos atributos reduzidos ou selecionados, o algoritmo de AM é, então, treinado para classificar, desenvolvendo uma função de classificação que, por fim, será testada para avaliar sua capacidade de predição a condição estudada. Quando os dados de entrada, por exemplo, os atributos radiômicos, e de saída, as classes de pessoas saudáveis e de pessoas doentes, são fornecidos ao algoritmo, o método de aprendizado é do tipo supervisionado. Quando as classes de saída não são fornecidas, diz-se que o método é do tipo não supervisionado, ou seja, cabe ao algoritmo “descobrir” as classes por meio da identificação de padrões dos dados de entrada. Os classificadores de IA mais usados são Redes Neurais (em inglês: *Neural Networks*), Floresta Aleatória (FA; em inglês: *Random Forest*) e Máquina de Vetores de Suporte (MVS; em inglês *Support Vector Machine*) (FAN; FENG; WANG, 2019).

As características radiômicas alimentam bancos de dados maiores, os quais são compartilhados. Em última instância, possibilitam formular novas hipóteses e realizar cruzamentos com outras informações, como dados clínicos, genômicos e laboratoriais que, conjuntamente, suportem decisões médicas (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Além disso, adicionam informações, adquiridas de forma não invasiva, o que as tornam especialmente importantes em condições de biópsias de difícil acesso ou não possíveis. A integração de todas as informações médicas provenientes de várias fontes é a base para o desenvolvimento da medicina de precisão, na qual se busca o tratamento certo, para o paciente certo, na hora certa (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

2.4 A RADIÔMICA EM RESSONANCIA MAGNÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

A capacidade de converter dados mineráveis de grande dimensão, a partir de imagens médicas digitais, possibilita a radiômica expressar fenótipos distintos, prognósticos e respostas terapêuticas diversas de doenças complexas (SALVATORE; CASTIGLIONI; CERASA, 2021). Os primeiros anos de estudos com radiômica se deu na oncologia, na qual dados histopatológicos, imuno-histoquímicos e genéticos estão

amplamente disponíveis (CUOCOLO et al., 2020). Apenas mais recentemente, o uso da IA tem crescido nas desordens neurodegenerativas (SALVATORE; CASTIGLIONI; CERASA, 2021).

Uma quantidade maior de estudos com radiômica tem se concentrado na doença de Alzheimer (SALVATORE; CASTIGLIONI; CERASA, 2021), possivelmente por ser o transtorno neuro-cognitivo mais comum. Utilizando técnica de AM em imagens de RM, foram obtidos valores de acurácia de 88% a 96% para diferenciar pessoas saudáveis de indivíduos com doença de Alzheimer (SALVATORE; BATTISTA; CASTIGLIONI, 2016). Estudos também estão sendo desenvolvidos a fim de prever a taxa de conversão de pessoas com CCL para doença de Alzheimer, com média de acurácia de 76% a partir de características de textura extraídas de imagens de RM (LUK et al., 2018).

Na DP, pesquisas iniciais com radiômica envolveram a substância negra, a partir de RM sensível à neuromelanina, sem encontrar uma boa *performance* (acurácia de 60%) em diferenciar indivíduos doentes de saudáveis, usando a técnica de FA (SHINDE et al., 2019). Pesquisas mais recentes têm buscado usar os métodos de AM para explorar as alterações existentes em outras regiões. Um estudo em RM ponderada em T1 encontrou que, as regiões de interesse seriam núcleos da base, tronco cerebral, quarto ventrículo, ventrículo lateral, cerebelo, lobo frontal, lobo temporal, lobo occipital e base do tálamo (SOLANA-LAVALLE; ROSAS-ROMERO, 2021).

Revisões têm sido realizadas com o intuito de agrupar os estudos de radiômica na DP quanto aos problemas de diagnósticos, se binários (doentes e saudáveis) ou múltiplos (saudáveis, indivíduos com DP, com outras síndromes parkinsonianas). Assim como também sintetizam quanto aos protocolos de aquisição e técnicas quantitativas de RM, às formas de segmentação (se manuais ou automatizadas), às regiões de interesse avaliadas e aos métodos usados na mineração dos dados e classificação dos grupos.

Mateos-Pérez et al. (2018) realizaram um levantamento das técnicas de AM aplicadas em RM em doenças do sistema nervoso central, como doença de Alzheimer, DP, autismo e esclerose múltipla. Para a DP (total de nove estudos), três compreendiam a classificação binária DP-controle (média de 24 pessoas com DP e

23 saudáveis), com acurácia variando de 42% a 92,7% (média de acurácia de 74%). As técnicas de imagem incluíram sequências em T1 e DTI (imagem por tensor de difusão; em inglês: *diffusion tensor image*). Os demais estudos da revisão que envolviam DP incluíram problemas não binários, abordando também outras síndromes parkinsonianas no desfecho principal (MATEOS-PÉREZ et al., 2018).

Outra revisão relacionada à radiômica em RM (XU; ZHANG, 2019), específica para DP, identificou 12 estudos para classificar doentes e controles. Sete deles foram com RMe, três com RM funcional (RMf) em estado de repouso e dois com imagens multimodais. Os valores de acurácia variaram entre 70,5% a 99,7%. Importante notar a grande heterogeneidade das regiões de interesse, incluindo substâncias branca e cinzenta de várias estruturas, como tronco cerebral, núcleos da base, córtex cerebral e também o cerebelo (XU; ZHANG, 2019).

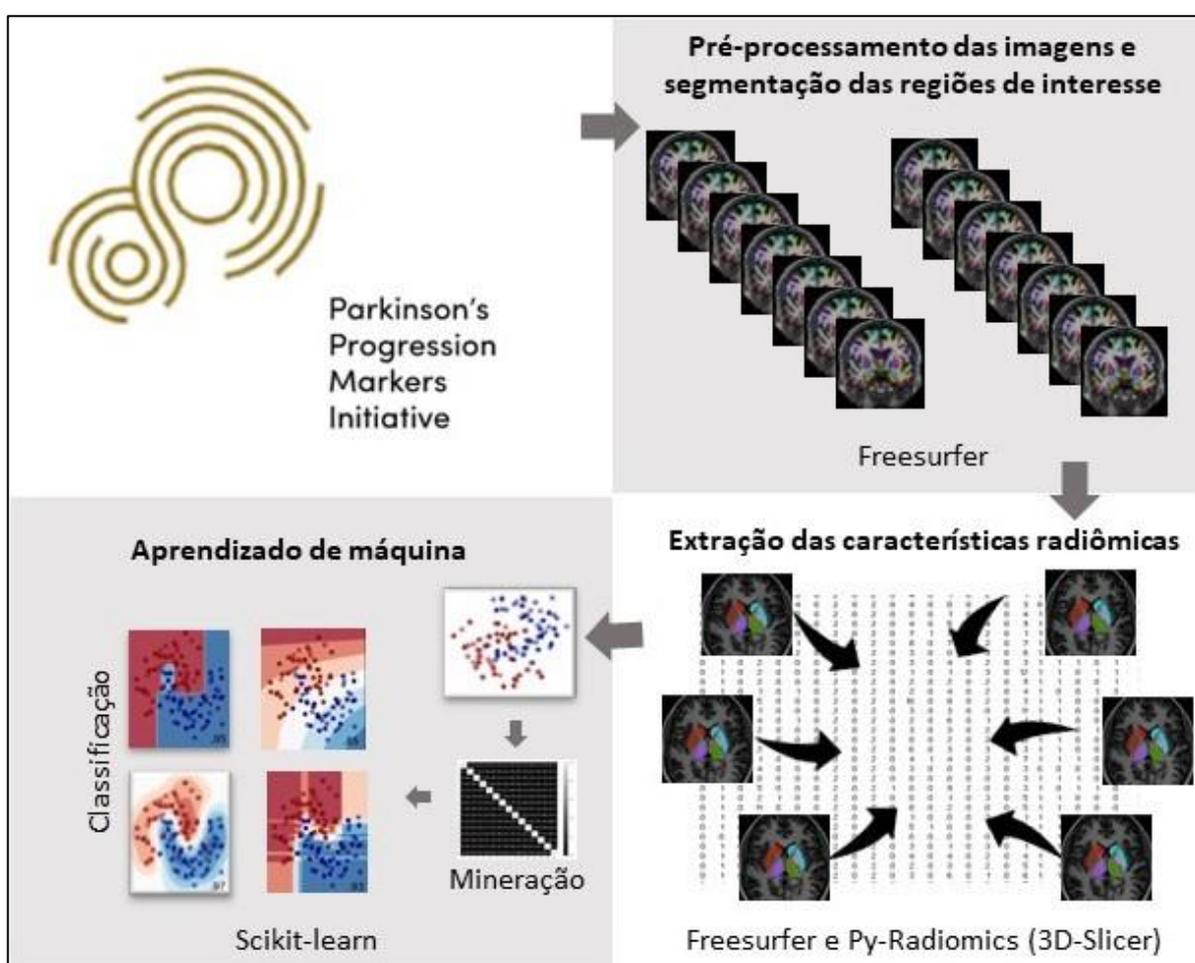
Apesar do crescimento de estudos de radiômica nas doenças neurodegenerativas nos últimos anos, ainda são poucos os que envolvem a DP. A maioria deles inclui em suas amostras indivíduos nas diversas fases da doença, o que pode comprometer a interpretação dos resultados. A radiômica, entretanto, emerge como um caminho não-invasivo e promissor, uma vez que, conforme Robert Gilles e colaboradores (2016) sintetizaram em seu artigo: imagens são mais que fotos, são dados.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Este estudo é do tipo retrospectivo, caso-controle, com amostra extraída do banco de dados do consórcio internacional *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), o qual é financiado pela *The Michael J. Fox. Foundation for Parkinson's Research* e outros parceiros. O desenho do estudo pode ser evidenciado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Desenho do estudo



Fonte: A autora (2022).

O pré-processamento e segmentação das imagens foram realizados no núcleo de Telessaúde da UFPE (NUTES), utilizando o *software* *Freesurfer*. Essas etapas

havia sido feitas na pesquisa intitulada como “Análise da substância branca cerebral em indivíduos com doença de Parkinson: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética” (BISPO, 2020).

A extração das características radiômicas do neocórtex foi feita usando os *softwares* Freesurfer, 3D-Slicer e a extensão Py-Radiomics e, por fim, a mineração dos dados e o desenvolvimento dos modelos de classificação, utilizando técnicas de AM, foram realizadas através da plataforma Scikit-learn.

3.2 AMOSTRA DO ESTUDO

Os participantes deste estudo foram extraídos da pesquisa de Bispo (2020), a qual era composta de uma amostra de conveniência, a partir do banco de dados do PPMI (<http://www.ppmi-info.org/data>). Os indivíduos recrutados provêm dos Estados Unidos, Europa e Austrália (MAREK et al., 2011). O PPMI compreende um grande estudo observacional com os objetivos de identificar biomarcadores de progressão da DP, avançar na compreensão etiológica, além de fornecer dados para o desenvolvimento de drogas para o tratamento (MAREK et al., 2011). Esse banco de dados contém informações clínicas, avaliações laboratoriais, genéticas e de neuroimagem, disponíveis aos grupos de pesquisadores parceiros (www.ppmi-info.org).

Ressalta-se que o consórcio PPMI respeita a aceitação livre e esclarecida, tendo todos os participantes assinado o termo de consentimento por escrito para a formação do banco de dados internacional. Além disso, o grupo de pesquisa deste estudo tem acesso aos dados através do NUTES.

Os critérios de seleção do PPMI para o recrutamento de indivíduos com DP são:

- Estar no início da DP, definido como diagnóstico com menos de dois anos, utilizando os critérios da *UK Parkinson's Disease Brain Bank* (Banco de Cérebros da Doença de Parkinson do Reino Unido) (GIBB WRG; LEES AJ, 1998);
- Não ter sido tratado;
- Presença de tremor de repouso ou bradicinesia assimétricos, ou dois dos seguintes sintomas: bradicinesia, tremor em repouso e rigidez;

- Possuir escala de avaliação cognitiva normal (no caso, MOCA > 26) (ANEXO A).

- Apresentar déficit do transportador de dopamina na avaliação por imagem.

Os critérios de seleção do PPMI para o recrutamento de indivíduos saudáveis (IS) são:

- Ausência de disfunção neurológica;

- Ausência de parente de primeiro grau com DP;

- Possuir escala de avaliação cognitiva normal (no caso, MOCA > 26) (ANEXO A).

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nesta presente pesquisa os indivíduos que preencheram os seguintes critérios:

- 1) Diagnóstico de DP ou IS integrante do PPMI;
- 2) Ter participado do estudo de Bispo (2020);
- 3) Possuir idade igual ou maior que 60 anos;
- 4) Ter participado das avaliações neurológicas, cognitivas e de estadiamento da doença;
- 5) Ter realizado imagem de RM de encéfalo;

Foram excluídos:

- 1) Indivíduos com DP com estadiamento moderado a grave, definido como valor maior ou igual a três pela escala Hoehn & Yahr (ANEXO B) (HOEHN; YAHR, 1967);
- 2) Indivíduos com imagens de qualidade insatisfatória, como a presença de artefatos;
- 3) Indivíduos com avaliações e testes neurológicos incompletos que impossibilitassem a análise dos dados.

A amostra do estudo, após a aplicação desses critérios de inclusão e exclusão, está sumarizada no **Fluxograma 2**.

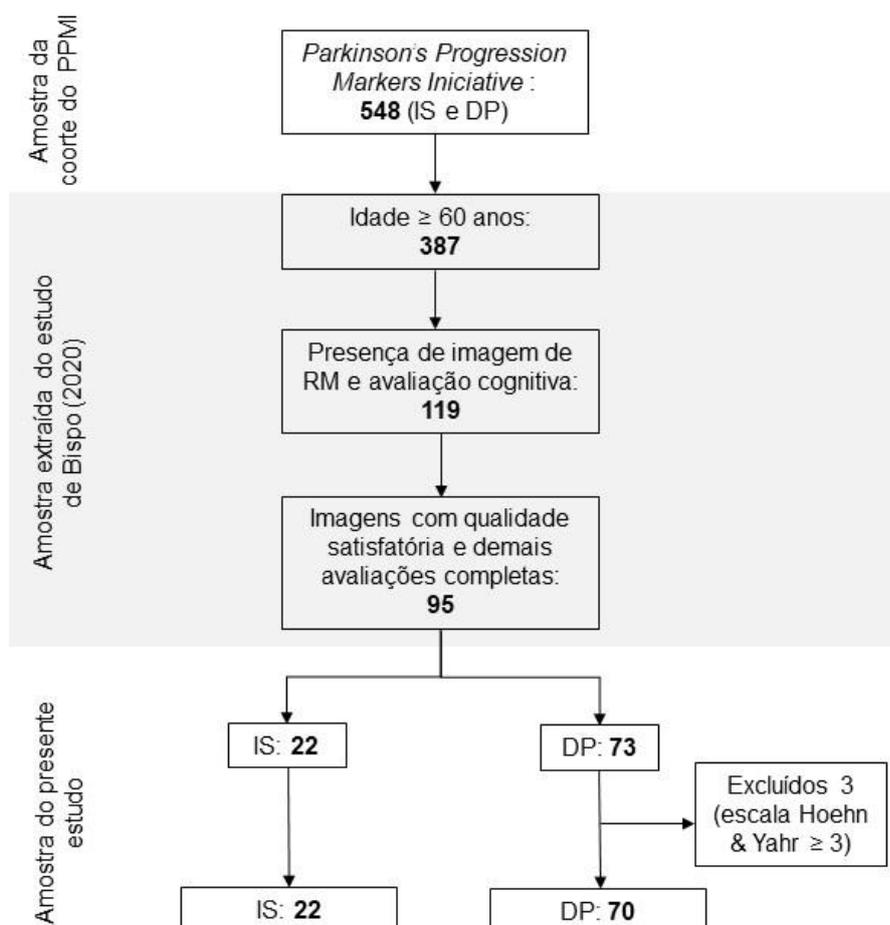
3.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

3.3.1 Coleta de dados clínicos

Após aprovação do Comitê de Ética da UFPE (N.º Parecer: 4.575.008), foram coletados do banco de dados do PPMI, remotamente, informações clínicas dos indivíduos com DP e saudáveis, expostas no **Quadro 1**

Os dados sociodemográficos e clínicos dos participantes foram compilados e armazenados em uma planilha no Microsoft Office/Excel versão Professional Plus 2019. A análise desses dados foi feita utilizando o *software* IBM® SPSS® *Statistics*, versão 28.0.0.0.

Fluxograma 2 - Seleção da amostra



Legenda: DP - indivíduos com doença de Parkinson; IS – indivíduos saudáveis; RM: ressonância magnética. **Fonte:** A autora (2022).

Quadro 1 – Dados clínicos coletados

Dados gerais e avaliação cognitiva	Características da doença de Parkinson
Idade	Presença de tremor de repouso
Sexo	Presença de rigidez
Escolaridade	Presença de bradicinesia
Dominância manual	Presença de Instabilidade postural
MOCA	Lado predominantemente afetado pelos sintomas
	Estadiamento Hoehn & Yahr
	UPDRS (partes Ia, Ib, II, III e IV)

Legenda: MOCA - avaliação cognitiva de Montreal (*Montreal cognitive assessment*); UPDRS - escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (*unified disease Parkinson rating scale*). **Fonte:** A autora (2022).

3.3.2 Coleta das Imagens e segmentação das regiões de interesse

Posteriormente a coleta dos dados clínicos, foram resgatadas as imagens de RM, já pré-processadas e segmentadas no estudo de Bispo (2020).

As imagens haviam sido armazenadas em uma estação de trabalho da fabricante Apple®, no NUTES do Hospital das Clínicas da UFPE. O protocolo de aquisição das imagens do PPMI baseou-se em:

- aparelho *Siemens* de 3 Teslas TIM Trio, bobina de 12 canais;
- sequência volumétrica ponderada em tempo de relaxamento longitudinal (T1) de alta resolução, aquisição axial, tempo de repetição (TR) 7,1 ms, tempo de *Echo* (TE) 3,3 ms, tempo de inversão (TI) 850 ms, *Field of View* (FOV) 240 x 240 mm², matriz 256 x 256, espessura de corte 1 mm, total 210 imagens;

Ressalta-se que o PPMI possui um laboratório central de armazenamento de imagens, o Laboratório de Neuroimagem da Universidade do Sul da Califórnia (MAREK et al., 2011), o qual fornece todo o suporte técnico aos centros participantes e é responsável pela avaliação, qualificação, treinamento, recebimento, controle de qualidade e gerenciamento dos dados de imagens. A aquisição das imagens pelas instituições participantes é feita conforme protocolo definido pelo PPMI. Em seguida, os centros enviam as imagens ao laboratório central, usando o iPACS, o qual permite o envio seguro e eficiente dos dados de imagens (www.ppmi-info.org).

Bispo (2020) havia realizado o pré-processamento das imagens e a segmentação volumétrica automática do encéfalo inteiro no seu estudo, utilizando o *software* Freesurfer™ versão 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) (FISCHL, 2012). Esse *software*, de código aberto e download gratuito, compreende um pacote de ferramentas computacionais de processamento, visualização, reconstrução cortical e segmentação volumétrica de neuroimagens estrutural e funcional, desenvolvido pelo Laboratório de Neuroimagem Computacional do Centro de Imagens Biomédicas Athinoulan A. Martinos do Hospital Geral de Massachusetts (FISCHL, 2012; FISCHL et al., 2002a; FISCHL; SERENO; DALE, 1999) (<https://www.martinos.org>).

O pré-processamento consistiu em correção dos movimentos, suavização espacial e remoção de tecidos não cerebrais (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsFastPreprocessData>). Ressalta-se que a segmentação automática, realizada pelo Freesurfer, possibilita a delimitação das regiões de interesse de forma muito mais rápida e é comparável em termos de precisão à manual tradicional (FISCHL et al., 2002b, 2004). Esse tipo de segmentação automática é feito de forma probabilística, cruzando diversas informações: intensidade de *voxels*, localização espacial global no encéfalo (fornecida por um atlas) e localização espacial local (relacionamento espacial entre as diversas classes anatômicas) (FISCHL et al., 2002a). Além disso, esse processo independe de alterações nos parâmetros de aquisição das imagens (FISCHL et al., 2004).

Para o presente estudo, as regiões de interesse compreenderam o PU e o CAU, os quais formam o neoestriado.

3.3.3 Extração dos atributos radiômicos do neoestriado

Com o *software* Freesurfer™ versão 6.0, foram obtidos os valores volumétricos do CAU e PU, os quais foram, posteriormente, normalizados e descritos em percentual, de acordo com a fórmula presente a seguir. O VN compreende o volume normalizado, o VRI corresponde ao volume da região de interesse e o VIT ao volume intracraniano total.

$$VN = \frac{VRI}{VIT} \times 100$$

Os demais atributos radiômicos foram extraídos utilizando o *software* 3D-Slicer versão 5.0.2 (<https://www.slicer.org>), por meio da extensão Py-Radiomics (<https://www.radiomics.io/slicerradiomics.html>). O 3D-Slicer é uma plataforma, também de livre acesso, para computação de imagens médicas, fornecendo diversas funcionalidades avançadas de análise e processamento (FEDOROV et al., 2012).

O Py-Radiomics foi desenvolvido para extrair de forma automatizada um extenso painel de características quantitativas das imagens médicas segmentadas (VAN GRIETHUYSEN et al., 2017), inclusive possibilitando importar as informações obtidas pelo Freesurfer. As características radiômicas utilizadas neste estudo foram de primeira ordem, de segunda ordem e os descritores de forma (**ANEXO D**), obtidas a partir da imagem ponderada em T1 original, e estão distribuídas em sete classes, conforme **Quadro 2** (<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html>). Os descritores de forma são calculados de forma separada e são independentes do valor de cinza, sendo obtidos a partir de uma máscara dos volumes de interesse, em três dimensões (3D) (VAN GRIETHUYSEN et al., 2017) (<https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/customization.html>). O total das características radiômicas deste estudo, somando com os volumes normalizados, foi de 108 características.

Quadro 2 – Características radiômicas extraídas através do Py-Radiomics

Classe de características	Quantidade
Características de primeira ordem	18
Descritores de Forma (em 3D)	14
Características de segunda ordem	
Matriz de Coocorrência de Nível Cinza	24
Matriz de Comprimento de Execução de Nível de Cinza	16
Matriz de Zona de Tamanho do Nível de Cinza	16
Matriz de Diferença de Tons de Cinza Vizinhos	5
Matriz de Dependência de Nível Cinza	14
Total	107

Legenda: 3D – três dimensões. **Fonte:** A autora (2022).

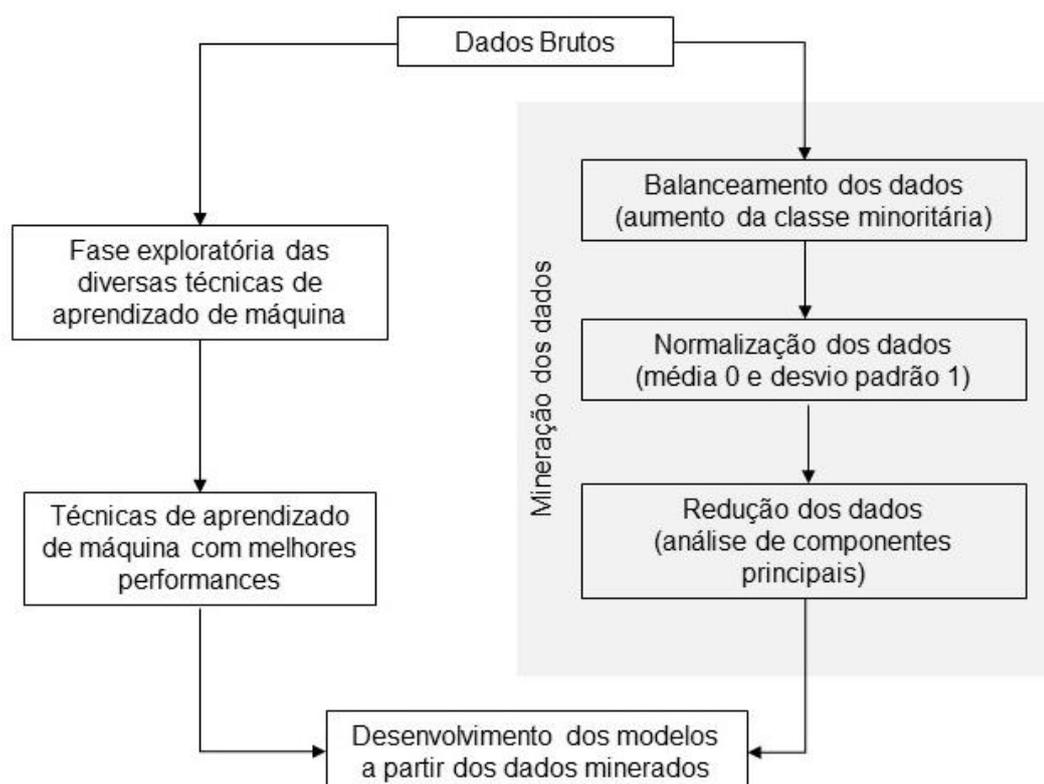
Importante destacar que os atributos extraídos pelo Py-Radiomics estão em conformidade com as definições da *Image Biomarker Standardization Initiative* (IBSI; Iniciativa de Padronização de Biomarcadores de Imagem), um grupo independente de colaboração internacional que objetiva padronizar a extração dos biomarcadores de

imagens no contexto da radiômica (ZWANENBURG et al., 2016). A linguagem de programação utilizada por tais plataformas é a Python, a qual possui código aberto e é comumente usada na computação científica (VAN GRIETHUYSEN et al., 2017).

3.4 MINERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DOS MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO

O **Fluxograma 3** resume essa etapa, a qual contou com a participação de um especialista em ciência dos dados e compreendeu na mineração dos dados e identificação de padrões, através de métodos de AM, para a solução do problema criado, aqui definido na classificação em dois grupos: indivíduos com DP e saudáveis.

Fluxograma 3 – Mineração dos dados e desenvolvimento dos modelos de classificação



Fonte: A autora (2022).

Para essa etapa, foi utilizado o Scikit-learn versão 1.1.1, uma plataforma Python que agrupa diversos algoritmos de AM e cujo código-fonte é livre (PEDREGOSA et al., 2011) (<https://scikit-learn.org/stable/>).

3.4.1 Aplicação dos modelos de aprendizado de máquina

No presente estudo, os modelos de AM utilizados foram do tipo supervisionados, visto que os dados de entrada (características radiômicas dos dois grupos) e os dados de saída (classes de indivíduo saudável e indivíduo doente) eram previamente conhecidos e foram ofertados aos algoritmos, os quais criam funções a fim de construir modelos de classificação.

Inicialmente, foram testados 11 algoritmos de AM (**Quadro 3**) a partir dos dados de imagem brutos, a fim de explorar quais teriam maior potencial de classificação. Apenas os modelos com as melhores *performances* foram reanalisados, posteriormente, a partir dos dados minerados (balanceados, normalizados e selecionados)

Quadro 3 – Algoritmos de aprendizado de máquina da fase exploratória inicial

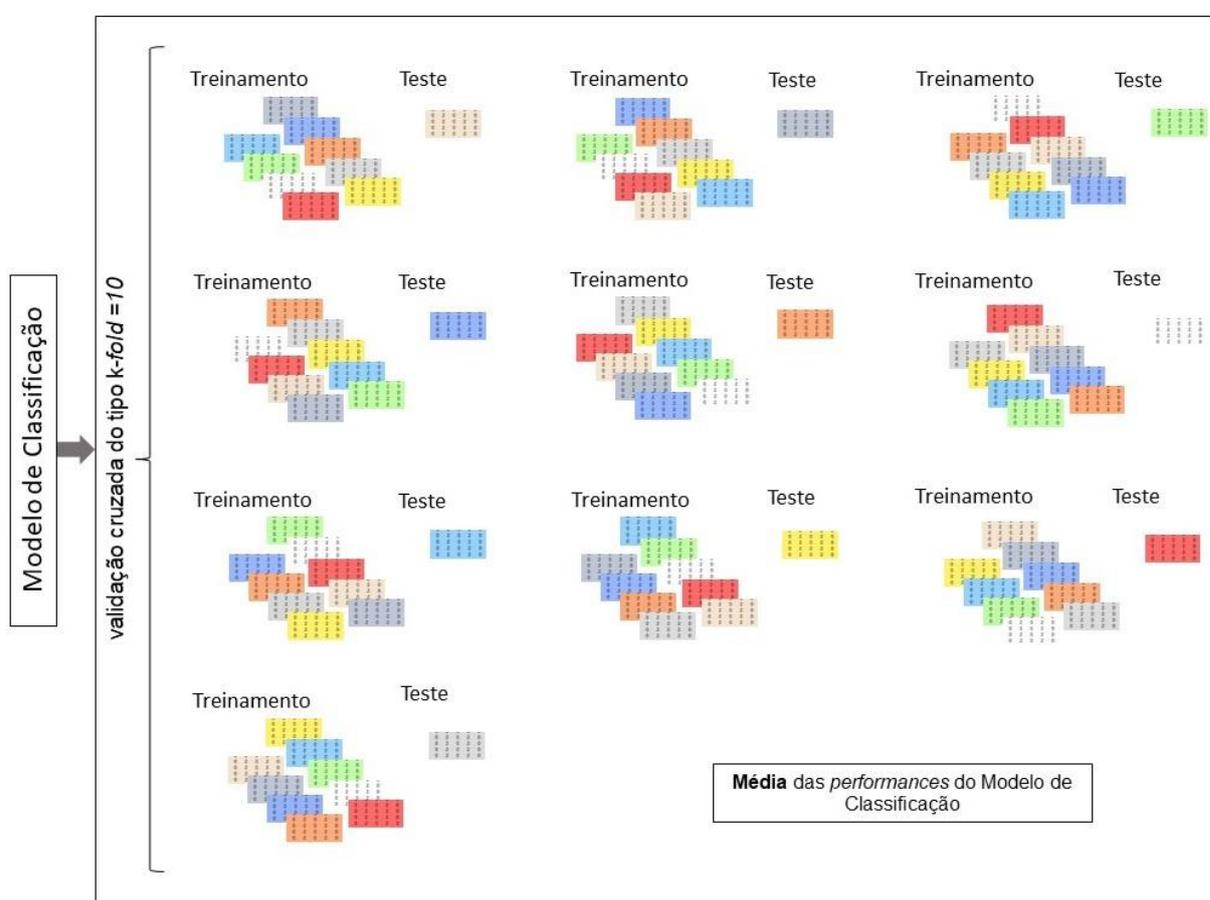
Tipos de aprendizado de máquina	
<i>K-Nearest Neighbors</i>	<i>AdaBoost</i>
Máquina de Vetores de Suporte	Regressão Logística
Processo Gaussiano	Redes Neurais
Árvore de Decisão	<i>Naive Bayes</i>
Floresta Aleatória (com 100 árvores)	Análise Discriminante Quadrática
Análise Discriminante Linear	

Fonte: A autora (2022).

Para o desenvolvimento de cada modelo, com o objetivo de reduzir erros de predição, foi utilizada a abordagem de validação interna, na qual a qualidade do método é aferida através de previsões de dados que não foram usados para treinar o modelo (GABRIELI; GHOSH; WHITFIELD-GABRIELI, 2015). A validação, então, necessita de pelo menos dois grupos diferentes: de treinamento e de teste. Visando não limitar a quantidade de dados disponíveis para o treinamento, devido ao tamanho pequeno da amostra, foi feita a validação cruzada (em inglês, *cross-validation*) (GABRIELI; GHOSH; WHITFIELD-GABRIELI, 2015).

Na validação cruzada, o conjunto total de dados é dividido em k subconjuntos. Inicialmente, $k-1$ subconjuntos são utilizados para treinar o modelo. Em seguida, o subconjunto restante, que não foi utilizado na etapa de treinamento, é usado como teste para avaliar o modelo criado. Esse processo é repetido automaticamente de forma que cada subconjunto possa exercer a função de teste uma única vez (GABRIELI; GHOSH; WHITFIELD-GABRIELI, 2015; JUNG; HU, 2015). Neste estudo, a técnica de validação cruzada foi k -fold igual a dez (**Figura 1**).

Figura 1 – Desenvolvimento do modelo de classificação utilizando a técnica de validação cruzada com k -fold = 10



Fonte: A autora (2022).

3.4.2 Mineração: balanceamento, normalização e redução dos dados

Os dados radiômicos são estruturados na forma de um vetor linha (ou instância), na qual cada linha corresponde a uma região de interesse de um

participante e cada coluna a uma característica radiômica (**Figura 2**). O vetor de imagem, portanto, corresponde a todos os atributos de imagem extraídos de uma única região de interesse de um participante.

Visto que haviam quatro regiões de interesse (PU direito, PU esquerdo, CAU direito e CAU esquerdo), 70 participantes no grupo com DP e 22 no grupo controle, totalizaram-se, respectivamente, 280 e 88 instâncias. Dessa forma, foi necessário realizar o balanceamento dos dados. Essa etapa é essencial para evitar vieses no treinamento, uma vez que o fato de uma classe ter mais representantes do que a outra implica no algoritmo conhecer melhor os padrões da classe majoritária (DONG; GONG; ZHU, 2019).

A técnica utilizada aqui foi *Up-sample Minority Class* (Aumento da Classe Minoritária) (DONG; GONG; ZHU, 2019), por meio da qual criou-se 192 instâncias na classe minoritária (grupo de IS). Dessa forma, consegue-se balancear os dados da amostra, solucionando o problema do desequilíbrio entre os grupos, sem acrescentar informações adicionais.

Figura 2 – Exemplo de parte dos dados estruturados em instâncias

0.398505	0.128112	7.851791	61.288301	51.478157
0.598944	0.250488	10.155625	40.543309	41.761231
0.404297	0.113538	6.908056	60.843292	52.172796
0.538670	0.261065	11.006946	42.161739	44.407212
0.429084	0.203608	9.053717	44.466354	47.675995

Fonte: A autora (2022).

A normalização compreende um processo no qual os dados são padronizados em uma mesma escala, tornando-os mais confiáveis para serem analisados pelos modelos de AM. Variáveis medidas em escalas diferentes podem não contribuir de forma equitativa para a função desenvolvida pelo modelo, gerando viés (Buitinck et al., 2013). A padronização das variáveis é um requisito para os algoritmos implementados no Scikit-learn (SCIKIT-LEARN DEVELOPERS, 2022). Neste estudo, os dados foram normalizados para média de zero e desvio padrão de um.

Com o intuito de evitar *overfitting*, o qual reduz a habilidade de generalização do modelo de AM (SONG et al., 2021), realizou-se redução da dimensão dos dados a

partir de técnica de análise de componentes principais (em inglês, *principle component analysis*), a qual é realizada de forma não supervisionada (LEMM et al., 2011; PIERRE COMON, 1994).

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa, medidas de tendência central e medidas de dispersão. Por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, verificou-se a normalidade dos dados numéricos. Caso o valor de p fosse menor que 0,05, foi realizado o teste de Mann-Whitney. Para as variáveis em que se encontrou distribuição normal ($p > 0,05$), foi usado o teste *t de Student* para amostras independentes (SHESKIN, 2003). Para verificar a relação entre os grupos e as variáveis qualitativas, foram realizados o teste Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher (KIM, 2017).

As métricas usadas para avaliar as *performances* dos modelos de classificação baseados em AM, obtidas no Scikit-learn, foram: discriminação, expressas em área sob a curva ROC (AUC), sensibilidade e especificidade; e calibração, expressa na forma de acurácia.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra total do estudo foi de 92 participantes, os quais compunham dois grupos, sendo 70 indivíduos idosos com DP (média de idade de $67,0 \pm 5,1$ anos) e 22 idosos saudáveis (média de idade de $68,4 \pm 5,7$ anos). As comparações entre os dois grupos com relação a idade, escolaridade, sexo, dominância manual e avaliação cognitiva através do MOCA são encontradas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Características dos grupos de indivíduos saudáveis e com DP segundo idade, escolaridade, gênero, dominância manual e avaliação cognitiva

Variáveis	Grupos (n)		p
	DP (70)	IS (22)	
Idade (Md, dp)	67,0 ± 5,1	68,4 ± 5,7	0,262 ⁽¹⁾
Escolaridade (anos) (Me, IIQ)	16,0 (14,0:18,0)	16,0 (15,0:18,0)	0,287 ⁽²⁾
Sexo (n, %)			
- Homem	48 (68,6%)	22 (100%)	0,003 ⁽³⁾
- Mulher	22 (31,4%)	0 (0%)	
Dominância manual (n, %)			
- Destro	64 (91,4%)	17 (77,3%)	0,083 ⁽⁴⁾
- Sinistro	4 (5,7%)	2 (9,1%)	
- Ambidestro	2 (2,9%)	3 (13,6%)	
MOCA (Me, IIQ)	28,0 (25,0;29,0)	28,0 (27,0;29,0)	0,298 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Mann-Whitney

(3) Teste qui-quadrado

(4) Teste exato de Fisher

Legenda: DP – indivíduos com doença de Parkinson; dp – desvio padrão; IIQ – intervalo interquartil; IS – indivíduos saudáveis; Md – Média; Me – Mediana; MOCA – Avaliação Cognitiva Montreal; n – Número de participantes; p – Valor de p; % valor em percentual. **Fonte:** A autora (2022).

Com relação ao sexo, dentre os controles, não houveram participantes femininos fornecidos pelo banco de dados do PPMI, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. No grupo com DP, a maioria dos participantes foi do sexo masculino (68,6%), conforme observado na população geral (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016). Nota-se que para ambos os grupos o nível de escolaridade foi alto (acima de 15 anos, $p=0,287$) e o rastreio cognitivo foi negativo

(MOCA acima de 26/27), sem diferença estatística entre eles. A dominância manual predominante foi destra para ambos os grupos ($p=0,083$)

A caracterização clínica do grupo com DP quanto ao lado predominantemente acometido e aos sintomas apresentados no momento do diagnóstico, quanto ao estadiamento através da Escala HY modificada e as pontuações das partes I, II, III, IV e total do UPDRS (ANEXO C), encontram-se na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Características do grupo com doença de Parkinson segundo lado predominantemente acometido e sintomas motores presentes no momento do diagnóstico, estadiamento e quantificação dos sintomas pela UPDRS

Variáveis	n	%	
Lado predominante acometido			
Esquerdo	22	31,4	
Direito	46	65,7	
Simétrico	2	2,9	
Sintomas			
Tremor de repouso	57	81,4	
Rigidez	57	81,4	
Bradicinesia	63	90,0	
Instabilidade postural	1	1,4	
HY modificada			
Grau I	22	31,4	
Grau II	48	68,6	
	Md ± dp	Me (IIQ)	Mínimo – Máximo
UPDRS			
Total Ia	1,2 ± 1,7	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 – 8,0
Total Ib	3,8 ± 2,7	4,0 (2,0; 5,0)	0,0 – 12,0
Total da parte I	5,1 ± 3,8	5,0 (2,0; 8,0)	0,0 – 18,0
Total parte II	5,0 ± 3,4	5,0 (2,0; 6,3)	1,0 – 16,0
Total parte III	22,3 ± 10,8	21,5 (13,0; 29,3)	2,0 – 48,0
Total parte IV	0,1 ± 0,5	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 – 4,0
Escore total	32,5 ± 15,0	30,5 (21,5; 42,0)	7,0 – 70,0

Legenda: DP – indivíduos com doença de Parkinson; dp – desvio padrão; HY - Escala de Hoehn & Yahr modificada; IIQ – intervalo interquartil; IS – indivíduos saudáveis; Md – Média; Me – Mediana; n – número de participantes; UPDRS - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; %- valor em percentual.

Fonte: A autora (2022).

Destaca-se o lado direito (65,7%) como predominantemente acometido pelos sintomas motores no momento da realização do diagnóstico. Como o estágio do estudo é a fase precoce da DP e foram excluídos participantes com estadiamento maior ou igual a III da escala de HY modificada, apenas os graus I e II foram observados, sendo que 68,6% apresentavam o grau II. A maioria tinha tremor (81,4%),

rigidez (81,4%) e bradicinesia (90%), sintomas esses comuns na fase precoce e que, inclusive, fazem parte dos critérios diagnósticos da doença. Ressalta-se apenas um paciente com instabilidade postural, sinal mais encontrado nas fases intermediária e avançada (POEWE et al., 2017).

Com relação a escala UPDRS, observaram-se pontuações pequenas nas partes I (aspectos não motores, cujos escores variam de 0 a 52), II (aspectos motores das AVD, como fala, deglutição, alimentação e escrita; pontuações de 0 a 52) e IV (complicações decorrentes do tratamento farmacológico; com escores de 0 a 24), concordantes com a fase precoce da amostra, visto que tais comprometimentos são mais tardios na doença (POEWE et al., 2017). A parte III, que quantifica o prejuízo dos sinais motores e totaliza pontuações de 0 a 72, apresentou média de 22,3 com desvio padrão de 10,8.

5.2 RESULTADOS DOS MÉTODOS DE CLASSIFICAÇÃO DO APRENDIZADO DE MÁQUINA

Na fase exploratória inicial, dos 11 modelos testados, cinco deles apresentaram acurácia acima de 70%, conforme mostrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Resultados dos desempenhos dos modelos de aprendizado de máquina na fase exploratória

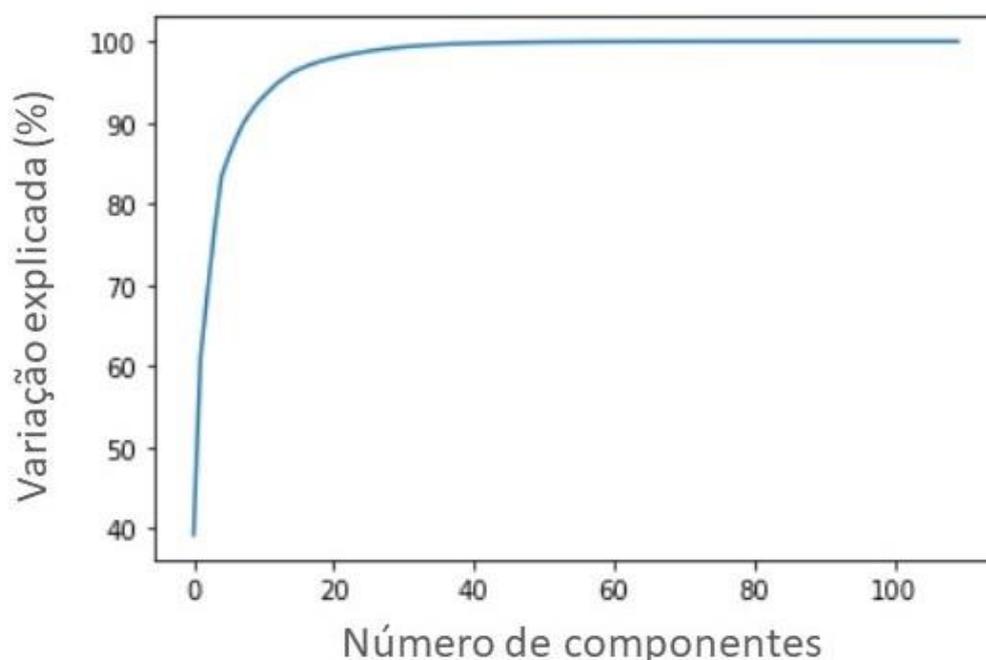
Modelos de aprendizado de máquina	Ac (%)
Máquina de Vetores de Suporte	76,2
Análise Discriminante Quadrática	76,2
Regressão Logística	75,1
Floresta Aleatória	74,9
<i>k</i> -Nearest Neighbors	73,0
Redes Neurais	68,7
Análise Discriminante Linear	56,8
<i>AdaBoost</i>	45,6
Árvore de Decisão	44,3
<i>Naive Bayes</i>	31,4
Processo Gaussiano	25,4

Legenda: Ac – média de acurácia; % - valor em percentual. **Fonte:** A autora (2022).

Os modelos com melhores desempenhos foram MVS (média de acurácia de 76,2%), Análise Discriminante Quadrática (média de acurácia de 76,2%), Regressão Logística (média de acurácia de 75,1%) e FA (média de acurácia de 74,9%). Estes, portanto, foram os algoritmos selecionados para desenvolver os modelos de predição diagnóstica a partir dos dados minerados.

Após a aplicação da análise de componentes principais, observou-se que das 108 características radiômicas, quinze explicavam mais de 95% da variação entre os grupos. (**Figura 3**).

Figura 3- Redução de dimensionalidade através da análise de componentes principais



Legenda: %- valor em percentual. **Fonte:** Gráfico extraído do Scikit-learn.

Dentre os quatro modelos de AM desenvolvidos para classificação DP-saudável a partir dos dados minerados, o que apresentou melhor desempenho foi FA, com média de acurácia de 84,8%, sensibilidade 76,4%, especificidade 92,9% e AUC 84,7%. A Análise Discriminante Quadrática foi a que apresentou maior especificidade, porém, com acurácia e AUC pior e sensibilidade muito baixa, comparada com a FA. Todos os resultados dos modelos encontram-se na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e AUC dos métodos de classificação entre indivíduos com DP e saudáveis baseados em aprendizado de máquina

Modelos de aprendizado de máquina	Média (%)			
	Ac	Sens	Esp	AUC
Floresta Aleatória	84,8	76,4	92,9	84,7
Análise Discriminante Quadrática	67,8	38,1	96,5	67,3
Máquina de Vetores de Suporte	58,9	58,1	59,6	58,9
Regressão Logística	54,5	56,4	52,6	54,4

Legenda: Ac – acurácia; AUC – área sob a curva ROC; Esp- especificidade; Sens – sensibilidade; %- valor em percentual. **Fonte:** A autora (2022).

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar se a aplicação do AM para discriminar indivíduos na fase precoce da DP de IS, a partir da extração de características de RMe do neoestriado, aumenta a acurácia diagnóstica da DP. Observamos que a análise radiômica do neoestriado, realizada em imagens ponderadas em T1, encontrou uma boa performance para o diagnóstico usando o algoritmo de FA (média de acurácia de 84,8%, média de sensibilidade de 76,4%, média de especificidade de 92,9%, média de AUC de 84,7%). Este resultado, tendo como alvo o estágio inicial, corrobora com o potencial da radiômica como ferramenta para a descoberta de biomarcadores nas doenças neurodegenerativas.

O imageamento por RM carece de especificidade na DP (POLITIS, 2014). Alguns estudos convencionais (sem utilização de técnicas de AM) evidenciaram atrofia em regiões como a substância negra (LINDER et al., 2009; VITALI et al., 2020), PU (GENG; LI; ZEE, 2006; LEE et al., 2014; PITCHER et al., 2012) e o CAU (PITCHER et al., 2012). Estudos com radiômica tem demonstrado que essa abordagem detecta alterações microestruturais, antes das lesões tornarem-se visíveis nas imagens (SHAO et al., 2018), possibilitando agregar informações mais sensíveis e específicas à análise convencional. Esse fato é especialmente importante em uma condição como a DP, cujo o diagnóstico atual é clínico, pouco acurado na fase inicial (acurácia média de 58%) e quando o processo neurodegenerativo está avançado (BEACH; ADLER, 2018).

Quanto às regiões de interesse deste estudo, a escolha do CAU e do PU baseou-se nas evidências de que as alterações fisiopatológicas sejam mais precoces nesses núcleos da base que em outras regiões (DAMIER et al., 1999; SOSSI et al., 2004b; SOSSI et al., 2010). O estudo de Novellino e colaboradores (2020), envolvendo DP (n=69) e controles (n=69), usando regressão logística e RM ponderada em T2, teve o neoestriado, como região de interesse. Encontraram médias de AUC, de sensibilidade e de especificidade, respectivamente, de 77%, 95,2% e 61,9% para o CAU e 71%, 76,1% e 66,7% para o PU. Dessa forma, nossos resultados corroboram com outros estudos os quais mostram o potencial do neoestriado como região fornecedora de marcadores diagnósticos em imagens de RM convencionais.

Comparações entre a presente pesquisa e a de Novellino e colaboradores (2020) são limitadas devido às seguintes diferenças no desenho do estudo: avaliação

do PU e CAU de forma isolada (aqui optou-se pela avaliação combinada); amostra em diversos estágios da DP (incluindo estadiamento \geq III da escala de HY modificada); segmentação do tipo manual; extração de 274 características e, por fim, outra sequência de RM (T2). O número maior de características e a inclusão de diversos estágios da doença podem ter gerado mais informações aos algoritmos e explicar uma melhor *performance* de discriminação comparado com o nosso modelo de Regressão Logística.

Nos últimos anos, porém, novos estudos têm usado algoritmos de AM em neuroimagem para explorar, a partir de todo o encéfalo, as regiões alteradas. O estudo de Solana-Llavalle e colaboradores (2021), através da morfometria a partir de RM, explorou as regiões de interesse, diferenciando entre os sexos. Para os homens, as regiões que se destacaram foram núcleos da base, tronco cerebral, quarto ventrículo, ventrículo lateral, cerebelo, lobo frontal, lobo temporal e córtex. Já nas mulheres, as principais alterações foram lobo occipital, núcleos da base, base do tálamo, cerebelo e lobo frontal. Segundo os autores, a maior quantidade de áreas afetadas nos homens poderia justificar a maior prevalência da DP nesse grupo. Ressalta-se que os núcleos da base se mostraram alterados para ambos os sexos.

Tais trabalhos que buscam utilizar AM para identificar novas regiões de interesse, diferente de focar em regiões clássicas centradas na perda dopaminérgica, como a substância negra e o neostriado, podem trazer novos conhecimentos acerca da fisiologia e progressão da DP. Mais estudos precisam ser realizados nesse sentido. A pesquisa atual, embora apenas analisando o neostriado, conseguiu obter melhora na *performance* diagnóstica por imageamento, e novos trabalhos contemplando ou combinando outras regiões de interesse podem ter resultados mais promissores.

Os estudos de AM a partir de imagens de RM são heterogêneos quanto às sequências utilizadas. Pesquisa com RM sensível a neuromelanina, aplicando AM e AP, encontrou acurácias respectivas de 81,1% e de 83,7% (SHINDE et al., 2019). Outros estudos com suscetibilidade magnética (acurácia de 79% e 73%) (LEE et al., 2020) e com RMf (acurácia de 76,2%) (JOCKWITZ et al., 2019) são reportados.

Em particular, a pesquisa de Song e colaboradores (2021), a partir de T1, com amostra extraída do PPMI (DP=44 e IS=44; idade \geq 50 anos; estadiamento HY \leq II) utilizou a técnica de morfometria para extração da característica de volume normalizado das substâncias cinzenta e branca e do líquido cefalorraquidiano. Teve objetivo de avaliar a *performance* de quatro algoritmos de seleção de características

baseadas em AM. Para classificação, eles utilizaram a MVS, obtendo acurácia de 89,58% para substância cinzenta e de 71,15% para substância branca. Destaca-se que tal estudo utilizou informações extraídas de todo o encéfalo, sem focar em uma região de interesse específica, o que pode ter fornecido mais informações para a tarefa de classificação.

Dentre os algoritmos de redução de *features* avaliados por Song e colaboradores (2021), não foi contemplado a análise de componentes principais, o método escolhido aqui. Esta compreende uma das técnicas mais antigas e mais usadas, uma vez que reduz a dimensão dos dados, preservando o máximo de variabilidade possível. Por ter um comportamento interessante para análise de *big data*, vem sendo usada e aprimorada em áreas como a radiômica (JOLLIFFE; CADIMA, 2016). Novamente, ressalta-se a diversidade dos desenhos e objetivos dos estudos. Entretanto, esse fato acena para o entendimento de que muitos trabalhos ainda precisam ser feitos a fim de encontrar a melhor combinação de regiões de interesse, de características de imagem, de técnicas de seleção e de modelos de classificação, no fluxo de trabalho da radiômica, para predições diagnósticas mais acuradas.

Pesquisas com AM para classificação binária doente-sadio na DP têm sido realizadas usando outras modalidades de imageamento, como PET-FDG (acurácias de 91,2% e 88%) (WU et al., 2019b) e SPECT (acurácia de 96%) (CHOI et al., 2017). Também tem se explorado se abordagens de imagem multimodais alcançariam acurácias maiores, encontrando resultados discordantes. Um estudo (NEMMI et al., 2019), combinando sequências de RM T1, T2 e dados de RMf, encontrou acurácia de 78%. *Performance* menor pode ter sido resultado do fato que mais características podem levar a mais *overfitting* no desenvolvimento de modelos de classificação pelos algoritmos de IA. Outro estudo multimodal, envolvendo diferentes técnicas de imageamento (SPECT e RM-T1) encontrou acurácia de 97,5%, sendo superior ao uso isolado (acurácia de 70,5% para RM e 95,6% para o SPECT) (ADELI et al., 2017).

A análise multimodal tem desvantagens que limitam a aplicação em larga escala: dificuldade de acesso às várias técnicas e sequências; tempo maior para aquisição das imagens; e aumento significativo do custo. Neste estudo, optou-se pela escolha do imageamento unimodal por RMe, o qual faz parte da rotina da avaliação neurológica, sendo, por isso, uma das técnicas fornecidas pelo PPMI. É mais acessível e tem menos custo que as imagens de PET e SPECT. Além disso, diferentes

dessas, a RM não utiliza radiação ionizante, a qual está associada a riscos à saúde (POLITIS, 2014). A sequência ponderada em T1 é o padrão para extração das medidas volumétricas das estruturas anatômicas e aqui foi usada para extração das características radiômicas do neoestriado.

No presente estudo, associaram-se características semânticas (descritores de forma em 3D), de primeira e de segunda ordens. Esta última trata-se das características de textura, as quais, quantificam as inter-relações dos níveis e padrões de cinza entre os *pixels* da imagem, e têm o potencial de detectar as alterações microestruturais (NOVELLINO et al., 2020; SHAO et al., 2018). O estudo de Solana-Lavalle e Rosas-Romero (2021) encontrou que, dentre as características radiômicas selecionadas, as de segunda ordem, destacaram-se na tarefa de classificação. A análise convencional não alcança as correlações entre os *voxels* e concentram-se nas diferenças entre grupos e não a nível individual (SONG et al., 2021).

Um total de 108 características foram extraídas neste trabalho, sendo a maioria resultado de cálculos matemáticos complexos e, por isto, a importância da extração automatizada. Esforços para o melhor aproveitamento e comparação entre os estudos com radiômica têm sido feitos no meio científico e, em concordância com esse objetivo, buscou-se extrair características que estivessem em conformidade com a Iniciativa de Padronização de Biomarcadores de Imagem (ZWANENBURG et al., 2016).

Alguns estudos têm alimentado os modelos com informações clínicas e de imagens conjuntas. Amoroso e colaboradores (2018) combinou características obtidas por RM-T1 e dados clínicos baseados em *scores* da fase prodrômica. Encontraram acurácia de 93% (sensibilidade 93% e especificidade de 92%), acima da observada com apenas os dados de imagens (acurácia de 88%, sensibilidade de 85% e especificidade de 88%) e apenas os dados clínicos (acurácia de 70%, sensibilidade 65% e especificidade de 75%). Dinov e colaboradores (2016) conduziram um amplo estudo com base no PPMI, associando dados demográficos, clínicos (escalas motoras, cognitivas e dados de exame físico), genéticos e de imagem (RM-T1). Obtiveram acurácia de 98,9%, sensibilidade de 97,8%, especificidade de 99,7%.

Importante considerar as informações usadas para alimentar os modelos de IA, devido a possibilidade de causar o fenômeno de *leakage* (vazamento), o qual compreende o uso de variáveis como entradas que naturalmente são dotadas de informações sobre o resultado do problema, tornando a tarefa muito fácil e obtendo-

se desempenho de classificação excelente (MATEOS-PÉREZ et al., 2018). Os resultados, dessa forma, carecem de utilidade prática.

Na DP, usar os dados motores, que são os critérios diagnósticos da doença, para classificar sadios e doentes, portanto, a própria definição das classes de saídas, pode causar *leakage*. Além disso, fica difícil interpretar a real importância dos dados de imagem no incremento da acurácia no diagnóstico. É necessário ter isso em mente ao combinar dados de imagens com dados clínicos com o objetivo de avaliar se as características de imagem têm valor em diferenciar IS dos com DP. Nesta pesquisa, por envolver a classificação binária sadio-doente e por ter como objetivo principal avaliar se os dados radiômicos por RM do neoestriado por si só melhoram a acurácia diagnóstica, optou-se apenas pelo uso das características radiômicas.

Os resultados deste estudo, portanto, somam-se a outras pesquisas recentes e que estão sendo desenvolvidos que aplicam AM a RMe, tornando-se, portanto, factível a sua utilização clínica em um futuro próximo para o diagnóstico da DP, sem aumentar o custo de forma considerável. Ressalta-se que a análise radiômica não é um exame ou procedimento novo que o indivíduo precisa ser submetido. Compreende antes um meio de obter novas informações, as quais não são possíveis acessar com a análise radiológica convencional, a partir das imagens já realizadas rotineiramente. Tais dados radiômicos são extraídos por meio de *softwares* gratuitos e de livre acesso na internet e, portanto, amplamente disponíveis.

Deve-se considerar também a natureza objetiva das informações obtidas, de forma matemática, diferente das análises subjetivas feitas pelos radiologistas. Sem prescindir da importância do ser humano para saber como aplicar, processar e interpretar as informações extraídas por IA, pondera-se, contudo, as influências humanas como tempo de experiência do radiologista, variabilidade intra e inter observador, consumo de tempo grande e limite na capacidade de processamento de *big data* (KOÇAK et al., 2019). No presente estudo, realizou-se a segmentação automática da região de interesse, que além de apresentar acurácia comparada com a segmentação manual (FISCHL et al., 2002b, 2004), é considerada a melhor opção uma vez que evita a variabilidade intra e inter-observador e demanda significativamente menos tempo (VAN TIMMEREN et al., 2020). Acrescenta-se ainda que a segmentação automática não é influenciada por alterações nos parâmetros de aquisição das imagens (FISCHL et al., 2004). Atualmente, já vem sendo amplamente

usada nos estudos de radiômica (ADELI et al., 2016; CHOI et al., 2017; DINOVI et al., 2016; LIU et al., 2016).

Por fim, a pesquisa buscou explorar vários algoritmos de classificação baseados em AM, ao invés de se concentrar em algum específico. Mateos-Pérez e colaboradores (2018), ao revisar radiômica em neuroimagem estrutural nas doenças do sistema nervoso central, encontraram três estudos envolvendo a classificação binária DP-IS. Dois dos estudos foram com MVS (acurácias de 42% e 92,7%) e um deles com *Bootstrap* (acurácia de 90,1%). A revisão de Xu e Zhang (2019), específica para DP, identificou 12 estudos, envolvendo RMe, RMf e imagens multimodais. A MVS foi o classificador mais usado, presente em dez estudos (acurácia de 70,5% a 99,7%). Diversas foram as regiões de interesse e as sequências de RM utilizadas nesses trabalhos.

Zhang (2022) realizou uma revisão com o objetivo de integrar as abordagens baseadas em AM para o diagnóstico e detecção precoce da DP, a partir de imagens SPECT, RMe, RMf e PET. Dezesesseis estudos com RMe foram compilados no total, sendo que 13 deles usaram MVS. Divov e colaboradores (2016) estudaram seis modelos para diagnóstico da DP, a partir de dados clínicos, laboratoriais, genéticos e de imagem combinados do PPMI, sendo eles: MVS, *AdaBoost*, Análise Discriminante Linear, *k-neighbors*, *k-means* e *Naive Bayes*, obtendo-se com os dois primeiros as melhores *performances*: acurácias de 96,2% e 98,9%, respectivamente.

Os modelos de classificação linear assumem que há um relacionamento linear entre os dados de entrada e de saída de um modelo. Na técnica de Análise Discriminante Linear busca-se encontrar uma projeção ótima que maximiza a distância entre as variáveis de classes diferentes e que minimiza a distância entre as variáveis de uma mesma amostra. Já a Análise Discriminante Quadrática procura capturar a relação quadrática entre as variáveis dependentes e independentes, tendo maior potencial em discriminação (JAMES et al., 2013; WANG, SUMMERS, 2012). Neste estudo, a Análise Discriminante Linear não se destacou dentre os 11 modelos iniciais, porém a Análise Discriminante Quadrática apresentou o segundo melhor desempenho na avaliação final (média de acurácia 67,8%), com a maior especificidade (96,5%) dentre os quatro modelos finais.

A MVS busca definir o limite discriminante a partir de exemplos de treinamento que estão muito próximos da classe à qual eles não pertencem, estabelecendo um hiperplano (fronteira de decisão) que objetiva minimizar o erro de classificação e

maximizar a margem entre as duas classes (WERNICK et al., 2010). Essa abordagem concentra-se em exemplos que são mais difíceis de classificar e, por isso, destaca-se entre os modelos de IA (WERNICK et al., 2010).

A preponderância da MVS nos estudos pode ser resultado da maior experiência dessa técnica em pesquisas prévias com outras doenças (MATEOS-PÉREZ et al., 2018). Além disso, este é um algoritmo que se comporta de forma robusta em problemas nos quais as variáveis são de quantidade muito maior que o número de casos, como nos estudos de neuroimagem (LEMM et al., 2011). Nesta pesquisa, apesar da MVS ter se apresentado como um dos quatro modelos com melhores desempenhos na fase exploratória, foi o terceiro em *performance* final (média de acurácia de 58,9%), e, por isso a importância de mais estudos trazendo comparação entre as técnicas.

O estudo de Amoroso e colaboradores (2018) usou a técnica de FA tanto para a seleção de características quanto para modelo de classificação em imagens de RM-T1, obtendo acurácia de 88% (sensibilidade 85% e especificidade de 88%), próxima à encontrada no presente estudo, que teve a FA como modelo de melhor *performance* (acurácia de 84,8%). Desempenho melhor deles pode ser explicado pelo fato de terem sido extraídas 4048 características a partir de 18 regiões de interesse. Neste estudo, porém, encontrou-se uma *performance* próxima a partir de quatro regiões de interesse (putâmen direito e esquerdo, núcleos caudados direito e esquerdo) com uma quantidade de características de imagens menor.

A FA compreende um conjunto de técnicas de aprendizado que busca treinar muitas árvores de decisão, produzindo uma decisão baseada em conjunto, com base na votação da maioria (BREIMAN, 2001). Assim como a MVS, a FA atribui um peso a cada variável o qual está relacionado a importância dentro do próprio modelo, mesmo quando nenhuma seleção de características tenha sido realizada previamente (MATEOS-PÉREZ et al., 2018). Isso pode explicar melhores desempenhos apresentadas nos estudos. Apesar de menos utilizada nas pesquisas de radiômica em doenças neurodegenerativas, a FA destacou-se como modelo de predição em oncologia, quando comparado com outras técnicas (WU et al., 2019a; ZHANG et al., 2017).

Esta pesquisa, portanto, inovou ao trazer a FA para comparação com outros modelos de AM na DP, inclusive encontrando desempenho melhor que a MVS. A análise exploratória inicial com 11 modelos, ao invés da escolha de um único

algoritmo, possibilitou observar o comportamento de modelos para a tarefa de classificação futura, trazendo a oportunidade de testar e observar o desempenho de modelos até então pouco explorados nas doenças neurodegenerativas.

Dessa forma, em concordância com estudos prévios, este estudo a partir de amostra em estágio inicial da doença, sugere que a análise radiômica pode ser usada como biomarcador a partir de imagens de RMe, aumentando a acurácia diagnóstica da DP.

6.1 LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser destacadas. Este trabalho concentrou-se no CAU e PU como regiões de interesse pré-definidas, tomando como base conhecimentos prévios da patogenia da doença, ao invés de explorar novas regiões com o potencial da IA.

Devido ao tamanho pequeno da amostra, havia o risco de se perder informações para treinar o modelo caso fosse separada uma parte apenas para validação e, dessa forma, foi necessário realizar a técnica de validação cruzada. Além disso, estudos com amostras maiores diminui a possibilidade de *overfitting* e aumenta a generalização dos modelos criados.

Outra limitação se deu com a ausência de controles femininos na amostra. Apesar de estudos prévios não terem mostrado diferença de alterações no neocórtex entre sexos (SOLANA-LAVALLE; ROSAS-ROMERO, 2021), é importante englobar homens e mulheres para dar maior robustez e generalização à pesquisa.

Por fim, tratou-se de um estudo retrospectivo, atuando como prova de conceito. Com a descoberta do potencial do AM em trazer novas informações, pesquisas prospectivas, com amostra maior e com possibilidade de validação externa são necessárias para transpor a análise radiômica para o cenário clínico.

6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Novos estudos com automatização de todas as etapas podem ser desenvolvidos. Desde o pré-processamento das imagens, segmentação, exploração de regiões de interesse a partir de todo o cérebro, extração das características radiômicas, redução e seleção de dados e, por fim, desenvolvimento de modelos são

possíveis agora de serem realizados pelas técnicas de IA. Além disso, a evolução dos algoritmos de classificação já permite a análise radiômica por meio de AP, o qual pode aumentar os desempenhos diagnósticos.

Por fim, sugere-se seguir a exploração das características radiômicas, identificando as mais relevantes a fim de buscar correlações com dados clínicos, laboratoriais e genéticos, contribuindo, dessa maneira, no avanço da medicina de precisão e na descoberta de conhecimentos no entendimento da fisiologia e patogenia da DP.

7 CONCLUSÃO

A aplicação do aprendizado de máquina, por meio da técnica de FA, em imagem de RMe do neostriado alcançou uma boa performance diagnóstica na fase precoce da DP, tendo a análise radiômica o potencial de se comportar como biomarcador das doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- ADELI, E. et al. **Joint feature-sample selection and robust diagnosis of Parkinson's disease from MRI data.** *NeuroImage*, v. 141, p. 206–219, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296013/>. Acesso em: 06 abr. 2022.
- ADELI, E. et al. **Kernel-based Joint Feature Selection and Max-Margin Classification for Early Diagnosis of Parkinson's Disease.** *Scientific Reports*, v. 7, p. 1-14, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep41069>. Acesso em: 06 abr. 2022.
- ALCALAY, R. N. et al. **Frequency of Known Mutations in Early-Onset Parkinson Disease.** *Archives of Neurology*, v. 67, n. 9, p. 1116–1122, 2010. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/801113>. Acesso em: 09 mai. 2022
- AMOROSO, N. et al. **Complex networks reveal early MRI markers of Parkinson's disease.** *Medical Image Analysis*, v. 48, p. 12–24, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807313/>. Acesso em: 06 ago. 2022.
- ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. **The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention.** *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 12, p. 1257–1272, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(16\)30230-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(16)30230-7/fulltext). Acesso em: 06 ago. 2022.
- BEACH, T. G.; ADLER, C. H. **Importance of low diagnostic Accuracy for early Parkinson's disease.** *Movement Disorders*, v. 33, n. 10, p. 1551–1554, 2018. Disponível em: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/importance-of-low-diagnostic-accuracy-for-early-parkinsons-diseas>. Acesso em: 06 ago. 2022.
- BENAMER, H. T. S. et al. **Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group.** *Movement Disorders*, v. 15, n. 3, p. 503–510, 2000. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1531-8257%28200005%2915%3A3%3C503%3A%3AAID-MDS1013%3E3.0.CO%3B2-V>. Acesso em: 06 ago. 2022.
- BISPO, Dharah Puck Cordeiro Ferreira. **Análise da substância branca cerebral em indivíduos com Doença de Parkinson: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética.** 2020. Tese (Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.
- BLAUWENDRAAT, C. et al. **Frequency of loss of function variants in LRRK2 in Parkinson disease.** *JAMA Neurology*, v. 75, n. 11, p. 1416–1422, 2018. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039155/>. Acesso em: 13 jul 2022.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. **Seminar Parkinson's disease.** *Lancet*, v. 397, p. 2284–303, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2688298>. Acesso

em: 06 ago 2022.

BRAAK, H. et al. **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.** *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/12498954>. Acesso em: 04 ago 2022.

BREIMAN, L. **Random Forests.** *Machining Learning*, v. 45, n. 1, p. 5–32, 2001. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010933404324>. Acesso em: 06 ago 2022.

BUITINCK, L. et al. **API design for machine learning software:experiences from the scikit-learn project.** *European Conference on Machine Learning and Principles and Practices of Knowledge Discovery in Databases*, v. 1, 2013. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1309.0238>. Acesso em 06 ago. 2022.

CALNE, DONALD B., AND M. J. Z. **Compensatory mechanisms in degenerative neurologic diseases: insights from parkinsonism.** *Archives of neurology*, v. 48, n. 4, p. 361–363, 1991. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/590765>. Acesso em: 06 ago 2022.

CASTELLANO, G.; SALMON, C. E. G. **Técnicas quantitativas de imagens por ressonância magnética.** *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 13, n. 1, p. 57, 2019. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/511>. Acesso em: 06 ago. 2022.

CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A. H. **Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment.** *The Lancet Neurology*, v. 8, n. 5, p. 464–474, 2009. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(09\)70068-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(09)70068-7/fulltext). Acesso: 06 ago. 2022.

CHOI, H. et al. **Refining diagnosis of Parkinson's disease with deep learning-based interpretation of dopamine transporter imaging.** *NeuroImage: Clinical*, v. 16, p. 586-594, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158217302243?via%3Dihub>. Acesso em: 06 ago. 2022.

CHOI, R. Y. et al. **Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning.** *Translational Vision Science and Technology*, v. 9, n. 2, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2762344>. Acesso em: 06 ago. 2022.

CUOCOLO, R. et al. **Machine Learning in oncology: A clinical appraisal.** *Cancer Letters*, v. 481, p. 55–62, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383520301658?via%3Dihub>. Acesso em: 03 ago. 2022.

DAMIER, P. et al. **The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease.** *Brain*, v. 122, n. 8, p. 1437–

1448, 1999. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/122/8/1437/504337?login=false>. Acesso em: 28 jul. 2022.

DEUSCHL, G. et al. **The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017**. *The Lancet Public Health*, v. 5, n. 10, p. e551–e567, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30190-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30190-0/fulltext). Acesso em: 06 ago. 2022.

DIJKSTRA, A. A. et al. **Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease**. *Movement Disorders*, v. 29, n. 10, p. 1244–1251, 2014. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.25952>. Acesso em: 06 ago. 2022.

DINOV, I. D. et al. **Predictive Big Data Analytics: A Study of Parkinson's Disease Using Large, Complex, Heterogeneous, Incongruent, Multi-Source and Incomplete Observations**. *Plos One*, 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157077>. Acesso em: 04 ago. 2022.

DONG, Q.; GONG, S.; ZHU, X. **Imbalanced Deep Learning by Minority Class Incremental Rectification**. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 41, n. 6, p. 1367–1381, 2019. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1804.10851>. Acesso em: 06 ago. 2022.

DORSEY, E. R. et al. **The emerging evidence of the Parkinson pandemic**. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd181474>. Acesso em: 06 ago. 2022.

DYRBA, M. et al. **Multimodal analysis of functional and structural disconnection in Alzheimer's disease using multiple kernel SVM**. *Human Brain Mapping*, v. 36, n. 6, p. 2118–2131, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hbm.22759>. Acesso em: 06 ago. 2022.

ECKERT, T. et al. **FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders**. *NeuroImage*, v. 26, n. 3, p. 912–921, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811905001527?via%3Di%3Dhub>. Acesso em: 25 jul. 2022.

ERICKSON, B. J. et al. **Machine learning for medical imaging**. *Radiographics*, v. 37, n. 2, p. 505–515, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212054/>. Acesso em: 11 jul. 2022.

FAN, Y.; FENG, M.; WANG, R. **Application of Radiomics in Central Nervous System Diseases : a Systematic literature review**. v. 187, n. 1, 2019. Disponível em: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160130?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 25 jul. 2022.

FEDOROV, A. et al. **3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network**. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 30, n. 9, p. 1323–1341, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0730725X12001816?via%3Dihub>. Acesso em: 06 ago. 2022.

FEIGIN, V. L. et al. **Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015**. *The Lancet Neurology*, v. 16, n. 11, p. 877–897, 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30499-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30499-X/fulltext). Acesso em: 06 ago. 2022.

FERESHTEHNEJAD, S. et al. **Evolution of prodromal Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study**. *Brain*, v. 142, n. 7, p. 2051–2067, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/142/7/2051/5492352?login=false>. Acesso em: 06 ago. 2022.

FISCHL, B. et al. **Whole Brain Segmentation: Neurotechnique Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain**. *Neuron*, v. 33, n. 3, p. 341–355, 2002a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832223/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

FISCHL, B. et al. **Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain**. *Neuron*, v. 33, n. 3, p. 341–355, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832223/>. Acesso em: 25 jul. 2022

FISCHL, B. et al. **Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images**. *NeuroImage*, v. 23, p. 69–84, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15501102/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

FISCHL, B. **FreeSurfer**. *NeuroImage*, v. 62, n. 2, p. 774–781, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248573/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

FISCHL, B.; SERENO, M. I.; DALE, A. M. **Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction**. *NeuroImage*, v. 9, n. 2, p. 195–207, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811998903950?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jul. 2022.

GABRIELI, J. D. E.; GHOSH, S. S.; WHITFIELD-GABRIELI, S. **Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience**. *Neuron*, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569345/>. Acesso em 06 ago. 2022.

GENG, D. Y.; LI, Y. X.; ZEE, C. S. **Magnetic resonance imaging-based volumetric**

analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, v. 58, n. 2, p. 256–261, 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/2006/02000/Magnetic_Resonance_Imaging_Based_Volumetric.7.aspx. Acesso em: 06 ago. 2022.

GIARDINO, A. et al. **Role of Imaging in the Era of Precision Medicine.** *Academic Radiology*, v. 24, n. 5, p. 639–649, 2017. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076-6332\(17\)30004-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076-6332(17)30004-1). Acesso em: 04 ago. 2022.

GIBB WRG; LEES AJ. **The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 51, n. 6, p. 745–752, 1998. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/51/6/745.info>. Acesso em: 05 ago. 2022.

GILLIES, R. J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. **Radiomics: Images are more than pictures, they are data.** *Radiology*, v. 278, n. 2, p. 563–577, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579733/>. Acesso: 05 ago. 2022.

GROUP, P. S. **A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN / SPECT in parkinsonism.** *Neurology*, v. 55, n. 10, p. 1540–1547, 2000. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/55/10/1540>. Acesso em: 06 ago. 2022.

HAMET, P.; TREMBLAY, J. **Artificial intelligence in medicine.** *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 69, p. S36–S40, 2017. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30015-X/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30015-X/fulltext). Acesso em: 06 ago. 2022.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. **Parkinsonism : onset , progression , and mortality.** *Neurolog*, v. 17, n. May, p. 427–442, 1967. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6067254/>. Acesso em: 04 de jun. 2022.

JAMES, G., et al. **An Introduction to Statistical Learning.** New York: Springer, 2013.

ZHANG, J.. **Mining imaging and clinical data with machine learning approaches for the diagnosis and early detection of Parkinson's disease.** *Nature Partner Journals*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41531-021-00266-8>. Acesso em: 06 ago. 2022.

JOCKWITZ, C. et al. **Machine-learning identifies parkinson's disease patients based on resting-state between-network functional connectivity.** *British Journal of Radiology*, v. 92, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994036/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

JOLLIFFE, I. T.; CADIMA, J. **Principal component analysis: a review and recent developments.** *Philosophical transactions Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 374, n. 2065, p. 20150202, 2016. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2015.0202>. Acesso em: 20 jul. 2022.

JUNG, Y.; HU, J. A **K-fold averaging cross-validation procedure**. *Journal of Nonparametric Statistics*, v. 27, n. 2, p. 167–179, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27630515/>. Acesso em: 20 jul. 2022.

KALIA, L. V.; BROTHIE, J. M.; FOX, S. H. **Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials**. *Movement Disorders*, v. 28, n. 2, p. 131–144, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225267/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

KANSAGRA, A. P. et al. **Big Data and the Future of Radiology Informatics**. *Academic Radiology*, v. 23, n. 1, p. 30–42, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683510/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

KASTEN, M. et al. **Validity of the MoCA and mmse in the detection of MCI and dementia in parkinson disease**. *Neurology*, v. 75, n. 5, p. 478–479, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679642/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

KASTEN, M. et al. **Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review**. *Movement Disorders*, v. 33, n. 5, p. 730–741, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644727/>. Acesso em: 14 jun. 2022.

KIM, H.-Y. **Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test**. *Restorative Dentistry & Endodontics*, v. 42, n. 2, p. 152, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426219/>. Acesso em: 14 jun. 2022.

KOÇAK, B. et al. **Radiomics with artificial intelligence: A practical guide for beginners**. *Diagnostic and Interventional Radiology*, v. 25, n. 6, p. 485–495, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837295/> Acesso em: 11 abr. 2022.

KOENIGKAM SANTOS, M. et al. **Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: Advances in imaging towards to precision medicine**. *Radiologia Brasileira*, v. 52, n. 6, p. 387–396, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047333/>. Acesso em: 11 abr. 2022.

KOMPOLITI, K.; VERHAGEN, L. **Encyclopedia of movement disorders**. London: Academic Press, 2010.

KORDOWER, J. H. et al. **Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease**. *Brain*, v. 136, n. 8, p. 2419–2431, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722357/>. Acesso em: 12 abr. 2022.

KWON, D. H. et al. **Seven-tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease**. *Annals of Neurology*, v. 71, n. 2, p. 267–277, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367998/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LAMBERTS, J. T.; HILDEBRANDT, E. N.; BRUNDIN, P. **Spreading of α -synuclein**

in the face of axonal transport deficits in Parkinson's disease: A speculative synthesis. *Neurobiology of Disease*, v. 77, p. 276–283, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046996/>. Acesso em: 10 ago. 2022

LAMBIN, P. et al. **Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis.** *European Journal of Cancer*, v. 48, n. 4, p. 441–446, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257792/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LEE, H. M. et al. **Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia.** *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 20, n. 6, p. 622–626, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703894/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LEE, S. et al. **Screening Patients with Early Stage Parkinson's Disease Using a Machine Learning Technique: Measuring the Amount of Iron in the Basal Ganglia.** *Appl. Sci*, v. 10, n. 8732, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/23/8732>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LEMM, S. et al. **Introduction to machine learning for brain imaging.** *NeuroImage*, v. 56, n. 2, p. 387–399, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172442/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LINDER, J. et al. **Degenerative changes were common in brain magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed Parkinson's disease in a population-based cohort.** *Journal of Neurology*, v. 256, n. 10, p. 1671–1680, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484399/>. Acesso em: 11 ago. 2022.

LIU, H. et al. **Folded concave penalized learning in identifying multimodal MRI marker for Parkinson's disease HHS Public Access.** *J Neurosci Methods*, v. 268, p. 1–6, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102045/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

LOTFIPOUR, A. K. et al. **High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 35, n. 1, p. 48–55, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987471/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

LUK, C. C. et al. **Alzheimer's disease: 3-Dimensional MRI texture for prediction of conversion from mild cognitive impairment.** *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, v. 10, p. 755–763, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240791/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

MAREK, K. et al. **The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI).** *Progress in Neurobiology*, v. 95, n. 4, p. 629–635, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9014725/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

MATEOS-PÉREZ, J. M. et al. **Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications.** *NeuroImage: Clinical Elsevier*, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167371/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

MCBEE, M. P. et al. **Deep Learning in Radiology**. *Academic Radiology*, v. 25, n. 11, p. 1472–1480, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606338/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

NASREDDINE, Z. S. et al. **The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment**. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. Acesso em: 04 abr. 2022.

NEMMI, F. et al. **A totally data-driven whole-brain multimodal pipeline for the discrimination of Parkinson's disease, multiple system atrophy and healthy control**. *NeuroImage: Clinical*, v. 23, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128523/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

NOVELLINO, F. et al. **Parkinson's Disease Diagnosis Using Neostriatum Radiomic Features Based on T2-Weighted Magnetic Resonance Imaging**. *Frontiers in Neurology* v. 11, p. 248, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00248/full>. Acesso em: 19 jul. 2022.

PARKINSON'S, M. D. S. **The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations**. *Movement Disorders*, v. 18, n. 7, p. 738–750, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815652/>. Acesso em: 18 jul. 2022.

PAVLOPOULOS, S. A.; DELOPOULOS, A. N. **Designing and implementing the transition to a fully digital hospital**. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, v. 3, n. 1, p. 6–19, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10719499/>. Acesso em: 18 jul. 2022.

PIERPAOLI, C. **Quantitative brain MRI**. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, v. 21, n. 2, p. 63, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21613871/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

PIERRE COMON. **Independent component analysis, A new concept?** *Signal Processing*, v. 36, n. 287–324, 1994. Disponível em: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00417283>. Acesso em: 11 jul. 2022.

PITCHER, T. L. et al. **Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study**. *Translational Neurodegeneration*, v. 1, p. 1–8, 2012. Disponível em: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-1-17>. Acesso em: 03 mar. 2022.

POEWE, W. et al. **Parkinson disease**. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, n. 1, p. 1–21, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201713>. Acesso em: 02 fev. 2022.

POLITIS, M. **Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice**. *Nature*, v. 10, 708–722, 2014. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385334/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

POLITIS, M.; NICCOLINI, F. **Serotonin in Parkinson's disease**. Behavioural Brain Research, v. 277, p. 136–145, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086269/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

POSTUMA, R. B. et al. **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease**. Movement Disorders, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474316/>. Acesso em: 03 abr. 2022.

PRINGSHEIM, T. et al. **The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis**. Movement Disorders, v. 29, n. 13, p. 1583–1590, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976103/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

PRUNIER, C. et al. **Quantitative analysis of striatal dopamine d2 receptors with 123i-iodolisuride spect in degenerative extrapyramidal diseases**. Nuclear Medicine Communications, v. 22, n. 11, p. 1207–1214, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606886/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

PYATIGORSKAYA, N. et al. **A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease**. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, v. 7, n. 4, p. 206–220, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082302/>. Acesso em: 03 abr. 2022.

SALVATORE, C.; BATTISTA, P.; CASTIGLIONI, I. **Frontiers for the Early Diagnosis of AD by Means of MRI Brain Imaging and Support Vector Machines**. Current Alzheimer Research, v. 13, n. 5, p. 509–533, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567735/>; Acesso em: 05 jul. 2022.

SALVATORE, C.; CASTIGLIONI, I.; CERASA, A. **Radiomics approach in the neurodegenerative brain**. p. 1709–1711, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428998/>. Acesso em: 02 ago. 2022.

SHAHMORADIAN, S. H. et al. **Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes**. Nature Neuroscience, v. 22, n. 7, p. 1099–1109, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235907/>. Acesso em: 02 fev. 2022.

SHAO ,Y. et al. **Predicting the Development of Normal-Appearing White Matter With Radiomics in the Aging Brain: A Longitudinal Clinical Study**. Frontiers in Aging Neuroscience, v. 10, n. 393, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00393/full>. Acesso em: 18 jul. 2022.

SHEKIN, D. J. **Parametric and non parametric statistical procedures**. Second edition. Florida: Chapman and Hall, 2000.

SHINDE, S. et al. **Predictive markers for Parkinson's disease using deep neural nets on neuromelanin sensitive MRI**. NeuroImage: Clinical, v. 22, n. March, p. 101748, 2019. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30870733/>. Acesso em: 05

mai 2022.

SOLANA-LAVALLE, G.; ROSAS-ROMERO, R. **Classification of PPMI MRI scans with voxel-based morphometry and machine learning to assist in the diagnosis of Parkinson's disease.** *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 198, p. 105793, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260720316266>; Acesso em: 04 jul. 2022.

SONG, C. et al. **Stability Evaluation of Brain Changes in Parkinson's Disease Based on Machine Learning.** *Frontiers in Computational Neuroscience*, v. 15, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2021.735991/full>. Acesso em: 04 ago. 2022.

SOSSI, V. et al. **Changes of Dopamine Turnover in the Progression of Parkinson's Disease as Measured by Positron Emission Tomography: Their Relation to Disease-Compensatory Mechanisms.** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 24, n. 8, p. 869–876, 2004a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15362717/>. Acesso em 02 fev. 2022.

SOSSI, V. et al. **Dopamine Turnover Increases in Asymptomatic LRRK2 Mutations Carriers.** *Movement Disorders*, v. 25, n. 16, p. 2717–2723, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939082/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

STOESSL, A. J. et al. **Imaging insights into basal ganglia function , Parkinson ' s disease , and dystonia.** *The Lancet*, v. 384, n. 9942, p. 532–544, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454525/>. Acesso em: 07 jul. 2022.

TANNER, J. J.; MCFARLAND, N. R.; PRICE, C. C. **Striatal and hippocampal atrophy in idiopathic Parkinson's disease patients without dementia: A morphometric analysis.** *Frontiers in Neurology*, v. 8, p. 1–10, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00139/full>. Acesso em: 05 jul. 2022.

TEUNE, L. K. et al. **Validation of parkinsonian disease-related metabolic brain patterns.** *Movement Disorders*, v. 28, n. 4, p. 547–551, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483593/>. Acesso em: 06 jul. 2022.

TOLOSA, E.; WENNING, G.; POEWE, W. **The diagnosis of Parkinson's disease.** *Lancet Neurology*, v. 5, n. 1, p. 75–86, 2006. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(05\)70285-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(05)70285-4/fulltext). Acesso em: 05 fev. 2022.

UNITED NATIONS. **World Population Ageing 2017 report.** United Nations: New York: 2017. Disponível em: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf. Acesso em: 07 fev. 2022

VAN DEN EEDEN, S. K. et al. **Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age,**

Gender, and Race/Ethnicity. American Journal of Epidemiology, v. 157, n. 11, p. 1015–1022, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777365/>. Acesso em: 05 fev. 2022.

VAN GRIETHUYSEN, J. J. M. et al. **Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype.** Cancer Research, v. 77, n. 21, p. e104–e107, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092951/>. Acesso em: 10 jul. 2022.

VAN TIMMEREN, J. E. et al. **Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection.** Insights into Imaging, v. 11, n. 1, 2020. Disponível em: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00887-2>. Acesso em: 13 mai 2022.

PEDREGOSA, F. et al. **Scikit-learn: Machine Learning in Python.** Journal of Machine Learning Research, v. 12, p. 2825–2830, 2011. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1201.0490>. Acesso em: 25 jul. 2022.

VARRONE, A. et al. **[123I]β-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson’s disease and multiple system atrophy.** Movement Disorders, v. 16, n. 6, p. 1023–1032, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11748733/>. Acesso em: 05 jul. 2022.

VISVIKIS, D. et al. **Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v. 46, p. 2630-2637, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31280350/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

VITALI, P. et al. **Substantia Nigra Volumetry with 3-T MRI in de Novo and Advanced Parkinson Disease.** Radiology, v. 296, n. 2, p. 401–410, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544035/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

WANG, S.; SUMMERS, R. M. **Machine learning and radiology.** Medical Image Analysis, v. 16, n. 5, p. 933–951, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22465077/>. Acesso em: 05 mai. 2022.

WERNICK et al. **Medical Imaging and Machine Learning.** IEEE signal processing magazine, v. 27, n. 4, p. 25–38, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25382956/>. Acesso em: 08 jul. 2022.

WU, S. et al. **Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas.** Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, v. 145, n. 3, p. 543–550, 2019a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719536/>. Acesso em: 18 jul. 2022.

WU, Y. et al. **Use of radiomic features and support vector machine to distinguish Parkinson’s disease cases from normal controls.** Ann Transl Med, v. 7, n. 23, p. 773, 2019b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042789/>. Acesso em 18 jul.2022.

XU, J.; ZHANG, M. **Use of Magnetic Resonance Imaging and Artificial Intelligence in Studies of Diagnosis of Parkinson's Disease**. ACS Chemical Neuroscience American Chemical Society. v. 10, p. 2658-2667. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083923/>. Acesso em: 05 abr. 2022.

ZHANG, B. et al. **Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of advanced nasopharyngeal carcinoma**. Cancer Letters, v. 403, p. 21–27, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28610955/>. Acesso em: 17 jul. 2022.

ZWANENBURG, A. et al. **Image biomarker standardisation initiative**. Radiology, v. 295, n 2, p. 328-338. 2020. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020191145>. Acesso em: 30 jul. 2022.

ANEXO A - AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		___/5		
NOMEAÇÃO								
						___/3		
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa						
		2ª tentativa						
ATENÇÃO								
Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4		___/2		
		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta		<input type="checkbox"/> 7 4 2				
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1		
Subtração de 7 começando pelo 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	___/3	
		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 corretas 0 ponto						
LINGUAGEM								
Repetir: Eu nemto sei que é João quem ser é ajudado hoje.		<input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala.		<input type="checkbox"/>	___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		<input type="checkbox"/> _____		(N ≥ 11 palavras)		___/1		
ABSTRAÇÃO								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja - fruta		<input type="checkbox"/> trem - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua		___/2		
EVOCAÇÃO TARDIA								
Devo recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OPCIONAL								
Pista de categoria								
Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
<input type="checkbox"/> Dia do mês		<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Lugar	<input type="checkbox"/> Cidade	___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade	___/30	

ANEXO B - ESCALA DE HOEHN & YAHR

- () ESTÁGIO I Doença unilateral apenas.
- () ESTÁGIO II Doença bilateral leve.
- () ESTÁGIO III Doença bilateral leve a moderada com comprometimento inicial da postura ou da capacidade de viver independentemente.
- () ESTÁGIO IV Doença grave, necessitando de muita ajuda.
- () ESTÁGIO V Preso ao leito ou cadeira de rodas. Necessita de ajuda total.

ANEXO C - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)



International Parkinson and
Movement Disorder Society

MDS-UPDRS

The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Official MDS Portuguese Translation

**Versão original em
Inglês e da autoria
de:**

Christopher G. Goetz	Jaime Kulisevsky
Stanley Fahn	Anthony E. Lang
Pablo Martinez-Martin	Andrew Lees
Werner Poewe	Sue Leurgans
Cristina Sampaio	Peter A. LeWitt
Glenn T. Stebbins	David Nyenhuis
Matthew B. Stern	Warren Olanow
Barbara C. Tilley	Olivier Rascol
Richard Dodel	Anette Schrag
Bruno Dubois	Jeanne A. Teresi
Robert Holloway	Jacobus J. van Hilten
Joseph Jankovic	Nancy LaPelle

Tel +1 (414) 276-2145
Fax +1 (414) 276-3349

555 E. Wells Street, Suite 1100
Milwaukee, WI 53202-3823

www.movementdisorders.org
ratingscales@movementdisorders.org

Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society. All rights reserved.

Permissões da MDS

A versão da UPDRS patrocinada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (Movement Disorders Society - MDS) pertence e é licenciada pela Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios de Movimentos (MDS). É necessária permissão para uso da escala e isto pode ser obtido através da submissão de Formulário de Solicitação de Permissão na página web da MDS. Para questões sobre licenciamento, por favor envie email para ratingscales@movementdisorders.org.

Reprodução, distribuição, tradução ou venda não autorizadas de qualquer parte da MDS-UPDRS é estritamente proibido. Mudanças, modificações e outros usos da escala não são permitidos sem a autorização expressa da MDS. O uso da MDS-UPDRS em ensaios clínicos, material de treinamento, programas de certificação, programas de computador, plataformas eletrônicas, registros médicos eletrônicos, bancos de dados ou equipamentos, ou em outros contextos não é permitido a não ser com a permissão da MDS.

Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society. All rights reserved.

MDS-UPDRS

A nova versão da UPDRS patrocinada pela *Sociedade de Distúrbios do Movimento* (Movement Disorders Society - MDS) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Consequentemente, a MDS selecionou um coordenador principal para organizar um programa visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios do Movimento a qual manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambigüidades identificadas na análise crítica. O coordenador principal nomeou subcomitês com coordenadores e membros. Cada parte foi redigida pelos membros do respectivo subcomité e posteriormente revista e retificada por todo o grupo. Estes membros estão listados abaixo.

A MDS UPDRS tem quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador através de toda a informação pertinente obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisado pelo avaliador, para garantir que todas as perguntas são respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambigüidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Deve ser salientado que as versões oficiais das Partes 1A, 1B e 2 da MDS-UPDRS não têm avaliações *on* e *off* separadas. Contudo, para programas ou protocolos específicos, pode-se utilizar as mesmas questões para os estados *on* e *off* separadamente. A Parte III tem instruções para o avaliador fornecer ou demonstrar ao paciente e é preenchida pelo avaliador. A Parte IV tem instruções para o avaliador e também instruções para serem lidas ao paciente. Esta parte integra a informação obtida do paciente com as observações e julgamentos clínicos do avaliador, sendo preenchida pelo avaliador.

Os autores desta nova versão são:

Coordenador principal: Christopher G. Goetz

Part I: Werner Poewe (coordenador), Bruno Dubois, Anette Schrag

Part II: Matthew B. Stern (coordenador), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt

Part III: Stanley Fahn (coordenador), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Part IV: Pablo Martinez-Martin (coordenador), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Normas de Desenvolvimento: Glenn T. Stebbins (coordenador), Robert Holloway, David Nyenhuis

Apêndices: Cristina Sampaio (coordenador), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky

Teste Estatístico: Barbara Tilley (coordenador), Sue Leurgans, Jean Teresi,

Consultores: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Pessoa de contato:

International Parkinson and Movement

Disorder Society

555 East Wells Street, Suite 1100

Milwaukee, WI USA 53202

Telefone: 414-276-2145

Email: ratingscales@movementdisorders.org

1 de Julho de 2008

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

Visão geral: Esta parte da escala avalia o impacto dos aspectos não motores da Doença de Parkinson (DP) nas experiências de vida diária dos pacientes. Ela tem 13 questões. A Parte 1A é administrada pelo avaliador (seis questões) e foca-se em comportamentos complexos. A Parte 1B é uma componente do Questionário de autopreenchimento do paciente que abrange sete questões sobre as experiências não motoras da vida diária.

Parte 1A:

Ao administrar a Parte 1A, o avaliador deve utilizar as seguintes recomendações:

1. Assinale na parte superior do formulário a fonte principal dos dados: paciente, cuidador, ou paciente e cuidador em igual proporção.
2. A resposta a cada item deve referir-se ao período que abrange a semana anterior, incluindo o dia em que se coleta a informação.
3. Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta). Na eventualidade de um item não se aplicar ou não poder ser quantificado (e.x., amputado que não consegue andar), o item é marcado com NA para Não Aplicável.
4. As respostas devem refletir o nível de funcionamento habitual e palavras como "habitualmente", "geralmente", "a maior parte do tempo" podem ser usadas com os pacientes.
5. Cada questão tem um texto para ser lido (Instruções para os pacientes/cuidador). Após esta instrução, pode-se elaborar e perguntar baseando-se nos sintomas alvo descritos nas Instruções para o avaliador. NÃO SE DEVE LER AS OPÇÕES DE RESPOSTA ao paciente/cuidador, porque estas estão escritas em terminologia médica. A partir da entrevista e das perguntas, o avaliador utiliza o juízo médico para chegar à melhor resposta.
6. Os pacientes podem ter co-morbidades e outras condições médicas que podem afetar a sua funcionalidade. O avaliador e o paciente devem avaliar o problema como ele se apresenta e não tentar separar elementos da Doença de Parkinson de outras condições.

EXEMPLO DE SELEÇÃO ENTRE AS OPÇÕES DE RESPOSTA PARA A PARTE 1A

Estratégias sugeridas para obter a resposta mais exata:

Após ler as instruções ao paciente, o avaliador necessitará de sondar todo o domínio sob discussão para determinar se é normal ou problemático. Se as questões não identificarem qualquer problema nesse domínio, assinalar 0 e passar para a próxima questão.

Se as questões identificarem um problema nesse domínio, deve-se tomar como ponto de referência uma pontuação intermediária (opção 2 ou ligeiro) para verificar se a funcionalidade do paciente se encontra neste nível, melhor ou pior. O avaliador não deverá ler as opções de resposta ao paciente pois as respostas usam terminologia médica. O avaliador deverá fazer as perguntas de sondagem necessárias para determinar a resposta que deve ser escolhida.

O avaliador deve discutir com o paciente as opções acima e abaixo para identificar a resposta mais exata, fazendo uma revisão final excluindo as opções acima e abaixo da resposta selecionada.



Nome do paciente ou ID do Sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigador
MDS UPDRS			
Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)			
Parte 1A: Comportamentos complexos: [preenchido pelo avaliador]			
Fonte primária da informação:			
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente e Cuidador em proporções iguais			
<p>Para ler ao paciente: Vou colocar-lhe seis questões acerca de comportamentos que podem ou não ter vivenciado. Algumas questões referem-se a problemas comuns e outras questões a problemas que são incomuns. Se tem um problema numa destas áreas, por favor escolha a melhor resposta que descreve como se sentiu NA MAIOR PARTE DO TEMPO durante a ÚLTIMA SEMANA. Se não é afetado pelo problema, pode simplesmente responder NÃO. Tente ser minucioso, por isso posso colocar-lhe questões que nada têm a ver consigo.</p>			
1.1 Disfunção cognitiva			Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Considere todos os tipos de alteração das funções cognitivas, incluindo lentidão cognitiva, alteração do raciocínio, perda de memória, déficit de atenção e orientação. Pontue o seu impacto nas atividades da vida diária, tal como estas são identificadas pelo paciente e/ou cuidador.</p> <p><i>Instruções para os pacientes [e cuidador]: Durante a última semana, teve dificuldade em lembrar-se de coisas, acompanhar conversas, prestar atenção, pensar claramente ou em orientar-se em casa ou na cidade? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p>			<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem disfunção cognitiva.</p> <p>1: Discreto: Disfunção cognitiva identificada pelo paciente ou cuidador, sem interferência concreta na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>2: Ligeiro: Disfunção cognitiva clinicamente evidente, mas apenas com interferência mínima na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>3: Moderado: As disfunções cognitivas interferem, mas não impedem, que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>4: Grave: A disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais</p>			<input type="checkbox"/>

1.2 Alucinações e Psicose	Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Considere ilusões (interpretações falsas de estímulos reais) e alucinações (sensações falsas espontâneas). Considere todos os principais domínios sensoriais (visual, auditivo, táctil, olfativo e gustativo). Determine a presença de sensações não formadas (por exemplo, sensação de presença ou falsas impressões transitórias) bem como de sensações formadas (completamente desenvolvidas e detalhadas). Avalie a noção de realidade que o paciente tem em relação às alucinações e identifique delírios e pensamentos psicóticos.</p> <p><i>Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, viu, ouviu, cheirou ou sentiu coisas que não estavam realmente lá? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p>	<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem alucinações ou comportamento psicótico.</p> <p>1: Discreto: Ilusões ou alucinações não formadas, mas o paciente reconhece-as sem perda de noção da realidade.</p> <p>2: Ligeiro: Alucinações formadas, independentes de estímulos ambientais. Sem perda de noção da realidade.</p> <p>3: Moderado: Alucinações formadas com perda de noção da realidade.</p> <p>4: Grave: O paciente tem delírios ou paranóia.</p>	<input type="checkbox"/>
1.3. Humor depressivo	Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Considere desânimo, tristeza, desespero, sentimentos de vazio ou perda da capacidade de sentir prazer (anedonia). Determine a sua presença e duração na última semana e pontue a sua interferência na capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.</p> <p><i>Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, sentiu-se mal, triste, desesperado ou incapaz de apreciar coisas? Se sim, esse sentimento durou mais de um dia de cada vez? Este sentimento trouxe-lhe dificuldades em desempenhar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p>	<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem humor depressivo.</p> <p>1: Discreto: Episódios de humor depressivo que não se prolongam por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>2: Ligeiro: Humor depressivo mantido por vários dias, mas sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>3: Moderado: Humor depressivo que interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>4: Grave: Humor depressivo que impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p>	<input type="checkbox"/>

Questionário do Paciente:

INSTRUÇÕES

Este questionário irá colocar-lhe questões sobre as suas experiências de vida diária.

São 20 perguntas. Queremos ser minuciosos e, portanto, algumas das perguntas podem não se aplicar à sua situação atual ou futura. Se não tiver o problema, marque simplesmente 0 ou NÃO.

Estamos interessados na sua funcionalidade média ou habitual durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Alguns pacientes conseguem fazer coisas melhor numa parte do dia do que noutras. No entanto, apenas é permitida uma resposta para cada questão. Portanto, escolha a resposta que melhor descreve aquilo que consegue fazer na maior parte do tempo.

Você pode ter outras doenças além da doença de Parkinson. Não se preocupe em distinguir a doença de Parkinson de outras doenças. Apenas responda à questão com a sua resposta mais adequada.

Use apenas as respostas 0, 1, 2, 3 ou 4, e mais nenhuma. Não deixe nenhum espaço em branco.

O seu médico ou outro profissional de saúde podem rever as questões com você, mas este questionário é para ser preenchido pelo paciente, seja sozinho ou com a ajuda do seu cuidador.

Quem está preenchendo este questionário (escolha a resposta mais adequada):

Paciente Cuidador Paciente e cuidador em igual proporção

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

	Pontuação
<p>1.7 PROBLEMAS DO SONO</p> <p>Durante a última semana, você teve algum problema para adormecer à noite ou em permanecer dormindo durante a noite? Considere o quanto descansado se sentiu ao acordar de manhã.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Os problemas do sono existem, mas habitualmente não impedem que tenha uma noite de sono completa.</p> <p>2: Ligeiro: Os problemas do sono causam habitualmente alguma dificuldade em ter uma noite de sono completa.</p> <p>3: Moderado: Os problemas do sono causam muitas dificuldades em ter uma noite de sono completa, mas habitualmente ainda durmo mais de metade da noite.</p> <p>4: Grave: Habitualmente não consigo dormir durante a maior parte da noite.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.8 SONOLÊNCIA DIURNA</p> <p>Durante a última semana, teve dificuldade em manter-se acordado durante o dia?</p> <p>0: Normal: Sem sonolência durante o dia.</p> <p>1: Discreto: Tenho sonolência durante o dia, mas consigo resistir e permaneço acordado.</p> <p>2: Ligeiro: Por vezes adormeço quando estou sozinho e relaxado. Por exemplo, enquanto leio ou vejo televisão.</p> <p>3: Moderado: Por vezes adormeço quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.</p> <p>4: Grave: Adormeço frequentemente quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.</p>	<input type="checkbox"/>

<p>1.9 DOR E OUTRAS SENSações</p> <p>Durante a última semana, teve sensações desconfortáveis no seu corpo tais como dor, sensação de ardor, formigamento ou câimbras?</p> <p>0: Normal: Não tenho estas sensações desconfortáveis.</p> <p>1: Discreto: Tenho estas sensações desconfortáveis. No entanto, consigo fazer coisas e estar com outras pessoas sem dificuldade.</p> <p>2: Ligeiro: Estas sensações causam alguns problemas quando faço coisas ou estou com outras pessoas.</p> <p>3: Moderado: Estas sensações causam muitos problemas, mas não me impedem de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.</p> <p>4: Grave: Estas sensações impedem-me de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="891 496 938 544" type="text"/>
<p>1.10 PROBLEMAS URINÁRIOS</p> <p>Durante a última semana, teve problemas em reter a urina? Por exemplo, necessidade urgente em urinar, necessidade de urinar vezes de mais, ou perder controlo da urina?</p> <p>0: Normal: Sem problemas em reter a urina.</p> <p>1: Discreto: Preciso de urinar frequentemente ou tenho urgência em urinar. No entanto, estes problemas não me causam dificuldades nas atividades diárias.</p> <p>2: Ligeiro: Os problemas com a urina causam-me algumas dificuldades nas atividades diárias. No entanto, não tenho perdas acidentais de urina.</p> <p>3: Moderado: Os problemas com a urina causam-me muitas dificuldades nas atividades diárias, incluindo perdas acidentais de urina.</p> <p>4: Grave: Não consigo reter a minha urina e uso uma fralda ou tenho sonda urinária.</p>	<input data-bbox="891 914 938 962" type="text"/>

<p>1.11 PROBLEMAS DE OBSTIPAÇÃO INTESTINAL (prisão de ventre)</p> <p>Durante a última semana, teve problemas de obstipação intestinal (prisão de ventre) que lhe tenham causado dificuldade em evacuar?</p> <p>0: Normal: Sem obstipação (prisão de ventre).</p> <p>1: Discreto: Tive obstipação (prisão de ventre). Faço um esforço extra para evacuar. No entanto, este problema não perturba as minhas atividades ou o meu conforto.</p> <p>2: Ligeiro: A obstipação (prisão de ventre) causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável.</p> <p>3: Moderado: A obstipação (prisão de ventre) causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável. No entanto, não me impede de fazer o que quer que seja.</p> <p>4: Grave: Habitualmente preciso da ajuda física de outra pessoa para evacuar.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="1706 507 1753 555" type="text"/>
<p>1.12 TONTURAS AO SE LEVANTAR</p> <p>Durante a última semana, sentiu que iria desmaiar, ficou tonto ou com sensação de cabeça vazia quando se levantou, após ter estado sentado ou deitado?</p> <p>0: Normal: Não tenho a sensação de cabeça vazia ou tonturas.</p> <p>1: Discreto: Tenho a sensação de cabeça vazia ou de tonturas, mas não me causam dificuldade em fazer coisas.</p> <p>2: Ligeiro: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me segurar a alguma coisa, mas não preciso de me sentar ou deitar.</p> <p>3: Moderado: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me sentar ou deitar para evitar desmaiar ou cair.</p> <p>4: Grave: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que caia ou desmaie.</p>	<input data-bbox="1706 970 1753 1018" type="text"/>

<p>1.13 FADIGA</p> <p>Durante a última semana, sentiu-se habitualmente fatigado? Esta sensação <u>não</u> é por estar com sono ou triste.</p> <p>0: Normal: Sem fadiga.</p> <p>1: Discreto: Sinto fadiga. No entanto, não me causa dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.</p> <p>2: Ligeiro: A fadiga causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.</p> <p>3: Moderado: A fadiga causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas. No entanto, não me impede de fazer nada.</p> <p>4: Grave: A fadiga impede-me de fazer coisas ou de estar com pessoas.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="891 499 943 544" type="text"/>
<p>Parte II: Aspectos Motores de Experiências da Vida Diária (M-EVD)</p>	
<p>2.1 FALA</p> <p>Durante a última semana, teve dificuldades com a sua fala?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: A minha forma de falar é com uma voz baixa, arrastada ou irregular, mas os outros não me pedem para repetir.</p> <p>2: Ligeiro: A minha forma de falar faz com que, ocasionalmente, as pessoas me peçam para repetir, mas não todos os dias.</p> <p>3: Moderado: A minha forma de falar é pouco clara, de tal modo que, as outras pessoas me pedem para repetir todos os dias, apesar da maioria da minha fala ser compreendida.</p> <p>4: Grave: A maioria ou toda a minha fala não é compreendida.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="891 1007 943 1051" type="text"/>

<p>2.2 SALIVA E BABA</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente excesso de saliva enquanto estava acordado ou enquanto estava dormindo?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Eu tenho saliva em excesso, mas não babo.</p> <p>2: Ligeiro: Eu babo um pouco durante o sono, mas não quando estou acordado.</p> <p>3: Moderado: Eu babo um pouco quando estou acordado, mas habitualmente não preciso de lenço.</p> <p>4: Grave: Eu babo tanto que preciso habitualmente de usar lenços para proteger as minhas roupas.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="1720 475 1771 520" type="text"/>
<p>2.3 MASTIGAÇÃO E DEGLUTIÇÃO</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente problemas em engolir comprimidos ou em comer as refeições? Precisa que os seus comprimidos sejam cortados ou amassados ou que as suas refeições sejam pastosas, picadas ou batidas para evitar engasgar-se?</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Estou ciente da minha lentidão ao mastigar ou da minha maior dificuldade para engolir, mas eu não me engasgo nem necessito de ter a minha comida especialmente preparada.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso que os meus comprimidos sejam partidos ou que a minha comida seja especialmente preparada devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, mas não me engasguei na última semana.</p> <p>3: Moderado: Engasguei-me pelo menos uma vez na última semana.</p> <p>4: Grave: Devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, preciso de ser alimentado por uma sonda.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="1720 954 1771 999" type="text"/>

<p>2.4 TAREFAS PARA COMER</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer? Por exemplo, teve dificuldade em manusear a comida com as mãos ou a usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para manipular os alimentos e não tenho entornado alimentos enquanto como.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento com a minha alimentação e ocasionalmente entorno comida. Posso precisar de ajuda em algumas tarefas, como cortar carne.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em muitas tarefas durante a alimentação, mas consigo fazer algumas tarefas sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou para todas as tarefas relacionadas com a alimentação.</p>	<p>Pontuação</p> <input type="text"/>
<p>2.5 VESTIR</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em vestir-se? Por exemplo: é lento ou precisa de ajuda para abotoar botões, usar fechecler, vestir ou despir roupa, ou colocar ou retirar jóias?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento e preciso de ajuda para algumas tarefas relacionadas com o vestir (botões, braceletes).</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em várias tarefas relacionadas com o vestir.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou em todas as tarefas relacionadas com o vestir.</p>	<input type="text"/>

<p>2.6 HIGIENE</p> <p>Durante a última semana, você tem estado lento ou precisou de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo ou para outras tarefas de higiene pessoal?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para nenhuma tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso da ajuda de outra pessoa para algumas tarefas de higiene.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda para várias tarefas de higiene.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda para a maioria ou para todas as tarefas de higiene.</p>	<p>Pontuação</p> <input type="text"/>
<p>2.7 ESCRITA</p> <p>Durante a última semana, as pessoas tiveram, habitualmente, dificuldade em ler o que escreveu?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: A minha escrita é lenta, desajeitada ou irregular, mas todas as palavras são claras.</p> <p>2: Ligeiro: Algumas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>3: Moderado: Muitas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>4: Grave: A maioria ou todas as palavras são ilegíveis.</p>	<input type="text"/>
<p>2.8 PASSATEMPOS E OUTRAS ATIVIDADES</p> <p>Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em praticar os seus passatempos ou outras coisas que gosta de fazer?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou um pouco lento, mas faço estas atividades facilmente.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho alguma dificuldade em fazer estas atividades.</p> <p>3: Moderado: Tenho grandes problemas em fazer estas atividades, mas ainda faço a maior parte delas.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de fazer a maioria ou todas estas atividades.</p>	<input type="text"/>

<p>2.9 VIRAR-SE NA CAMA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em virar-se na cama?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho alguma dificuldade, mas não preciso de nenhuma ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho muita dificuldade em virar-me, e ocasionalmente preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Preciso frequentemente de ajuda de outra pessoa para me virar.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de me virar sem a ajuda de outra pessoa.</p>	Pontuação <input type="checkbox"/>
<p>2.10 TREMOR Durante a última semana, teve, habitualmente, tremor?</p> <p>0: Normal: Não, eu não tenho tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor ocorre, mas não me causa problemas em nenhuma atividade.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor causa problemas apenas em poucas atividades.</p> <p>3: Moderado: O tremor causa problemas em muitas atividades diárias.</p> <p>4: Grave: O tremor causa problemas na maioria ou em todas as atividades.</p>	 <input type="checkbox"/>
<p>2.11 SAIR DA CAMA, DO CARRO OU DE UMA CADEIRA BAIXA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em levantar-se da cama, do assento do carro, ou de uma cadeira baixa?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento ou desajeitado, mas consigo, normalmente, na minha primeira tentativa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso de mais de uma tentativa para me levantar, ou ocasionalmente preciso de ajuda.</p> <p>3: Moderado: Por vezes, preciso de ajuda para me levantar, mas na maioria das vezes consigo fazê-lo sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda a maior parte ou todo o tempo.</p>	 <input type="checkbox"/>

<p>2.12 MARCHA E EQUILÍBRIO Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em equilibrar-se e em andar?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou discretamente lento ou arrasto uma perna. Nunca uso um auxílio para andar.</p> <p>2: Ligeiro: Ocasionalmente, utilizo um auxílio para andar (bengala, muleta, andador), mas não preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Habitualmente, utilizo um auxílio para andar com mais segurança, sem cair. No entanto, geralmente não preciso do apoio de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Habitualmente, utilizo o apoio de outra pessoa para andar de forma segura, sem cair.</p>	Pontuação <input type="checkbox"/>
<p>2.13 BLOQUEIOS NA MARCHA Durante a última semana, num dia normal, enquanto anda, fica de repente bloqueado ou parado como se os seus pés ficassem colados ao chão?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho bloqueios breves mas consigo facilmente começar a andar novamente. Não preciso da ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio e tenho problemas quando começo a andar novamente, mas não preciso de ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>3: Moderado: Quando bloqueio tenho muita dificuldade em começar a andar novamente e, devido aos bloqueios, preciso, por vezes, de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Devido aos bloqueios, na maior parte ou todo o tempo, preciso de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p>	 <input type="checkbox"/>
<p>O questionário terminou. Podemos ter perguntado sobre problemas que não tem, e que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a todos os pacientes.</p> <p>Obrigado(a) pelo seu tempo e atenção no preenchimento deste questionário.</p>	

Parte III: Avaliação Motora			
<p>Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:</p> <p>Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.</p> <p>Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p>ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.</p> <p>OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.</p> <p>O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contração, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxa-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.</p> <p>Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).</p> <p>Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.</p> <p>No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.</p>			
3a	O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson?	Não	Sim
3b	<p>Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p>ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.</p> <p>OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.</p>		
3c	O paciente usa Levodopa ?	Não	Sim
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____		

		Pontuação
3.1 FALA		
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, pailalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas).</p>		
0: Normal:	Sem problemas de fala.	<input type="checkbox"/>
1: Discreto:	Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis.	<input type="checkbox"/>
2: Ligeiro:	Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender.	<input type="checkbox"/>
3: Moderado:	A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender.	<input type="checkbox"/>
4: Grave:	A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.	<input type="checkbox"/>
3.2 EXPRESSÃO FACIAL		
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios.</p>		
0: Normal:	Expressão facial normal.	<input type="checkbox"/>
1: Discreto:	Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos.	<input type="checkbox"/>
2: Ligeiro:	Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios.	<input type="checkbox"/>
3: Moderado:	Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso.	<input type="checkbox"/>
4: Grave:	Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.	<input type="checkbox"/>

<p>3.3 RIGIDEZ</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez.</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Pescoço</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSD</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MID</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MIE</p>
<p>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições.</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

<p>3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>
<p>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS	Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">E</p>
<p>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS</p> <p>Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">E</p>

3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA	Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>
<p>3.10 MARCHA</p> <p>Instruções para o avaliador: A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade dos passos, altura da elevação do pé, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanço dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>

<p>3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (<i>freezing</i>). Procure hesitações no início e titubação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação.</p> <p>0: Normal: Sem bloqueio na marcha (<i>freezing</i>).</p> <p>1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.</p> <p>4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="902 453 947 496" type="text"/>
<p>3.12 ESTABILIDADE POSTURAL</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repeti-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos.</p> <p>1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.</p> <p>4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.</p>	<input data-bbox="902 868 947 911" type="text"/>

<p>3.13 POSTURA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	<p>Pontuação</p> <input data-bbox="1711 553 1756 596" type="text"/>
<p>3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	<input data-bbox="1711 1043 1756 1086" type="text"/>

<p>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</p> <p><i>Instruções para o avaliador:</i> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>
<p>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</p> <p><i>Instruções para o avaliador:</i> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

<p>3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO</p> <p><i>Instruções para o avaliador:</i> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p> <p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p> <p>Extremidades</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto.: < 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: ≥ 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: ≥ 3 cm mas < 10 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: ≥ 10 cm de amplitude máxima.</p> <p>Lábio/ Mandíbula</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: < 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: ≥ 1 cm mas < 2 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: ≥ 2 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: ≥ 3 cm de amplitude máxima.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSD</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MID</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MIE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Lábio/ Mandíbula</p>
--	---

<p>3.18 PERSISTÊNCIA DO TREMOR DE REPOUSO</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este item recebe uma pontuação única para todo o tremor de repouso e foca-se na persistência do tremor de repouso durante o período de avaliação quando diferentes partes do corpo estão em repouso. Este item é pontuado deliberadamente no final da avaliação para que vários minutos de informação possam ser reunidos em uma única pontuação.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: Tremor de repouso presente durante ≤ 25% do tempo de avaliação.</p> <p>2: Ligeiro: Tremor de repouso presente durante 26-50% do tempo de avaliação.</p> <p>3: Moderado: Tremor de repouso presente durante 51-75% do tempo de avaliação.</p> <p>4: Grave: Tremor de repouso presente durante > 75% do tempo de avaliação.</p>	Pontuação
<p>IMPACTO DAS DISCINESIAS NAS PONTUAÇÕES DA PARTE III</p> <p>A. Estiveram presentes discinesias (coreia ou distonia) durante a avaliação? Não Sim</p> <p>B. Se sim, estes movimentos interferiram com as suas pontuações? Não Sim</p>	
<p>ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR</p> <p>0: Assintomático.</p> <p>1: Apenas envolvimento unilateral.</p> <p>2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio.</p> <p>3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão.</p> <p>4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.</p> <p>5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.</p>	Pontuação

Parte IV: Complicações Motoras	
<p><u>Visão geral e instruções:</u> Nesta seção, o avaliador deve utilizar informações históricas e objetivas para avaliar duas complicações motoras, discinesias e flutuações motoras, que incluem distonia no período OFF. Utilize todas as informações provenientes do paciente, do cuidador e da avaliação para responder às seis questões que resumem a funcionalidade do paciente na última semana incluindo hoje. Como nas outras seções, pontue apenas com números inteiros (não são permitidos meios pontos) e não deixe nenhum item por pontuar. Se o item não poder ser pontuado, coloque N/A para Não Aplicável. Você terá de escolher algumas respostas baseadas em percentagens e, portanto, terá que definir quantas horas o paciente está geralmente acordado e usar este número como o denominador para o período em "OFF" e discinesias. Para a distonia do "OFF", o tempo total em "OFF" será o denominador.</p> <p><u>Definições operacionais para o avaliador utilizar:</u></p> <p><u>Discinesias:</u> Movimentos involuntários imprevisíveis. Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever discinesias: "movimentos irregulares", "repentinos" ou de "contorção". É fundamental alertar o paciente para a diferença entre discinesias e tremor, um erro comum quando os pacientes estão avaliando discinesias.</p> <p><u>Distonia:</u> postura contorcida, frequentemente com um componente de torção. Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever distonia: "espasmos", "câimbras" e "postura".</p> <p><u>Flutuação motora:</u> resposta variável à medicação. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem para flutuações motoras: "desgaste", "perda de efeito", "efeito montanha-russa", "ligado-desligado", "efeito irregular da medicação".</p> <p><u>OFF:</u> Período funcional típico quando os pacientes apresentam pouca resposta apesar de tomarem medicação ou a resposta funcional típica quando os pacientes NÃO estão sendo tratados para o parkinsonismo. As palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "momentos maus", "momentos difíceis", "hora do tremor", "momentos de lentidão", "momentos em que a medicação não faz efeito".</p> <p><u>ON:</u> Período funcional típico quando os pacientes estão recebendo medicação e apresentam uma boa resposta. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "hora boa", "período para me deslocar", "horas em que a medicação faz efeito".</p>	
A . DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]	
<p>4.1 TEMPO COM DISCINESIAS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a percentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.</p> <p><u>Instruções para o paciente [e cuidador]:</u> Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu no total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme ____ horas, está acordado ____ horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem câimbras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde. Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas ____ (utilize este número para os seus cálculos)?</p> <p>0: Normal: Sem discinesias. 1: Discreto: ≤ 25% do período do dia em que está acordado. 2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado. 3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado. 4: Grave: > 75% do período do dia em que está acordado.</p>	Pontuação
<p>1. Total Horas acordado: _____</p> <p>2. Total Horas com discinesias: _____</p> <p>3. % Discinesias = ((2/1) * 100): _____</p>	

4.2 IMPACTO FUNCIONAL DAS DISCINESIAS		Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Determine o grau do impacto das discinesias na funcionalidade diária do paciente em termos das atividades e interações sociais. Use as respostas do paciente e do cuidador, bem como as suas observações durante a consulta para chegar à melhor resposta.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana você teve habitualmente dificuldade em fazer coisas ou estar com outras pessoas quando estes movimentos involuntários acontecem? Os movimentos impediram-no(a) de fazer as coisas ou de estar com outras pessoas?</p>		
0: Normal:	Sem discinesias ou sem impacto das discinesias nas atividades ou interações sociais.	<input type="text"/>
1: Discreto:	As discinesias têm impacto em algumas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante o período em que tem discinesias.	
2: Ligeiro:	As discinesias têm impacto sobre muitas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante os episódios de discinesias.	
3: Moderado:	As discinesias têm impacto em atividades ao ponto de o paciente habitualmente não realizar algumas das suas atividades ou não participa em algumas atividades sociais durante o período em que tem discinesias.	
4: Grave:	As discinesias têm impacto na funcionalidade ao ponto de o paciente habitualmente não realizar a maioria das atividades ou não participar na maioria das atividades sociais durante os episódios de discinesias.	
B. FLUTUAÇÕES MOTORAS		
4.3 TEMPO EM OFF		Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Use o número de horas que o paciente está acordado proveniente do item 4.1 e determine o número de horas passadas em "OFF". Calcule a percentagem. Se o paciente tiver um período OFF no consultório, pode apontar esse estado como uma referência. Pode também usar o seu conhecimento do paciente para descrever o período OFF típico. Pode ainda fazer uma representação de um período OFF que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe o típico estado de OFF de outro paciente. Escreva o número típico de horas em OFF porque precisará desse número para completar o item 4.6.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: Alguns pacientes com doença de Parkinson têm um bom efeito da medicação durante o período em que estão acordados e chamamos a isso período "ON". Outros pacientes tomam a sua medicação mas ainda assim têm alguns momentos maus, momentos difíceis, momentos de lentidão ou momentos do tremor. Os médicos chamam a isso período "OFF". Durante a semana passada, já me disse que estava geralmente acordado(a) _____ horas por dia. Dessas horas acordado(a), quantas horas no total é que tem este tipo de período difícil ou em OFF ____ (use este número para os seus cálculos).</p>		
0: Normal:	Sem período OFF.	<input type="text"/>
1: Discreto:	≤ 25% do período do dia em que está acordado.	
2: Ligeiro:	26 - 50% do período do dia em que está acordado.	
3: Moderado:	51 - 75% do período do dia em que está acordado.	
4: Grave:	> 75% do período do dia em que está acordado.	
<p>1. Total Horas acordado: _____</p> <p>2. Total Horas em OFF: _____</p> <p>3. % OFF = ((2/1)*100): _____</p>		

4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES		Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Determine o grau de impacto das flutuações motoras na funcionalidade diária do paciente em termos de atividades e interações sociais. Esta questão concentra-se na diferença entre o período ON e o período OFF. Se o paciente não tem períodos OFF, a pontuação deve ser 0, mas se o paciente tem flutuações muito ligeiras, é também possível pontuar 0 neste item se não houver impacto nas atividades. Utilize as respostas do paciente e do cuidador e as suas observações no consultório para chegar à melhor resposta.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: Pense naqueles períodos difíceis ou em "OFF" que ocorreram durante a última semana. Tem habitualmente mais problemas para fazer coisas ou em estar com pessoas, comparando estas horas com o resto do dia quando sente que a medicação está fazendo efeito? Há alguma coisa que faz durante o seu período bom que tenha dificuldade em fazer ou interrompe quando está no seu período difícil?</p>		
0: Normal:	Sem flutuações ou flutuações sem impacto nas atividades ou interações sociais.	<input type="text"/>
1: Discreto:	As flutuações têm impacto em algumas atividades, mas durante o OFF o paciente realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o período ON.	
2: Ligeiro:	As flutuações têm impacto sobre muitas atividades, mas durante o OFF, o paciente ainda realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o estado ON.	
3: Moderado:	As flutuações têm impacto sobre as atividades durante o OFF ao ponto de o paciente não realizar habitualmente algumas atividades ou não participar em algumas interações sociais que são realizadas no período ON.	
4: Grave:	As flutuações têm impacto sobre a funcionalidade ao ponto de, durante o OFF, o paciente não desempenhar a maioria das atividades ou não participar na maioria das interações sociais que ocorrem durante o período ON.	
4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS		
<p>Instruções para o avaliador: Determine a previsibilidade do aparecimento do período em OFF, quer devido à dose, hora do dia, ingestão de alimentos ou outros fatores. Use a informação fornecida pelo paciente e cuidador e complemente com as suas observações. Pergunte ao paciente se consegue prever o seu aparecimento sempre num momento específico, predominantemente em um momento específico (caso em que deverá investigar mais para distinguir mínima de ligeira), aparece apenas por vezes num momento específico ou se são totalmente imprevisíveis? Restringir a percentagem permitirá que você descubra a resposta correta.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: Para alguns pacientes, os períodos difíceis ou "OFF" ocorre em momentos específicos do dia ou quando fazem atividades como comer ou exercício. Durante a última semana, soube habitualmente quando iam ocorrer estes períodos difíceis? Em outras palavras, esses períodos difíceis aparecem sempre num momento específico? Aparecem a maioria das vezes em um momento específico? Aparecem apenas algumas vezes num momento específico? Esses períodos são totalmente imprevisíveis?</p>		
0: Normal:	Sem flutuações motoras.	<input type="text"/>
1: Discreto:	Períodos de OFF são previsíveis em todo ou quase todo o tempo (> 75%).	
2: Ligeiro:	Períodos de OFF são previsíveis a maior parte do tempo (51-75%).	
3: Moderado:	Períodos de OFF são previsíveis alguma parte do tempo (26-50%).	
4: Grave:	Episódios de OFF são raramente previsíveis (≤ 25%).	

C. DISTONIA EM "OFF"	
<p>4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF</p> <p><i>Instruções para o avaliador:</i> Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de OFF que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período "OFF" (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a percentagem. Se não houver períodos de OFF, marque 0.</p> <p><i>Instruções para o paciente [e cuidador]:</i> Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem ___ horas em "OFF" quando a sua doença de Parkinson está mal controlada. Durante estes períodos difíceis ou em "OFF", em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos? Do total de ___ horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?</p> <p>0: Normal: Sem distonia OU SEM PERÍODO OFF.</p> <p>1: Discreto: ≤ 25% do tempo do período OFF.</p> <p>2: Ligeiro: 26-50% do tempo do período OFF.</p> <p>3: Moderado: 51-75% do tempo do período OFF.</p> <p>4: Grave: > 75% do tempo do período OFF.</p>	Pontuação
<p>1. Total Horas em OFF: _____</p> <p>2. Total Horas c/ Distonia: _____</p> <p>3. % Distonia OFF = ((2/1)*100): _____</p>	
<p>Sumário para o paciente: LER AO PACIENTE</p> <p>Isto completa a minha avaliação da sua doença de Parkinson. Sei que as questões e tarefas levaram algum tempo mas pretendia ser abrangente e cobrir todas as possibilidades. Ao fazê-lo, posso ter perguntado sobre problemas que nem sequer tem, e posso ter mencionado problemas que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a cada paciente. Obrigado pelo tempo dispensado e pela atenção no preenchimento desta avaliação.</p>	

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

ANEXO D – CARACTERÍSTICAS RADIÔMICAS EXTRAÍDAS PELO SLICER-RADIOMICS

Características de primeira ordem	<ol style="list-style-type: none"> 1. Energia 2. Energia Total 3. Entropia 4. Mínimo 5. Percentil 10 6. Percentil 90 7. Máximo 8. Média 9. Mediana 10. Intervalo interquartil 11. <i>Range</i> 12. Desvio Absoluto Médio (MAD) 13. Desvio Absoluto Médio Robusto (rMAD) 14. Raiz Média Quadrada (RMS) 15. Distorção 16. Curtose 17. Variação 18. Uniformidade
Descritores de forma (3D)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volume de malha 2. Volume do Voxel 3. Área de superfície 4. Relação de volume de superfície 5. Esfericidade 6. Diâmetro máximo 3D 7. Diâmetro máximo 2D (Fatia) 8. Diâmetro máximo 2D (Coluna) 9. Diâmetro máximo 2D (Linha) 10. Comprimento do eixo principal 11. Comprimento do eixo menor 12. Menor comprimento do eixo 13. Elongação 14. Planicidade
Características da Matriz de Co-ocorrência de Nível Cinza (GLCM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autocorrelação 2. Média Conjunta 3. Destaque do cluster 4. Sombra de cluster 5. Tendência do cluster 6. Contraste 7. Correlação 8. Média de Diferença 9. Entropia de diferença 10. Variância da diferença 11. Energia Conjunta 12. Entropia Conjunta 13. Medida Informacional de Correlação (IMC) 1 14. Medida Informacional de Correlação (IMC) 2 15. Momento de diferença inverso (IDM) 16. Coeficiente de Correlação Máxima (CCM) 17. Momento de diferença inversa normalizado (IDMN) 18. Diferença inversa (ID) 19. Diferença inversa Normalizada (IDN) 20. Variância inversa

	<ol style="list-style-type: none"> 21. Probabilidade Máxima 22. Soma média 23. Soma da entropia 24. Soma dos quadrados
Características da Matriz de Zona de Tamanho cinza (GLSZM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ênfase em Pequena Área (SAE) 2. Ênfase em Grandes Áreas (LAE) 3. Não uniformidade do nível de cinza (GLN) 4. Não uniformidade do nível de cinza normalizado (GLNN) 5. Não uniformidade da zona de tamanho (SZN) 6. Não uniformidade da zona de tamanho normalizada (SZNN) 7. Porcentagem da zona (ZP) 8. Variância de nível cinza (GLV) 9. Variância de zona (ZV) 10. Entropia da Zona (ZE) 11. Ênfase da zona de baixo nível cinza (LGLZE) 12. Ênfase da zona de alto nível de cinza (HGLZE) 13. Ênfase do baixo nível de cinza em área pequena (SALGLE) 14. Ênfase do alto nível de cinza em área pequena (SAHGLE) 15. Ênfase do baixo nível de cinza em área grande (LALGLE) 16. Ênfase do alto nível de cinza em área grande (LAHGLE)
Características da Matriz de Comprimento de Execução de Nível Cinza (GLRLM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ênfase em Curto Prazo (SRE) 2. Ênfase a Longo Prazo (LRE) 3. Nível cinza não-uniformidade (GLN) 4. Nível cinza não uniformidade normalizado (GLNN) 5. Não uniformidade do comprimento de execução (RLN) 6. Comprimento de execução não-uniformidade normalizado (RLNN) 7. Porcentagem de execução (RP) 8. Variância de nível cinza (GLV) 9. Variância de execução (RV) 10. Entropia de execução (RE) 11. Baixa ênfase de corrida de nível cinza (LGLRE) 12. Alta ênfase de corrida de nível cinza (HGLRE) 13. Ênfase de nível de cinza baixo de curto prazo (SRLGLE) 14. Ênfase de alto nível de cinza de curto prazo (SRHGLE) 15. Ênfase de nível de cinza baixo de longo prazo (LRLGLE) 16. Ênfase de alto nível de cinza de longo prazo (LRHGLE)
Características da Matriz de Diferença de Tons Cinzas vizinhas (NGTDM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rugosidade 2. Contraste 3. <i>Busyness</i> 4. Complexidade 5. Força
Características da Matriz de Dependência de Nível Cinza (GLDM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ênfase de Dependência Pequena (SDE) 2. Ênfase de Dependência Grande (LDE) 3. Não-uniformidade do nível de cinza (GLN) 4. Não Uniformidade de Dependência (DN) 5. Não Uniformidade de Dependência Normalizada (DNN) 6. Variância de nível cinza (GLV) 7. Variância de dependência (DV) 8. Entropia de Dependência (DE) 9. Ênfase baixa do nível cinza (LGLE) 10. Ênfase alto do nível cinza (HGLE) 11. Ênfase em Baixa Nível de cinza de Pequena Dependência (SDLGLE) 12. Ênfase em alto Nível de cinza de Pequena Dependência (SDHGLE) 13. Ênfase em Baixa Nível de cinza de grande Dependência (LDLGLE) 14. Ênfase em alto Nível de cinza de grande Dependência (LDHGLE)

ANEXO E- AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS

10/11/2016

Gmail - Database Access Request



Paula Diniz <paula.diniz.ufpe@gmail.com>

Database Access Request

dba@loni.usc.edu <dba@loni.usc.edu>
Para: paula.diniz.ufpe@gmail.com

8 de setembro de 2016 17:17

Dear Paula Diniz,

Your request for access to the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) Data has been approved. If you already had a LONI user account your permissions have been updated to provide you access to PPMI data. If you do not yet have an account, an account will be created for you and an e-mail with your account information will be sent to you shortly.

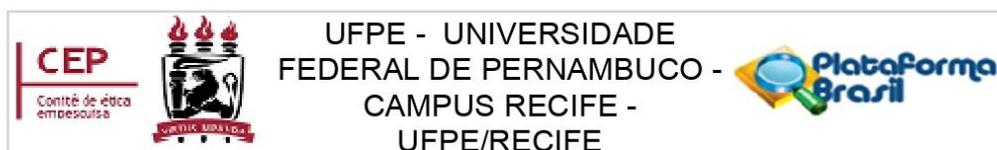
Once you have logged in to the PPMI data site - Please note:
Step 1 - To view PPMI data click on the DOWNLOAD menu tab.

Step 2 - To download data select any or all of the data categories to download a CSV data file/s.

Note the current data site provides the data only as it appears in the case report forms (CRFs) with a corresponding data dictionary and list of CRFs. Future development will include more refined data query tools. The current data base is limited, but will be continually updated as PPMI continues enrollment and longitudinal follow-up of study subjects. As we continue to build and expand the PPMI Database, we welcome your feedback and suggestions: www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data

By accessing this site, you agree to doing so in accordance with the PPMI data use and publication policy: www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2011/03/PPMI-Data-Use-Agreement.pdf

ANEXO F – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPLEMENTAÇÃO DA ANÁLISE RADIÔMICA NAS IMAGENS DO NEOSTRIADO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisador: ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42646621.5.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.575.008

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa que pretende realizar análises diferenciadas (análise Radiômica) sobre um banco de dados internacional de ressonância magnética de pacientes com Doença de Parkinson. A doença de Parkinson é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum. Apesar dos avanços tecnológicos, o diagnóstico permanece clínico e métodos de imagens e biomarcadores são investigados para auxiliar a detecção da doença mais precocemente. A Radiômica tem grande potencial de trazer novas informações não possíveis às análises radiológicas convencionais. Esta técnica, já usada na Oncologia, tem sido agora aplicada para doenças neurodegenerativas. O objetivo do presente estudo é avaliar a existência de características radiômicas específicas da doença de Parkinson, a partir de imagens de ressonância magnética do neostriado. Para isto, será realizado estudo retrospectivo, com amostra de pacientes e controles saudáveis do banco de dados da Parkinson's Progression Markers Initiative. As imagens serão submetidas a análise radiômica, através

do software Freesurfer, para extração de informações. Posteriormente, o pacote de software Weka será usado para mineração dos dados. Por último, estes dados serão comparados entre os grupos para desenvolvimento de possíveis assinaturas radiômicas associadas a doença de Parkinson. O número global de pessoas idosas – com 60 ou mais anos de idade – está projetado para aumentar de 962 milhões em 2017 para 1,4 bilhão em 2030 e 2,1 bilhões em 2050, quando todas as

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.575.008

regiões do mundo, exceto a África, terão quase um quarto ou mais de suas populações compostas por idosos (1). Como consequência, há um crescimento de doenças crônico-degenerativas associadas à velhice, dentre elas, a doença de Parkinson (DP), a qual é a segunda mais comum desordem neurodegenerativa, após a Doença de Alzheimer (DA), e a que mais cresceu em prevalência, incapacidade e morte (2). Estima-se que a prevalência da DP aumenta de 0,3% acima de 40 anos a > 3% nas idosos com mais de 80 anos. Afeta duas vezes mais os homens que as mulheres e associa-se a história familiar, fatores ambientais e estilos de vida, tais como pesticidas, poluentes, exposição alimentar (ferro, manganês), entre outros, que interagem com fatores genéticos. Tem sido observado efeito protetor com o tabagismo. Apesar dos avanços em vários aspectos no entendimento da patogênese, ainda não se conhece a causa e, devido ao conjunto de sintomas motores proeminentes, é denominada parkinsonismo primário (3). A DP apresenta-se como uma síndrome hipocinética, caracterizada por redução da amplitude e/ou velocidade dos movimentos, rigidez em roda dentada, tremor de repouso e instabilidade postural. Os sintomas comumente se iniciam de forma insidiosa, assimétrica e progredem ao longo do tempo, acarretando alterações na face, marcha, fala, entre outras. Estas manifestações trazem morbidade importante, com prejuízo na qualidade de vida e declínio funcional, além de aumento do risco de morte. Sintomas não motores, tais como constipação, hiposmia, déficits cognitivos, distúrbios do sono, etc., também são comuns e podem se manifestar, inclusive, anos antes do surgimento do quadro motor (4). As manifestações clínicas são resultado da deficiência de dopamina estriatal, devido à morte de neurônios na pars compacta da substância negra, e do acúmulo de inclusões intracelulares formadas por agregados de proteínas, sendo a principal a alfa-sinucleína, em neurônios e oligodendrócitos (5). Estas alterações patológicas são comuns a outras doenças, que juntamente com a DP, são chamadas de sinucleinopatias, tais como demência por corpos de Lewy e atrofia de múltiplos sistemas (6). Inúmeros outros mecanismos patogênicos estão sendo estudados: disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, neuroinflamação, deposição de ferro no neostriado, etc. (5). Sabe-se que alterações patológicas da DP vão além da região mesencefálica e núcleos da base. Postula-se que o acúmulo de agregados de alfa-sinucleína aconteça no sentido rostral, iniciando-se nos nervos intestinais, gânglios simpáticos e bulbo olfatório, responsável pelos sintomas não motores prodrômicos, até atingir a substância negra e os gânglios da base, desencadeando então o quadro motor (5). O surgimento dos sintomas motores acontece quando a perda de neurônios dopaminérgicos do sistema nigroestriatal atinge

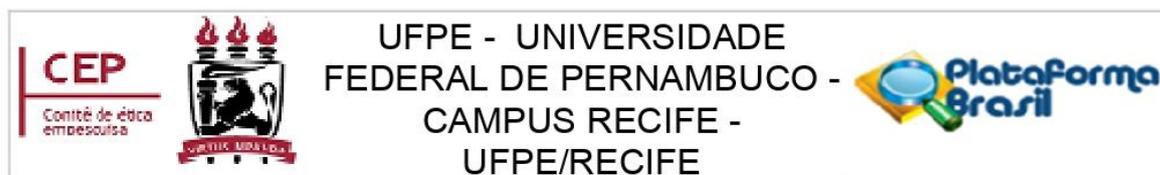
Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@ufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.575.008

cerca de 60%, muitos anos após o início do processo de neurodegeneração (5). O diagnóstico da DP até o momento é eminentemente clínico e centrado nas alterações motoras. Exames de imagens são usados para descartar outras doenças ou lesões que cursam com quadros de parkinsonismo, sendo a ressonância nuclear magnética (RM) o exame mais usado. A neuroimagem do transportador de dopamina com SPECT evidencia deficiência dopaminérgica, mas não é útil para diferenciar DP de outras síndromes parkinsonianas (7). Entretanto, resultados com boa especificidade têm sido alcançados com o PET-FDG, porém não é um exame facilmente disponível (8). Com o avanço tecnológico e a evolução para digitalização de exames de imagens e necessidade de integração com outros sistemas de informação, foi preciso o desenvolvimento de complexos “ambientes digitais” de arquivamento e comunicação de imagens, chamados de PACS, do inglês picture archiving and communication system (9). Estes sistemas “abrigam” os diversos tipos de imagens digitais (tomografias, ressonâncias, radiografias, etc), utilizando um conjunto de normas que padronizam os dados das imagens em um único formato eletrônico, denominado DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), o qual permite a troca das informações entre os distintos equipamentos (9). Para estudar os tecidos e estruturas anatômicas, a radiologia utiliza a Segmentação, uma etapa do processamento e análise de imagens, a qual separa regiões de interesse para serem aprofundadas (9). Outro processo, chamado extração de atributos, realiza cálculos numéricos através de algoritmos, a partir do conteúdo visual das imagens. De forma geral, os atributos principais são cor (níveis de cinza), textura, forma (borda), área, volume, etc. (9). Métodos de aprendizado de máquina, técnica capaz de identificar padrões com base em casos e experimentos prévios, são aplicados em imagens médicas para associar conjuntos de atributos a lesões ou doenças (10). Por exemplo, a partir da análise dos atributos de várias imagens de tomografia de adenocarcinomas de pulmão, identifica-se um padrão de semelhança entre as imagens que passa a ser associado àquele tipo de lesão. Estas ferramentas já vêm sendo aplicadas no campo da oncologia, na forma de “hipóteses diagnósticas” fornecidas por essas técnicas de inteligência artificial de análise e processamento de imagens (11). A radiômica é um tipo de aprendizado de máquina que associa a análise por atributos das imagens com os dados clínicos do paciente, melhorando a robustez dos resultados e possibilitando, inclusive, fornecer informações de prognóstico e desenvolver biomarcadores (9). Como é um software de análise de imagens, é possível prover informações detalhadas, a partir da extração expressiva de atributos de forma rápida, não invasiva, objetiva e de custo baixo (9). Além da oncologia, estudos com

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcupe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.575.008

radiômica vem crescendo muito nos últimos anos, mais recentemente no campo das doenças neurodegenerativas, como PET-CT e doença de Alzheimer (12). Em abril de 2020, foi publicada uma pesquisa com 69 pacientes com DP, comparando com controles saudáveis, que encontrou bom desempenho diagnóstico com o uso de assinaturas radiômicas em imagens de ressonância magnética (13).

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

A análise radiômica de imagens de ressonância magnética convencional do neostriado podem ajudar a distinguir pacientes com doença de Parkinson de controles saudáveis.

Objetivo Primário:

Encontrar assinaturas radiômicas do neostriado a partir de imagens de ressonância magnética convencionais que apresentem boa acurácia com o diagnóstico clínico da DP.

Objetivo Secundário:

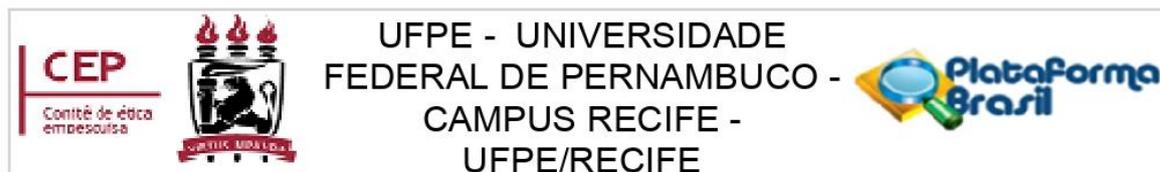
- 1) Aplicar a análise radiômica em imagens de ressonância magnética do neostriado (núcleo caudado e putâmen) de pacientes com diagnóstico de DP e comparar com a análise de pacientes controles.
- 2) Prospectar diferenças das análises radiômicas entre pacientes com DP que possam correlacionar-se com dados clínicos (tempo de início dos sintomas, idade, gênero, fatores de risco associados, história familiar, estadiamento da doença, presença de sintomas cognitivos, funcionalidade e presença de sintomas não motores).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A coleta de dados já foi realizada nos EUA. O grupo de pesquisa possui acesso ao banco de dados. Os riscos inerentes ao vazamento de informação são assegurados pelo consórcio que efetuou a coleta de dados, o consórcio Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) respeitou a aceitação livre e esclarecida, tendo todos os participantes assinado o termo de consentimento por escrito para a formação do banco de dados internacional.

Conforme a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde, esta pesquisa ponderou entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos. O estudo visa trazer benefícios quanto a melhor compreensão de uma doença tão prevalente em nosso meio e que ainda requer métodos complementares que auxiliem o diagnóstico precoce e

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.575.008

preciso, tendo esta pesquisa este objetivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa factível de ser realizada. Solicita dispensa de TCLE, justificando que trata-se de uma reanálise de banco de dados internacional aberto e disponível na internet e os participantes já assinaram o TCLE nos Estados Unidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram anexados conforme as exigências do CEP.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

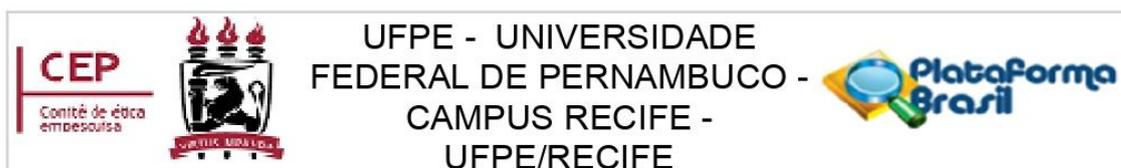
O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1686344.pdf	29/01/2021 21:13:56		Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.575.008

Outros	traducaodaautorizacaodousodados.docx	29/01/2021 21:13:14	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	29/01/2021 21:11:14	ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ausenciadetcle.pdf	28/01/2021 09:41:12	ALICIA RAFAELA MARTINEZ ACCIOLY	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/01/2021 09:25:51	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	cartadeanuencia2.pdf	23/01/2021 22:55:44	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	declaracaodevinculocomocurso.pdf	20/01/2021 15:16:08	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	declaracaoautorizacaodousodados.pdf	20/01/2021 15:14:20	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOCONFIDENCIALIDADE.pdf	20/01/2021 15:12:49	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	20/01/2021 15:12:10	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	CurriculoPaulaRejaneBeserraDiniz.pdf	20/01/2021 15:11:28	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito
Outros	CurriculoAliciaMartinez.pdf	20/01/2021 15:10:57	ALICIA RAFAELA MARTINEZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 05 de Março de 2021

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº SN - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

ANEXO G – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**

Título do projeto: Implementação da Análise Radiômica de imagens do neoestriado de ressonância nuclear magnética de pacientes com doença de Parkinson

Nome Pesquisador responsável: Alicia Rafaela Martinez Accioly

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Centro de ciências médicas - Departamento de Medicina Clínica

Endereço completo do responsável: Rua Coelho Neto, número 95, Campo Grande, Recife-PE CEP: 52040-310

Telefone para contato: 81 885484914 **E-mail:** alicia.martinez@ufpe.br

Orientador Paula Rejane Beserra Diniz **fone:** 2126-3903 **contato/e-mail** paula.diniz@ufpe.br

A pesquisadora do projeto acima identificado assume o compromisso de:

- Garantir que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/UFPE e que os dados coletados serão armazenados pelo período mínimo de 5 anos após o término da pesquisa;
- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificá-los;
- Garantir o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais, além do devido respeito à dignidade humana;
- Garantir que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
- Assegurar que os resultados da pesquisa serão anexados na Plataforma Brasil, sob a forma de Relatório Final da pesquisa;

Os dados coletados (dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem) nesta pesquisa, a partir do banco de dados internacional *Parkinson's Progression Markers Initiative*, o qual o núcleo de Telessaúde da UFPE tem parceria por meio da professora Paula Rejane Beserra Diniz, ficarão armazenados em computador pessoal da pesquisadora, no endereço acima informado e no computador do Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco, pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Recife,²⁰ de^{jan} de 20.....²¹.


Assinatura Pesquisador Responsável

ANEXO H – CARTA DE ANUÊNCIA



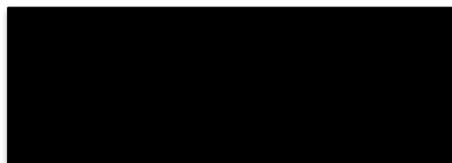
CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora **Alicia Rafaela Martínez Accioly**, a desenvolver o seu projeto de pesquisa “**Implementação da Análise Radiômica de imagens do neoestriado de ressonância nuclear magnética de pacientes com doença de Parkinson**”, que está sob a orientação da **Profa. Paula Rejane Beserra Diniz**, cujo objetivo é estudar possíveis características de imagens de ressonância nuclear magnética do neoestriado de pessoas com doença de Parkinson, utilizando técnicas de Análise Radiômica, um tipo de aprendizado de máquina, no **Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal de Pernambuco**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados a pesquisadora deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, 30 de Dezembro de 2020



Magdala de Araújo Novaes

Coordenadora do Núcleo de Telessaúde

Chefe da Unidade de e-Saúde do Hospital das Clínicas

Professora Titular de Informática em Saúde do Centro de Ciências Médicas – CCM- UFPE

Pág. 1

ANEXO I – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO EM REVISTA CIENTÍFICA

11/08/2022 09:57

ScholarOne Manuscripts

 American Journal of Neuroradiology Home Author

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

American Journal of Neuroradiology

Manuscript ID

AJNR-22-00666

Title

Application of Machine Learning in Neostriatum Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Early Stage Parkinson's Disease

Authors

ACCIOLY, Alicia

DINIZ, Paula

BISPO, Dharah

MOURATO, Felipe

MENEZES, Vinicius

Date Submitted

11-Aug-2022

[Author Dashboard](#)