

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

ANA PAULA SILVA DE OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES SENSORIAIS VISUAIS EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON**

Recife

2017

ANA PAULA SILVA DE OLIVEIRA

ALTERAÇÕES SENSORIAIS VISUAIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Área de concentração: computação biomédica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araujo
Rodrigues

COORIENTADORA: Prof^a Dra. Silvia Gomes
Laurentino

Recife

2017

Catálogo na fonte
Bibliotecária Maria Luiza de Moura Ferreira, CRB-4 / 1469

- O48a Oliveira, Ana Paula Silva de.
 Alterações sensoriais visuais em pacientes com doença de Parkinson / Ana Paula Silva de Oliveira. - 2017.
 93 folhas, il., tab. e abr.
- Orientador: Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues.
 Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Silvia Gomes Laurentino.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, 2017.
 Inclui Referências, Apêndice e Anexos.
1. Engenharia Biomédica. 2. Doença de Parkinson. 3. EEG. 4. Conectividade.
 5. *Multilayer perceptron*. I. Rodrigues, Marcelo Cairrão Araujo (Orientador).
 II. Laurentino, Silvia Gomes (Coorientadora). III. Título.

UFPE

610.28 CDD (22. ed.)

BCTG/2018-200

ANA PAULA SILVA DE OLIVEIRA

ALTERAÇÕES SENSORIAIS VISUAIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: _____

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, Doutor pela
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São
Paulo – Ribeirão Preto, Brasil

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, UFPE

Doutor pela Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo –
Ribeirão Preto, Brasil

Prof. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos, UFPE

Doutor pela Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande, Brasil

Profa. Dra. Marilú Gomes Netto Monte da Silva, UFPE

Doutora pela Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil

Prof. Dr. Rubem Carlos Araújo Guedes, UFPE

Doutor pela Universidade de Göttingen – Göttingen, Alemanha

Recife, 26 maio de 2017.

***Aos meus pais, exemplos de vida, pelo amor
incondicional, dedicação e incentivo.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades que pude desfrutar ao longo da vida, tanto nos bons momentos, com as alegrias, quanto nos mais difíceis, com os aprendizados e por sempre acalmar meu coração.

Aos meus pais Gerson e Helena, meu sincero e eterno agradecimento, pois sem eles nada disso seria possível. Eles sonharam meu sonho, me fizeram acreditar que era possível, se esforçaram para que fosse realizado e renunciaram às suas prioridades por mim. Vocês são os responsáveis por cada conquista minha e são a razão para eu buscar sempre o meu melhor.

À minha irmã Ana Patrícia, meu espelho e referência. Quem me ensinou e ensina muita coisa, quem me protege como irmã mais velha, a quem eu peço e dou conselhos e quem me incentiva a continuar mesmo nas dificuldades. À minha irmã Andrea e sobrinhos queridos Carolline, André e Murilopor todo amor e carinho. Ao meu cunhado Laurent, pelo incentivo e companheirismo em todas as horas.

Ao meu orientador Marcelo Cairrão, por me permitir crescer e me acompanhar desde a graduação, por manter sempre o entusiasmo nos seus planos e compartilhá-lo comigo e por ser um amigo com quem posso contar.

À minha co-orientadora, Silvia Laurentino, pela sua disponibilidade e dedicação à pesquisa. Agradeço o apoio, a colaboração e os ensinamentos repassados.

Ao professor Wellington Pinheiro, do departamento de Engenharia Biomédica, pelas valiosas contribuições no trabalho, pela paciência em repassar seus conhecimentos e disponibilidade para colaborar com outras áreas.

Aos meus amigos do laboratório de Neurofisiologia, Ricieli, Emerson, Aline Lima, Alinny Isaac, Soledade, Thais, Ingrid, Raone e Débora. Vocês tornaram os dias no laboratório mais fáceis e divertidos. Agradeço também à Jusciane e Vitor pela colaboração nos trabalhos. E em especial à Giselle, que para mim é um exemplo de pessoa e profissional e à Ubirakitan, pela paciência e disponibilidade em repassar seu conhecimento e contribuir para o crescimento do laboratório. Sou grata por conhecê-los e admiro o trabalho de vocês!

Às minhas amigas e irmãs de coração, Amanda, Larissa, Glau e Camila, que mesmo fisicamente distante sempre se fazem presentes e são um porto seguro onde encontro sorrisos, amor, cumplicidade e lealdade.

À todos os amigos da turma de mestrado, pelos momentos de aprendizado e diversão compartilhados. Às minhas amigas da residência, Sara, Suzana, Gerssica, Clara, Cecília e Gislaine pelo apoio e compreensão nessa reta final.

À minha amiga de todas as horas, Camila, por dividir comigo as melhores lembranças da faculdade e continuar compartilhando comigo sua amizade, para a vida inteira! Obrigada pela parceria, pelos conselhos e pela dedicação. Aos meus amigos biólogos e agregados, pela receptividade e momentos de alegria.

À FACEPE pela concessão de bolsa de estudos durante o mestrado.

RESUMO

Pacientes com doença de Parkinson (DP) apresentam, antes dos sintomas motores clássicos, déficits sensoriais que interferem na sua qualidade de vida, dentre eles alterações na visão. Por possuir boa resolução temporal, o eletroencefalograma (EEG) pode ser utilizado para quantificar marcadores neurofisiopatológicos de conectividade, como a medida matemática da coerência entre eletrodos posicionados sobre vias de processamento motor e sensorial. Na DP o EEG foi utilizado com sucesso para quantificar déficits motores, mas não sensoriais. O objetivo do estudo foi quantificar a medida da coerência entre eletrodos posicionados próximos a áreas cerebrais relacionadas ao processamento visual em pacientes com DP na busca por biomarcadores, após fotoestimulação. Foram realizados registros de EEG sob estimulação fótica em 10 pacientes com diagnóstico clínico em estágio inicial de DP sob efeito da medicação e sem efeito da medicação (respectivamente grupo *on* e grupo *off*) e em 12 voluntários saudáveis. Ao todo foram realizadas 10 estimulações, com duração de 5 s e intervalo de 10 s entre elas. Quantificou-se a Coerência Parcial Direcionada (PDC) nos eletrodos posicionados sobre a via visual ventral (*what system*) e dorsal (*where system*) de ambos os hemisférios. Foi possível identificar redes neurais biomarcadoras tanto na via ventral quanto dorsal, em diferentes faixas, localizadas no hemisfério esquerdo. Dentre elas: rede O1P3, faixas delta e teta e O1F3, nas mesmas faixas. Os resultados também mostraram que a atividade no hemisfério esquerdo do grupo *off* está diminuída, representada por uma redução das faixas delta, teta, alfa e beta em contraste ao aumento da coerência no hemisfério direito. Os valores da PDC dos grupos foram utilizados ainda para treinamento e teste da rede neural artificial *Multilayer perceptron* (MLP), a fim de verificarmos se o computador seria capaz de diferenciar, sem a ajuda humana, entre registros de pacientes *off*, pacientes *on* e controles. A MLP conseguiu classificar corretamente 97% dos dados em: controle, pacientes *off* e pacientes *on*, demonstrando ser um bom classificador para diferenciar pacientes com DP de controles saudáveis. Em conclusão, alterações sensoriais em pacientes com DP podem servir como biomarcador precoce, o que possibilitará intervenções mais eficazes e melhoras no prognóstico da doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. EEG. Conectividade. *Multilayer perceptron*.

ABSTRACT

Patients with Parkinson's disease (PD) present, before the classic motor symptoms, sensory deficits that interfere in their quality of life, among them alterations in the vision. Because it has good temporal resolution, the electroencephalogram (EEG) can be used to quantify neurophysiopathological markers of connectivity, such as the mathematical measurement of coherence between electrodes positioned on motor and sensory processing pathways. In PD the EEG was used successfully to quantify motor deficits, but not sensory. The aim of study was to quantify the coherence measure between electrodes positioned near brain areas related to visual processing in patients with PD in the search for biomarkers after photostimulation. EEG records were performed under photic stimulation in 10 patients with clinical diagnosis at initial stage of PD under medication and without effect of medication (respectively on and off group) and in 12 healthy volunteers. Altogether, 10 stimulations were performed, with duration of 5 s and interval of 10 s between them. The Partial Directed Coherence (PDC) was quantified on electrodes positioned on the ventral (what system) and dorsal (where system) visual pathway of both hemispheres. It was possible to identify biomarker neural networks in both the ventral and dorsal pathway, in different bands, located in the left hemisphere. Among them: O1P3 network, delta and theta bands and O1F3, in the same bands. The results also showed that the activity in left hemisphere of the off group is diminished, represented by a reduction of delta, theta, alpha and beta bands in contrast to increase in coherence in the right hemisphere. The PDC values of groups were also used for training and testing of the Multilayer perceptron artificial neural network (MLP), in order to verify if computer would be able to differentiate, without human help, between patients off, patients on and controls. The MLP was able to correctly classify 97% of the data in: control, off patients and on patients, proving to be a good classifier to differentiate PD patients from healthy controls. In conclusion, sensorial changes in PD patients can serve as an early biomarker, which will allow for more effective interventions and improvements in the prognosis of the disease.

Keywords: Parkinson's disease. EEG. Connectivity. Multilayer perceptron.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Via motora direta e indireta.....	17
Figura 2 - Depósito de alfa sinucleína ocorre de forma ascendente na doença de Parkinson, causando os sintomas não motores.....	18
Figura 3 - Distribuição topográfica das vias visuais dorsal e ventral.....	21
Figura 4 - Traçado característico de um EEG após aquisição.....	23
Figura 5 - Decomposição do sinal do EEG analisado no tempo ou na frequência.....	25
Figura 6 - Representação de um neurônio biológico com seus principais componentes: dendritos, corpo celular, axônio e terminais sinápticos.....	27
Figura 7 - Modelo simplificado de neurônio artificial.....	28
Figura 8 - Fluxograma de captação dos pacientes.....	35
Figura 9 - Posicionamento dos eletrodos segundo o sistema internacional 10-10. Em destaque, os eletrodos utilizados para análise no trabalho.....	37
Figura 10 - Protocolo da estimulação fótica. Dez blocos de estimulação na frequência de 9 Hz e duração de 5 s são repetidos, com intervalo de 10 s entre elas.....	38
Figura 11 - Registro EEGráfico de 10s dividido em 20 segmentos. A área sombreada representa o 1º segmento. F3: eletrodo frontal no hemisfério esquerdo.....	39
Figura 12 - Extração dos valores significantes de PDC.....	40
Figura 13 - Coerência entre os eletrodos da via dorsal, após estimulação fótica.....	46
Figura 14 - Coerência entre os eletrodos da via ventral, após estimulação fótica.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	43
Tabela 2 - Classes de medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo.....	44
Tabela 3 - Resultados do treinamento com a rede neural artificial Multilayer perceptron (MLP) para a rede OPT e OPF.....	50
Tabela 4 - Resultados dos eletrodos selecionados pelos métodos de pesquisa Weka para as redes OPT e OPF.....	51
Tabela 5 - Matriz de confusão do treinamento com a MLP para a rede OPT.....	52
Tabela 6 - Matriz de confusão do treinamento com a MLP para a rede OPF.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ARFF: formato de arquivo de relação de atributos (do inglês *Attribute-Relation File Format*)

DP: doença de Parkinson

DSM: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EEG: eletroencefalograma

FFT: transformada rápida de Fourier (do inglês *Fast Fourier Transform*)

fMRI: imagem por ressonância magnética funcional (do inglês *Functional magnetic resonance imaging*)

FOG: congelamento da marcha (do inglês *freezing of gait*)

GABA: ácido gama aminobutírico (do inglês *Gamma-Amino Butyric Acid*)

GPe: globo pálido externo

GPI: globo pálido interno

HY: Hoehn e Yahr

ICA: análise de componentes independentes (do inglês *independent component analysis*)

MCI: comprometimento cognitivo leve (do inglês *mild cognitive impairment*)

MEG: magnetoencefalografia

MMSE: Mini exame do estado mental (do inglês *Mini-mental State Examination*)

MoCA: avaliação cognitiva Montreal (do inglês *Montreal Cognitive Assesment*)

NSt: núcleo subtalâmico

PCA: análise de componente principais (do inglês *principal components analysis*)

PDC: coerência parcial direcionada (do inglês *Partial Directed Coherence*)

REM: movimento rápido dos olhos (do inglês *rapid eyes movement*)

RNA: rede neural artificial

sLORETA: tomografia eletromagnética de baixa resolução padronizada (do inglês *Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*)

SVM: máquina de vetores de suporte (do inglês *Support Vector Machinne*)

UPDRS: escala unificada para avaliação na doença de Parkinson (do inglês *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

Weka: do inglês Waikato Environment for Knowledge Analysis

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Doença de Parkinson (DP)	16
2.1.1	<i>Epidemiologia da DP</i>	<i>16</i>
2.1.2	<i>Aspectos motores</i>	<i>16</i>
2.1.3	<i>Aspectos não motores</i>	<i>18</i>
2.1.4	<i>Processamento visual na DP.....</i>	<i>19</i>
2.2	Eletroencefalograma (EEG)	22
2.2.1	<i>Definição.....</i>	<i>22</i>
2.2.2	<i>Composição do EEG</i>	<i>22</i>
2.2.3	<i>Aplicações clínicas</i>	<i>24</i>
2.2.4	<i>EEG quantitativo.....</i>	<i>24</i>
2.2.4.1	<i>Coerência parcial direcionada (PDC).....</i>	<i>24</i>
2.3	Redes neurais artificiais (RNA).....	26
2.3.1	<i>Modelo de neurônio artificial</i>	<i>27</i>
2.3.2	<i>Multilayer perceptron (MLP).....</i>	<i>28</i>
2.3.3	<i>Aplicações na área da saúde.....</i>	<i>29</i>
3	OBJETIVO GERAL.....	31
3.1	Objetivos específicos	31
4	HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA.....	32
5	METODOLOGIA.....	33
5.1	Desenho do estudo	33
5.1.1	<i>Local e período do estudo.....</i>	<i>33</i>
5.2	Recrutamento e caracterização da amostra.....	33
5.2.1	<i>Grupo de pacientes.....</i>	<i>33</i>

5.2.2	<i>Grupo controle</i>	33
5.3	Crêterios de elegibilidade	34
5.3.1	<i>Crêterios de inclusão</i>	34
5.3.2	<i>Crêterios de exclusão</i>	34
5.4	Aspectos �ticos	35
5.5	Procedimentos experimentais	36
5.5.1	<i>Escala e avaliações</i>	36
5.5.2	<i>Protocolo de coleta do EEG</i>	36
5.5.3	<i>Protocolo de estimulação f�tica</i>	38
5.5.4	<i>Processamento dos dados</i>	388
5.5.5	<i>Análise dos dados</i>	39
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
7	ARTIGO ORIGINAL - ANÁLISE DA PDC ENTRE ÁREAS ENCEFÁLICAS DE PACIENTES PARKINSONIANOS EM ESTÁGIO INICIAL APÓS ESTIMULAÇÃO F�TICA	55
8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICE A - FICHA DE REGISTROS DE DADOS	81
	ANEXO A - ESCALA ORIGINAL DE HOEHN & YAHR	83
	ANEXO B - AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA)	84
	ANEXO C - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON – UPDRS – PARTE III EXAME MOTOR	85
	ANEXO D - QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS (SCID-IV)	92

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, com grande prevalência entre a população idosa. Embora exista um conhecido comprometimento motor em fases mais tardias desta doença, já estão comprovados também sintomas não-motores como anosmia e constipação intestinal (DOMELLÖF et al., 2017). Os sintomas não-motores antecedem a própria manifestação motora porque decorrem de comprometimento de circuitos neurais relacionados ao processamento sensorial (DOMELLÖF et al., 2017). Estão também descritas alterações visuais nos pacientes de Parkinson, que afetam a qualidade de vida dos pacientes (ARMSTRONG, 2011; SHINE et al., 2015).

Atualmente, o diagnóstico da DP é estabelecido apenas após o surgimento claro das manifestações motoras, que acontece após grande perda neuronal (GEORGE et al., 2013). Realizar o diagnóstico precoce antes dos sinais motores ainda é um grande desafio, porque os primeiros sintomas não-motores (anosmia e constipação intestinal) podem também ocorrer por causas diversas. Existe então a necessidade por um marcador sensorial que preceda a manifestação motora, e que possibilite realizar um diagnóstico diferencial da DP de forma precoce (WEINGARTEN et al., 2015). A proposta de nosso grupo de pesquisa é buscar este marcador através da técnica de eletroencefalografia.

O eletroencefalograma (EEG) utiliza eletrodos posicionados no couro cabeludo para captar a atividade elétrica cortical (HAAS, 2003; JATOI et al., 2014). O EEG permite estudar a atividade cortical de maneira não-invasiva, rápida e com custo relativamente baixo. O desenvolvimento de tecnologia na área de processamento de sinais permitiu um grande avanço na interpretação dos resultados do EEG, indo além da subjetividade e da experiência do profissional clínico. Análises matemáticas da comunicação entre áreas corticais permitem quantificar o fluxo de informação existente entre elas, formando um mapa de organização do processamento sensorial, a exemplo da coerência parcial direcionada (do inglês *partial directed coherence* - PDC) (SAMESHIMA; BACCALA, 1999). Utilizando esta técnica, nosso grupo demonstrou previamente ser possível identificar diferenças nos padrões de coerência entre áreas do processamento visual de pacientes enxaquecosos quando comparados a controles saudáveis através da estimulação fótica na frequência de 9 Hz (MENDONÇA DE SOUZA 2012).

Outra área que tem se destacado no processamento dos dados do EEG é a de inteligência computacional. Ela busca emular aspectos do comportamento humano, como o aprendizado e a adaptação na busca de soluções de problemas. As redes neurais artificiais (RNA) são um tipo de técnica computacional cuja função foi inspirada biologicamente nos neurônios que compõe o sistema nervoso central (KARAMANLI et al., 2015). Os resultados alcançados através da RNA podem auxiliar na identificação de padrões reconhecíveis nos dados do EEG, úteis para diferenciar pacientes com DP (sem medicação e com medicação) e controles saudáveis.

Apesar da descrição de anosmia e constipação intestinal em estágios iniciais da DP, não há nenhum parâmetro de identificação precoce que possibilite o diagnóstico diferencial da DP antes do comprometimento motor. A meta deste trabalho é verificar se o perfil de coerência entre o EEG de áreas do processamento visual após estimulação fótica pode servir como biomarcador da presença da DP. Caso confirmado, tal marcador apresentaria grandes vantagens, dentre elas ser não-invasivo, ser intermediário entre a anosmia e constipação e as manifestações motoras, e ser específico para a DP. A hipótese de nosso trabalho é que o parkinsoniano sem medicamento (estado *off*) apresenta redes neurais de processamento visual com menor valor de coerência quando comparado ao estado após o medicamento (estado *on*) e a controles saudáveis.

O presente trabalho está organizado em dois capítulos. O primeiro corresponde aos resultados de análise da PDC através de estatística convencional. O segundo contém os resultados do treinamento de redes neurais artificiais com os mesmos dados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Parkinson (DP)

2.1.1 Epidemiologia da DP

A melhora na expectativa de vida da população, principalmente em países em desenvolvimento, tem levado a uma mudança de perfil epidemiológico, com um aumento no número de casos de doenças crônico-degenerativas. A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete a população idosa, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003; MORALES et al., 2014). Surge frequentemente a partir da quinta década de vida, com maior prevalência em pessoas do sexo masculino (FAHN, 2003; HIRSCH et al., 2016; TURNER et al., 2016).

Estágios avançados da doença podem levar a degeneração cognitiva e diminuição da qualidade de vida o que aumentam o nível de dependência e de cuidados com o paciente e eleva os custos de manutenção do tratamento (FARAG et al., 2016). Também podem ocorrer déficits de equilíbrio e de marcha, que resultam em aumento do número de quedas e internações. Como consequência, os custos com hospitalizações e cuidados médicos também aumentam. Esse quadro reflete um problema de saúde pública, que poderia ser prevenido através de um correto acompanhamento do curso da evolução da doença, com foco em ajustes na medicação e em atividades de vida diária (GRATWICKE et al., 2015).

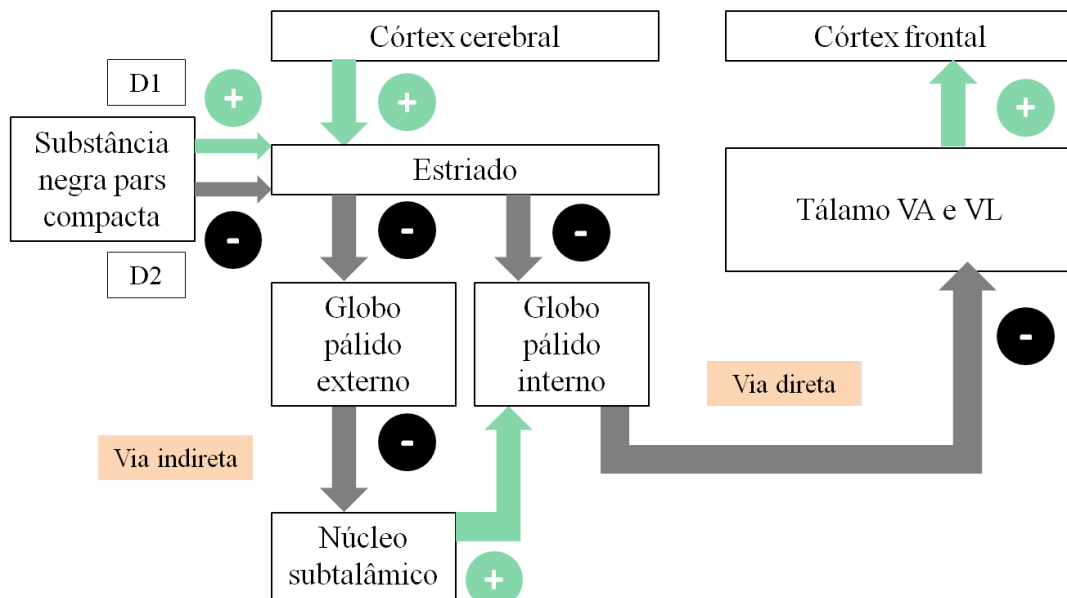
2.1.2 Aspectos motores

A DP apresenta como principais características seus sintomas motores, que afetam de maneira expressiva a qualidade de vida dos pacientes e são comumente a razão destes procurarem por orientação médica (FARAG et al., 2016). Os sintomas clássicos encontrados são tremor de repouso, rigidez e bradicinesia, podendo aparecer também alterações posturais, principalmente nas fases mais avançadas da doença. A etiologia da DP envolve degeneração de neurônios dopaminérgicos da porção compacta da substância negra do mesencéfalo. As causas dessa degeneração ainda não foram totalmente esclarecidas e as prováveis hipóteses apontam origens genéticas, fatores ambientais, neurotoxinas endógenas e exógenas

(WIRDEFELDT et al., 2011).

A falta de dopamina no circuito nigroestriatal altera o funcionamento normal das estruturas envolvidas, e esta disfunção é repassada para os circuitos seguintes, resultando também em alterações corticais. Os núcleos da base participam de circuitos motores envolvidos no planejamento e sequenciamento motores. Por essa razão, a função motora em pacientes com DP está prejudicada. Os principais circuitos acometidos são as vias direta e indireta que funcionam como alças de controle motor, integrando a atividade dos núcleos da base e córtex cerebral (Figura 1). A via direta inicia com a excitação do estriado pelo córtex cerebral que, por sua vez, age de maneira inibitória sobre a saída dos núcleos da base, o globo pálido interno (GPi). A inibição do GPi deixa o tálamo livre para ativar o córtex cerebral, ou seja, auxilia a facilitar a motricidade. A via indireta inicia de forma semelhante, mas a ação inibitória ao sair do estriado vai para o globo pálido externo (GPe), que age de maneira inibitória sobre o núcleo subtalâmico (NST). O NST atua excitando o GPi, o que causa o aumento de atividade inibitória dele sobre o tálamo, fazendo o córtex cerebral ficar menos excitado e inibindo a motricidade (BROOKS, 1995).

Figura 1 Via motora direta e indireta.



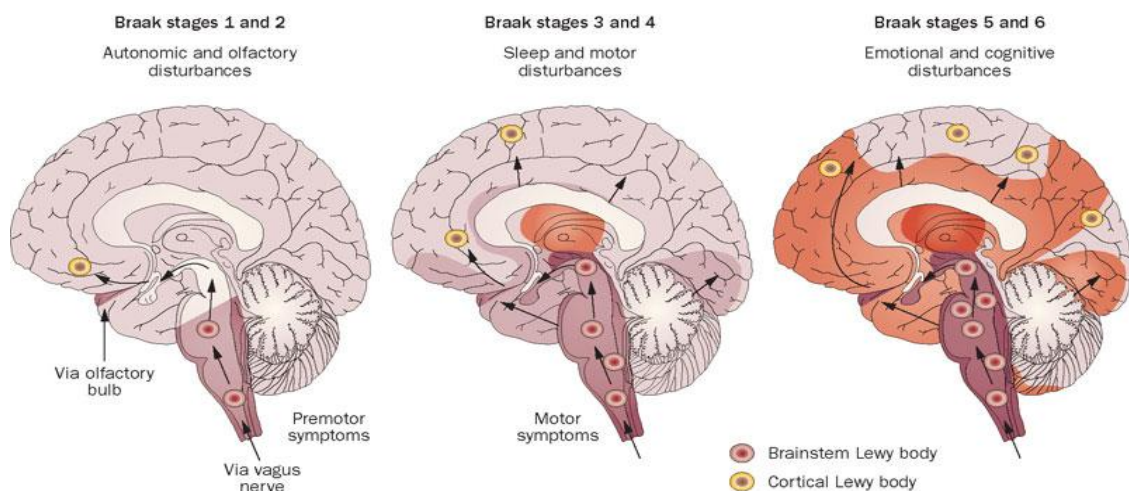
Adaptado (PURVES et al., 2004).

Estudos revelam um aumento das oscilações na faixa de frequência beta em áreas corticais motoras, que são suprimidas quando os pacientes realizam um movimento ou quando é administrada a medicação levodopa. Esse padrão de ativação exacerbada beta foi relacionado com um quadro de comprometimento motor na DP (GEORGE et al., 2013; LITTLE; BROWN, 2014). Embora não seja completamente elucidado o mecanismo que leva ao aparecimento da sintomatologia motora, modificações nos circuitos núcleos da base tálamo corticais estariam envolvidas na sua geração (RODRIGUEZ-OROZ et al., 2009). Além dos movimentos automáticos, que são bastante afetados com o mau funcionamento dos núcleos da base, as funções de seleção de uma resposta e inibição motora também estariam comprometidas (ARON; POLDRACK, 2006).

2.1.3 Aspectos não motores

A descrição clássica da DP aponta que seu início ocorre com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Porém, um pesquisador alemão, Braak, introduziu o conceito de seis estágios envolvidos no processo patológico da doença (Figura2) (BRAAK et al., 2003).

Figura 2 Depósito de alfa sinucleína ocorre de forma ascendente na doença de Parkinson, causando os sintomas não motores.



(DOTY, 2012)

No estágio 1 de Braak, ocorre degeneração do bulbo e do núcleo olfatório anterior, refletindo a disfunção olfatória do início da doença. O estágio 2 de Braak envolve estruturas da porção inferior do tronco encefálico, como o núcleo pedúnculo pontino, *locus coeruleus*, núcleo *subcoeruleo* e o núcleo da rafe serotoninérgico; essas áreas estão relacionadas com o aparecimento de distúrbios do sono REM (do inglês *rapid eyes movement*). Nos estágios 3 e 4 de Braak os núcleos profundos do mesencéfalo, e em especial a substância negra, estariam comprometidos, resultando nos sintomas motores clássicos da DP (tremor, rigidez e bradicinesia). Os estágios finais 5 e 6 estão relacionados com a presença de corpos de Lewy em estruturas límbicas e no neocórtex. Nessas fases, os pacientes podem apresentar distúrbios neuropsiquiátricos, como demência, comprometimento cognitivo e alucinações visuais (CHAUDHURI et al., 2006; MAASS; REICHMANN, 2013; MCCANN et al., 2015).

Assim, a degeneração no sistema nigroestriado aconteceria somente após estruturas do tronco cerebral e sistema olfativo serem afetadas. Isso serve como justificativa para o surgimento dos sintomas não motores da DP, que aparecem numa fase pré-clínica ao acometimento motor. A importância da investigação dos sintomas não motores está na sua ação clínica como biomarcador na fase pré-motora da doença, auxiliando tanto o diagnóstico precoce quanto um melhor acompanhamento da sua evolução (MARTINEZ-MARTIN et al., 2013; CORRADINI et al., 2014).

Os sintomas não motores mais frequentes são a depressão, demência, distúrbios no sistema nervoso autônomo, hiposmia e alterações do sono, podendo também ocorrer outros problemas como disfunções sexuais, alterações gastrointestinais, fadiga e déficits visuais (RODRIGUEZ-OROZ et al., 2009; WIRDEFELDT et al., 2011; MAASS; REICHMANN, 2013; GRATWICKE et al., 2015; HEINZEL et al., 2016). Dentre os sintomas visuais presentes nos pacientes com DP, estão visão embaçada, diplopia, visão de cores comprometida, alterações na sensibilidade ao contraste e déficits visuoespaciais (RIGHI et al., 2007; KAUR et al., 2015). Também podem ocorrer alucinações visuais, relacionadas ou não à administração de dopamina como tratamento (FRANCIOTTI et al., 2015; STRAUGHAN et al., 2016).

2.1.4 Processamento visual na DP

Além do sistema motor, outras vias como a do sistema visual podem ser acometidas pela falta de dopamina que ocorre na DP. Quando os sintomas motores estão instalados,

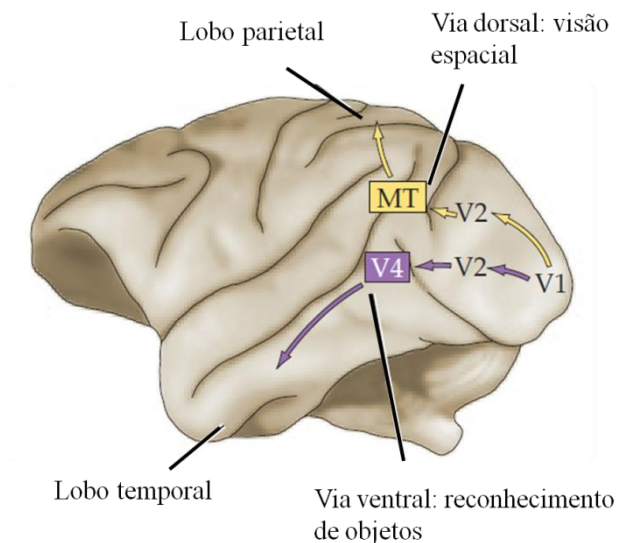
anteriormente houve um comprometimento das vias visuais, mesmo que não reportado pelo próprio paciente. Identificar em que momento essa alteração ocorre é um fator primordial para conseguir realizar um diagnóstico diferencial e intervir com uma estratégia terapêutica eficaz, que minimize danos ao paciente (EICHELBERGER et al., 2017).

O sistema visual pode ser facilmente estudado, dada sua localização anatômica no córtex cerebral. Ele é dividido em níveis diferentes de complexidade, de acordo com as formas de processamento de uma informação. Assim a forma, a textura e a cor são percebidas por uma via, enquanto o movimento e a profundidade são percebidos por outra (PURVES et al., 2004).

Para o reconhecimento de um determinado objeto sua imagem inicialmente é captada pela retina, uma estrutura que é formada por fotoreceptores, que iniciam a transdução visual. As células bipolares da retina transmitem a informação para as camadas mais profundas, onde estão as células ganglionares. O sinal é então transmitido para o núcleo talâmico para por fim, chegar ao córtex visual primário (V1). As características que são reconhecidas nesse nível são a forma, a cor e o contraste do objeto. Da área V1, o fluxo de informação visual dirige-se para o lobo parietal, formando a via dorsal e para o lobo temporal, formando a via ventral de processamento da visão (PURVES et al., 2004).

A via dorsal está relacionada à análise de movimento e localização espacial (conhecida como via do “onde?”) enquanto que a via ventral está relacionada ao reconhecimento de objetos (conhecida como a via “o quê?”) (Figura3). Das áreas V1 e V2 partem projeções para a área V4, onde as características visuais são unificadas na representação do objeto e integram o processo *bottom up*. Finalmente, o processamento visual mais complexo une a entrada *bottom up* das etapas anteriores com sinais *top down*, oriundos de diversas fontes cerebrais. A via ventral também se projeta para a junção temporo-occipital, culminando no córtex temporal inferior, de onde recebe diversas aferências de áreas corticais, como córtex pré-frontal e o lobo temporal medial, que modulam o processamento *top down* (CHAUDHURI et al., 2006; LENT, 2010).

Figura 3 Distribuição topográfica das vias visuais dorsal e ventral.



Adaptado (PURVES et al., 2004).

A via retiniana também é composta por neurônios dopaminérgicos que, no curso da DP acabam tendo sua funcionalidade comprometida, contribuindo para a origem dos sintomas visuais descritos na DP. Um dos mais conhecidos comprometimentos envolvendo a via da retina é a função de sensibilidade ao contraste, que é definida como a capacidade do sistema visual de distinguir diferenças na luminância. A dopamina atua sobre células da retina envolvidas na adaptação à luz e, por isso, pacientes com DP apresentam alterações na sensibilidade ao contraste quando não estão sob efeito da medicação, sendo restaurado ao padrão normal após seu uso (LIN et al, 2015).

A percepção de cores também estaria comprometida na DP, porém não é certo se é uma consequência natural do envelhecimento ou se especificamente é causada por uma alteração das vias parvocelular e magnocelular (SILVA et al., 2005; HA, 2006).

Estudos de imagem demonstraram que a área V1 está comprometida em estágios iniciais da DP, com sinais de hipometabolismo e hipoperfusão. Com o avanço da doença, as vias visuais dorsal e ventral que se projetam a partir de V1 também são comprometidas, levando a déficits de percepção e orientação motora (LIEB et al., 1999). Além dessas áreas, o comprometimento do córtex temporal inferior pode levar a dificuldades no reconhecimento de objetos, refletindo déficits no processamento visual de alto nível. Cerca de um terço dos pacientes com DP possuem queixas de alucinações visuais, que podem ser decorrentes de

alterações no córtex temporal inferior relacionadas à própria doença, bem como do uso prolongado da levodopa (DIEDERICH et al., 2009).

2.2 Eletroencefalograma (EEG)

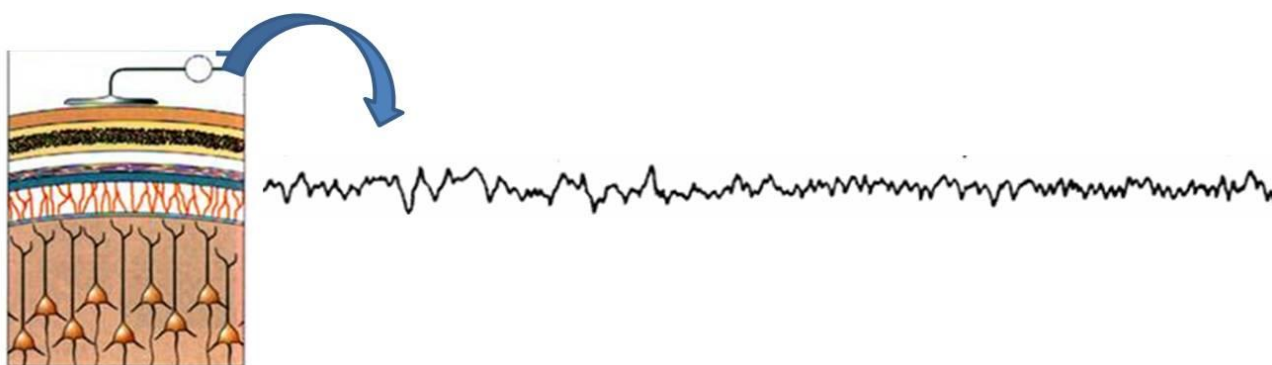
2.2.1 Definição

O eletroencefalograma (EEG) é uma ferramenta simples e de custo relativamente baixo descrita inicialmente por Hans Berger em 1924. Esta técnica utiliza eletrodos posicionados no couro cabeludo para captar a atividade elétrica cortical (HAAS, 2003; JATOI et al., 2014). Quando comparado a técnicas de neuroimagem funcional, como a Ressonância magnética (fMRI), o EEG possui melhor resolução temporal, porém, apresenta como limitação ao seu uso uma baixa resolução espacial. A utilização do EEG vem desde o século passado e até hoje é empregada na prática clínica para o diagnóstico de epilepsia e doenças relacionadas ao sono, porém com resultados que fornecem informações limitadas sobre as funções cerebrais. Dessa maneira, apesar da técnica de aquisição de EEG ser amplamente conhecida, a forma de utilizar este sinal ainda é pouco explorada. O envolvimento de outras técnicas oriundas de ciências correlatas, como as ciências exatas, permite uma expansão das possibilidades de análise e interpretação do EEG.

2.2.2 Composição do EEG

O EEG capta as correntes sinápticas induzidas por aferentes excitatórios em um conjunto de neurônios piramidais do córtex cerebral. O disparo de uma população de neurônios gera centenas de potenciais pós-sinápticos que chegam à camada mais superficial do córtex e são captados por um eletrodo de superfície (PURVES et al., 2004). O traçado característico do EEG é gerado por essa atividade, que se reflete como uma variação de voltagem de amplitudes diferentes (Figura 4).

Figura 4 Traçado característico de um EEG após aquisição.



Fonte: adaptado http://vignette1.wikia.nocookie.net/infomedica/images/0/0c/Figura_4_-_EEG.jpg/revision/latest?cb=20091126153913&path-prefix=pt-br

O sinal do EEG pode ser analisado tanto no domínio do tempo, quando o traçado resultante da atividade dos eletrodos é visualizado em um papel ou tela de computador, quanto no domínio da frequência. Neste último caso, ocorre uma decomposição do sinal em espectros de frequência específicos, indo de uma atividade mais lenta até uma mais rápida (HAYKIN, 2001). As faixas de frequência que compõe o espectro do EEG são denominadas delta, teta, alfa, beta e gama. A ocorrência de cada uma está relacionada ao nível de atividade que o indivíduo se encontra, por exemplo, frequências mais baixas estão relacionadas ao início do sono, enquanto que as mais altas se relacionam a atividades motoras ou que exigem concentração (NIEDERMEYER E., 2001).

A faixa delta compreende a frequência entre 0,5 e 4 Hz. Sua ocorrência está relacionada aos estágios iniciais do sono, o chamado sono não-REM, quando há uma lentificação da atividade cerebral. A faixa de frequência teta vai de 5 a 8 Hz e está relacionada a estados de relaxamento em que a atividade cerebral é quase a mesma que a de sono. Está relacionado à criatividade e evocação de memórias. Também é encontrado em estados profundos de meditação. A faixa alfa foi a primeira descrita por Hans Berger, que conseguiu visualizá-las por meio de eletrodos posicionados no córtex occipital. Ela aparece em estados de vigília com os olhos fechados. Apesar de ser um ritmo mais típico da vigília, ele está relacionado com o relaxamento e a sonolência. Compreende o intervalo de 9 a 13 Hz. Sua presença é característica da região occipital. A faixa beta vai de 14 a 29 Hz. Tem relação com estados de atenção, processos mentais complexos, funções executivas e de alta concentração. A faixa gama corresponde às frequências mais altas, sendo relacionada à atividade muscular,

além de processamentos complexos e tarefas cognitivas que exijam uma maior concentração. Compreende as frequências acima de 30 Hz (TATUM W. O, 2007).

2.2.3 Aplicações clínicas

Durante muito tempo o EEG foi tradicionalmente utilizado na clínica para diagnóstico de epilepsia, por apresentar um padrão clássico de espículas relacionadas à crise, que diferem da atividade basal do EEG, os chamados paroxismos epileptiformes. Esta atividade provém da despolarização de uma população de neurônios hiperexcitados, que são representadas graficamente como as espículas (elementos de alta amplitude, geralmente seguidas por ondas lentas), visíveis no traçado do EEG (NIEDERMEYER E., 2001). O diagnóstico pode ser realizado tanto por inspeção visual de um profissional capacitado, quanto por meio de técnicas de reconhecimento automático de padrões.

Em unidades de terapia intensiva (UTI) o EEG é utilizado para caracterizar quando há morte cerebral em pacientes comatosos. Mais recentemente, estudos tem destacado a importância do uso do EEG para prognóstico de pacientes após lesão cerebral aguda na UTI, para avaliar se há deteriorização ou melhora neurológica (QUEIROZ, DE et al., 2012).

A atividade do EEG é uma das variáveis monitoradas durante o exame de polissonografia, que também avalia a movimentação ocular (eletro oculograma), atividade muscular (eletromiografia), frequência cardíaca (eletrocardiograma), fluxo respiratório e oxigenação sanguínea (oximetria). Todos os parâmetros citados são avaliados enquanto o paciente dorme, em local apropriado de monitoração na busca de distúrbios do sono. O EEG durante o sono apresenta um padrão característico, e por essa razão é possível analisar sua qualidade através da polissonografia (MOHAMMADI et al., 2016).

2.2.4 EEG quantitativo

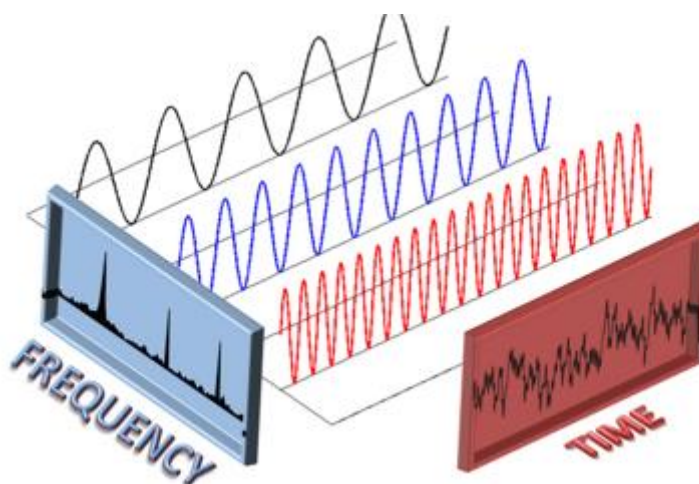
2.2.4.1 Coerência parcial direcionada (PDC)

O processamento das aferências que chegam ao cérebro é uma atividade complexa e requer o recrutamento de diversas áreas e circuitos neurais. Por isso, para estudar como ocorrem as respostas a um estímulo diversas áreas corticais devem estar envolvidas, seguindo uma lógica de conectividade funcional (OLDE DUBBELINK et al., 2014).

O EEG torna possível estudar diversas áreas cerebrais a partir da atividade elétrica que é captada por seus eletrodos. Porém, analisá-los de maneira subjetiva (por inspeção visual) pode trazer vieses de interpretação. É necessário empregar técnicas que realizem uma análise da troca de informação entre as áreas, para de fato compreender seu funcionamento.

A análise do EEG pode ser realizada no domínio do tempo, quando verifica-se as variações na amplitude do sinal por um período de tempo, ou no domínio da frequência. Neste último caso o EEG pode ser reproduzido pela sobreposição de ondas senoidais harmônicas à frequência fundamental do sinal estudado, com amplitudes e fases determinadas. A transformada rápida de Fourier (do inglês *Fast Fourier Transform* - FFT) é um algoritmo matemático que decompõe um sinal oscilatório complexo nas senoidais capazes de reconstituí-lo (Figura5) (PRESS et al., 1987).

Figura5 Decomposição do sinal do EEG analisado no tempo ou na frequência.



Fonte: <http://ensur.com.br/site/wp-content/uploads/2016/04/correlacao-tempo-vs-frequencia1-576x362.png>

Dentre as ferramentas matemáticas utilizadas estão às análises espectrais como as *wavelets* e as análises de coerência (ROMCY-PEREIRA et al., 2008). O estudo da coerência é análogo ao da correlação cruzada, só que no domínio da frequência, sendo utilizada para determinar variações espectrais na atividade do córtex cerebral. A correlação cruzada ocorre quando duas variáveis estão atuando em sincronia, porém em momentos distintos. Pode haver um atraso ou adiantamento na atividade de uma em relação à outra (MATIAS et al., 2016).

Outro tipo de análise é a coerência parcial, que é uma medida de relação entre variáveis. A coerência parcial direcionada (do inglês *partial directed coherence* -PDC), (SAMESHIMA; BACCALA, 1999) é capaz de mensurar a relação entre variáveis e sugerir uma possível causalidade entre elas. Em dados de EEG, essa análise é realizada aos pares de eletrodos, possibilitando quantificar o nível de conexão funcional (coerência) entre áreas cerebrais distintas. Esta análise permite quantificar, com base na Teoria da Causalidade de Granger, se a atividade elétrica de uma área encefálica está influenciando outra, e se há (ou não) retroalimentação. A partir dos resultados da PDC é possível estudar o acoplamento funcional (recrutamento) entre áreas distintas, agrupando e organizando informações sobre o processamento de diversos estados funcionais como cognição, sensibilidade e motricidade (SAITO Y HARASHIMA H, 1982; SAMESHIMA; BACCALA, 1999).

Como exemplos de aplicação, através deste método foi possível quantificar o fluxo de informação entre o córtex sensorio-motor esquerdo (mas não do direito) e os registros eletromiográficos da musculatura do pulso direito, e vice-versa em paciente com tremor essencial na faixa de 5 Hz (SCHELTER, 2006). A PDC tem sido também utilizada com sucesso na análise de sinal obtido em ressonância magnética funcional (fMRI), onde sua característica de decomposição em frequência foi demonstrou-se útil para identificar interações entre módulos neurais envolvidos na fala de sujeitos saudáveis, separando de ruídos originados do aparelho, respiração e batimento cardíaco (SATO, 2007). Em outro estudo, a PDC foi utilizada para delimitar duas redes ativas durante o controle do equilíbrio em indivíduos saudáveis, tanto em áreas somatosensoriais quanto em áreas de processamento da informação visual (MIERAU et al, 2017).

2.3 Redes neurais artificiais (RNA)

Técnicas de inteligência computacional são empregadas cada vez mais para solucionar, ou mesmo facilitar situações práticas em áreas como computação, engenharia e saúde. As redes neurais artificiais (RNA) são sistemas de processamento de informação que fazem parte do modelo conexionista da inteligência computacional, ou seja, são baseados em modelos biológicos, que compõe o sistema nervoso central (FAUSETT, 1994). Os primeiros trabalhos com RNA foram desenvolvidos por McCulloch e Pitts em 1943 (PERALES, 2011), e, desde então, a técnica vem sendo aprimorada e seu uso expandido para diversas áreas. O avanço da computação nos últimos anos possibilitou novas propostas de uso para as RNA,

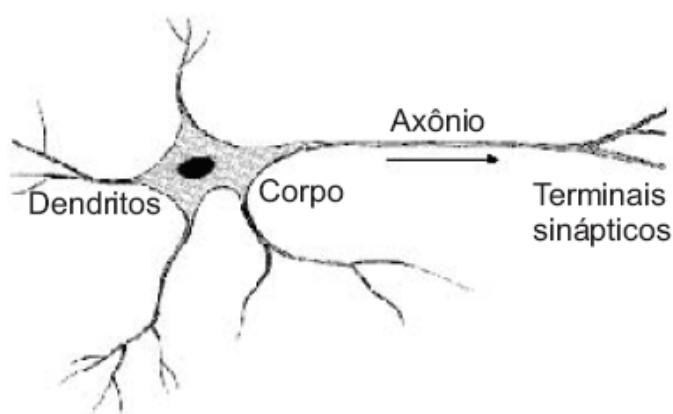
tanto que suas aplicações envolvem áreas não só da computação, mas também engenharias, negócios e saúde.

Por possuírem inspiração no modelo biológico, as RNA apresentam certas características, como capacidade de aprendizado (HAYKIN, 2001). De modo geral, os sistemas biológicos percebem tanto o ambiente quanto a própria atividade interna através de seus receptores sensíveis, que carregam a informação sensorial até os centros neurais superiores, localizados no córtex cerebral, onde a informação é processada para, finalmente, ocorrer uma resposta adequada. A arquitetura de uma RNA é uma emulação desse sistema.

2.3.1 Modelo de neurônio artificial

Assim como em um sistema biológico, a RNA apresenta certos elementos na sua constituição que se assemelham a um neurônio que compõe o SNC (KARAMANLI et al., 2015). A Figura 6 mostra que o neurônio apresenta uma região que recebe informações de outros neurônios, chamada de árvore dendrítica e outra que repassa o sinal para outros neurônios, chamada de axônio.

Figura 6 representação de um neurônio biológico com seus principais componentes: dendritos, corpo celular, axônio e terminais sinápticos.

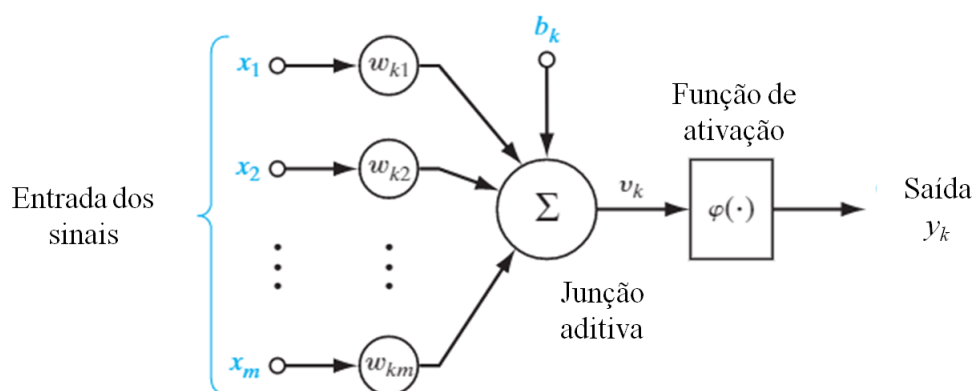


(FERNEDA, 2006).

Um neurônio artificial possui arquitetura semelhante para desempenhar sua função (Figura 7). O modelo clássico de McCulloch e Pitts apresenta uma camada de entrada

e uma de saída. Esse modelo pode sofrer alterações, como o acréscimo de camadas intermediárias, dependendo da sua linearidade. Modelos lineares possuem apenas camada de entrada e saída, enquanto modelos não lineares apresentam camadas intermediárias. É interessante destacar que este último pode ser mais eficaz na solução de problemas de larga escala, por apresentar uma arquitetura mais complexa (HAYKIN, 2001). Além do modelo descrito, existem outros neurônios que podem ser empregados na arquitetura de outras RNA, como o modelo de neurônio de uma SVM (do inglês *Support Vector Machine*) (YUVARAJ et al., 2016).

Figura 7 Modelo simplificado de neurônio artificial.



Adaptado (HAYKIN, 2001).

2.3.2 Multilayer perceptron (MLP)

Quando a arquitetura da rede possui, além das camadas de entrada e saída, mais de uma camada intermediária (rede multicamadas ou *Multilayer perceptron* - MLP) ela aumenta sua capacidade de processamento para dados mais complexos, como problemas não linearmente separáveis. Além disso, pode atuar em apenas um sentido de propagação ou em mais de um, realizando uma retropropagação (HAYKIN, 2001).

O aprendizado de uma RNA pode ser realizado de duas maneiras: de forma supervisionada e não supervisionada. Na primeira, um padrão é apresentado à rede para

indicar qual a resposta desejada, enquanto que no segundo não existe nenhum padrão. O algoritmo *backpropagation* é utilizado para aprendizado supervisionado. O treinamento ocorre em duas etapas e cada uma delas percorre a rede em um sentido. Inicialmente a informação é introduzida através da camada de entrada da RNA, percorre as camadas intermediárias até chegar à camada de saída. A passagem pelas camadas intermediárias permite o ajuste dos pesos, processo chamado de treinamento. O processamento também acontece no sentido contrário (para trás), em que utiliza-se uma propagação do erro (diferença entre as saídas desejada e produzida pela rede) da camada de saída para as camadas ocultas de forma atualizar os pesos das conexões (CYBENKO, 1989; BRAGA et al., 2011).

2.3.3 Aplicações na área da saúde

A modelagem de RNA na área médica apresenta um amplo campo de atuação, principalmente pela não linearidade do conjunto de dados originados biologicamente, seja ele da atividade cardíaca, muscular ou neural (SANT'ANNA et al., 2015).

As RNA podem ser empregadas como forma de auxiliar profissionais da área médica no diagnóstico por meio de exames e correlações dos resultados com a clínica. Exames médicos, como os de imagem ou eletrofisiológicos necessitam, em sua maioria, de uma análise subjetiva, cuja precisão depende da experiência do profissional da área. Mesmo para os mais experientes o processo de análise pode ser cansativo e induzir ao erro. Automatizar o processo de avaliação por meio de tecnologia capaz de reconhecer um padrão previamente apresentado pode minimizar os erros e a falta de padronização (YI et al., 2017).

Diversos trabalhos tem testado a viabilidade de RNA com finalidades diagnósticas, tais como avaliação do nível de anestesia durante cirurgias, diagnóstico de câncer, diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e distúrbios do sono (GORJI; HADDADNIA, 2015; HU et al., 2015; KARAMANLI et al., 2015; SADRAWI et al., 2015). Sua aplicação revela que as RNA podem ser ferramentas úteis no auxílio diagnóstico e prognóstico de diversas enfermidades.

Em resumo, no presente momento há uma grande necessidade de se obter marcadores fisiológicos entre os estágios iniciais 1 e 2 de Braak e os estágios 3 e 4. Nos estágios iniciais os sintomas são inespecíficos (anosmia e constipação), e raramente são associados à DP. No entanto, quando se adentra aos estágios 3 e 4 e surgem os primeiros sintomas motores que levam o paciente a procurar o sistema de saúde, já se instalou grave quadro de morte neuronal

dopaminérgica. Tal biomarcador seria importante para que as pessoas com anosmia e constipação pudessem ser avaliadas de forma não-invasiva, quanto a possíveis chances de estarem no processo de instalação da DP, e de iniciarem tratamentos mais específicos para evitar a morte neuronal. Nosso grupo acredita que o EEG pode ser uma ferramenta para detectar este biomarcador, sendo a hipótese de nosso trabalho que o parkinsoniano sem medicamento (estado *off*) apresenta redes neurais de processamento visual com menor valor de coerência quando comparado ao estado após o medicamento (estado *on*) e a controles saudáveis.

Não há consenso na literatura sobre qual atividade do EEG está mais relacionada ao estado patológico encontrado na DP, porém, diversos estudos utilizam RNA para investigar alterações do EEG de pacientes Parkinsonianos tanto como ferramenta diagnóstica quanto para acompanhamento da sua evolução (ABIYEV et al., 2016; NILASHI et al., 2016; YI et al., 2017).

3 OBJETIVO GERAL

Encontrar biomarcadores eletrofisiológicos da presença da DP em estágio inicial com base no perfil de coerência entre o EEG de áreas do processamento visual após estimulação fótica.

3.1 Objetivos específicos

- Quantificar o grau de coerência entre eletrodos de EEG posicionados sobre as vias ventral e dorsal de processamento visual em pacientes parkinsonianos em estágio inicial da doença;
- Quantificar um padrão de atividade relacionado à DP através do uso de redes neurais artificiais entre controles, pacientes sem efeito de medicação e pacientes sob o efeito da medicação.

4 HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA

A quantificação da coerência parcial direcionada entre registros de EEG das vias visuais permite identificar biomarcadores do estado *off* de pacientes com Parkinson.

Tal justifica-se porque propõe um novo marcador, eletrofisiológico e conexional, que permita identificar tendência ao Parkinson pelos pacientes que estejam entre os estágios 1-2 (acometimento do tronco encefálico, anosmia e constipação) e 3-4 de Braak (surgimento de tremores, relacionados à morte neuronal extensa). Não há atualmente nenhum biomarcador para esta condição.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo analítico de corte transversal.

5.1.1 Local e período do estudo

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Neurociência Aplicada (NeuroLab Brasil) e no Grupo de Neurodinâmica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE durante os meses de janeiro a setembro de 2016.

5.2 Recrutamento e caracterização da amostra

5.2.1 Grupo de pacientes

Foram recrutados 35 pacientes elegíveis com diagnóstico de DP idiopática provenientes do consultório da médica neurologista Silvia Laurentino, localizado em Recife – PE, sendo a seleção da amostra realizada por conveniência. Da seleção inicial, 10 pacientes concluíram o estudo, realizando as avaliações completas nos períodos *off* e *on* (Figura 8).

5.2.2 Grupo controle

Para compor o grupo controle, foram recrutados 12 indivíduos saudáveis, selecionados por conveniência.

5.3 Critérios de elegibilidade

5.3.1 Critérios de inclusão

A participação dos pacientes na pesquisa obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: ser diagnosticado com DP nos estágio I e II segundo a escala HY (HOEHN et al., 1967); ambos os sexos; idade entre 40 e 80 anos.

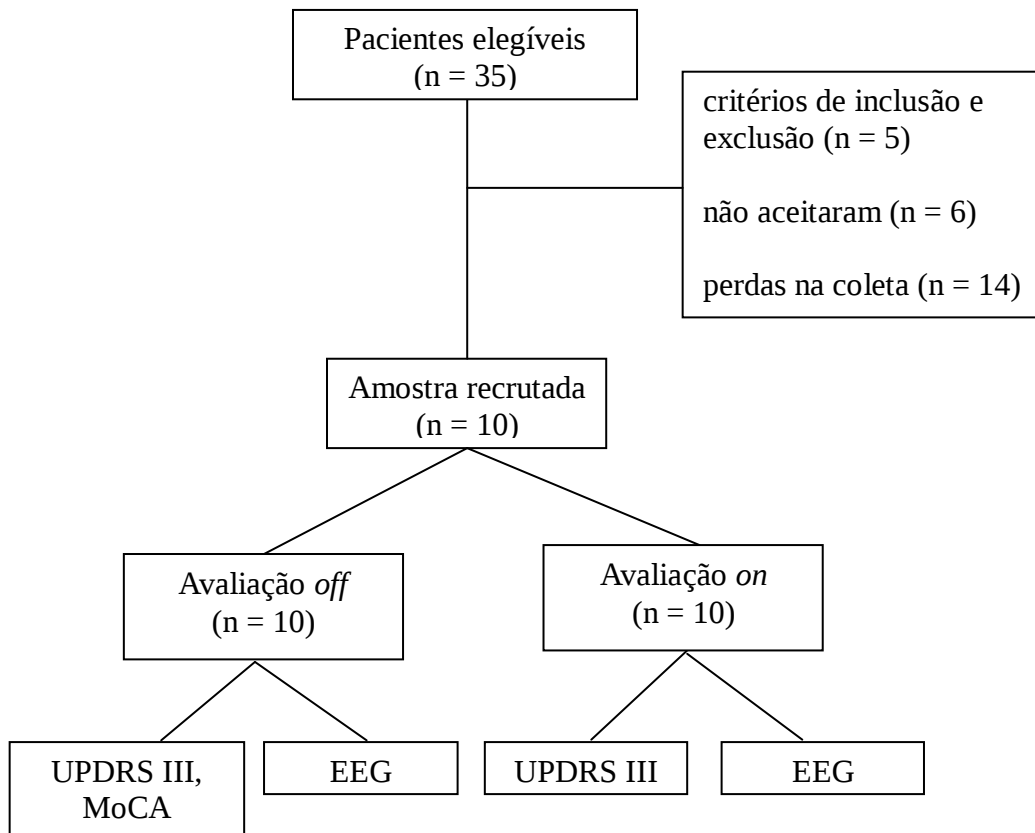
Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram: não ter histórico de doença neurológica; de ambos os sexo; idade entre 40 e 80 anos.

5.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para o grupo dos pacientes foram: presença de depressão maior, demência ou outros acometimentos neurológicos tais como epilepsia, esquizofrenia, tumores ou infecções; glaucoma ou problemas com degeneração periférica retiniana; histórico de acidente vascular encefálico.

Os critérios de exclusão para o grupo controle foram: presença de glaucoma ou problemas com degeneração periférica retiniana; histórico de acidente vascular encefálico.

Figura 8 Fluxograma de captação dos pacientes.



Fonte: autora.

5.4 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro de ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) (portaria 044/96 – CCS), tendo sido aprovado pelo mesmo (processo CAAE 13702713.8.0000.5208), para poder dar início à coleta dos dados. Todos os sujeitos foram esclarecidos sobre o procedimento que se submeteriam e concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), dando sua permissão por escrito para o uso dos seus dados com finalidades científicas e de ensino.

5.5 Procedimentos experimentais

5.5.1 Escalas e avaliações

Para excluir a presença de depressão maior entre os pacientes, foi aplicado o questionário clínico estruturado para DSM-IV (do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-IV SCID-IV*). Quanto ao grau de severidade da doença, os pacientes foram classificados segundo a escala HY. Essa escala tem aplicação fácil e rápida, caracterizando o tipo de comprometimento motor em leve, moderado e grave.

A funcionalidade motora foi avaliada através da seção III da Escala Unificada para Avaliação na Doença de Parkinson (do inglês *Unified Parkinson's Disease Rating Scale UPDRS*). Essa seção compreende 14 itens para avaliação de voz, expressão facial, equilíbrio, marcha, rigidez, tremor de repouso, tremor de ação, postura e bradicinesia. Seu escore por questão varia de 0 (sintomas ausentes) até 4 (comprometimento acentuado) (GOULART; XAVIER, 2005).

Para avaliação de funções cognitivas foi aplicado o questionário de avaliação cognitiva Montreal (do inglês *Montreal Cognitive Assessment MoCA*). O instrumento abrange oito domínios cognitivos, sendo eles: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, concentração, cálculo e orientação. A pontuação máxima do teste é de 30 pontos, que refletem função cognitiva normal. Escores abaixo de 26 pontos indicam comprometimento cognitivo (FREITAS et al., 2010).

5.5.2 Protocolo de coleta do EEG

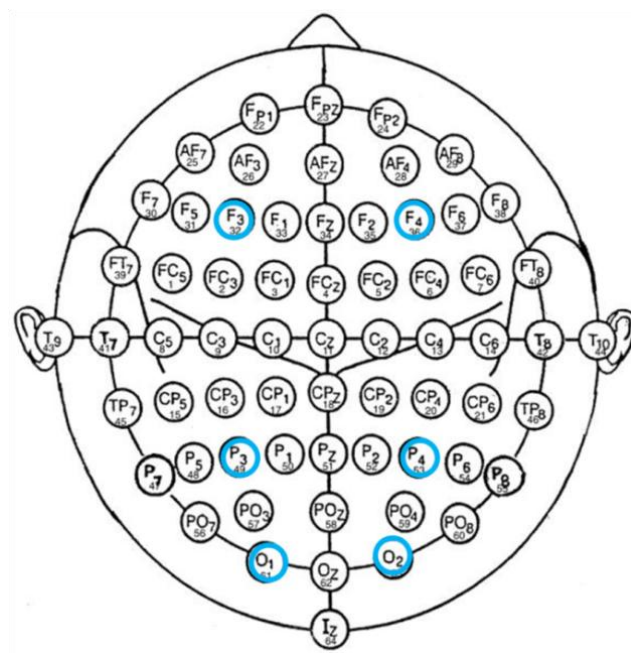
Inicialmente a pesquisadora responsável entrou em contato por telefone com os pacientes recrutados como sendo elegíveis. Ocorreram algumas desistências e alguns pacientes se recusaram a participar da pesquisa, restando 10 pacientes que realizaram todo o procedimento experimental.

A aquisição do EEG *off* e *on* foi realizado em dias diferentes, para garantir o correto tempo de ação da medicação no estado *on*. Os pacientes foram orientados com antecedência, mediante agendamento prévio, a interromperem o uso da medicação de rotina para a DP 24 horas antes da coleta, para garantir que chegariam ao consultório em estado *off*. De acordo com as propriedades farmacocinéticas das medicações, o tempo de meia vida de eliminação

varia de 2 a 12 horas, sendo compatível com o período entre a última dose e a coleta. Após o primeiro registro era realizada a marcação do exame seguinte, no estado *on*, segundo a disponibilidade do paciente. Eles foram orientados a levarem sua medicação de rotina para o registro *on*, para que pudessem ingerir após o fim da coleta.

O EEG foi coletado pelo equipamento Nexus-32 (MindMedia®), com taxa de amostragem 512 Hz, por meio de 61 canais e 2 referências auriculares, posicionados através de touca segundo o sistema internacional 10-10 de colocação (Figura 9). A touca foi posicionada em cada participante da pesquisa antes do procedimento experimental e foi utilizado um eletrogel específico para aquisição de EEG para reduzir a impedância para valores abaixo de 5KOhms.

Figura 9 Posicionamento dos eletrodos segundo o sistema internacional 10-10. Em destaque, os eletrodos utilizados para análise no trabalho.



Fonte: adaptado de http://www.bbci.de/competition/ii/albany_desc/albany_desc_i.html

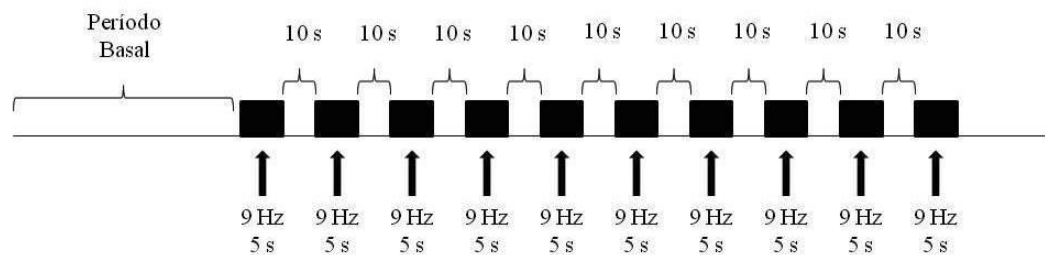
Durante a coleta do EEG os pacientes permaneceram sentados confortavelmente, em frente a um monitor Tobii Pro T60 XL (tobii pro ®) polegadas, posicionado a 30 cm de distância. Os pacientes e voluntários foram orientados a permanecerem de olhos fechados, porém acordados, e a não realizarem movimentos de corpo, cabeça e língua durante o registro, nem a apertarem os dentes, o que poderia causar artefatos no registro.

5.5.3 Protocolo de estimulação fótica

A aquisição do EEG e a estimulação fótica foi realizada através do *software* OpenVibe (Inria Rennes ®), de forma automática e com marcadores específicos no início e ao final de cada estimulação. O computador em que a aquisição foi realizada foi previamente sincronizado com os três equipamentos Nexus-32.

O protocolo foi constituído de 10 blocos de estimulação, cada uma com duração de 5 segundos na faixa de frequência de 9Hz, com intervalo de 10 segundos entre si (Figura 10). Foram selecionados para as análises apenas os trechos de estimulação, consistindo de 10 épocas com duração de 50 segundos.

Figura 10 Protocolo da estimulação fótica. Dez blocos de estimulação na frequência de 9 Hz e duração de 5 s são repetidos, com intervalo de 10 s entre elas.



Fonte: autora

5.5.4 Processamento dos dados

Inicialmente foi realizado um pré-processamento dos dados para retirada de artefatos através do EEGLAB, uma *toolbox* do *software* MATLAB R2009a 9.1 (MathWorks ®) que realiza a filtragem do sinal através da análise de Componentes Independentes (do inglês *independent component analysis* - ICA). A remoção dos artefatos com a ICA é realizada com base na teoria da separação cega de fontes (do inglês *blind source separation* - BSS), método utilizado para separar fontes com diversos sinais misturados, a exemplo do *cocktail party*. Nesse caso, por meio de um microfone é possível captar as vozes de dois ou mais interlocutores dentro de um ambiente. Ao final do registro, as vozes de diversas pessoas teriam sido captadas, sendo difícil separá-las individualmente (DELORME; MAKEIG, 2004). Situação semelhante ocorre com o sinal do EEG, onde um mesmo eletrodo capta a atividade

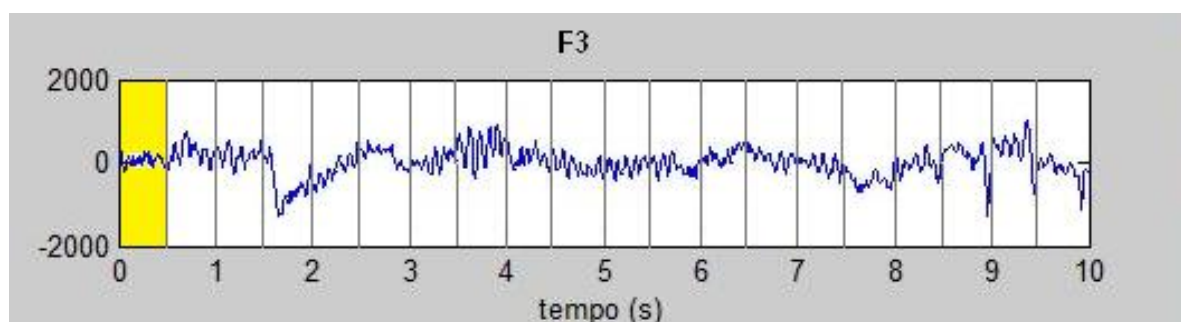
elétrica de uma população de neurônios, além de artefatos externos e biológicos. Com a aplicação da ICA, é possível tornar o sinal mais fidedigno pela retirada de componentes que são considerados artefatos. A utilização da ICA em trabalhos de EEG mostrou ser uma técnica robusta, por ser uma extensão não-linear da análise de componentes principais (do inglês *Principal component analysis* - PCA).

5.5.5 Análise dos dados

Após a retirada de artefatos, os dados do EEG bruto foram exportados no formato .txt para o programa MATLAB. Em seguida a *toolbox* Brainstorm foi utilizada para realizar a seleção das duas últimas estimulações de 5 segundos, correspondendo a um trecho final de 10 segundos. O processo foi realizado tanto para os pacientes quanto para os controles.

Os trechos de 10 segundos foram exportados em formato .mat e foram convertidos em .txt no ambiente MATLAB. Em seguida foi realizada a análise da PDC por meio da implementação dos algoritmos específicos (SAMESHIMA; BACCALA, 1999). Para o cálculo da PDC cada trecho foi dividido em 20 segmentos (cada um representa 0,5 segundos) (Figura 11).

Figura 11 Registro EEG Gráfico de 10s dividido em 20 segmentos. A área sombreada representa o 1º segmento. F3: eletrodo frontal no hemisfério esquerdo.

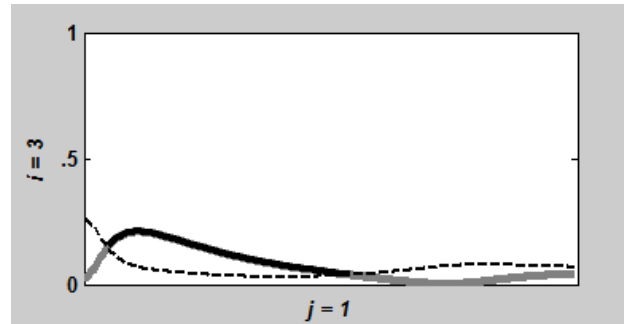


Fonte: autora.

A análise da PDC fornece valores de coerência entre zero (nenhuma coerência) e um (coerência máxima). Na figura fornecida pelo algoritmo (Figura 12) é possível identificar o valor da PDC (linha grossa). Os valores da linha tracejada são calculados através de uma simulação com números aleatórios (*bootstrap*). Para se obter os valores significantes da PDC, efetua-se a subtração dos pontos da coerência pela linha tracejada. Se esta subtração for

positiva, o valor da PDC naquele ponto será maior que o esperado aleatoriamente (linha preta).

Figura12 Extração dos valores significantes de PDC.



Fonte: autora.

Após a subtração dos valores significantes da PDC, estes foram tabelados em matrizes de 20 colunas (representando os segmentos temporais) por 256 linhas (representando as frequências de oscilação). A maior frequência analisada (256 Hz) equivale à metade da taxa de amostragem (512 Hz), obedecendo ao teorema de Nyquist.

A PDC foi analisada entre os registros das áreas occipital (O1 e O2), parietal (P3/P7 e P4/P8), frontal (F3 e F4) e temporal (T7 e T8) de ambos os hemisférios (figura 9), sendo posteriormente computada nas seguintes faixas de frequência: delta (1 a 4 Hz), teta (5 a 8Hz), alfa (9 a 13 Hz), beta (14 a 29 Hz) e gama1 (30 a 100 Hz). Todas as redes neurais foram analisadas em duplas e em sentidos de ida e volta (ex.: O1→P3/P3→O1). Cada hemisfério cerebral foi analisado separadamente. As análises foram realizadas em ambiente MATLAB.

Para determinar se as mudanças nos valores da PDC encontradas entre os grupos foram indicativa de alteração no processamento visual, um padrão de resposta específico foi adotado. O estado *off* deve ser o que caracteriza um paciente com DP, pois reflete as alterações fisiológicas decorrentes da etiologia da doença. Então, a atividade encontrada no grupo controle (considerada como referência de normalidade) deve ser diferente do grupo de pacientes *off*. De maneira semelhante, a atividade encontrada no grupo de pacientes *on* deve ser diferente da encontrada no grupo *off*, pois irá refletir a ação do medicamento em restabelecer o funcionamento normal das estruturas acometidas. As redes em que a atividade do grupo *off* for diferente dos demais grupos, será considerada uma rede marcadora de alteração visual na DP.

Os valores de coerência foram posteriormente submetidos a uma análise estatística utilizando o software GraphPadPrism 5.0 ®. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a distribuição dos dados em relação à normalidade. Todos os grupos apresentaram distribuição não-paramétrica. Os grupos de paciente *on* e *off* foram comparados através do teste de Wilcoxon para grupos pareados. Para a comparação dos grupos controle e *on*, controle e *off* foi realizado o teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

Na comparação dos valores de UPDRS do grupo de pacientes *on* e *off* foi realizado o teste t-pareado. Para a comparação dos valores das idades entre grupo controle e de pacientes foi realizado o teste t para amostras independentes.

A classificação dos dados do EEG do grupo controle e dos pacientes nos estados *on* e *off* foi realizada por meio de treinamento e testes, com uma ferramenta da área de mineração de dados denominada Weka ® (do inglês *Waikato Environment for Knowledge Analysis*). Ela tem ampla utilização em diversas áreas e é composta por algoritmos de aprendizado de máquina (SMITH; FRANK, 2002).

As informações dos controles e pacientes foram organizadas em três classes: controles, pacientes *off* e pacientes *on*. O Weka utiliza um formato específico de arquivo para o processamento da informação, denominado Formato de Arquivo de Relação de Atributos (do inglês Attribute-Relation File Format - ARFF). O ARFF é um arquivo de texto que descreve uma lista de instâncias que compartilham um conjunto de atributos. Ele é organizado em duas seções. A primeira seção é a informação de cabeçalho, que contém o nome da relação dos dados, uma lista dos atributos e suas classes. Em seguida estão as informações sobre os dados (instâncias). Cada instância é representada em uma única linha; no caso do presente estudo, trata-se dos dados provenientes dos eletrodos do EEG.

As informações de todos os participantes foram organizadas em instâncias seguindo a mesma sequência: pares de eletrodos, faixa de frequência e hemisférios cerebrais. Com todas as informações organizadas, foi utilizado um algoritmo para criar um arquivo do tipo .ARFF no MATLAB. O conjunto de dados ficou constituído de 60 atributos - correspondentes aos pares de eletrodos analisados (OP - PO, OF - FO, PF - FP / OP - PO, OT - TO, PT - TP), em cada faixa de frequência (delta, teta, alfa, beta e gama1) e em cada hemisfério (esquerdo e direito); além de 2.640 instâncias, que representam a informação de cada atributo para os indivíduos da amostra.

A rede neural *multilayer perceptron* (MLP) foi selecionada para o treinamento e classificação dos dados, por ter bom desempenho em problemas não-lineares (HAYKIN,

2001). A capacidade de generalização do modelo foi testada por meio da validação cruzada (10 *crossfold validation*). A arquitetura da rede MLP utilizada para treinamento e classificação destes padrões foi definida com 60 neurônios na camada de entrada, 15,7 neurônios na camada intermediária e 3 neurônios na camada de saída, uma taxa de aprendizado igual 0,3 e um *momentum* igual a 0,2 com tempo de treinamento de 500. O algoritmo de aprendizado utilizado foi o *backpropagation*.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final de pacientes foi constituída por 10 participantes, devido a perdas durante a coleta de dados, por não comparecimento e problemas na aquisição do EEG. A Tabela 1 mostra as características da população do estudo, tanto controles quanto pacientes. É possível observar que os pacientes apresentam comprometimento motor leve, com base na classificação HY, bem como nos valores da UPDRS, pois mesmo no estado *off* a pontuação foi baixa. Embora a função motora esteja preservada, o valor médio relacionado à função cognitiva ficou abaixo do esperado para normalidade, indicando que um possível comprometimento cognitivo pode estar presente em fases iniciais da doença, quando o quadro motor ainda não foi completamente instalado.

Tabela 1: Caracterização da amostra.

	Controles (n=12)	Pacientes com doença de Parkinson (n = 10)	P valor (*)
Idade (anos)	47,43 ($\pm$ 8,7)	61 ($\pm$ 11,3)	0,1
Mulheres/Homens	10 / 2	5 / 5	—
Duração da doença (anos)	—	4 ($\pm$ 2,4)	—
Escore H&Y	—	1,3 ($\pm$ 0,4)	
Escore UPDRS On	—	6,2 ($\pm$ 5,6)	0,1
Off		10,4 ($\pm$ 8,3)	
Escore MoCA	—	22,6 ($\pm$ 4,1)	—

— = sem dados; H&Y = Escala *Hoehn and Yahr*; UPDRS = Parte Motora (parte III) da *Unified Parkinson Disease Rating Scale*. Os dados são apresentados como média e desvio padrão. * Teste t-student pareado. Nível de significância estatística ($p < 0,05$).

Os resultados da função motora, realizada pelo UPDRS, revelaram que houve pequena melhora após o uso do medicamento no período *on* ($6,2 \pm 5,6$), em relação ao período *off* ($10,4 \pm 8,3$). Nos dois estados os pacientes apresentaram um comprometimento motor leve, não sendo contudo, significativo na estatística ($p = 0,1260$). Houve variação nas classes de medicamentos utilizadas pelos pacientes do estudo, conforme é mostrado na Tabela 2. Porém, a maioria fazia uso do prolopa, um precursor dopaminérgico, e do pramipexol, um agonista dopaminérgico.

É importante avaliar diversos aspectos clínicos para conseguir identificar quais fatores estão influenciando o desfecho pretendido. No caso das alterações visuais, foi possível identificar que estão presentes mesmo quando a função motora ainda está preservada.

Tabela 2: Classes de medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo.

Classe de medicamento	Substância ativa	Medicamento	Paciente
Agonista dopaminérgico	Pramipexol	Stabil	1, 3, 7, 8, 10
		Sifrol	1, 6,
Precursor de dopamina	levodopa/levodopa+cloridrato de benserazida	Prolopa	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13
Anticolinérgico	biperideno/mantidan	Akineton/Amantadina	1, 5, 8
Inibidor da MAO-B	Rasagilina	Azilect	6, 11

Na avaliação cognitiva todos os 10 pacientes ficaram abaixo do valor limite para a normalidade (26/30), mesmo apresentando o perfil de estágio inicial da doença. A maioria da amostra do estudo possui nível de escolaridade de superior à pós-graduação e a dificuldade apresentada em alguns domínios pode ser atribuída a déficits na função executiva e de atenção.

A literatura aponta para a presença de alterações cognitivas como um sintoma não motor precoce (HOU et al., 2016). Mesmo no estágio inicial da doença alguns pacientes apresentam déficits em determinados domínios da cognição e são classificados como tendo comprometimento cognitivo leve (do inglês *mild cognitive impairment* - MCI). Um estudo mostrou que a função visuoespacial dos pacientes Parkinsonianos estava alterada através da reconstrução do desenho de um pentágono no Mini exame do estado mental (do inglês *Mini-mental State Examination* -MMSE). Eles correlacionaram o mau desempenho na função com uma redução na espessura de regiões parieto-temporais, através de dados de ressonância magnética. Por se tratar de um estudo longitudinal, eles concluíram que esse resultado poderia prever o desenvolvimento futuro de demência (GARCIA-DIAZ et al., 2014).

Não foi possível estabelecer uma relação causal entre o escore do MoCA e os achados do EEG, mas evidências na literatura apontam para essa relação, principalmente porque as mudanças na função executiva, nas tarefas de atenção e nas visuoespaciais geralmente aparecem como sintomas não motores na DP, precedendo a fase clínica motora (HE et al., 2015; EICHELBERGER et al., 2017).

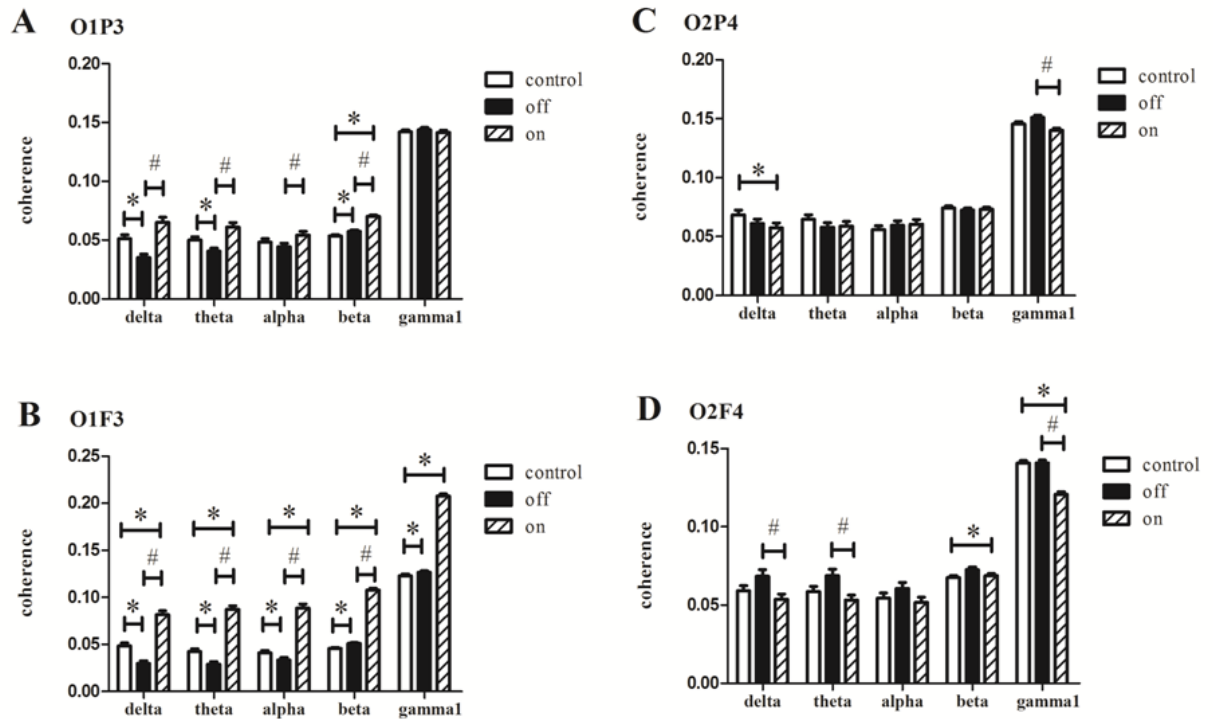
A função cognitiva parece ser mais importante na predição de alterações relacionadas ao processamento visual, justamente por estar relacionada a funções de percepção visuoespacial, de profundidade, da forma de objetos e de cores (SILVA et al., 2005; GRATWICKE et al., 2015; WEIL et al., 2016). Esse tipo de comprometimento interfere nas atividades de vida diária dos pacientes, podendo causar incapacidade e dependência mais precocemente.

Os resultados da análise de coerência estão expressos para as vias dorsal (OPF) e ventral (OPT) respectivamente. É possível constatar que a resposta do processamento visual foi semelhante para ambas as vias. O padrão se manteve desde as faixas de frequência mais lentas delta, teta e alfa, até as mais rápidas beta e gama1.

Os pacientes em estado *off* apresentaram menores valores de coerência nos eletrodos partindo da região occipital para parietal e occipital para frontal após a estimulação fótica de 9 Hz, comparado ao grupo de pacientes em estado *on* e ao grupo controle (Figura 13 A e B). Esse padrão foi visto nas faixas de frequência delta, teta e alfa no hemisfério esquerdo. O hemisfério direito apresentou resposta contrária, com aumento de coerência nessas faixas de frequência dos mesmos pares de eletrodos (Figura 13 C e D). A coerência nas faixas beta e gama1 já era mais elevadas no estado *off* comparado aos controles e foi também significativamente aumentada pelo medicamento antiparkinsoniano, especialmente no hemisfério esquerdo (Figura 13 A e B). Contrariamente, o medicamento causou diminuição na

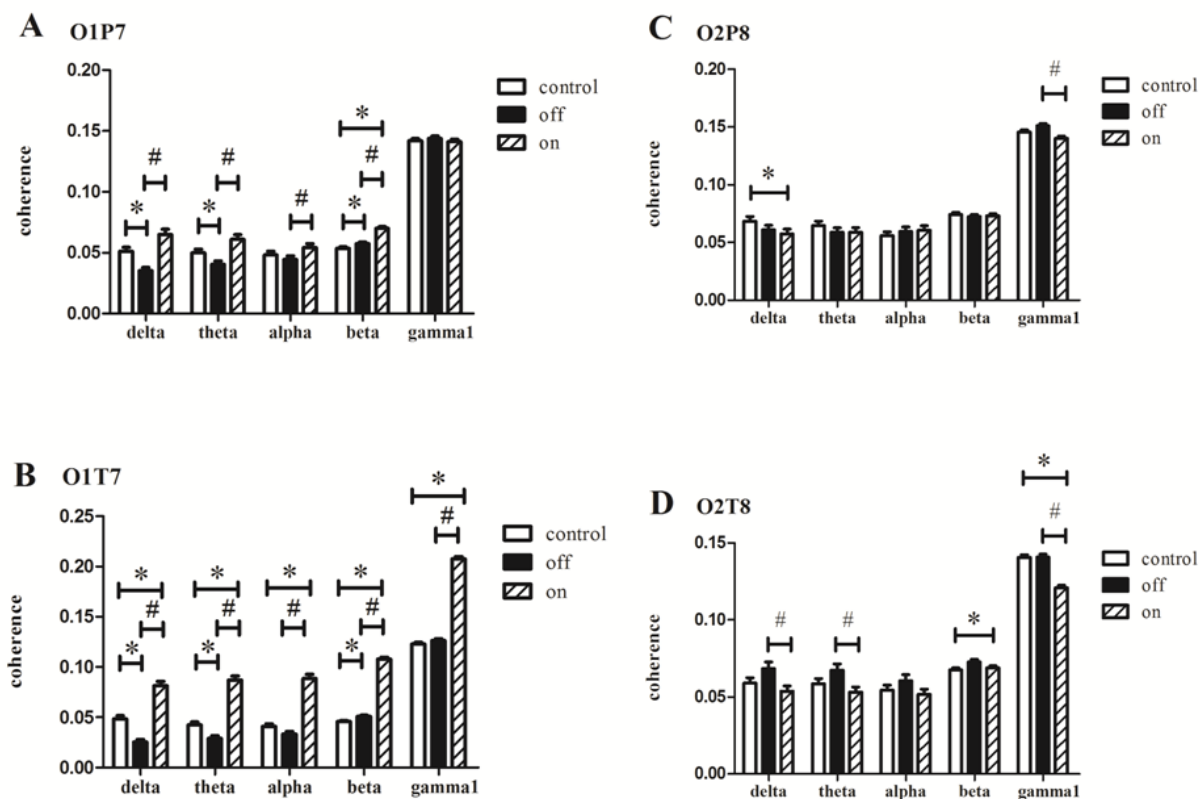
coerência na faixa gama1 no hemisfério direito (Figura 13 C e D).

Figura 13 Coerência entre os eletrodos da via dorsal, após estimulação fótica.



Na via ventral o padrão de ativação foi muito semelhante à dorsal tanto no hemisfério esquerdo quanto no direito (Figura 14). As faixas delta, teta e alfa apresentaram um valor de coerência menor entre os eletrodos occipital e temporal dorsal (P7 e P8) e temporal anterior (T7 e T8) (Figura 14). As redes consideradas boas marcadoras estão nas faixas de frequência lentas delta e teta no hemisfério esquerdo. Por outro lado, os pacientes com DP no estado *off* obtiveram maiores valores de PDC nas faixas delta e teta no hemisfério direito, especialmente nos pares de eletrodos O2P8 (Figura 14 C). Após a ingestão do medicamento, os valores retornaram para níveis próximos do grupo controle, com redução da coerência (Figura 14, C e D). Novamente nessas redes, o aumento de dopamina devido às drogas antiparkinsonianas causou aumento na coerência nas faixas beta e gama1 no hemisfério esquerdo (Figura 14, A e B) e diminuição no hemisfério direito (Figura 14 C e D).

Figura 14 Coerência entre os eletrodos da via ventral, após estimulação fótica.



Nosso resultado principal é que, após a estimulação fótica, a coerência entre pares de eletrodos occipital-parietal e occipital-frontal pode ser considerada como biomarcadora em pacientes com DP sem medicação (estado *off*), mesmo no início do comprometimento motor (escore HY 1, $3 \pm 0,4$). Estes valores baixos de HY correspondem aos estados de progressão de Braak3 e 4, onde aparecem sintomas motores, com comprometimento neural atingindo a região occipital (DOTY, 2012). Portanto, apesar da necessidade de comprovar que esses marcadores conexionais estão presentes ainda antes dos sintomas motores, isso é altamente provável devido aos substratos neuronais envolvidos. O raciocínio por trás é que, tendo em mente a progressão de Braak, pode-se considerar o comprometimento progressivo das estruturas neuronais de baixo para cima. É provável que inicialmente sejam afetados o nervo vago e o bulbo olfatório no mesencéfalo, causando sintomas gastrointestinais autonômicos e anosmia nos pacientes (estágios de Braak1 e 2), antes dos estágios 3 e 4, com distúrbios do sono e motores. Com isso, é altamente desejável ter um marcador fisiológico entre o estágio de alteração autonômica e anosmia e o comprometimento motor, que só aparece após uma extensa morte neuronal. Essa é exatamente a nossa proposta. Ainda é necessário verificar se

os biomarcadores do EEG descritos neste trabalho podem ser usados para prever se alguém com anosmia e sintomas autonômicos tem chance considerável de ser um paciente Parkinsoniano. Uma vez estabelecido os biomarcadores, também seria desejável ter redes neuronais artificiais capazes de identificar esses padrões automaticamente, o que permitiria o uso geral entre clínicos.

Além do comprometimento ascendente de estruturas do sistema nervoso central conforme descrito por Braak, diversos trabalhos analisaram a relação dos sistemas monoaminérgicos na modulação da atividade cortical. Um estudo em ratos descobriu que a supressão da atividade do *locus ceruleus* diminui a transmissão da noradrenalina para o córtex, causando atividade de ondas lentas no EEG (ROBINSON, BERRIDGE, 1993). A lesão do núcleo dorsal resulta na perda de projeções serotoninérgicas, levando a uma inibição da atividade cortical (PECK; VANDERWOLF, 1991). O sistema colinérgico também influencia a atividade do córtex. A perda de projeções corticais colinérgicas do núcleo dorsal de Meynert leva a uma diminuição da atividade cortical, com aumento de ondas lentas, especialmente delta (DRINGENBERG et al., 2000; RICCERI et al., 2004). Esses resultados levam a acreditar que a perda de modulação dos sistemas monoaminérgicos é responsável pelos sintomas iniciais encontrados na DP. O quadro motor ocorre quando existe, de fato, redução da dopamina na via estriado-talâmica, o que resulta em menor ativação do córtex motor.

Considerando nossos resultados nas faixas delta e teta do hemisfério direito, eles estão de acordo com estudos que indicam uma lentificação da atividade cortical em pacientes com DP, que correm maior risco de desenvolver demência (NEUFELD MY; AL, 1994). Este efeito das faixas delta e teta pode ser considerado como um reflexo de uma menor ativação cortical devido a déficits de transmissão no circuito dos núcleos da base, tálamo e córtex cerebral, como demonstrado em um estudo com estimulação cerebral profunda, cujos pacientes com Parkinson têm maior atividade teta talamo-cortical (SARNTHEIN; JEANMONOD, 2007).

Em nossos resultados, no estado *off*, houve uma diminuição do recrutamento frontal e parietal de áreas occipitais após estimulação fótica, e este efeito foi altamente sensível ao aumento da dopamina após o medicamento antiparkinsoniano. De maneira semelhante, um estudo observou que no estado *off* os pacientes com DP têm coerência cortico-cortical reduzida durante o rastreamento visual e na fixação de um alvo estacionário (CASSIDY; BROWN, 2001). Após a administração de levodopa, houve um extenso aumento na coerência cortico-cortical específica relacionada a tarefa (CASSIDY; BROWN, 2001).

Um estudo de pacientes com DP e demência em estágio inicial encontrou um padrão de ondas lentas difusas e uma menor frequência de atividade de fundo no EEG (HE et al., 2017). Essas descobertas reforçam a hipótese de que, mesmo no estágio inicial da DP, há uma mudança na atividade cortical, não necessariamente ligada apenas ao sistema motor e pode estar relacionada aos sintomas não motores que a precedem.

Os resultados corroboram os achados de um estudo desenvolvido com EEG de Parkinsonianos em estágio inicial, que encontrou aumento de atividade nas bandas delta e teta de pacientes em comparação com os controles (HAN et al., 2013). Resultados semelhantes foram encontrados através de um estudo de Magnetoencefalografia (MEG), no qual a potência da banda teta estava aumentada em pacientes não dementes, enquanto que na faixa alfa houve uma diminuição da potência (OLDE DUBBELNK et al., 2014). Conforme mostrado nas frequências mais lentas, esse fato pode ser explicado por uma mudança na disseminação da informação em ambos os processos *top down* e *bottom up*, onde se espera que haja uma integração de informações que faça o processo de percepção visual possível.

As alterações corticais na DP parecem preferencialmente envolver o hemisfério esquerdo no início do curso da doença. Há evidências na literatura de que o hemisfério esquerdo é mais suscetível a mudanças no estágio inicial da DP, especialmente nas regiões da ínsula, córtex olfatório e córtex orbitofrontal (WANG et al., 2015; CLAASSEN et al., 2016). Essas regiões recebem projeções monoaminérgicas de neurônios do mesencéfalo. Em particular, a ínsula recebe projeções dopaminérgicas das áreas do mesencéfalo e imagina-se mediar a flexibilidade cognitiva (GRATWICKE et al., 2015; CHRISTOPHER et al., 2014). As projeções dopaminérgicas ascendentes do mesencéfalo ventral podem, portanto, ser importantes na determinação do padrão e extensão do acoplamento cortico-cortical.

Além dos resultados da PDC, também foram realizados treinamentos e testes para determinar se uma RNA poderia classificar corretamente pacientes com e sem efeito de medicamento e controles saudáveis.

A Tabela 3 mostra os resultados do treinamento MLP para a rede OPT e OPF em dois momentos diferentes. Primeiro o conjunto de dados inteiro foi usado, resultando em um total de 60 atributos. O segundo treinamento foi realizado após um processo de seleção (*BestFirst* e *CfsSubsetEval*, etapa de seleção de atributos do Weka), com uma redução de 60 para 19 atributos. É possível notar que o desempenho do MLP foi mais satisfatório quando foram utilizados mais atributos, mesmo apresentando um tempo de construção do modelo mais longo.

Tabela 3 Resultados do treinamento com a rede neural artificial Multilayer perceptron (MLP) para a rede OPT e OPF.

OPT	Nº de Atributos	Tempo de construção (s)	Coeficiente Kappa	Instâncias classificadas corretamente (%)
Completo	60	73.4	0.9	97.5
Seleção de atributos	19	10.7	0.7	86.2
OPF	Nº de Atributos	Tempo de construção (s)	Coeficiente Kappa	Instâncias classificadas corretamente (%)
Completo	60	74.8	0.9	97.5
Seleção de atributos	19	10.7	0.7	86.2

A análise dos resultados mostrou que a rede OPT e OPF são eficazes para realizar uma classificação entre pacientes Parkinsonianos e controles saudáveis. A MLP alcançou resultados satisfatórios, como pode ser observado pela avaliação do desempenho do classificador, mas seu resultado positivo está relacionado à quantidade de atributos selecionados.

Os métodos de seleção de atributos reduziram o tempo para construir o modelo, bem como o número de instâncias classificadas corretamente. Apesar de um desempenho fraco comparado ao conjunto completo de atributos, o resultado permaneceu satisfatório, considerando uma redução mais significativa na quantidade de atributos utilizados.

Na Tabela 4 estão listados os atributos selecionados pelo Weka para as redes OPT e OPF, respectivamente. Observa-se que as faixas de frequência selecionadas no hemisfério esquerdo para as duas vias foram semelhantes. O hemisfério direito seguiu o mesmo padrão, embora em menor grau.

Tabela 4: Resultados dos eletrodos selecionados pelos métodos de pesquisa Weka para as redes OPT e OPE.

Seleção de Atributos	Eletrodo correspondente (OPT)	Faixa de frequência (OPT)	Eletrodo correspondente (OPF)	Faixa de frequência (OPF)
<i>BestFirst e CfsSubsetEval</i>	O1P7	delta	O1P3	delta
	O1T7	delta	O1F3	delta
	O1T7	alfa	O1F3	alfa
	O1P7	beta	O1P3	beta
	O1T7	beta	O1F3	beta
	P7T7	beta	P3F3	beta
	O1P7	gama1	O1P3	gama1
	P7O1	gama1	P3O1	gama1
	O1T7	gama1	O1F3	gama1
	T7O1	gama1	F3O1	gama1
	P7T7	gama1	P3F3	gama1
	T7P7	gama1	F3P3	gama1
	O2P8	gama1	O2P4	gama1
	P8O2	beta	P4O2	beta
	T8O2	beta	F4O2	beta
	P8O2	beta	P4O2	beta
	O2T8	gama1	O2F4	gama1
	T8O2	gama1	F4O2	gama1
	T8P8	gama1	F4P4	gama1

Na Tabela 5, os resultados das matrizes de confusão para a rede OPT estão listados nos dois arranjos estudados. Em todas as arquiteturas propostas, verifica-se que as diagonais principais contêm o maior número de classificações corretas, demonstrando a robustez dos resultados encontrados.

Tabela 5: Matriz de confusão do treinamento com a MLP para a rede OPT.

	Classe atribuída			
	Classe real	<i>off</i>	<i>on</i>	controle
Conjunto de dados completo	<i>off</i>	781	11	8
	<i>on</i>	11	784	5
	controle	16	12	932
Seleção de atributos	<i>off</i>	690	45	65
	<i>on</i>	77	689	34
	controle	74	58	828

Da mesma forma, a Tabela 6 mostra a matriz de confusão alcançada pela MLP para a rede OPF. É possível observar que o modelo foi efetivo na triagem das três classes na maioria das tentativas.

Tabela 6: Matriz de confusão do treinamento com a MLP para a rede OPF.

	Classe atribuída			
	Classe real	<i>off</i>	<i>on</i>	controle
Conjunto de dados completo	<i>off</i>	781	11	8
	<i>on</i>	11	784	5
	controle	16	12	932
Seleção de atributos	<i>off</i>	690	45	65
	<i>on</i>	77	689	34
	controle	74	58	828

A análise do EEG fornece resultados específicos de atividade relacionada a padrões, estados ou doenças. Os resultados corroboram os achados na literatura que mostram mudanças em ondas lentas de pacientes com DP em estágio inicial. No entanto, a generalização dos resultados é limitada, dada a dificuldade em encontrar um padrão para DP. Portanto, as RNA estão sendo cada vez mais utilizadas em conjunto com dados eletrofisiológicos, ajudando a detectar padrões relacionados a doenças (HANDOJOSENO et al., 2014).

Estudos usaram uma base de dados que trabalha com telemonitoramento da evolução da DP com base na análise da voz dos pacientes, para o reconhecimento precoce das mudanças. Pesquisadores usaram uma rede *neurofuzzy* para classificar os pacientes com DP de voluntários saudáveis com base em informações vocais (baseado na análise de disartria e disfonia) e conseguiram um resultado satisfatório de 100% de precisão quando comparado a outras técnicas de classificação 23. Grande parte do trabalho usa dados relacionados à fala dos pacientes (ABIYEV et al., 2016, ESKIDERE et al., 2012, HARIHARAN et al., 2014, NILASHI et al., 2016), mas os dados do EEG também podem ser úteis para essas aplicações (SORENSEN et al., 2012, YUVARAJ et al., 2016). O presente estudo usou a RNA MLP para classificar três padrões distintos: voluntários saudáveis, pacientes nos estados *off* e *on*. Mesmo a amostra estudada estando no estágio inicial da doença, a MLP conseguiu classificar corretamente as instâncias avaliadas em 96,7% das vezes. Isso mostra que o uso de técnicas de inteligência computacional pode beneficiar as análises que atualmente são realizadas, pois podem alcançar resultados que se limitariam ao processamento de dados de forma convencional.

Um estudo cujo objetivo era prever quando os pacientes com DP apresentavam um episódio de congelamento de marcha (do inglês *freezing of gait* - FOG) usaram os resultados das análises da função de transferência direta e da PDC para compor a MLP. Os resultados mostram que os episódios de FOG são precedidos por um aumento na conectividade do centro (Cz) para a região frontal (Fz). A rede MLP conseguiu classificar a presença deste episódio com uma precisão de 72% (HANDOJOSENO et al., 2014). Essas descobertas reforçam a idéia de usar novas ferramentas computacionais para auxiliar na detecção precoce das mudanças presentes na DP, bem como na tomada de decisões de profissionais médicos para o tratamento de seus pacientes.

Uma pesquisa utilizou a conectividade funcional do EEG de pacientes com DP para determinar se estes podiam distinguir corretamente diferentes emoções faciais. Eles

descobriram que esse tipo de processamento está alterado na DP em comparação com controles saudáveis. Indivíduos com DP mostraram diminuição da comunicação entre as áreas corticais durante o processamento das emoções. O mesmo estudo também utilizou uma Máquina de Vetores de Suporte (do inglês *support vector machine* - SVM) para classificar diferentes respostas de EEG para cada tipo de expressão facial, atingindo uma precisão de 51,6% para o grupo com DP (YUVARAJet al., 2016).

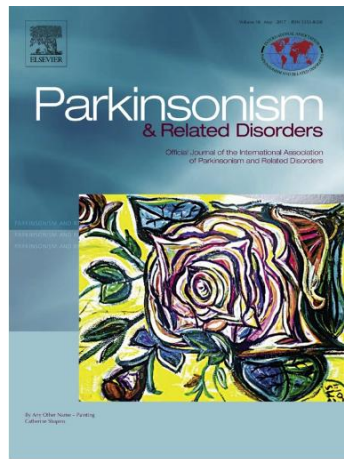
O uso de RNA em dados de EEG de pacientes com DP para diagnóstico e acompanhamento de doença é uma área de estudo promissora. Seus resultados podem auxiliar na tomada de decisão médica, agilizando um diagnóstico difícil, como de doenças neurodegenerativas, à exemplo da DP. Os resultados do presente estudo foram satisfatórios na classificação dos pacientes com DP em relação aos controles saudáveis, mesmo no estágio inicial da doença. A implementação de um novo teste de diagnóstico diferencial para a DP, avaliando mudanças visuais no EEG, pode acelerar o diagnóstico e melhorar o manejo de terapias com a progressão da doença.

Como limitações do estudo, as perdas durante a coleta de dados reduziram o número da amostra nos três grupos estudados, bem como a variação dos fármacos utilizados pelos pacientes. Pelo número de amostra reduzido, os resultados alcançados podem não ser representativos do que é encontrado na maioria dos pacientes. Mais estudos são necessários para confirmar se esta condição é característica da PD precoce e o quanto pode ser influenciada por tratamentos como a neuromodulação, na tentativa de minimizar os efeitos indesejáveis causados pela DP.

**7 ARTIGO ORIGINAL - ANÁLISE DA PDC ENTRE ÁREAS ENCEFÁLICAS DE
PACIENTES PARKINSONIANOS EM ESTÁGIO INICIAL APÓS ESTIMULAÇÃO
FÓTICA**

**Measurement of coherence among visual processing areas as biomarkers
for Parkinson disease**

**ARTIGO A SER SUBMETIDO AO PERIÓDICO “PARKINSONISM & RELATED
DISORDERS”**



Fator de impacto: 3.794 (Thomson Reuters Journal Citation Reports 2016)

Measurement of coherence among visual processing areas as biomarkers for Parkinson disease

Ana Paula Silva de Oliveira^{a, c}; Ubirakitan Maciel Monteiro^{a,b}; Silvia Gomes Laurentino^{a,b}; Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa^{a,b}; Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues^{a,b,c*}

a. Group of Neurodynamics, Department of Physiology and Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Pernambuco, Brasil

b. Postgraduation in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Center of Biological Sciences, Federal University of Pernambuco, Brasil.

c. Postgraduation in Biomedical Engineering, Center of Technology and Geosciences Federal University of Pernambuco, Brasil

* Corresponding author

Dr. Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues

Department of Physiology and Pharmacology, Center of Biological Sciences

Federal University of Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária,

Recife, Pernambuco, CEP: 50670-901, Brasil

Fone: +55 81 994936851

e-mail: marcelo.carodrigues@ufpe.br

skype: marcelo.c.a.rodrigues

website: www.ufpe.br/neurodinamica

Abstract:

Introduction: Patients with Parkinson's disease (PD) have sensorial deficits in addition to the most known motor impairments, which may have profound clinical implications. Following Braakbottom-up description of disease progression, symptoms affects initially the vagus nerve in the brain stem and olfactory bulb, causing gastrointestinal autonomic and anosmia symptoms in patients (Braak stages 1 and 2), before stages 3 and 4, with sleep and motor disturbances. But, it is highly desirable to have a physiological marker between the autonomic/anosmia stage and the motor commitment, which only appears after extensive neuronal death. The objective of present work was to look for electrophysiological markers for PD, between Braak 1-2 and 3-4 stages. **Methods:** Based on Granger causality and partial directed coherence (PDC), it was quantified the neuronal processing of visual pathways using EEG. EEG recordings from PD patients (on and off medication) and age matched healthy controls were collected during photic stimulation. We looked for networks considered markers, i.e. where coherence from patient off medication is different from controls and controls. **Results:** Parkinsonians in off state have smaller values of coherence from occipital to parietal and occipital to frontal electrodes after photic stimulation compared to on state and healthy controls. This was seen in delta, theta and alpha ranges of the left hemisphere both in dorsal and ventral visual pathways. The right hemisphere had the opposite, an increase in coherence in these ranges of the same electrode pairs. **Conclusion:** After photic stimulation, EEG partial directed coherence between occipital-parietal and occipital-frontal electrode pairs can be considered as potential biomarkers between Braak stages 1-2 and 3-4 in the Parkinson disease. In the former, symptoms are unspecific and rarely associated with Parkinson disease (autonomic and anosmia). In the latter, motor symptoms become clear and take patients to health assistance, but only after extensive dopaminergic neuronal death. Identification of these factors could favor early diagnosis and prognosis of Parkinson disease.

Key words: Parkinson's disease, EEG, PDC, biomarker, Braak.

Highlights

Patients with early-stage Parkinson's disease have a predominance of slow-acting electroencephalogram;

Visual system coherence analysis is a good biomarker for early changes in Parkinson's disease;

The MLP artificial neural network is effective in classifying patients with Parkinson's disease from healthy controls.

Funding: This work was supported by the Fundação de Amparo e Apoio à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) [grant numbers: IBPG-1389-3.13/14].

1. Introduction

Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative and progressive illness among elder population (ARMSTRONG, 2008; CONNOLLY; LANG, 2014). It is characterized by motor impairments such as resting trembling, bradykinesia, rigidity and postural instability. Besides motor impairments, patients with PD present also non-motor symptoms such as perception and sensorial processing deficits, and visual impairments (DIEDERICH et al., 2009). Retinal and peripheral impairments have been described in PD (INZELBERG et al., 2004; MOSCHOS et al., 2011). But, in addition to peripheral, encephalic prejudice in central visual processing cannot be ruled out. For example, when compared with normal controls, PD patients showed most severe glucose metabolic reduction in the primary visual cortex (BOHNEN et al., 1999). Combined retinal and cortical changes need to be addressed to understand the extent of perceptual impairment in PD (MOSIMANN UP et al., 2004). Therefore, it is important to establish neurophysiological protocols capable of uncover central visual processing deficits, to test the efficiency of medication treatment. Visual deficits related to a compromised neuronal processing may be associated with falling (PAPAIOANNOU et al., 2004), especially in aged patients.

Encephalic central visual processing is a highly complex task that evolves information flow between different neocortical areas. It starts from occipital primary visual (V1) to temporal ("what system", providing identification of the object seen) or parieto-frontal ("where system", location and movement perception) neuronal networks (UNGERLEIDER; MISHKIN, 1982). As these visual signals are carried out by two large white matter tracts (the inferior and superior longitudinal fasciculus), it is the neuronal connectivity between specialized cortical areas that allows for distinct visual functions (PESTER et al., 2015). A reliable method for connectivity measurement between distinct neuronal areas is the processing of eletroencephalographic recordings (EEG) by partial directed coherence (PDC) (SAMESHIMA; BACCALA, 1999). This method is a frequency-domain approach to describe the relationships (direction of information flow) between EEG recordings based on the decomposition of partial coherences computed from multivariate autoregressive models. PDC reflects a frequency-domain representation of the concept of Granger causality (SAMESHIMA; BACCALA, 1999).

After Pester et al (2015) have shown that PDC could measure functional connectivity in visual processing pathways, it became conceivable that this method could be applied to the

search for connectivity markers of central visual processing impairments of PD, and this is the objective of present work. Our hypothesis is that PD patients present decreased coherence values between occipital-parietal-frontal and occipital-temporal EEG recordings when in "off" medication state compared to "on" and to healthy controls.

2. Materials & methods

2.1. Participants

Patients (n=10, male and female, mean and SD $61 \pm 11,3$ years) clinically diagnosed according to the Hoehn and Yahr (HY) staging of Parkinson's disease by a neurologist. All patients were allowed to continue their previous drug treatments during the experiment. Also, the patients were all right-handed. The control group was recruited among health volunteers (n=12, male and female, $47 \pm 8,7$ years). The experiment was authorized by the Ethical Committee from the Center of Health Sciences of Federal University of Pernambuco (process 13702713.8.0000.5208), and patients and volunteers gave their written permission for the use of their data for scientific and teaching purposes.

The inclusion criteria of patients were: being at stages 1 or 2 of the HY scale (mild motor impairment); age within 50-72 years; with no other treatments or neurological dysfunctions.

Those patients that were admitted to the study had their motor symptoms evaluated according to the third section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). This scale has a 0 to 5 rate, with worst impairment around 5.

Patients also respond to a questionnaire for cognitive assessment, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The instrument covers the cognitive domains, being: attention and concentration, executive functions, memory, language, concentration, calculation and orientation. The maximum score of the test is 30 points, which reflect normal cognitive function. Scores below 26 points indicate cognitive impairment.

2.2. Experimental procedure

PD patients were tested at the off and on state. Motor and cognitive scores were obtained in the same dopaminergic off state. The experiment consisted of (i) motor assessment employing part three of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III), (ii) cognitive assessment with MoCA and (iii) EEG recording with photic stimulation.

The experiment was previously scheduled by the researcher and the patients were instructed to remain 24 hour without taking the anti-Parkinson medication (“off state”) for the first UPDRS/MoCA score and EEG recording. The off and on registers were performed on different days, by prior appointment.

2.3. Electroencephalogram (EEG)

Subjects were submitted to EEG recording (Nexus-32, international standard 10–10, low cut 0.1Hz and high cut 200Hz, sampling frequency 512Hz) before (basal period) and during a 9Hz photic stimulation. Photic stimulation was applied with the intensity of 0.2J, 30cm from the subject’s eyes, which remained closed during the experiment. The 9Hz frequency was chosen because this frequency had a strong effect in synchronizing EEG recordings of occipital areas. The stimulator was programmed to deliver ten trains (5s each) of 9Hz stimulation. Epochs of 50s during stimulation were chosen for coherence analysis after removal artifacts by ICA. The PDC analysis was calculated as described by Baccala and Sameshima and our previous work (MENDONÇA-DE-SOUZA et al., 2012). In the present work it was analyzed the partial coherence between occipital (O1 or O2), parietal (P3/P7 or P4/P8), frontal (F3 or F4) and temporal (T7 or T8) recordings for both hemispheres (odd numbers: left hemisphere; pair numbers: right hemisphere) (figure 2). Partial coherence was computed within frequency bands: delta (1–4Hz), theta (5–8Hz), alpha (9–13Hz), beta (14–29Hz), and gamma (30–100Hz) (TATUM, 2014).

In order to analyze the visual processing response, we considered the networks and frequency bands already mentioned. A network was considered marker when the coherence value for any frequency band was lower in the off patient group. This criterion was used taking into account that the off state corresponds to activity pattern that is present in PD.

2.4. Data Analysis

All neuronal networks were analyzed in dyads, e.g., O1 to P3 (O1- P3), P3 to O1 (P3- O1), etc., and coherence values were compared within the same hemisphere. Normality was assessed using Shapiro-Wilk test. Values larger than 0.05, data was considered normally distributed and parametric tests were conducted. If not, non-parametric tests were conducted. Patient groups on and off were compared using the Wilcoxon test for paired groups. For the comparison of control and on, control and off groups, the Mann-Whitney test was performed for independent samples. The significance level adopted was $p \leq 0.05$

3. Results

Table 1 shows the characteristics of the study population, both controls and patients. The age between groups is not different. It is possible to observe that patients have mild motor impairment, based on the HY classification, as well as on the UPDRS values, the score was low even in the off state. Although motor function is preserved, the mean value related to cognitive function was below that expected for normality, indicating that a possible cognitive impairment may be present in the early stages of the disease, when the motor frame has not yet been fully installed.

(insert Table 1)

Parkinsonians in off state have smaller values of coherence from occipital to parietal and occipital to frontal electrodes after 9Hz photic stimulation compared to on state and healthy controls (Fig. 1, A and B). This was seen in delta, theta and alpha ranges of the left hemisphere. The right hemisphere had the opposite, an increase in coherence in these ranges of the same electrode pairs (Fig. C and D). Coherence in beta and gamma ranges were already higher in the off state compared to healthy controls, and were also significantly increased by antiparkinsonian medication, especially in the left hemisphere (Fig. 1 A and B). Oppositely, medication caused a decrease in coherence in gamma1 range in the right hemisphere (Fig. 1 C and D).

(insert Fig 1)

In ventral pathway the pattern response was very similar to the dorsal in both left and right hemispheres (Fig. 2). The delta, theta and alpha ranges presented a lower coherence between occipital and dorsal temporal (P7 and P8) and anterior temporal (T7 and T8) (Fig. 2 A and B). Networks considered good markers are in slow frequency bands, delta and theta on left hemisphere. On the other hand, Parkinsonians in the off state had greater PDC values greater in delta and theta ranges in the right hemisphere, especially O2T8 electrode pair (Fig.2 D). After drug intake, the values returned to levels closer to the control group, with reduced coherence (Fig 2 C and D). Again in these networks, the increase of dopamine due to antiparkinsonian drugs caused increase in coherence in beta and gamma ranges in the left hemisphere (Fig. 2 A and B), and a decrease in the right hemisphere (Fig. 2D).

(insert Fig 2)

4. Discussion

Our main result is that, after photic stimulation, the coherence between occipital-parietal and occipital-frontal electrode pairs can be considered as biomarkers of Parkinsonians without medication (off state), even in the very beginning of motor impairment (H & Y $1,3 \pm 0,4$ score). This H&Y low values correspond to the Braak progression states 3 and 4, where motor symptoms appear, with neural commitment reaching occipital region (DOTY, 2012). Therefore, despite it remains to be proved that these conexional markers are yet present before motor symptoms, this is highly probable, due to the neuronal substrates involved. The rationale behind is that, having the Braak progression in mind, one can consider the bottom-up progressive impairment of neuronal structures. It probable affects initially the vagus nerve in the brain stem and olfactory bulb, causing gastrointestinal autonomic and anosmia symptoms in patients (Braak stages 1 and 2), before stages 3 and 4, with sleep and motor disturbances. But, it is highly desirable to have a physiological marker between the autonomic/anosmia stage and the motor commitment, which only appears after extensive neuronal death. That is exactly our proposal. It remains to be seen if the EEG biomarkers described in this work can be used to predict if someone with anosmia and autonomic symptom has considerable chance to be a Parkinsonian patient. It would be desirable, as well, to have artificial neuronal networks able to identify these patterns automatically, which would allow general use among clinicians.

The role played by the dopaminergic system in the initial EEG changes brain activity in patients with PD seems still uncertain. Considering the pre-motor stages described by Braak the monoaminergic systems appear to be responsible for the initial changes found in PD. This is because the cerebral cortex is modulated by the activity of neurotransmitters located in the brainstem and midbrain. A study in rats found that suppression of locus ceruleus activity decreases the transmission of noradrenaline to the cortex, causing slow wave activity on EEG (ROBINSON; BERRIDGE, 1993). Dorsal nucleus injury results in loss of serotonergic projections, leading to an inhibition of cortical activity (PECK; VANDERWOLF, 1991). The cholinergic system also influences the activity of the cortex. The loss of

cholinergic cortical projections of the dorsal nucleus of Meynert leads to a decrease in cortical activity, with increase of slow waves, especially delta (DRINGENBERG et al., 2000; RICCERI et al., 2004). These results lead one to believe that the loss of modulation of monoaminergic systems is responsible for the initial symptoms found in PD. The motor framework occurs when there is, in fact, reduction of dopamine in the striatal-thalamic pathway, which results in less activation of the motor cortex.

Considering our results in delta and theta ranges, it is in agreement with studies indicating a slowing of cortical activity in patients with PD, who are at higher risk of developing into dementia (NEUFELD MY; AL, 1994). This delta and theta range effect can be considered as a reflection of a lower cortical activation due to deficits in transmission in the circuit of the basal nuclei, thalamo and the cerebral cortex, as demonstrated in a study with deep brain stimulation, whose Parkinsonian patients have high consistency theta thalamocortical (SARNTHEIN; JEANMONOD, 2007).

In our results, in the off state, there was a decreased frontal and parietal recruitment from occipital areas in the off state after photic stimulation, and this effect was highly sensible to dopamine increase after antiparkinsonian medication. Similarly, it has been described that in the off state, PD patients have cortico-cortical coherence reduced during visual tracking alone and fixation of a stationary target (CASSIDY; BROWN, 2001). After levodopa administration, it was found extensive increase in task-specific and broad band cortico-cortical coherence (CASSIDY; BROWN, 2001).

A study of PD patients with dementia at an early stage of disease found a diffuse slow wave pattern and a lower frequency of EEG background activity (HE et al., 2017). These findings reinforce the hypothesis that even in the earliest stages of PD there is a change in cortical activity, not necessarily linked only to the motor system and may be related to the non-motor symptoms that precede it. There is no consensus in literature on the pattern of cortical activity in patients with PD demented and non-demented. The findings of the present study showed that even when the disease occurs early, there is a slight cognitive decline among patients. It was not possible to establish a causal relationship between the MoCA score and the EEG findings, but evidence in the literature points to this relationship, mainly because changes in executive function, attention tasks and visuospatials usually appear as non-motor symptoms in PD, preceding the motor clinical phase (HE et al., 2015; EICHELBERGER et al., 2017).

Cortical changes in PD appear to preferentially involve the left hemisphere early in the disease course. There is evidence in literature that the left hemisphere is more susceptible to changes in early stage of PD, especially in regions of insula, olfactory cortex and orbitofrontal cortex (WANG et al., 2015; CLAASSEN et al., 2016). These regions receive monoaminergic projections of midbrain neurons. In particular, the insula receives dopaminergic projections from midbrain areas and is thought to mediate cognitive flexibility (GRATWICK et al., 2015; CHRISTOPHER et al., 2014). Ascending dopaminergic projections from the ventral mesencephalon may therefore be important in determining the pattern and extent of corticocortical coupling.

The results corroborate the findings of a study developed with EEG patients in early stages of PD that was found an increase activity in delta and theta bands of patients compared to controls (HAN et al., 2013). The explanation for this fact is due, according to the authors, a slowing that is present in EEG of patients in early stages of disease. Similar results were found through a Magnetoencephalography (MEG) study, in which the power of theta band was increased in non-demented patients while in the alpha range there was a decrease in power (OLDE DUBBELINK et al., 2014). As shown in the slower frequencies, this fact can be explained by a change in spread of the information in both bottom-up and top-down processing, where it is expected that there will be an integration of information that makes the process of visual perception possible.

The different patterns found presuppose a change in behavior of vision processing with the evolution of disease. More studies are needed to confirm if this course is characteristic of PD and how much can be influenced by treatments such as neuromodulation, in an attempt to minimize the unwanted effects caused by PD.

5. Conclusion

After photic stimulation, EEG partial directed coherence between occipital-parietal and occipital-frontal electrode pairs can be considered as potential biomarkers between Braak stages 1-2 and 3-4 in the Parkinson disease. In the former, symptoms are unspecific and rarely associated with Parkinson disease (autonomic and anosmia). In the latter, motor symptoms become clear and take patients to health assistance, but only after extensive dopaminergic neuronal death. Identification of these factors could favor early diagnosis and prognosis of Parkinson disease.

6. References

ARMSTRONG, R. A. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. **Clinical & experimental optometry**, v. 91, n. 2, p. 129–38, 2008.

BOHNEN, N.; MINOSHIMA, S.; GIORDANI, B.; FREY, K.; KUHL, D. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. **Neurology**, v. 52, n. 3, p. 541–6, 1999.

CASSIDY, M.; BROWN, P. Task-related EEG-EEG coherence depends on dopaminergic activity in Parkinson's disease. **Neuroreport**, v. 12, n. 4, p. 703-707, 2001.

CHRISTOPHER, L.; et al. Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Brain**, v. 137, n. 8, p. 2143-2154, 2014.

CLAASSEN, D O.; et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. **Brain and Behavior**, v. 6, n. 12, 2016.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 16, p. 1670–83, 2014.
DIEDERICH, N.; FÉNELON, G.; GOETZ, C. G.; KARENBERG, A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. **Neurology**, v. 66, n. 1, p. 93–98, 2009.

DRINGENBERG, H. C.; DIAVOLITSIS, P.; NOSEWORTHY, P. A. Effect of tacrine on EEG slowing in the rat: Enhancement by concurrent monoamine therapy. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 1, p. 135–143, 2000.

EICHELBERGER, D.; CALABRESE, P.; MEYER, A.; et al. Correlation of Visuospatial Ability and EEG Slowing in Patients with Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 2017, p. 1–11, 2017.

GRATWICKE, J; JAHANSHAHI, M; FOLTYNIE, T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. **Brain**, p. awv104, 2015.

HAN, C. X.; WANG, J.; YI, G. S.; CHE, Y. Q. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. **Cognitive Neurodynamics**, v. 7, n. 4, p. 351–359, 2013.

HE, X.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; et al. Changes in brain activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 3, n. January, p. 1–4, 2015.

HE, X.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; et al. The Patterns of EEG Changes in early-onset Parkinson's disease patients. **International Journal of Neuroscience**, v. 7454, n. March, p. 1–26, 2017.

INZELBERG, R.; RAMIREZ, J. A.; NISIPEANU, P.; OPHIR, A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. **Vision Research**, v. 44, n. 24, p. 2793–2797, 2004.

MENDONÇA-DE-SOUZA, M.; MONTEIRO, U. M.; BEZERRA, A. S.; et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 6, n. July, p. 207, 2012.

MOSCHOS, M. M.; TAGARIS, G.; MARKOPOULOS, I.; et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. **Eur J Ophthalmol**, v. 21, n. 1, p. 24 – 29, 2011.

MOSIMANN UP; MATHER G; WESNES KA; et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. **Neurology**, v. 63, n. 11, p. 2091–6, 2004.

NEUFELD MY; AL, B. S. ET. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. **Dementia**, v. 5, p. 23–28, 1994.

OLDE DUBBELINK, K. T. E.; HILLEBRAND, A.; STOFFERS, D.; et al. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. **Brain: a journal of neurology**, v. 137, n. Pt 1, p. 197–207, 2014.

PAPAIIOANNOU, A.; PARKINSON, W.; COOK, R.; et al. Prediction of falls using a risk assessment tool in the acute care setting. **BMC Medicine**, v. 7, p. 1–7, 2004.

PECK, B. K.; VANDERWOLF, C. H. Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. **Brain Research**, v. 568, n. 1–2, p. 244–252, 1991.

PESTER, B.; LIGGES, C.; LEISTRITZ, L.; WITTE, H.; SCHIECKE, K. Advanced Insights into Functional Brain Connectivity by Combining Tensor Decomposition and Partial Directed Coherence. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0129293, 2015.

RICCERI, L.; MINGHETTI, L.; MOLES, A.; et al. Cognitive and neurological deficits induced by early and prolonged basal forebrain cholinergic hypofunction in rats. **Experimental Neurology**, v. 189, n. 1, p. 162–172, 2004.

ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Research Reviews**, v. 18, n. 3, p. 247–291, 1993.

SAMESHIMA, K.; BACCALA, L. A. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 94, p. 93–103, 1999.

SATO, J R.; et al. Frequency domain connectivity identification: an application of partial directed coherence in fMRI. **Human brain mapping**, v. 30, n. 2, p. 452-461, 2009.

SCHELTER, B.; et al. Testing for directed influences among neural signals using partial directed coherence. **Journal of neuroscience methods**, v. 152, n. 1, p. 210-219, 2006.

TATUM, W. O. **Handbook of EEG Interpretation**. Demos Medical Publishing, 2014.

UNGERLEIDER, L. G.; MISHKIN, M. Two cortical visual systems. **Analysis of Visual Behavior**, 1982.

WANG, J.; et al. MRI evaluation of asymmetry of nigrostriatal damage in the early stage of early-onset Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 6, p. 590-596, 2015.

HANDOJOSENO, M. A., SHINE, J. M., GILAT, M., et al. Prediction of Freezing of Gait Using Analysis of Brain Effective Connectivity. **36th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.** 2014;4119–22.

ABIYEV, R. H., ABIZADE, S., ABIYEV, R. H., et al. Diagnosing Parkinson's Diseases Using Fuzzy Neural System. **Comput Math Methods Med.** 2016;2016:1–9.

ESKIDERE, Ö., ERTAŞ, F., HANILÇI, C. A comparison of regression methods for remote tracking of Parkinson's disease progression. **Expert Syst Appl.** 2012;39(5):5523–8.

HARIHARAN, M., POLAT, K., SINDHU, R. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson's disease. **Comput Methods Programs Biomed.** 2014;113(3):904–13.

NILASHI, M., IBRAHIM, O., AHANI, A. Accuracy Improvement for Predicting Parkinson's Disease Progression. **Sci Rep.** 2016;6:34181.

SORENSEN, G. L., JENNUM, P., KEMPFNER, J., et al. A computerized algorithm for arousal detection in healthy adults and patients with Parkinson disease. **J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.** 2012;29(1):58–64.

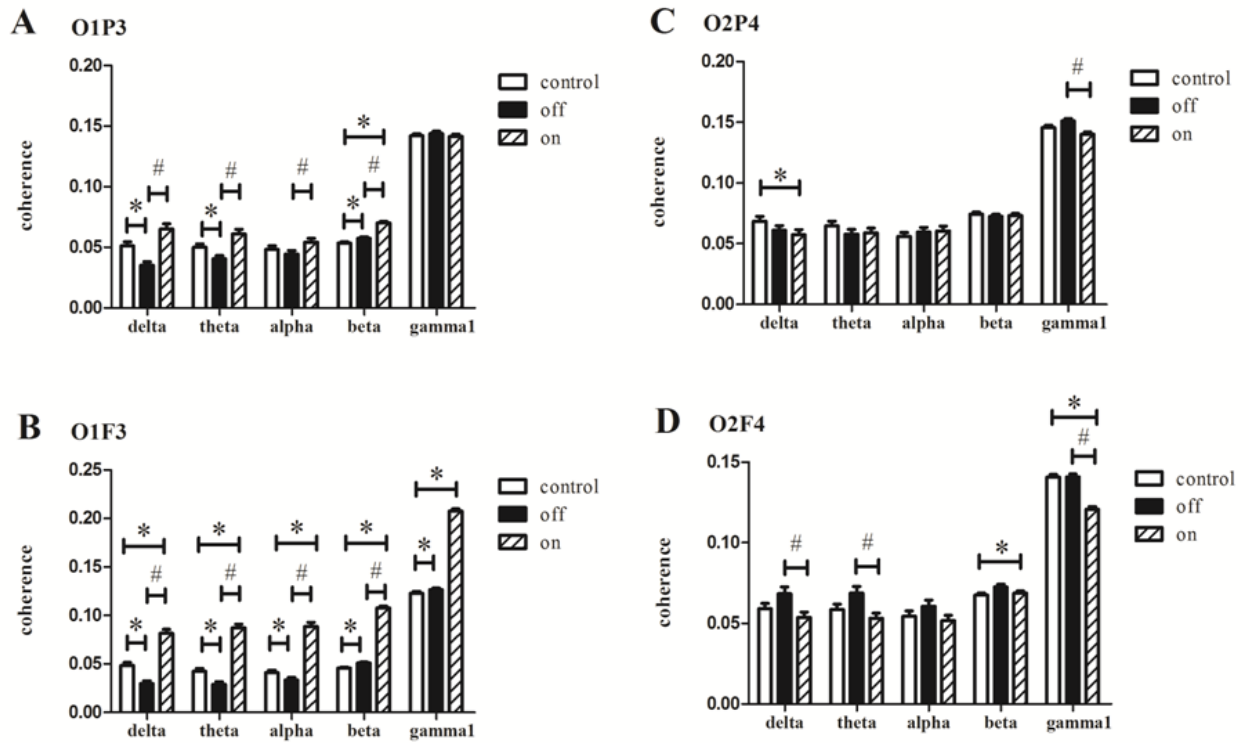
YUVARAJ, R., MURUGAPPAN, M., ACHARYA, U. R., et al. Brain functional connectivity patterns for emotional state classification in Parkinson's disease patients without dementia. **Behav Brain Res.** 2016;298:248–60.

Table 1: Sample characterization.

	Controls (n=12)	Patients with Parkinson's disease (n = 10)	P value (*)
Age (years)	47,4 ($\pm$ 8,7)	61 ($\pm$ 11,3)	0,1
Women/Men	10 / 2	5 / 5	—
Disease duration (years)	—	4 ($\pm$ 2,4)	—
H & Y score	—	1,3 ($\pm$ 0,4)	
UPDRS Score	—		0,1
On		6,2 ($\pm$ 5,6)	
Off		10,4 ($\pm$ 8,3)	
MoCA Score	—	22,6 ($\pm$ 4,1)	—

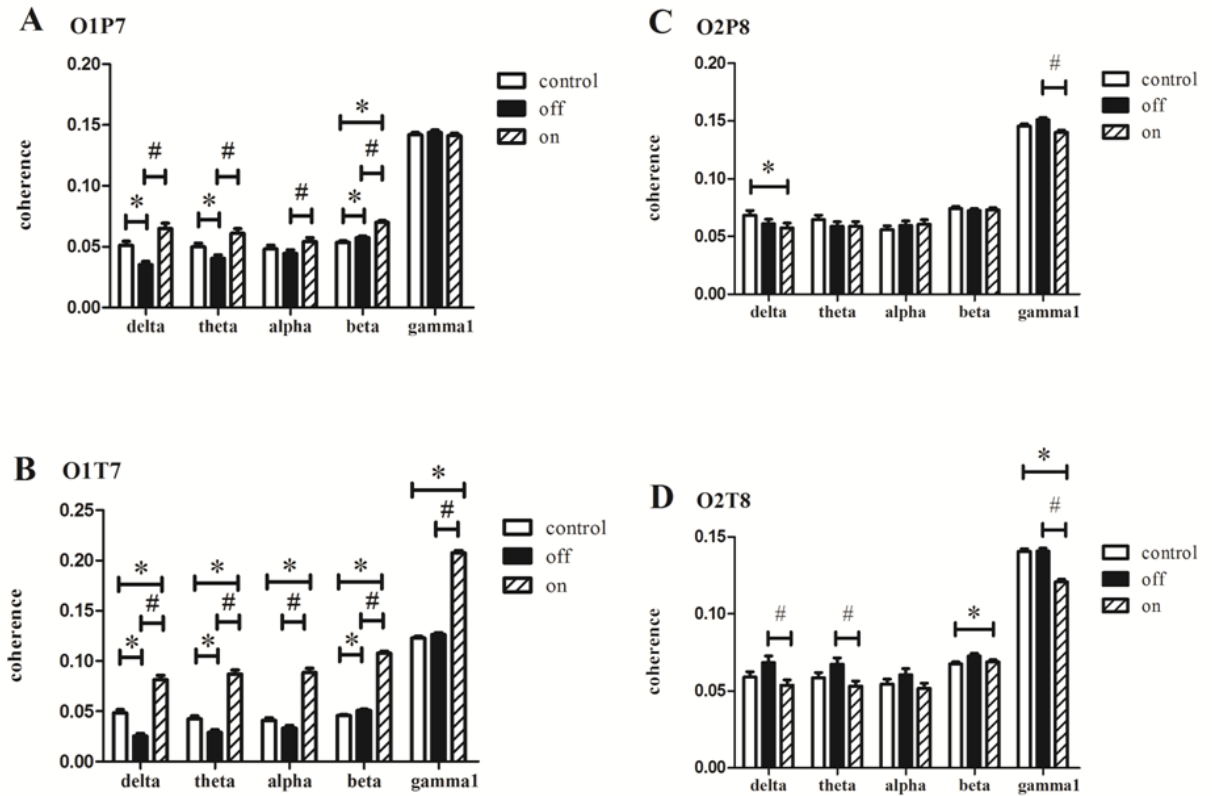
— = no data; H & Y = Hoehn and Yahr Scale; UPDRS = Motor session (part III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. The data are presented as mean and standard deviation. P value calculated in Mann-Whitney Test. * Level of statistical significance ($p < 0.05$).

Figure 1 Coherence between electrodes of the dorsal visual pathway after photic stimulation.



Values shown here are average values of coherence starting from occipital to parietal and frontal electrodes. Parkinson patients in the off state present lower delta, theta and alpha coherence compared to state after medication (on state) and healthy controls in the left hemisphere. The right hemisphere has an increase in coherence in the same frequencies. A and B: right hemisphere (even numbers); C and D: left hemisphere (odd numbers). O: occipital; P: parietal. This pathway corresponds to the "where system".

Figure 2 Coherence between electrodes of the ventral visual pathway after photic stimulation.



A and B: right hemisphere (even numbers); C and D: left hemisphere (odd numbers). O: occipital; P: parietal. T: temporal. P7, despite its denomination, is a temporal electrode. P7 in the 10-10 EEG international system corresponds to T5 in 10-20 system. This visual pathway corresponds to the "what system".

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso trabalho foi possível perceber a presença de potenciais marcadores eletrofisiológicos entre os estágios de Braak 1-2 e 3-4. Como por exemplos, temos a redução na coerência das faixas delta, teta e alfa, no sentido O→P e O→T no hemisfério esquerdo, após estimulação fótica. Isso demonstra que o tipo de estimulação fótica utilizada nesse estudo foi adequada, pois foi inespecífica e não priorizou nenhum das duas vias visuais, via do que (ventral) e via do onde (dorsal). A presença de fótons na retina causa a ativação das duas vias, já que o cérebro tenta identificar do que se trata e onde está. Assim foi possível ativar o processamento desde a área visual primária V1 e V2, próxima à localização dos eletrodos O1 e O2, para as áreas adjacentes, parietais e temporais. O uso de estimulações mais específicas talvez não fosse capaz de uma ativação cortical generalizada e que independa de atividade cognitiva, que pode até estar comprometida em estágios iniciais da DP.

A utilidade dos resultados obtidos nesse trabalho está relacionada à identificação da propensão à DP por parte das pessoas que estão ainda no estágio 1-2 de Braak, com comprometimento inicial e sinais inespecíficos, como anosmia e constipação. Dificilmente se associa um possível prognóstico de DP a estes pacientes, já que os mesmos sintomas podem ser causados por diferentes etiologias. No entanto, a identificação inicial do possível comprometimento neural pela DP será aliado eficiente no combate à doença, antes que exista a morte neuronal dopaminérgica extensa. Mas esta habilidade prognóstica ainda deve ser confirmada em estudos longitudinais.

Um ótimo aliado aos estudos longitudinais vindouros são as redes neurais artificiais. Estas são programas relacionadas ao aprendizado de máquina, capazes de classificar de forma independente se os dados são oriundos de uma ou outra população. No caso do presente estudo, as redes neurais artificiais identificaram, com 97% de acurácia, quando os registros de EEG eram provenientes de pacientes na ausência (estado *off*) ou presença (estado *on*) de medicamentos antiparkinsonianos (principalmente levodopa, sozinho ou combinado), ou então de controles saudáveis com idade pareada. Esse é um passo importante para a verificação, em larga escala, da propensão a DP, sem a necessidade de grande treino por parte do corpo clínico. Basta coletar os dados com EEG, que é uma ferramenta não-invasiva e relativamente barata e acessível, e alimentar a rede neural, para que seja dado um valor de probabilidade de que a pessoa se enquadre em uma ou outra população.

REFERÊNCIAS

- ABIYEV, R. H.; ABIZADE, S.; ABIYEV, R. H.; et al. Diagnosing Parkinson's Diseases Using Fuzzy Neural System. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2016, p. 1–9, 2016.
- ARMSTRONG, R. A. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. **Clinical & experimental optometry**, v. 91, n. 2, p. 129–38, 2008.
- ARMSTRONG, R. A. Visual symptoms in Parkinson's disease. **Parkinson's disease**, 2011.
- ARON, A. R.; POLDRACK, R. A. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 9, p. 2424–2433, 2006.
- BOHNEN, N.; MINOSHIMA, S.; GIORDANI, B.; et al. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. **Neurology**, v. 52, n. 3, p. 541–6, 1999.
- BRAAK, H.; TREIDICI, K. DEL; RÜB, U.; et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003.
- BRAGA, A. DE P.; LUDERMIR, A. P. DE L. F. D. C.; BERNARDA, T. **Redes Neurais Artificiais-Teoria e Aplicações**. 2^a ed. 2011.
- BROOKS, D. J. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 128, n. 1, p. 1–13, 1995.
- CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A. H. V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **Lancet Neurol**, v. 5, n. March, p. 235–45, 2006.
- CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 16, p. 1670–83, 2014.
- CORRADINI, B. R.; IAMASHITA, P.; TAMPELLINI, E.; et al. Complex Network-Driven View of Genomic Mechanisms Underlying Parkinson's Disease. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- CYBENKO, G. Approximation by Superpositions of a Sigmoidal Function. **Approximation Theory and its Applications**, v. 2, p. 303–314, 1989.
- DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. **Neuron**, v. 39, n. 6, p. 889–909, 2003.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 134, n. 1, p. 9–21, 2004.

DIEDERICH, N.; FÉNELON, G.; GOETZ, C. G.; et al. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. **Neurology**, v. 66, n. 1, p. 93–98, 2009.

DOMELLÖF, M. E.; LUNDIN, K.-F.; EDSTRÖM, M.; et al. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, p. 1–7, 2017.

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in parkinson disease. **Nature Publishing Group**, v. 8, n. 6, p. 329–339, 2012.

DRINGENBERG, H. C.; DIAVOLITSIS, P.; NOSEWORTHY, P. A. Effect of tacrine on EEG slowing in the rat: Enhancement by concurrent monoamine therapy. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 1, p. 135–143, 2000.

EICHELBERGER, D.; CALABRESE, P.; MEYER, A.; et al. Correlation of Visuospatial Ability and EEG Slowing in Patients with Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 2017, p. 1–11, 2017.

ESKIDERE, Ö.; ERTAŞ, F.; HANILÇI, C. A comparison of regression methods for remote tracking of Parkinson's disease progression. **Expert Systems with Applications**, v. 39, n. 5, p. 5523–5528, 2012.

FAHN, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 1–14, 2003.

FARAG, I.; SHERRINGTON, C.; HAYES, A.; et al. Economic evaluation of a falls prevention exercise program among people With Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 1, p. 53–61, 2016.

FAUSETT, L. V. **Fundamentals of Neural Networks: Architectures, Algorithms And Applications**. 1^a ed. 1994.

FERNEDA, E. Neural networks and its application in information retrieval systems. **Ciência da Informação**, v. 35, n. 1, p. 25–30, 2006.

FRANCIOTTI, R.; DELLI PIZZI, S.; PERFETTI, B.; et al. Default mode network links to visual hallucinations: A comparison between Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 9, p. 1237–1247, 2015.

FREITAS, S.; SIMÕES, M. R.; MARTINS, C.; et al. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MOCA) para a população portuguesa. **Avaliação Psicológica**, v. 9, n. 3, p. 345–357, 2010.

GEORGE, J. S.; STRUNK, J.; MAK-MCCULLY, R.; et al. Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. **NeuroImage**, v. 3, p. 261–70, 2013.

GORJI, H. T.; HADDADNIA, J. A novel method for early diagnosis of Alzheimer's disease based on pseudo Zernike moment from structural MRI. **Neuroscience**, v. 305, n. August, p. 361–371, 2015.

GOULART, F.; XAVIER, L. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia Main scales for Parkinson ' s disease assessment: use in physical therapy Metodologia. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 11, n. 1, p. 49–56, 2005.

GRATWICKE, J.; JAHANSHAHI, M.; FOLTYNIE, T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. **Brain: a journal of neurology**, v. 138, n. Pt 6, p. 1454–76, 2015.

HA, T. Estratégia no tratamento do paciente com início precoce. **Doença de Parkinson: estratégias atuais de tratamento**. p.65–97, 2006.

HAAS, L. F. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9, 2003.

HALL, M. A. **Correlation-based Feature Subset Selection for Machine Learning**, 1998. University of Waikato.

HAN, C. X.; WANG, J.; YI, G. S.; et al. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. **Cognitive Neurodynamics**, v. 7, n. 4, p. 351–359, 2013.

HANDOJOSENO, M. A.; SHINE, J. M.; GILAT, M.; et al. Prediction of Freezing of Gait Using Analysis of Brain Effective Connectivity. **36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, p. 4119–4122, 2014.

HARIHARAN, M.; POLAT, K.; SINDHU, R. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson's disease. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 3, p. 904–913, 2014.

HAYKIN, S. **Neural Networks: A Comprehensive Foundation**. 2001.

HE, X.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; et al. Changes in brain activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 3, n. January, p. 1–4, 2015.

HE, X.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; et al. The Patterns of EEG Changes in early-onset Parkinson's disease patients. **International Journal of Neuroscience**, v. 7454, n. March, p. 1–26, 2017.

HEINZEL, S.; MAECHTEL, M.; HASMANN, S. E.; et al. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 26, p. 73–77, 2016.

HIRSCH, L.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 292–300, 2016.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D.; HOEHN, M. M.; et al. Parkinsonism: onset , progression , and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, 1967.

HU, L.; WANG, F.; XU, J.; et al. Prediction of liver injury using the BP-ANN model with metabolic parameters in overweight and obese chinese subjects. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 8, p. 13359–13364, 2015.

INZELBERG, R.; RAMIREZ, J. A.; NISIPEANU, P.; et al. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. **Vision Research**, v. 44, n. 24, p. 2793–2797, 2004.

JATOI, M. A.; KAMEL, N.; MALIK, A. S.; et al. EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. **Australasian physical & engineering sciences in medicine / supported by the Australasian College of Physical Scientists in Medicine and the Australasian Association of Physical Sciences in Medicine**, v. 37, n. 4, p. 713–21, 2014.

KARAMANLI, H.; YALCINOZ, T.; YALCINOZ, M. A.; et al. A prediction model based on artificial neural networks for the diagnosis of obstructive sleep apnea. **Sleep and Breathing**, p. 1–6, 2015.

KAUR, M.; SAXENA, R.; SINGH, D.; et al. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. **Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society**, v. 35, n. 3, p. 254–258, 2015.

KOHAVI, R.; JOHN, G. H. Wrappers for feature subset selection. **Artificial Intelligence**, v. 97, n. 1-2, p. 273–324, 1997.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência**. 2^a ed. 2010.

LIEB, K.; BRUCKER, S.; BACH, M.; et al. Impairment in preattentive visual processing in patients with Parkinson's disease. **Brain**, v. 122, n. 2, p. 303–313, 1999.

LITTLE, S.; BROWN, P. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20 Suppl 1, p. S44–8, 2014.

MAASS, A.; REICHMANN, H. Sleep and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 120, n. 4, p. 565–569, 2013.

MARTINEZ-MARTIN, P.; CHAUDHURI, K. R.; ROJO-ABUIN, J. M.; et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, 2013.

MATIAS, F. S.; GOLLO, L. L.; CARELLI, P. V.; et al. Inhibitory loop robustly induces anticipated synchronization in neuronal microcircuits. **Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics**, v. 94, n. 4, p. 1–9, 2016.

MCCANN, H.; CARTWRIGHT, H.; HALLIDAY, G. M. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. **Movement Disorders**, v. 31, n. 2, p. 152–160, 2015.

MENDONÇA-DE-SOUZA, M.; MONTEIRO, U. M.; BEZERRA, A. S.; et al. Resilience in migraine brains: decrease of coherence after photic stimulation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 6, n. July, p. 207, 2012.

MIERAU, A. et al. Cortical Correlates of Human Balance Control. **Brain Topography**, p. 1-13, 2017.

MOHAMMADI, S. M.; KOUCHAKI, S.; GHAVAMI, M.; et al. Improving time frequency domain sleep EEG classification via singular spectrum analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 273, p. 96–106, 2016.

MORALES, I.; GUZMAN-MARTINEZ, L.; CERDA-TRONCOSO, C.; et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. **Front Cell Neurosci.**, v. 8, n. 1662-5102 (Electronic), p. 112, 2014.

MOSCHOS, M. M.; TAGARIS, G.; MARKOPOULOS, I.; et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. **Eur J Ophthalmol**, v. 21, n. 1, p. 24 – 29, 2011.

MOSIMANN UP; MATHER G; WESNES KA; et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. **Neurology**, v. 63, n. 11, p. 2091–6, 2004.

NELSON, A. B.; MOISELLO, C.; LIN, J.; et al. Beta Oscillatory Changes and Retention of Motor Skills during Practice in Healthy Subjects and in Patients with Parkinson's Disease. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. March, p. 104, 2017.

NEUFELD MY; AL, B. S. ET. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. **Dementia**, v. 5, p. 23–28, 1994.

NIEDERMEYER E. **Electroencephalography – Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields**. 4th ed. 2001.

NILASHI, M.; IBRAHIM, O.; AHANI, A. Accuracy Improvement for Predicting Parkinson's Disease Progression. **Scientific Reports**, v. 6, p. 34181, 2016.

OLDE DUBBELINK, K. T. E.; HILLEBRAND, A.; STOFFERS, D.; et al. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. **Brain: a journal of neurology**, v. 137, n. Pt 1, p. 197–207, 2014.

PAPAIIOANNOU, A.; PARKINSON, W.; COOK, R.; et al. Prediction of falls using a risk assessment tool in the acute care setting. **BMC Medicine**, v. 7, p. 1–7, 2004.

PECK, B. K.; VANDERWOLF, C. H. Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. **Brain Research**, v. 568, n. 1–2, p. 244–252, 1991.

PERALES, T. R. **Utilização de Redes Neurais Artificiais no Diagnóstico de Cardiopatias**, 2011. Universidade Estadual de Londrina.

PESTER, B.; LIGGES, C.; LEISTRITZ, L.; et al. Advanced Insights into Functional Brain Connectivity by Combining Tensor Decomposition and Partial Directed Coherence. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0129293, 2015.

PRESS, W.; TEUKOLSKY, S.; VETTERLING, W.; et al. **Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing**. 1987.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; AL, E. **NEUROSCIENCE**. 4^a ed. 2004.

QUEIROZ, R. B. DE; HOLANDA, M. M. DE A.; MAIA, A. K. H. L.; et al. Análise do uso do eletroencefalograma e do índice bispectral na unidade de terapia intensiva. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 2, p. 302–310, 2012.

RICCERI, L.; MINGHETTI, L.; MOLES, A.; et al. Cognitive and neurological deficits induced by early and prolonged basal forebrain cholinergic hypofunction in rats. **Experimental Neurology**, v. 189, n. 1, p. 162–172, 2004.

RIGHI, S.; VIGGIANO, M. P.; PAGANINI, M.; et al. Recognition of category-related visual stimuli in Parkinson's disease: Before and after pharmacological treatment. **Neuropsychologia**, v. 45, n. 13, p. 2931–2941, 2007.

ROBERTO, C.; RIEDER, D. M.; MARIA, R.; et al. Funções Executivas na Doença de Parkinson: Revisão da Literatura. **Psico**, v. 43, p. 552–561, 2012.

ROBINSON, T. E.; BERRIDGE, K. C. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Research Reviews**, v. 18, n. 3, p. 247–291, 1993.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; JAHANSHAHI, M.; KRACK, P.; et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1128–39, 2009.

ROMCY-PEREIRA, R. N.; ARAUJO, D. B. DE; LEITE, J. P.; et al. A semi-automated algorithm for studying neuronal oscillatory patterns: A wavelet-based time frequency and coherence analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 167, n. 2, p. 384–392, 2008.

SCHELTER, B. et al. Testing for directed influences among neural signals using partial directed coherence. **Journal of neuroscience methods**, v. 152, n. 1, p. 210-219, 2006.

SADRAWI, M.; FAN, S.; ABBOD, M. F.; et al. Computational Depth of Anesthesia via Multiple Vital Signs Based on Artificial Neural Networks. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

SAITO Y HARASHIMA H. Tracking of information within multichannel EEG record—Causal analysis in EEG. **Recent Advances in EEG and EMG data processing**, p. 133–146, 1982.

SAMESHIMA, K.; BACCALA, L. A. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 94, p. 93–103, 1999.

SANT'ANNA, I. C.; TOMAZ, R. S.; SILVA, G. N.; et al. Superiority of artificial neural networks for a genetic classification procedure. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 3, p. 9898–9906, 2015.

SATO, J. R. et al. Frequency domain connectivity identification: an application of partial directed coherence in fMRI. **Human brain mapping**, v. 30, n. 2, p. 452-461, 2009.

SHINE, J. M.; MULLER, A. J.; O'CALLAGHAN, C.; et al. Abnormal connectivity between the default mode and the visual system underlies the manifestation of visual hallucinations in Parkinson's disease: a task-based fMRI study. **npj Parkinson's Disease**, v. 1, n. March, p. 15003, 2015.

SILVA, M. F.; FARIA, P.; REGATEIRO, F. S.; et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. **Brain: a journal of neurology**, v. 128, n. Pt 10, p. 2260–71, 2005.

SMITH, T. C.; FRANK, E. Introducing Machine Learning Concepts with WEKA. **Statistical Genomics: Methods and Protocols**. p.353 and 378, 2002.

SORENSEN, G. L.; JENNUM, P.; KEMPFNER, J.; et al. A computerized algorithm for arousal detection in healthy adults and patients with Parkinson disease. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 29, n. 1, p. 58–64, 2012.

STRAUGHAN, S.; COLLERTON, D.; BRUCE, V. Visual Priming and Visual Hallucinations in Parkinson's Disease. Evidence for Normal Top-Down Processes. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 29, n. 1, p. 25–30, 2016.

TATUM W. O. **Handbook of EEG Interpretation**. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2007.

TATUM, W. O. **Handbook of EEG Interpretation**. Demos Medical Publishing, 2014.

TURNER, A. P.; LONES, M. A.; TREFZER, M. A.; et al. Using epigenetic networks for the analysis of movement associated with levodopa therapy for Parkinson's disease. **Biosystems**, 2016.

UNGERLEIDER, L. G.; MISHKIN, M. Two cortical visual systems. **Analysis of Visual Behavior**, 1982.

WEINGARTEN, C. P.; SUNDMAN, M. H.; HICKEY, P.; et al. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 59, p. 16–52, 2015.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H.-O.; COLE, P.; et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European journal of epidemiology**, v. 26 Suppl 1, p. S1–58, 2011.

YI, G.-S.; WANG, J.; DENG, B.; et al. Complexity of resting-state EEG activity in the patients with early-stage Parkinson's disease. **Cognitive Neurodynamics**, v. 11, n. 2, p. 147–160, 2017.

YUVARAJ, R.; MURUGAPPAN, M.; ACHARYA, U. R.; et al. Brain functional connectivity patterns for emotional state classification in Parkinson's disease patients without dementia. **Behavioural Brain Research**, v. 298, p. 248–260, 2016.

APÊNDICE A: FICHA DE REGISTROS DE DADOS

Ficha de Registro de dados

GRUPO: () COM PARKINSON () SEM PARKINSON

Paciente: _____

Cuidador: _____

Sexo: () M () F Estado Civil: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Profissão: _____ Religião: _____

Endereço: _____

Telefone(s): _____

Grau de Instrução:

() Analfabeto

() Ignorado

() 1º grau completo

() 1º grau incompleto

() 2º grau completo

() 2º grau incompleto

() Nível superior

() Pós-graduação

1 - Diagnóstico médico:

() Parkinson idiopático

() Parkinsonismo Plus

() Parkinson induzido por drogas () Outros

2 - Tempo de acometimento pela Doença de Parkinson: _____

3 - Idade de início da doença: _____

4 - Comorbidades:

() Diabetes Mellitus

() Cardiopatia

() Hipertensão arterial sistêmica

() Distúrbios pulmonares

() Tabagismo _____

() Alcoolismo _____

() Desnutrição

() Refluxo gastroesofágico

() Gastrite

() Úlcera

() Problemas auditivos

() Outros: _____

() Outras doenças neurológicas:

() AVC

() ELA

() Demência: _____

() Outros: _____

5- Antecedentes familiares de doenças neurológicas:

() AVC

() ELA

() DP

() Demência: _____

() Outros: _____

6 - Houve perda de peso? () Sim () Não Quantos Kg? _____

7 - É acompanhado por um médico de rotina? () Sim () Não

8 - Atividades cotidianas: AVD (Atividades da Vida Diária), atividades de trabalho e lazer:

() Independente () Dependente () Semi-independente

9- Cirurgias (cabeça/pescoço): _____

10 - Uso de medicações de rotina? () Sim () Não

Quais?

11- Caso utilize drogas anti-parkinsonianas quais são os horários?

12 - Já foi submetido à fonoterapia? () Sim () Não

Caso a resposta seja afirmativa, por quanto tempo? _____

13 - Já foi submetido à fisioterapia? () Sim () Não

Caso a resposta seja afirmativa, por quanto tempo? _____

14 - Já foi submetido à terapia ocupacional? () Sim () Não

Caso a resposta seja afirmativa, por quanto tempo? _____

ANEXO A: ESCALA ORIGINAL DE HOEHN & YAHR**ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR**

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

ANEXO B: AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental BrasileiraNome: _____ 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			
				[] Contorno [] Números [] Ponteiros		5			
NOMEAÇÃO									
						3			
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto 1ª tentativa 2ª tentativa	Veludo 1ª tentativa 2ª tentativa	Igreja 1ª tentativa 2ª tentativa	Margarida 1ª tentativa 2ª tentativa	Vermelho 1ª tentativa 2ª tentativa	Sem Pontuação
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		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.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				1			
Subtração de 7 começando pelo 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		3			
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.		2			
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		[] _____ (N ≥ 11 palavras)				1			
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		[] trem - bicicleta [] relógio - régua		2			
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto []	Veludo []	Igreja []	Margarida []	Vermelho []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL		Pista de categoria		Pista de múltipla escolha					
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade				6			
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		[]		30			

**ANEXO C: ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE
PARKINSON – UPDRS – PARTE III EXAME MOTOR**

III. EXAME MOTOR (On):

18. Fala:

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão facial:

0= normal.

1= hipomimia mínima.

2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.

4= fâcies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais.

20. Tremor de repouso (1– Face, lábios e queixo; 2– Mão D; 3– Mão E; 4– Pé D; 5– Pé E):

0= ausente.

1= presente, mas infrequente ou leve.

2= persistente, mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.

3= moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo.

4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos (1– Mão D; 2– Mão E):

0= ausente

1= leve, presente com a ação.

2= moderado em amplitude, presente com a ação.

3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada) –

(1– Pescoço; 2– MSD; 3– MSE; 4– MID; 5– MIE):

0= ausente

1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.

2= leve e moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal.

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar da cadeira sem ajuda(de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito):

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura:

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha:

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste):

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral):

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

III. EXAME MOTOR (**Off**):

18. Fala:

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão facial:

0= normal.

1= hipomímia mínima.

2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomímia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.

4= fácies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.

20. Tremor de repouso (1– Face, lábios e queixo; 2– Mão D; 3– Mão E; 4– Pé D; 5– Pé E):

0= ausente.

1= presente, mas infrequente ou leve.

2= persistente, mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.

3= moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo.

4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos (1– Mão D; 2– Mão E):

0= ausente

1= leve, presente com a ação.

2= moderado em amplitude, presente com a ação.

3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada) –

(1– Pescoço; 2– MSD; 3– MSE; 4– MID; 5– MIE):

0= ausente

1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.

2= leve e moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

0= normal.

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar da cadeira sem ajuda(de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito):

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura:

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha:

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste):

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral):

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

ANEXO D: QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS (SCID-IV)

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW SCID-CV	Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS A. EPISÓDIOS DE HUMOR
A. EPISÓDIOS DE HUMOR	
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR Agora eu vou lhe fazer mais algumas perguntas sobre o seu humor.	<i>NOTA:</i> Critério B (isto é., não preenche critérios para um Episódio Misto) foi omitido da SCID. A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.
A1 No mês passado... ...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?) <i>SE SIM:</i> Quanto tempo isso durou? (Pelo menos 2 semanas?)	(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). <i>Nota:</i> Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável. ? - + A1
A2 ...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava? <i>SE SIM:</i> Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)	(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros) ? - + A2
Se nem A1 ou A2 for codificado como "+" durante o mês atual, avalie Episódio Depressivo Maior, perguntando as questões A1 e A2 novamente, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com "Você já teve..." SE PELO MENOS UM PERÍODO DEPRESSIVO PASSADO: Você já esteve mais do que uma vez assim? Qual desses períodos foi o pior? Se nem A1 ou A2 já foi codificado como "+", vá para A16, pág. 08 (<i>Episódio Maníaco</i>).	
<i>PARA AS SEGUINTES QUESTÕES, FOCALIZE NO PIOR PERÍODO DE 2 SEMANAS:</i> Durante [PERÍODO DE 2 SEMANAS]...	
A3 ...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?) <i>SE NÃO:</i> Como estava o seu apetite? (E em comparação ao seu apetite habitual? Você teve que se forçar a comer? Comia (mais/menos) que o seu normal? Isso ocorria quase todos os dias?)	(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. <i>Nota:</i> Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados. ? - + A3
A4 ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais,	(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias ? - + A4
(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente	

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW

SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?)

A5

...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)

? - +

A5

NOTA: CONSIDERAR TAMBÉM O COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA.

A6

...como estava a sua disposição? (Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?)

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias

? - +

A6**A7**

...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)

? - +

A7

NOTA: CODIFIQUE COMO “-” SE APENAS BAIXA AUTO-ESTIMA.

A8

...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia? Quase todos os dias?)

SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)

? - +

A8**A9**

...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar?

(9) pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico,

? - +

A9**A10**

PELO MENOS 5 DE A(1)-A(9) SÃO CODIFICADOS COMO “+” E PELO MENOS UM DESTES É O ITEM A(1) OU A(2).

? - +

A10

Se **A10** for codificado como “-” (isto é, menos que cinco são codificados como “+”) pergunte o seguinte se não souber:

(?): Informação Inadequada

(-): Ausente (ou sub-limiar)

(+: Presente