



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FÍSICA

THIAGO DA CRUZ FIGUEIREDO

**ANÁLISE NÃO LINEAR DO TREMOR NA DOENÇA DE
PARKINSON**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR, BA
03 DE OUTUBRO DE 2013

THIAGO DA CRUZ FIGUEIREDO

**ANÁLISE NÃO LINEAR DO TREMOR NA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Orientador:

Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

SALVADOR, BA

03 DE OUTUBRO DE 2013

THIAGO DA CRUZ FIGUEIREDO

**ANÁLISE NÃO LINEAR DO TREMOR NA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Data de aprovação: ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

IF-UFBA

Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista

ICS-UFBA

Prof. Dr. Ernesto Pinheiro Borges

IF-UFBA

À Vida.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, que sempre me apoiou durante os momentos de dificuldade, mesmo longe ou perto.

Agradeço à minha companheira Luiza, que está sempre comigo e suporta os meus sermões intermináveis sobre fractais, coisas complexas, ou coisas quânticas, ou ambos.

Agradeço a todos os meus amigos, em especial aos moradores da sala 14 e agregados.

Agradeço ao meu orientador, pela aceitação, pelas discussões e pelo coração aberto a fortes emoções.

Agradeço ao pessoal do instituto de física, em especial a Marli, pela paciência e atenção dedicadas aos estudantes da pós.

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior(CAPES).

Pathological monsters! cried the terrified mathematician/ Every one of them is a splinter in my eye/ I hate the Peano Space and the Koch Curve/ I fear the Cantor Ternary Set And the Sierpinski Gasket makes me want to cry/ And a million miles away a butterfly flapped its wings/ On a cold November day a man named Benoit Mandelbrot was born/ His disdain for pure mathematics and his unique geometrical insights/ Left him well equipped to face those demons down/ He saw that infinite complexity could be described by simple rules/ He used his giant brain to turn the game around/ And he looked below the storm and saw a vision in his head/ A bulbous pointy form/ He picked his pencil up and he wrote his secret down/

Take a point called Z in the complex plane/ Let Z1 be Z squared plus C/ And Z2 is Z1 squared plus C/ And Z3 is Z2 squared plus C and so on/ If the series of Z's should always stay/ Close to Z and never trend away/ That point is in the Mandelbrot Set/

*Mandelbrot Set you're a Rorschach Test on fire/ You're a day-glo pterodactyl/ You're a heart-shaped box of springs and wire/ You're one badass fu**ing fractal/ And you're just in time to save the day/ Sweeping all our fears away/ You can change the world in a tiny way/ Mandelbrot's in heaven, at least he will be when he's dead/ Right now he's still alive and teaching math at Yale/ He gave us order out of chaos, he gave us hope where there was none/ And his geometry succeeds where others fail/ If you ever lose your way, a butterfly will flap its wings/ From a million miles away, a little miracle will come to take you home/*

*Just take a point called Z in the complex plane/ Let Z1 be Z squared plus C/ And Z2 is Z1 squared plus C/ And Z3 is Z2 squared plus C and so on/ If the series of Z's should always stay/ Close to Z and never trend away/ That point is in the Mandelbrot Set/ Mandelbrot Set you're a Rorschach Test on fire/ You're a day-glo pterodactyl/ You're a heart-shaped box of springs and wire/ You're one badass fu**ing fractal/ And you're just in time to save the day/ Sweeping all our fears away/ You can change the world in a tiny way/ And you're just in time to save the day/ Sweeping all our fears away/ You can change the world in a tiny way/ Go on change the world in a tiny way/ Come on change the world in a tiny way/*

Resumo

A Doença de Parkinson(DP) é uma doença que afeta principalmente pessoas com idade acima de 50 anos. Os sinais da DP podem, em seus estágios mais avançados, ser extremamente debilitante para os seus portadores. Entre os sinais mais comuns observados na DP podemos citar o tremor, a lentidão nos movimentos, a dificuldade de iniciar movimentos, instabilidade postural, sendo o tremor o elemento mais característico dentre aqueles citados. Por conta desta diversidade na expressão da doença, o estudo detalhado da origem e do mecanismo dos sinais torna-se muito importante.

Por serem o resultado da interação complexa entre diferentes sistemas do controle motor, os sinais da Doença de Parkinson apresentam, naturalmente, um caráter não linear intrínseco. Por conta disso, o estudo dos mesmos deve ser feito com base em ferramentas não lineares de análise. Duas ferramentas que podem ser de grande ajuda neste estudo são a geometria fractal e a análise de distribuições. A geometria fractal enquanto ferramenta para a análise das geometrias irregulares presentes em séries temporais e a análise de distribuições para a compreensão da dinâmica estocástica dos fenômenos podem auxiliar na compreensão dos fatores que levam ao aparecimento dos principais sinais da doença.

Neste trabalho foram usadas as ferramentas não lineares descritas acima para a análise do tremor na Doença de Parkinson. Os dados obtidos foram medidas de velocidade e posição da mão de catorze participantes, sendo sete indivíduos com a DP e sete indivíduos sem a doença, capturadas em imagens de vídeo e extraídas com o uso de um software de visão computacional denominado Computational Vision Mobility (CVMob). A partir destes dados, foi feita a caracterização do tremor utilizando parâmetros como dimensão fractal, expoente de Hurst, expoente da distribuição de velocidades e espectro de frequência.

Os resultados obtidos sugerem que alguns dos parâmetros não lineares estudados apresentam distinção significativa entre os pacientes e os controles, podendo ser usados como ferramentas de diagnóstico. Além disso, podem servir para compreender melhor a relação entre os sinais da doença e fatores como estágio da doença e outros.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Tremor; Análise Fractal; Análise Não Linear; Complexidade; Estados Patológicos.

Abstract

Parkinson's Disease(PD) affects mainly individuals over fifty years old. The symptoms of the disease can be very debilitating to the patients, specially in the more advanced stages of the disease. Amongst the symptoms of the disease are tremor, slowness of movements, difficulty to initiate movements and postural instabilities, the tremor being the most widely known symptom of the disease. Because of the great variability within the expression of the disease, the detailed study of the origin and mechanism of the symptoms is very important.

Being the result of the complex interaction of many different systems of motor control, the symptoms in PD naturally present highly non-linear features. Thus, the study of the disease ought to be based on the use of non-linear tools of analysis. Fractal analysis, statistical analysis and spectral analysis are three of such important tools on the study of this complex disease.

In this work the above mentioned tools were used to analyse tremor signals of patients with Parkinson's disease. The signals obtained were velocity and position time series of the movement of the hand of fourteen subjects, seven of them being individuals with the disease and seven of them being subjects without the disease. These time series were obtained through video recording and subsequent extraction with a computational vision software named Computational Vision Mobility (CvMob). This data was characterized with the calculation of different parameters of interest such as Hurst exponent, fractal dimension, exponential decay exponent and Fourier power-spectrum.

The results thus obtained suggest that some of these parameters present significant differences when tested on patients and controls and that such parameters may be used to aid diagnosis. Also, they can be used to improve the understanding of the relation between the symptoms of the disease and features like severity of the disease and others.

Keywords: Parkinson's Disease; Tremor; Fractal Analysis; Nonlinear Analysis; Complexity; Pathological States.

Sumário

Agradecimentos	ii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	x
Introdução	1
1 Doença de Parkinson	3
1.1 Um Pouco Sobre a Doença de Parkinson	3
1.2 Causas da Doença	3
1.3 Sinais da Doença e Diagnóstico	6
1.4 Tratamento	8
2 Geometria Fractal	11
2.1 A Geometria Irregular da Natureza	11
2.2 Diferentes Noções de Dimensão	11
2.2.1 Dimensão Topológica	12
2.2.2 Dimensao de Imersão	12
2.2.3 Dimensão de Similaridade	12
2.2.4 Dimensão de Hausdorff-Besicovitch	13
2.3 Fractais Autossimilares	14
2.4 Fractais Autoafins	15
2.5 Análise de Hurst	17
3 Sistemas complexos	22
3.1 Um pouco sobre sistemas complexos	22
3.2 Criticalidade	26
3.3 Medidas de Complexidade	27
3.4 O organismo como um sistema complexo	28

3.4.1	Doença de Parkinson e complexidade	30
4	Metodologia	33
4.1	Seleção dos Participantes	33
4.2	Obtenção das Filmagens e Protocolo de Medida	34
4.3	Extração dos dados com o CvMob	34
4.4	Tratamento dos Dados	36
4.4.1	Análise Espectral	36
4.4.2	Método Box-Counting	36
4.4.3	Método DFA	37
4.4.4	Distribuição de Velocidades	39
5	Resultados	41
5.1	Primeira Hipótese	41
5.2	Segunda Hipótese	43
5.3	Terceira Hipótese	46
5.4	Exploração de Novas Hipóteses	47
6	Conclusões e Perspectivas	51
	Referências	53
	Apêndice	65
	Gráficos DFA	65
	Tabelas	66

Lista de Figuras

1.1	Corte transversal do cérebro. Principais núcleos da base. Fonte: [6]	4
1.2	Diversos componentes relacionados ao mecanismo do estresse oxidativo. Figura retirada e traduzida de Melo 2011	5
1.3	Processo de transformação da L-dopa em dopamina no organismo	8
2.1	Imagem do fractal conhecido como "Triângulo de Sierpinski". Na figura, cada triângulo azul é similar ao todo. Fonte: [131]	15
2.2	Imagem de solo de barro. Nesta imagem é difícil dizer o tamanho da escala da figura, se trata-se de um monte de barro de alguns centímetros ou da enconsta de um morro com dezenas de metros. Fonte: [133]	15
2.3	Fractal autoafim. Partindo da figura da esquerda, cada nova iteração é feita dividindo cada retângulo preenchido em seis partes e removendo a sexta parte deste retângulo de maneira similar à primeira figura. Esta figura tem padrão autoafim, pois cada figura menor é igual ao todo multiplicado por um fator de escala vertical de $1/3$ e um fator de escala horizontal de $1/2$. Fonte: [130]	16
2.4	Função de Weierstrass com parâmetro $2-D=0,8$	18
2.5	Mesma função, com zoom de 5x. É possível perceber que a função apresenta um padrão autoafim e rugosidade em todas as escalas	18
3.1	Células de convecção causadas pela evaporação da acetona numa mistura de acetona e tinta dourada (convecção de Rayleigh-Bénard). Fonte: Wikipedia	23
3.2	Mapa da tangente. As diferentes trajetórias estão associadas a diferentes condições iniciais	25
3.3	Mesmo mapa em detalhe	25
4.1	Imagem do processo de filmagem dos participantes.	35
4.2	Captura de tela do processo de extração dos dados com o CvMob	35
4.3	Ajuste do espectro de frequência para o paciente P2	37
4.4	Método da contagem de caixas para o cálculo da dimensão de Hausdorff de uma assinatura: A área do plano é dividida em caixas de áreas determinadas e a área ocupada pela assinatura é contada em termos da unidade fundamental de medida. Quando uma caixa contém parte da assinatura ela é contada, caso contrário não	38

4.5	Gráfico log-log da área da figura em função da unidade fundamental de medida (tamanho do quadrado). A reta de ajuste apresenta inclinação (dimensão de Hausdorff) $DBox = 0,83$	38
4.6	Gráfico do log do valor da rugosidade em função do log do tamanho da janela para um dos pacientes	39
4.7	Gráfico semi-log da frequência de ocorrência das velocidades em função dos valores de velocidade para um indivíduo com a doença.	40
5.1	Valor do expoente DFA de acordo com o grupo, para indivíduos com a DP e sem a DP. A linha azul representa o valor $\alpha = 0,5$. Abaixo deste valor as flutuações são anticorrelacionadas (antipersistentes) e acima deste elas são correlacionadas (persistentes). Para $\alpha = 0,5$ as flutuações são descorrelacionadas.	42
5.2	Valor do expoente DFA de acordo com o grupo para indivíduos com a DP, para as duas medidas	42
5.3	Valor do expoente DFA de acordo com o grupo para indivíduos sem a DP, para as duas medidas	43
5.4	Distribuição de velocidades do indivíduo p2.	44
5.5	Distribuição de velocidades do indivíduo p3.	44
5.6	Distribuição de velocidades do indivíduo p4.	45
5.7	Distribuição de velocidades do indivíduo C4.	45
5.8	Dimensão de hausdorff calculada pelo método Box Counting para indivíduos com e sem a DP - movimento fisiológico.	46
5.9	Expoente DFA (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico	48
5.10	Expoente de decaimento exponencial (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico	48
5.11	Dimensão de hausdorff calculada pelo método do espectro de frequência (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico	49
5.12	Dimensão de hausdorff calculada pelo Box Counting (Rigidez x Tremor) para o movimento ortostático.	49
5.13	Dimensão de hausdorff método Box Counting (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico.	49
5.14	Dimensão de hausdorff método do espectro de frequência (Rigidez x Tremor) para o movimento ortostático.	50
1	Expoente DFA do Tremor Ortostático (todos os participantes)	65
2	Expoente DFA do Tremor Fisiológico (todos os participantes)	65

Lista de Tabelas

4.1	Participantes classificados por gênero, idade e grupo	34
1	Tabela com os dados completos do movimento fisiológico postural	67
2	Continuação da tabela 7.1	68
3	Tabela com os dados completos do movimento Ortostático	69
4	Continuação da tabela 7.3	70
5	Tabela com os dados da distribuição de velocidades do movimento fisiológico postural	71
6	Tabela com os dados da distribuição de velocidades do movimento ortostático	72

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença que afeta aproximadamente 6,5 milhões de pessoas no mundo inteiro, especialmente adultos acima dos 50 anos. Alguns estudos projetam o crescimento da doença para um número próximo de 8,3 milhões de pessoas em 2020 (Dorsey et al 2007). Os níveis de comprometimento dos portadores da doença são diversos, variando desde o tremor leve a casos em que o paciente mal consegue se locomover. Estes potenciais fatores debilitantes, aliados à tendência geral de envelhecimento da população mundial, fazem com que seja necessário estudar e compreender melhor alguns aspectos da doença que permanecem incompreendidos.

Uma questão importante no estudo das doenças em geral (e também no caso da Doença de Parkinson) é a compreensão das suas manifestações, inclusive com o intuito de auxiliar o diagnóstico. A importância de uma abordagem não linear no estudo dos sinais da doença se deve primeiro à característica multicausal presente em muitas doenças, o que faz com que os mesmos não possam ser estudados isolados do mecanismo de funcionamento do corpo. Além disso, estes fenômenos são não estacionários, ou seja, as suas características podem variar no tempo e em geral variam (Glass 2001, Liang e Pandit 1963, Duarte e Zatsiorsky 2000, Pincus 2001).

Dentre os diversos trabalhos realizados sobre os sinais da DP, e especificamente sobre o tremor, muitos o abordam de forma linear, relegando as não linearidades que surgem ao status de ruído e desprezando-as (Mansur et al 2007, Deuschl et al 1998, O'suilleabhain e Matsumoto 1998). De forma mais específica, são considerados os valores médios de diversas grandezas de interesse como frequência, posição e amplitude. O problema é que diversos fenômenos da natureza e também fenômenos fisiológicos não são em geral representados por distribuições normais e portanto estes valores médios não representam bem o comportamento do sistema (Klaus et al 2011, Newman 2005, Clauset et al 2009). Assim, nas últimas décadas, diversos estudos vêm demonstrando que as flutuações e não linearidades presentes em sistemas biológicos podem trazer informações importantes sobre o funcionamento destes. Mais ainda, no caso específico de organismos vivos, estas flutuações podem fornecer informações sobre estados alterados ou patológicos destes organismos (Peng et al 1993, Hausdorff 2007, Hausdorff 2003, Goldberger et al 2002, Seely e Macklem 2004, Nygard e Eystein 2003). Apesar disso, as ferramentas objetivas para medir e estudar as flutuações presentes nestes sistemas ainda são escassas.

Neste trabalho é apresentada uma metodologia para obtenção simplificada de dados sobre o tremor de Parkinson através de filmagens, e de posterior processamento das séries temporais geradas com o uso de softwares de visão computacional e análise fractal. Com base nos dados obtidos desta maneira são avaliadas cinco hipóteses sobre o movimento de indivíduos com a Doença de Parkinson. A primeira destas hipóteses diz respeito à perda de variabilidade na DP, com base na premissa proposta por Peng (Peng et al 1993) de que estados patológicos podem estar associados à perda de adaptabilidade e variabilidade no organismo (Peng et al 1993, Goldberger et al 2002). A segunda hipótese está relacionada com a presença de criticalidade no movimento de indivíduos com a doença e sem a doença (Bak 1996). A avaliação desta hipótese se baseia na presença de diversos mecanismos críticos com distribuições do tipo lei de potência presentes no cérebro, no sistema nervoso e no organismo humano de uma forma geral. A terceira hipótese tem como premissa a observação de que o tremor de Parkinson é um tremor de repouso e desaparece com o movimento voluntário (Veluvolu e Ang 2011, Pahwa e Lyons 2007, Deuschl et al 1998). Desta forma, o tremor fisiológico postural¹ não deveria possuir alterações na Doença de Parkinson e esta foi a terceira hipótese avaliada neste trabalho. Em seguida são exploradas duas novas hipóteses, relacionadas com a existência de diferenças mensuráveis entre medidas do movimento de dois subtipos motores na DP (dominante tremor e dominante rigidez) (Stebbins e Goetz 2013) e com a relação destas medidas com a severidade da doença respectivamente, e sobre estas a literatura ainda é escassa.

No capítulo 1, são discutidas algumas características importantes da DP, dentre elas sinais da doença e modelos etiológicos. No capítulo 2, discutimos um pouco sobre a geometria fractal e o seu uso no estudo da natureza de uma forma geral. No capítulo 3, é feita uma discussão sobre sistemas complexos e a abordagem usada ao considerar o organismo humano como um sistema complexo. Também são apresentados alguns trabalhos relevantes que utilizam a geometria fractal e outras medidas de complexidade como ferramentas de abordagem não linear no estudo da Doença de Parkinson. No capítulo 4 é apresentada a metodologia utilizada no trabalho, incluindo uma discussão detalhada sobre a obtenção das medidas de interesse. Já nos capítulos 5 e 6 encontram-se, respectivamente, os resultados e as conclusões derivadas da realização do trabalho. No apêndice 1 encontram-se os dados completos obtidos das medidas, bem como algumas figuras não apresentadas no corpo do texto.

¹O tremor fisiológico postural é o tremor ocasionado pela manutenção de uma determinada ação postural, como manter o braço estendido, por exemplo. Este tipo de tremor ocorre mesmo em indivíduos saudáveis e estima-se que possui frequência na faixa de 8-12 Hz.

Doença de Parkinson

Neste capítulo serão discutidos alguns dados e aspectos importantes da Doença de Parkinson como sintomas, diagnóstico e modelos etiológicos.

1.1 Um Pouco Sobre a Doença de Parkinson

Em 1817, o cirurgião inglês James Parkinson publicou um artigo pioneiro intitulado "An Essay On The Shaking Palsy", no qual ele discutia uma doença até então desconhecida (Parkinson 1817). Esta doença, possuía como sinais característicos um tremor intenso e uma postura recurvada facilmente reconhecíveis. As observações feitas por ele dos doentes em situações comuns do dia-a-dia, bem como nas suas consultas, foram o marco inicial do estudo da doença.

Apesar de inovador, o trabalho de Parkinson não levantou muitas discussões na época, sendo discutido somente cerca de sessenta anos depois, com o trabalho do médico francês Jean-Martin Charcot (Charcot 1877). Charcot, considerado por muitos como um dos fundadores da neurologia moderna, conduziu diversos estudos sobre diferentes doenças do sistema nervoso, dentre elas aquela que ele nomeou "Doença de Parkinson", numa homenagem ao cirurgião inglês.

Desde os estudos iniciais de Parkinson e Charcot, muitos estudos foram realizados com o intuito de compreender melhor a doença e suas diferentes manifestações. Alguns concentraram o seu foco na influência ambiental na expressão da DP, enquanto outros buscaram compreender o seu possível caráter hereditário e a expressividade da doença no âmbito familiar e outros ainda se aprofundaram no estudo neurobioquímico da doença. Alguns destes tópicos serão discutidos na próxima sessão.

1.2 Causas da Doença

Quase 200 anos após o trabalho de James Parkinson, muitos estudos foram conduzidos sobre o tema e muitos avanços permitiram melhoras significativas na vida dos portadores da doença. Apesar disso, as causas da doença ainda não foram completamente elucidadas. A difi-

culdade é ainda maior pela existência dos chamados "Parkinsonismos Secundários". Estes são desordens neurológicas de outras origens que provocam sintomas muitas vezes idênticos aos sintomas da doença de Parkinson. Um exemplo destas síndromes é o chamado parkinsonismo pós-encefalítico, causado por um vírus (também conhecida como Encefalite de von Economo) (Evidente 1998).

Sobre o mecanismo neurobioquímico da DP, entende-se que a doença se dá por uma disfunção ou falha de comunicação nos circuitos internos dos núcleos da base (Wichmann & Delong 2002, Ferraz 2005). Os núcleos da base ou gânglios da base são um conjunto de estruturas (globo pálido interno e externo, núcleo caudado, núcleo subtalâmico, putâmen, substância negra pars compacta e substância negra pars reticulata) localizado no mesencéfalo associado com o controle motor, atuando também nos processos de controle da memória, do humor e de outras funções neurológicas (Ropper 2005, Guyton 1996). A figura 1.1 ilustra a organização dos gânglios da base no cérebro.

De fato o mecanismo completo de funcionamento dos núcleos da base ainda não foi to-

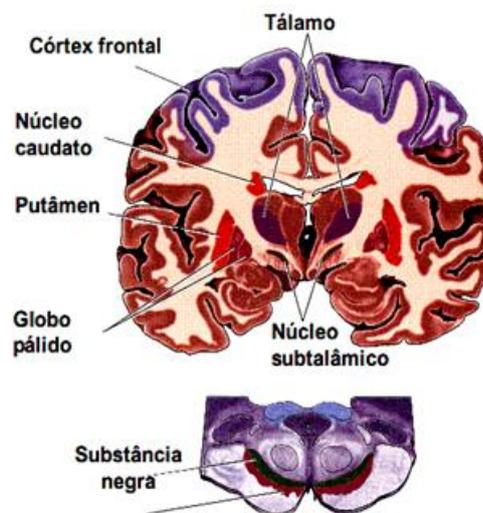


Figura 1.1 Corte transversal do cérebro. Principais núcleos da base. Fonte: [6]

talmente compreendido, embora algumas propriedades já estejam bem estabelecidas. A maioria destes resultados foi obtida através da observação do organismo em desordens destes núcleos, bem como através da observação das consequências de intervenções cirurgias efetuadas sobre os mesmos (Aziz 1991, Baron 1996). Desta forma descobriu-se que os núcleos da base estão associados, por exemplo, com a amplitude e velocidade dos movimentos.

No caso específico da Doença de Parkinson, esta disfunção nos gânglios basais apresenta-se sob a forma de uma degeneração de células dopaminérgicas da substância negra (SN) (Guyton e Hall 1996, Ropper et al 2005, Damier et al 1999). A dopamina atua como neurotransmissor no cérebro e desempenha um papel importante na regulação de diferentes vias excitatórias nos circuitos do cérebro. Está relacionada por exemplo com o chamado *circuito de recompensa*

cerebral, relacionado à sensação de prazer. Muitas drogas que possuem alto potencial de vício atuam neste circuito específico (Di Chiara 1999, Koob 1992). A dopamina tem papel excitatório na via direta nos núcleos da base e inibitório na via indireta, sua diminuição ocasionando uma diminuição da via direta e um aumento da via indireta (DeLong e Wichmann 2007, Wichmann e DeLong 2002, Ferraz 2005). O desequilíbrio nestes circuitos internos específicos dos gânglios da base possui uma relação importante com as disfunções no controle muscular presentes na DP e é responsável pelo aparecimento de alguns dos sintomas da doença, como será discutido na sessão "Sintomas e Diagnóstico".

Um outro mecanismo bioquímico que aparece como um potencial fator causador da Doença de Parkinson é o mecanismo de estresse oxidativo (Melo et al 2011, Migliore e Coppedé 2009). Este mecanismo se caracteriza pela geração excessiva de radicais oxigenados livres como a hidroxila (OH^-), o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Estes radicais livres podem se combinar com componentes lipídicos da membrana e modificar as suas propriedades de permeabilidade, levando em alguns casos à autodestruição da célula (apoptose). No caso de células nervosas este processo é propiciado pelo grande conteúdo lipídico das mesmas e pode explicar a neurodegeneração que ocorre na Doença de Parkinson. No caso da DP, o excesso de radicais livres pode ser relacionado com uma falha no complexo I mitocondrial, como ilustrado pela figura 1.2. O mecanismo oscilatório do tipo marcapasso exibido por alguns neurônios dentro dos gânglios da base funciona através de intenso fluxo de íons de (Ca^{2+}), provocando o acúmulo de radicais livres e contribuindo para falhas no complexo I mitocondrial.

Já no âmbito do estudo genético da DP, diversos genes foram mapeados por estarem

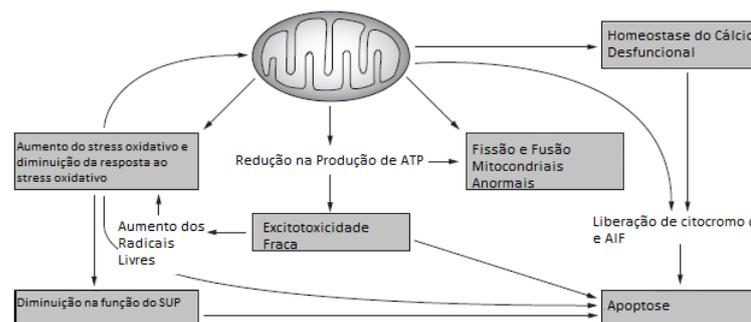


Figura 1.2 Diversos componentes relacionados ao mecanismo do estresse oxidativo. Figura retirada e traduzida de Melo 2011

presentes em certos tipos de Parkinsonismo (Ferraz 2005, Colosimo 2010). Para citar alguns, temos o gene PARK1 relacionado a mutações na proteína α -sinucleína (Sotiriou et al 2009, Singleton et al 2003, Goldberg e Lansbury 2000), os genes PARK2 e PARK5 associados com mutações na cadeia de produção da ubiquitina (Leroy 1998), os genes LRRK2, POLG1, PINK1, DJ-1 associados com falhas no complexo I mitocondrial (Tiangyou e Beal 2008, Henschcliffe et al 2006), entre outros. O principal problema é que estes diferentes genes se expressam separa-

damente, dando origem a desordens com características diferentes. Além disso, estes casos de transmissão genética parecem ser a minoria dos casos, sendo a maior parte caracterizada como sendo de causa indeterminada (idiopática). Alguns estudos isolados reportam o aparecimento de tipos diferentes de parkinsonismo no âmbito familiar, representando no entanto menos de três por cento dos casos registrados (Colosimo 2010).

Por outro lado, um fator essencial para a compreensão da doença parece ser o aspecto da influência ambiental na sua expressão. Esta linha de pesquisa ganhou bastante visibilidade nos anos 80, quando estudos mostraram uma maior prevalência de parkinsonismo precoce em regiões fortemente afetadas pelo uso de metais pesados, agrotóxicos e pesticidas (Barbeau et al 1997, Migliore e Coppedé 2009, Rajput et al 1984, Tanner 1985). O estudo da influência ambiental na doença também ganhou força quando alguns pesquisadores descobriram que uma substância chamada MPTP era capaz de produzir sintomas semelhantes ao da doença em primatas e também em ratos (Langston et al 1983, Bergman et al 1998). A descoberta da MPTP (*Metil-Fenil-Tetrahidroperidina*) foi ocasionada pelo estudo do aparecimento de sinais semelhantes aos da Doença de Parkinson em usuários de heroína, nos anos 80. Percebeu-se que a MPTP, um subproduto do processo de produção caseira da heroína sintética (meperidina), encontrava-se presente nas substâncias injetadas pelos indivíduos com os sinais da doença e era a responsável pelo aparecimento destes sinais. A partir de então a MPTP tornou-se a principal droga utilizada para estudar a doença em modelos animais (Beal 2001, Emborg-Knott e Domino 1998).

Como é possível perceber pela discussão acima, a hipótese mais provável em relação à causa da DP é a de que haja uma predisposição genética, mas que é expressa somente de acordo com a sua interação específica com o ambiente e alguns trabalhos na literatura corroboram este ponto de vista (Bras e Singleton 2009, Kruger et al 1999). Alguns estudos relacionam, por exemplo, as falhas no complexo I mitocondrial (relacionadas ao gene LRRK2) com a exposição a pesticidas. Outros relacionaram estas falhas no mesmo complexo I com o estresse oxidativo ocasionado por substâncias derivadas do MPTP e com mutações na proteína α -sinucleína (Benedetti et al 1986, Melo et al 2011), proteína esta que por sua vez pode ter a agregação filamentar induzida por pesticidas (Colosimo 2010).

1.3 Sinais da Doença e Diagnóstico

Apesar de ser uma doença conhecida e com sinais marcantes, o diagnóstico preciso da doença não é tão simples e direto quanto seria de se esperar, especialmente nos seus estágios iniciais. Os três marcos fundamentais do diagnóstico da DP são: observação clínica dos sinais, resposta à administração da L-dopa e exclusão de outras doenças [147] (DeLong e Wichmann

2007, Hoehn e Yahr 1967, Jankovic 2008). A L-dopa ou Levodopa é uma substância denominada de *precursora da dopamina* e seu uso no tratamento da DP será discutido com um pouco mais de detalhe na sessão sobre o tratamento da doença. Além da resposta à administração da Levodopa, a observação clínica dos sinais é usada para eliminar outras doenças do diagnóstico. Este procedimento é dificultado em grande parte pela grande quantidade de sinais motores e não motores da DP, que podem se confundir com sintomas de outras doenças. Estima-se que de vinte e cinco a trinta por cento dos pacientes sejam diagnosticados de maneira incorreta, especialmente nos estágios iniciais da doença (Schrag e Quinn 2002, Tolosa et al 2006, Hugues et al 1992). Desta forma, ferramentas objetivas de diagnóstico são ainda escassas, apesar de necessárias para o diagnóstico diferencial e tratamento da doença nos seus estágios iniciais.

Dentre os sinais comumente associados à DP, podemos citar: tremor involuntário de repouso, instabilidade postural, lentidão nos movimentos (hipocinesia), *freezing*, dificuldade em iniciar movimentos [147] (Deuschl et al 1998, Ferraz 2005, Pahwa e Lyons 2007, Berardelli et al 1983). A expressão dos sintomas varia significativamente de acordo com a gravidade da doença, podendo inclusive indicar mecanismos neurofisiológicos distintos.

Dos sinais citados acima, o mais conhecido é certamente o tremor involuntário que ocorre mais comumente nas extremidades dos membros superiores, quando relaxados. Existem diferentes tentativas de se identificar o mecanismo fisiológico deste tremor, mas nenhum modelo universalmente aceito. Alguns estudos apontam a influência de neurônios localizados na região *ventralis intermedius* do tálamo, que oscilam com frequência na mesma faixa do tremor (Ohye e Narabayashi 1979, Lenz et al 1988). Outros apontam a existência de neurônios oscilatórios dentro dos próprios núcleos da base, especificamente no globo pálido interno e no núcleo subtalâmico (Karmon e Bergman 1993). Há ainda a hipótese de que os neurônios de toda a rede de circuitos talamo-corticais oscilem com uma frequência característica, não sendo possível identificar uma fonte única de oscilação (Magil et al 2000). Ainda um outro modelo é o de que as descargas oscilantes na estrutura interna do globo pálido sejam ocasionadas por hiperpolarizabilidade dos seus neurônios, o que faz com que estes acumulem uma carga excessiva e a descarreguem em explosões ou *bursts* (Pare et al 1990). Este modelo tem como consequência o aparecimento de frequências privilegiadas de descarga, que poderiam ser responsáveis pelas velocidades características do tremor na Doença de Parkinson.

Outro sinal motor menos conhecidos, mas não menos importante é a dificuldade de engolir (disfagia), que ocasiona a condição conhecida como *aspiração silenciosa*. Nesta condição, o alimento ingerido pelo paciente entra nas vias respiratórias por conta da disfunção dos músculos da glote e, não raras vezes, ocasiona a morte do paciente por pneumonia, sem nenhum sintoma aparente (Nobrega et al 2008, Rodrigues et al 2006). De fato a pneumonia causada por esta aspiração silenciosa é a principal causa de internação dos pacientes com Parkinson.

Além dos sinais motores presentes na DP, existem também os sinais não motores, tais

como depressão, perda de memória, perda olfativa, ansiedade e outros [147] (Allain et al 2000). O estudo destes é importante pois estes sinais são determinantes para a qualidade de vida dos indivíduos com a doença e por isso o número de estudos que abordam este assunto tem crescido (Jankovic 2008, Delong e Wichman 2007, Tolosa et al 2006).

Algumas escalas foram desenvolvidas para auxiliar na classificação da gravidade da doença durante o diagnóstico clínico. Dentre estas, as mais conhecidas são a escala Hoehn-Yahr e a chamada escala UPDRS (Hoehn e Yahr 1967, Fahn e Elton 1987), sendo a escala UPDRS mais abrangente pois envolve também sintomas não motores. Apesar disso, alguns médicos e fisioterapeutas relatam uma certa dificuldade em utilizar esta escala (Rabey et al 1997).

1.4 Tratamento

Por ser uma doença multissintomática, as frentes de tratamento da DP são diversas. Dentre estas, podemos citar os tratamentos farmacológico, cirúrgico, terapêutico, ocupacional, nutricional e psicológico [147].

O tratamento farmacológico é de longe o mais difundido e se inicia desde o diagnóstico do paciente. Parte do diagnóstico clínico consiste justamente em avaliar a resposta do paciente à administração da Levodopa, como já foi discutido. A Levodopa é uma substância administrada aos pacientes que se combina com a enzima *dopa-carboxilase* presente no organismo e se transforma em dopamina, como ilustrado pela figura 1.3. Esta enzima encontra-se presente

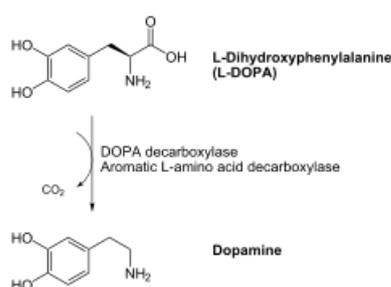


Figura 1.3 Processo de transformação da L-dopa em dopamina no organismo

tanto no sistema nervoso central (e notadamente no cérebro) quanto em outras partes do organismo. Além da Levodopa, os pacientes fazem uso também de uma substância chamada *Carbidopa*, cuja função é justamente inibir a ligação da L-dopa com a dopa-carboxilase nestas outras partes do organismo, aumentando assim a disponibilidade de dopamina no cérebro. Como este influxo de dopamina ocorre de forma inespecífica no cérebro, a aplicação da Levodopa tem efetividade apenas em inibir momentaneamente os sinais da doença e produz muitos

efeitos colaterais. Além disso, alguns resultados indicam que o uso prolongado desta substância provocam alterações na plasticidade da plasticidade neural (um fenômeno conhecido como *metaplasticidade*) (Abraham e Bear 1996) e desta forma podem induzir uma modificação na eficácia do tratamento dos sinais da doença, podendo em alguns casos provocar o efeito contrário. Nesta mesma linha de tratamento, também são utilizadas outras substâncias, os chamados *agonistas da dopamina* como o Ropinirol e o Pramipexol, Fenoldopam, entre outros [147]. Estas são substâncias que ativam os receptores da dopamina, mesmo na ausência da dopamina e portanto também possuem efeito de inibir os sinais. Alguns destes medicamentos no entanto apresentam efeitos colaterais diversos, variando desde euforia e náusea, até distúrbios mais graves como a anorexia e alucinações.

Outras formas de tratamento farmacológico têm sido propostas com o intuito de retardar o avanço da doença através do uso de mecanismos de neuroproteção e regeneração. Entre estas podemos destacar o uso de Fatores de Crescimento Neuronal (FCN) e Fatores Neurotróficos Derivados da Glia (FNDG). Estudos demonstraram que a administração destas substâncias (proteínas que se encontram presentes naturalmente no organismo) ameniza os sinais da doença e auxilia na regeneração das células dopaminérgicas dos núcleos da base de modelos animais (Gash et al 1996, Airaksinen e Saarna 2002) e portanto estas se destacam como importantes vias de tratamento para a doença.

Além do tratamento farmacológico, o tratamento cirúrgico também é largamente estudado no caso da Doença de Parkinson. Intervenções cirúrgicas diretas nos núcleos da base conseguiram reduzir drasticamente, em alguns casos até mesmo abolir completamente, parte dos sinais da doença (Aziz et al 1991, Baron et al 1996). Além das intervenções cirúrgicas ablativas¹ diretas como a palidotomia, talamotomia e outras, outros mecanismos obtiveram êxito em maior ou menor grau em modelos animais. Dentre estes podemos citar a colocação de "marcapassos" para Estimulação Cerebral Profunda (ECP) (Perlmutter e Mink 2006), transplante de células dopaminérgicas fetais, transplante autólogos de células medulares supra-renais e outros. Todas estas potenciais formas de tratamento possuem o inconveniente de serem métodos invasivos complexos e custosos e de difícil aplicação para um número cada vez maior de pacientes da Doença de Parkinson.

O tratamento fisioterapêutico na Doença de Parkinson tem o papel de reeducar fisicamente os indivíduos com a doença, bem como auxiliar na manutenção da capacidade funcional destes indivíduos, como discutido por diversos estudos na literatura (Kwakkel et al 2007, Rubinstein et al 2002, Formisano et al 1992).

As formas de tratamento já citadas visam reestabelecer o funcionamento dos mecanismos de controle motor que são disfuncionais na DP. Além desta linha de atuação, há também os tratamentos que visam melhorar ou manter a qualidade de vida dos pacientes da doença, levando

¹Cirurgias de remoção de parte de alguma estrutura dos núcleos da base

em consideração fatores motores e não motores da vida dos pacientes. Dentre estes destacamos a importância do acompanhamento por profissionais médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais e nutricionistas.

Geometria Fractal

Neste capítulo serão discutidos alguns aspectos importantes sobre geometria fractal, diferentes noções de dimensão de um objeto geométrico e aplicações.

2.1 A Geometria Irregular da Natureza

O termo *fractal* foi cunhado por Benoit Mandelbrot (Mandelbrot 1982) e deriva do latim *fractus*, que significa fração, parte. Mandelbrot, que trabalhava na IBM na época, buscava solucionar um problema associado ao ruído em transmissões eletrônicas. Mandelbrot percebeu não só que este tipo de ruído apresentava uma forma recorrente em muitos fenômenos da natureza, mas também que formas deste tipo eram descritas de forma muito incompleta pela geometria Euclideana. De fato, formas irregulares desta natureza eram tratadas como objetos imperfeitos, exceções matemáticas puramente teóricas que não apresentavam nenhum tipo de simetria e nenhum tipo de interesse prático. O trabalho de Mandelbrot deu origem a uma série de publicações a partir dos anos 80 e fundamentou as bases do que hoje chamamos de geometria fractal. A geometria fractal, como veremos, é particularmente interessante na descrição de diversos objetos irregulares encontrados na natureza como índices de chuva (Mandelbrot e Wallis 1968), fisiologia humana (Bassingthwaighete et al 1994), preços no mercado de ações (Costa e Vasconcelos 2003) e diversos outros.

2.2 Diferentes Noções de Dimensão

Para conceituar fractais, é interessante antes discutir algumas das diferentes noções de dimensão para objetos geométricos e como estas se relacionam entre si. Dentre as diferentes definições de dimensão existentes, serão discutidos aqui os conceitos de *dimensão topológica*, *dimensão de imersão* e *dimensão de Hausdorff-Besicovitch*, ou *dimensão de medida*.

2.2.1 Dimensão Topológica

A noção de dimensão topológica, como o nome diz, está relacionada à topologia do objeto como um conjunto organizado de outros objetos. Está associada com a quantidade de informação que é necessária para localizar um determinado lugar geométrico no objeto. Por exemplo, para localizar um ponto num plano, são necessárias duas coordenadas e portanto este plano possui dimensão 2. Uma outra forma de se caracterizar a dimensão topológica, relaciona-se com a dimensão do objeto geométrico capaz de dividir o conjunto em dois (Falconer 1985, Feder 1988). Um objeto de dimensão n é dividido em dois por um objeto de dimensão $n-1$. Uma reta pode ser dividida em dois segmentos de reta por um ponto, um plano pode ser dividido em dois semiplanos por uma reta e etc. Um ponto não pode ser subdividido e por definição tem dimensão zero.

2.2.2 Dimensão de Imersão

Outra definição possível de dimensão é a chamada dimensão de imersão, que é a dimensão mínima necessária para representar o objeto no espaço. Por exemplo, a dimensão de imersão de uma reta é 1, pois apesar de uma reta poder ser representada num plano, ou no espaço tridimensional, uma única dimensão é suficiente para representá-la em sua totalidade. Por outro lado, se esta mesma reta for torcida para formar uma mola a sua dimensão topológica permanecerá a mesma, mas agora serão necessárias três dimensões para representar a nova figura e assim a sua dimensão de imersão será igual a 3.

2.2.3 Dimensão de Similaridade

Algumas figuras geométricas possuem a propriedade de *autossemelhança*, ou *autossimilaridade*. A propriedade de autossemelhança está associada com a invariância sob transformações de similaridade, que podem ser ampliações ou reduções (multiplicação de todas as medidas do objeto por um fator escalar constante), rotações e translações, reflexões e associações de reflexões e rotações. De forma simples, são transformações que mantêm a forma da figura invariante. Para estas figuras, compostas de várias partes iguais ao todo, podemos definir uma grandeza chamada *dimensão de similaridade*. Seja uma figura composta de m figuras iguais ao todo, multiplicadas por um fator de escala $1/n$, temos:

$$D_S \equiv -\frac{\log(m)}{\log(1/n)}. \quad (2.1)$$

A quantidade D_S é conhecida como dimensão de similaridade (Feder 1988) e se aplica apenas no estudo de figuras autossimilares ideais como o chamado conjunto de Cantor, a Curva de

Koch, Esponja de Menger e outras, formadas por diversas partes iguais ao todo.

2.2.4 Dimensão de Hausdorff-Besicovitch

Outra noção mais geral de dimensão, denominada *dimensão de medida*, ou *dimensão de Hausdorff-Besicovitch* é uma generalização da noção de dimensão usual. Pode ser compreendida como uma medida de como o objeto ocupa o espaço no qual está imerso. Por exemplo, uma bola de chumbo maciça ocupa o espaço de forma muito diferente de uma bola de algodão doce, ou mesmo uma nuvem. Esta dimensão de medida, diferentemente das definições anteriores, pode assumir valores não inteiros e é muito útil para caracterizar a maioria dos materiais que aparecem na natureza, como solos, rochas, nuvens, sistemas hídricos e muitos outros (Feder 1988, Mandelbrot 1982, Turcotte 1997).

Matematicamente, a dimensão de Hausdorff-Besicovitch pode ser compreendida da seguinte maneira (Feder 1988): Usualmente, ao calcular o comprimento de uma dada curva, divide-se a curva em pequenas unidades de comprimento δ . O número total de unidades de comprimento $N(\delta)$ é dado por:

$$N(\delta) = L_0 \delta^{-1} \quad (2.2)$$

O comprimento total da curva é dado por:

$$L = N(\delta) \delta^1 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} L = L_0 \delta^0 = L_0. \quad (2.3)$$

Utiliza-se o limite $\delta \rightarrow 0$ pois neste limite é avaliado o comportamento assintótico desta medida, regime no qual esta é independente de δ . É possível definir a área da curva de forma análoga:

$$A = N(\delta) \delta^2 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} A = L_0 \delta^1 = 0. \quad (2.4)$$

Na fórmula anterior foi usado o mesmo número de pequenas unidades $N(\delta)$, cada uma delas associada com uma área δ^2 . Da mesma forma, o volume desta curva teria uma forma do tipo

$$V = N(\delta) \delta^3 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} V = L_0 \delta^2 = 0. \quad (2.5)$$

No caso de um plano, podemos seguir o mesmo procedimento. Divide-se o plano em pequenas unidades de área δ^2 . O número total destas unidades é então :

$$N(\delta) = A_0 \delta^{-2}. \quad (2.6)$$

A área total para um plano é então:

$$A = N(\delta) \delta^2 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} A = A_0 \delta^0 = A_0. \quad (2.7)$$

Ao tentar definir o volume do plano, obtém-se:

$$V = N(\delta)\delta^3 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} V = A_0\delta^1 = 0. \quad (2.8)$$

Por outro lado, o cálculo do comprimento associado a este plano leva a:

$$L = N(\delta)\delta^1 \rightarrow \lim_{\delta \rightarrow 0} L = A_0\delta^{-1} = \infty. \quad (2.9)$$

Estes exemplos demonstram que mesmo para figuras euclidianas usuais, existe um valor de dimensão para o qual a medida $M_d(\delta) = N(\delta)\delta^d$ satisfaz à seguinte propriedade:

$$M_d(\delta) = \begin{cases} 0, & D > D_H \\ \infty, & D < D_H \end{cases} \quad (2.10)$$

O valor crítico D_H para o qual a medida $M_d(\delta)$ (conhecida como medida de Hausdorff) passa de 0 a infinito é chamado de *Dimensão de Hausdorff*, ou *Dimensão de Hausdorff-Besicovitch* (Mandelbrot 1982). Para figuras euclidianas regulares como o plano e a reta, a dimensão de Hausdorff é um número inteiro que coincide com a dimensão topológica. Já para figuras que apresentam autossimilaridade, como veremos na próxima sessão, esta dimensão em geral assume valores não inteiros e é então chamada de *dimensão fractal*. De uma forma geral, a dependência do comprimento L (ou área) de uma curva com o tamanho da unidade de medida δ é da forma

$$L \propto \delta^{-D_H} \quad (2.11)$$

2.3 Fractais Autossimilares

Tendo definido os diferentes conceito de dimensão, podemos agora partir diretamente para a conceituação dos objetos denominados fractais. Formalmente, fractais são objetos para os quais a dimensão de Hausdorff-Besicovitch excede a dimensão topológica (Mandelbrot 1982). Uma outra definição, dada pelo próprio Mandelbrot é a de que fractais são objetos geométricos compostos por partes iguais ao todo de alguma forma.

Fractais autossimilares, ou autossemelhantes, são objetos geométricos caracterizados por possuírem uma dimensão de hausdorff-besicovitch não inteira e pela propriedade de autossemelhança. A figura 2.1 mostra um exemplo de um fractal autossimilar, onde parte do objeto é similar (possui a mesma forma) ao todo: Esta propriedade de autossimilaridade ou autossemelhança dos fractais implica em uma outra propriedade característica de objetos fractais. Muitos objetos encontrados na natureza são encontrados em diferentes tamanhos e escalas, mantendo as mesmas diferentes propriedades e por isso estes são ditos objetos *livres de escala*. Quando se

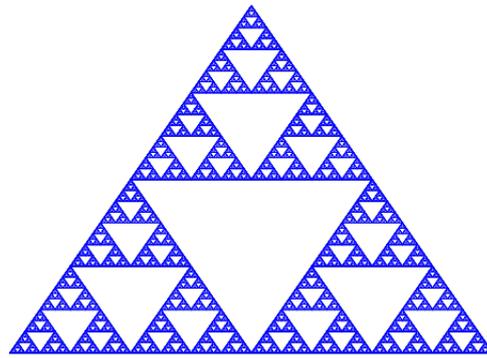


Figura 2.1 Imagem do fractal conhecido como "Triângulo de Sierpinski". Na figura, cada triângulo azul é similar ao todo. Fonte: [131]

observa uma fotografia com imagens de solos, rochas, nuvens ou imagens aéreas de rios, muitas vezes é impossível determinar o tamanho destes sem recorrer a um outro objeto com uma escala bem definida para comparação, como se pode perceber na figura 2.2. Quando se vê uma pessoa ao lado de uma montanha, por outro lado, consegue-se imediatamente estimar o tamanho do da montanha por comparação com o tamanho da pessoa, que possui uma escala de tamanho bem definida de alguns centímetros.



Figura 2.2 Imagem de solo de barro. Nesta imagem é difícil dizer o tamanho da escala da figura, se trata-se de um monte de barro de alguns centímetros ou da enconsta de um morro com dezenas de metros. Fonte: [133]

2.4 Fractais Autoafins

Na natureza, a autossimilaridade geométrica completa é impossível de ser encontrada. Em geral, os padrões encontrados na natureza guardam semelhança entre o todo e as partes, mas esta semelhança costuma apresentar-se de forma *anisotrópica*. Padrões de autossimilaridade anisotrópica, onde é necessário executar diferentes operações de similaridade em cada

direção para obter novamente a figura em sua forma original são chamados padrões *autoafins*. Esta presença da anisotropia nas formas naturais é explicada pela presença de anisotropia nos próprios mecanismos de geração destas formas. Uma cadeia de montanhas por exemplo (se tomada no espaço tridimensional) não pode ser autossimilar, uma vez que a ação da força da gravidade introduz uma anisotropia espacial na direção vertical. A figura 2.3 mostra um exemplo de fractal autoafim determinístico construído por processo iterativo.

Um outro exemplo de objeto autoafim completamente determinístico é a função conhe-

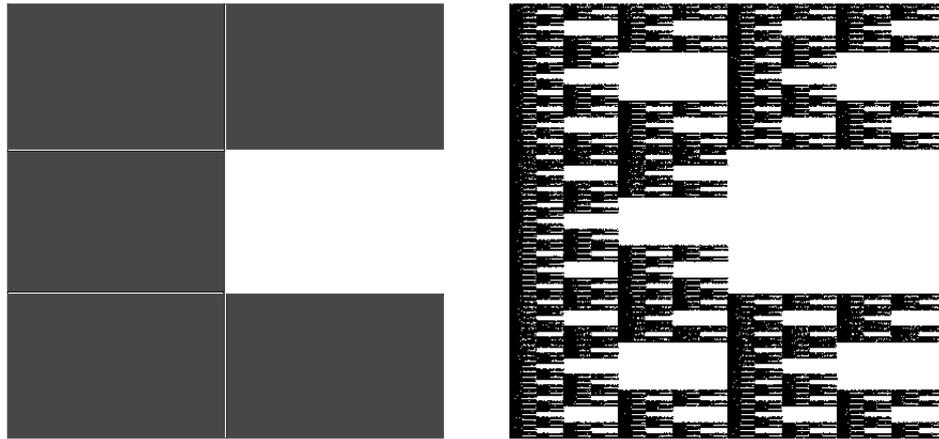


Figura 2.3 Fractal autoafim. Partindo da figura da esquerda, cada nova iteração é feita dividindo cada retângulo preenchido em seis partes e removendo a sexta parte deste retângulo de maneira similar à primeira figura. Esta figura tem padrão autoafim, pois cada figura menor é igual ao todo multiplicado por um fator de escala vertical de $1/3$ e um fator de escala horizontal de $1/2$. Fonte: [130]

cida como função de Weierstrass, estudada pelo matemático Karl Weierstrass no final do século XIX. A função proposta por Weierstrass é dada por (Weierstrass 1895):

$$f(x) = \sum_0^{\infty} b^n \cos(a^n \pi x), \quad (2.12)$$

na qual a e b são parâmetros de entrada da função que satisfazem $ab > 1 + \frac{3\pi}{2}$. Uma característica desfavorável da função de Weierstrass é que ela possui uma escala característica, determinada pelo parâmetro b . Esta função foi posteriormente modificada por Mandelbrot para abranger também o plano complexo e de forma que a nova função não possuísse uma escala característica (ideal para estudar fenômenos livres de escala). A função de Weierstrass-Mandelbrot tem a forma (Mandelbrot 1977, Berry 1980):

$$W(x) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{[1 - e^{ib^n x}] e^{i\phi_n}}{b^{(2-D)n}} \quad (2.13)$$

na qual o fator ϕ_n é um fator de fase arbitrário. A função de Weierstrass-Mandelbrot é um exemplo de função determinística, contínua e apesar disso *não diferenciável* em toda a sua

extensão. Podemos pensá-la como uma curva "rugosa" em toda a sua extensão, tanto no plano real quanto no plano complexo, em qualquer escala, não podendo nunca ser aproximada por uma linha reta. Tomando somente a parte real da função, com $\phi_n = 0$, obtemos uma forma simplificada da função de Weierstrass-Mandelbrot:

$$W(x) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{[1 - \cos(b^n x)]}{b^{(2-D)n}} \quad (2.14)$$

O gráfico desta curva apresenta um padrão autoafim, pois ao se multiplicar o argumento x pelo parâmetro b da função, obtém-se:

$$W(bx) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{[1 - \cos(b^n bx)]}{b^{(2-D)n}} = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{[1 - \cos(b^{n+1} x)]}{b^{(2-D)n}}. \quad (2.15)$$

Ao multiplicar a expressão (2.13) por um fator $\frac{b^{2-D}}{b^{2-D}} = 1$, esta pode ser reorganizada de forma a se obter a seguinte expressão:

$$W(bx) = b^{2-D} \sum_{n=-\infty}^{\infty} \frac{[1 - \cos(b^{n+1} x)]}{b^{(2-D)(n+1)}}, \quad (2.16)$$

que possui a mesma forma da expressão (2.12) multiplicada por um fator b^{2-D} . Ou seja,

$$W(bx) = b^{2-D} W(x). \quad (2.17)$$

Desta forma, a curva da função de Weierstrass-Mandelbrot pode ser reobtida (possui as mesmas propriedades) ao multiplicarmos o valor da variável independente (eixo x) por um fator b e o valor da função (eixo y) por um fator b^{2-D} , caracterizando assim um padrão de autoafinidade.

Além da autoafinidade geométrica, a situação mais geral e mais amplamente encontrada na natureza é a chamada *autoafinidade estatística*. Neste caso, o requerimento de autoafinidade é enfraquecido, exigindo-se apenas que as propriedades do sistema em questão possuam distribuições de probabilidade idênticas nas diferentes escalas (Mandelbrot 1982). A autoafinidade estatística é encontrada na natureza, por exemplo, em padrões formados por bacias de rios, cadeias de montanhas, formação de nuvens (Voss 1989).

2.5 Análise de Hurst

Para avaliar e comparar fractais reais (estatisticamente autoafins), apenas o cálculo da dimensão fractal nem sempre é suficiente. Outro índice interessante utilizado com frequência é o chamado *expoente de Hurst*, ou *índice de Hurst*, introduzido pelo hidrólogo inglês Harold Hurst (Hurst 1951). Hurst estudava o problema da construção de uma barragem otimizada para o rio Nilo, levando em consideração as flutuações estatísticas nas cheias do rio. Ele usou os

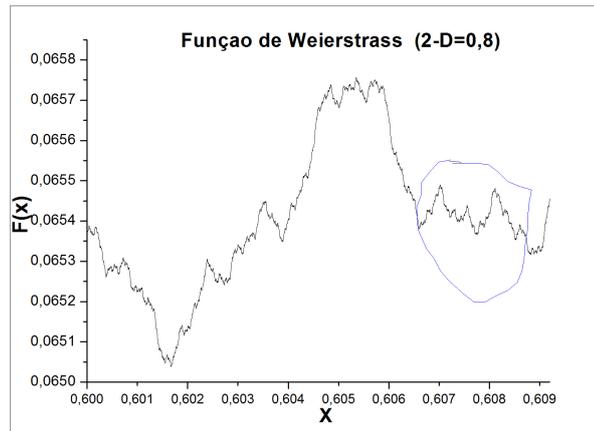


Figura 2.4 Função de Weierstrass com parâmetro $2-D=0,8$

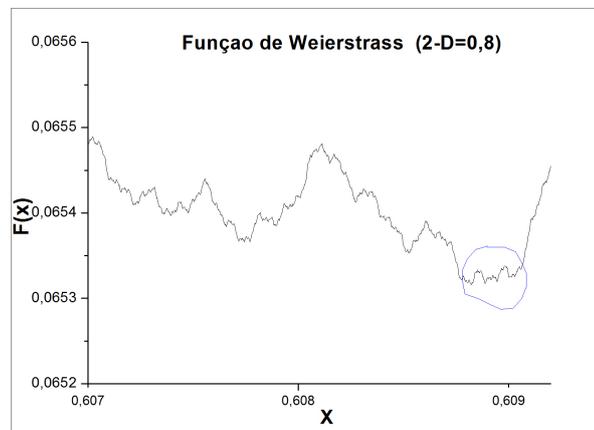


Figura 2.5 Mesma função, com zoom de 5x. É possível perceber que a função apresenta um padrão autoafim e rugosidade em todas as escalas

valores máximos e mínimos de altura da barragem ao longo dos anos para calcular as flutuações estatísticas dentro de diferentes períodos de tempo considerados e percebeu que estas seguiam uma lei estatística bem determinada. Mais ainda, Hurst percebeu que o fenômeno das cheias (e portanto também o fenômeno das chuvas) apresentava flutuações com um padrão de correlação bem determinado e utilizou uma ferramenta desenvolvida por ele denominada de *Análise de Reescalonamento* (Rescaled Range Analysis) para estudar estas flutuações. A análise desenvolvida por Hurst pode ser compreendida da seguinte maneira (Feder 1988): Seja $\chi(t)$ uma dada medida que se deseja avaliar, como o número de manchas visíveis na superfície do sol, a incidência de chuvas numa determinada região, ou o intervalo entre batimentos cardíacos. O valor médio desta quantidade num intervalo de tempo τ é dado por (por simplicidade usamos medidas com valores discretos, mas uma análise similar pode ser feita para quantidades que

possuem espectro contínuo):

$$\langle \chi \rangle_\tau = \frac{1}{\tau} \sum_{t=1}^{\tau} \chi(t). \quad (2.18)$$

O desvio padrão S desta grandeza $\chi(t)$ num mesmo intervalo de tempo τ é dado por:

$$S = \frac{1}{\tau} \left\{ \sum_{t=1}^{\tau} (\chi(t) - \langle \chi \rangle_\tau)^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (2.19)$$

Já o desvio da média acumulado num intervalo de tempo t é dado por:

$$Y(t, \tau) = \sum_{s=1}^t \chi(s) - \langle \chi \rangle_\tau \quad (2.20)$$

A diferença entre o máximo e o mínimo deste desvio Y dentro de um dado período τ é chamado de *alcance* R e é dada por:

$$R(\tau) = \max_{1 \leq t \leq \tau} Y(t, \tau) - \min_{1 \leq t \leq \tau} Y(t, \tau). \quad (2.21)$$

Hurst utilizou uma medida chamada de *alcance reescalado* dada pela razão entre R e S e a calculou para diversos sistemas. Ele observou que as medidas empíricas de diversos sistemas para esta quantidade R/S seguiam uma lei simples, do tipo:

$$R/S = (\tau/2)^H. \quad (2.22)$$

O expoente H ficou então conhecido como índice de Hurst. O expoente de Hurst determina o padrão de correlação apresentado pelas flutuações estatísticas do parâmetro em questão (Feder 1988, Mandelbrot 1982). Para $0 < H < 0,5$, o sistema é dito *anticorrelacionado* ou *antipersistente*. Para $H = 0,5$ especificamente o sistema é dito descorrelacionado. Já para valores de H entre 0,5 e 1 as correlações são ditas *persistentes*. Nas flutuações correlacionadas, ou positivamente correlacionadas, um período de aumento nas flutuações é seguido por um novo período de aumento, enquanto um período de decrescimento é seguido de novo período de decrescimento (Mandelbrot e Wallis 1968). Já para sistemas anticorrelacionados estes períodos de aumento e decrescimento se alternam. Sistemas correlacionados ou anticorrelacionados são as vezes chamados de sistemas com memória, enquanto sistemas descorrelacionados são conhecidos como sistemas sem memória. Estas propriedades de correlação presentes nas flutuações de alguns sistemas, especificamente sistemas biológicos, podem trazer informações sobre a complexidade destes sistemas (Seely e Macklem 2004), como será visto no capítulo seguinte.

Uma propriedade importante dos fractais, que justifica a sua ampla aplicação em diferentes sistemas, está relacionada com o fenômeno conhecido como *movimento browniano*, observado pelo botânico escocês Robert Brown, em 1827 (Brown 1828, Chandrasekhar 1943). Brown observou com a ajuda do microscópio (recentemente inventado) que partículas de pólen suspensas na água executavam um movimento aparentemente aleatório. Além disso, ele

verificou que não só a matéria viva, mas também a matéria inerte executava o mesmo tipo de movimento, quando submetida às mesmas condições. Embora Brown não tenha ele mesmo oferecido uma explicação para este movimento, muitos cientistas se dedicaram ao estudo do movimento browniano, entre eles Paul Langevin (Langevin 1908) e Albert Einstein (Einstein 1956). De forma simplificada, o movimento browniano (unidimensional) é um tipo de caminhada aleatória, onde o móvel pode dar passos para um dos dois lados, sendo que o tamanho do passo (positivo ou negativo) segue a uma distribuição gaussiana de probabilidade, ou seja:

$$P(\varepsilon; \tau) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D\tau}} e^{-\frac{\varepsilon^2}{4D\tau}}, \quad (2.23)$$

na qual ε é o tamanho do passo, τ é o intervalo entre passos, P é a probabilidade de ocorrência de um determinado tamanho de passo e D é o chamado *coeficiente de difusão*. Esta função possui uma propriedade de escala interessante. Ao multiplicar-se o parâmetro τ por um fator de escala b e o passo ε por um fator de escala $b^{\frac{1}{2}}$, obtém-se que

$$P(b^{\frac{1}{2}}\varepsilon; b\tau) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D b\tau}} e^{-\frac{\varepsilon^2}{4D\tau}} = b^{-\frac{1}{2}} P(\varepsilon; \tau) \quad (2.24)$$

A posição do móvel após n passos é dada por:

$$X(t = n\tau) = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \quad (2.25)$$

Esta posição também possui distribuição gaussiana dada por

$$P(X(t) - X(t_0)) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D(t - t_0)}} e^{-\frac{\varepsilon^2}{4D(t-t_0)}} \quad (2.26)$$

e uma relação de escala análoga:

$$P[b^{\frac{1}{2}}(X(bt) - X(bt_0))] = b^{-\frac{1}{2}} P(X(t) - X(t_0)) \quad (2.27)$$

Integração da Eq. 2.25 leva a uma dependência de $X(t) - X(t_0)$ da forma

$$X(t) - X(t_0) \propto \varepsilon |t - t_0|^H, \quad (2.28)$$

com $H = \frac{1}{2}$ no caso do movimento browniano usual.

A teoria do movimento browniano foi generalizada por Mandelbrot para uma classe de fenômenos conhecidos como *movimentos brownianos fracionários*, onde o expoente H pode variar entre 0 e 1 (o caso $H = 0,5$ sendo o caso do movimento browniano usual), sendo o expoente H o índice de Hurst indicado da equação (2.21). O próprio Mandelbrot e outros (Mandelbrot e van Ness 1968, Voss 1989) demonstraram que qualquer processo estocástico com espectro de frequência na forma de uma lei de potência do tipo

$$S(f) \sim f^{-\beta}, \quad 1 < \beta < 3 \quad (2.29)$$

pode ser descrito como um movimento browniano fracionário. Desta forma, é possível utilizar algumas relações entre diferentes expoentes ligados ao movimento browniano fracionário para caracterizar diversos processos estocásticos que ocorrem na natureza. Para estes processos, o índice de Hurst se relaciona com a dimensão de Hausdorff D da curva como

$$H = 2 - D \quad (2.30)$$

e assim, conhecendo a dimensão fractal de um dado objeto é possível fazer inferências sobre as flutuações estatísticas do mesmo. Outros métodos existem, no entanto, para o cálculo do expoente de Hurst, como o chamado método *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA), que foi utilizado neste trabalho, como será visto no capítulo 4. Além disso, o expoente β de decaimento do espectro de frequência se relaciona com a dimensão de Hausdorff e com o expoente de Hurst, de forma que (Voss 1989, Turcotte 1997)

$$\beta = 2H + 1 = 5 - 2D \quad (2.31)$$

Assim, a partir do espectro de frequência de um determinado fenômeno, é possível obter informações sobre a dimensão fractal do mesmo. Este método de cálculo também foi usado neste trabalho para avaliar as séries temporais do tremor, como será apresentado no capítulo 4.

Sistemas complexos

Neste capítulo serão apresentadas algumas idéias sobre complexidade e medidas de interesse para se avaliar a complexidade de diferentes sistemas.

3.1 Um pouco sobre sistemas complexos

Durante muitos séculos, o pensamento científico foi dirigido e moldado pela idéia do reducionismo metodológico, defendida por filósofos como Descartes e outros (Descartes 1637). As idéias intrinsecamente difundidas por este reducionismo metodológico eram:

- 1) Qualquer sistema, independente da sua natureza, pode ser decomposto e estudado em suas partes constituintes (princípio da separabilidade).
- 2) O conhecimento sobre as partes constituintes determina o conhecimento sobre o todo (princípio da aditividade).
- 3) O conhecimento sobre as partes e sua interrelação em um determinado instante de tempo determina os seus estados futuros (princípio da causalidade).

Uma decorrência imediata deste procedimento reducionista é a de que, para um sistema qualquer, é possível separar o sistema relevante das suas flutuações e estudá-los separadamente. Flutuações e variabilidade são considerados ruídos ocasionados por imprecisão nos instrumentos de medida ou falta de compreensão sobre as relações de causalidade estabelecidas no sistema. Estas idéias foram extremamente importantes no contexto da época e formaram a base da metodologia científica até o início do século XX, possibilitando avanços importantes nas áreas mais diversas.

Na segunda metade do século XX porém, diferentes idéias começaram a surgir que colocaram em xeque as premissas básicas do programa reducionista. Modelos atmosféricos e problemas astronômicos indicavam que mudanças arbitrariamente pequenas nas condições iniciais do problema geravam divergências arbitrariamente grandes no seu comportamento futuro (Lorenz 1963, Poincaré 1890). Um olhar aprofundado sobre a física dos fluidos apontava a existência de fenômenos emergentes, como percolação e células de convecção, como visto na figura 3.1 (Getling 1998, Stauffer & Aharony 1992). Mudanças repentinas no comportamento de materiais magnéticos e supercondutores mostraram a existência de limiares e pontos críticos após os quais o comportamento do sistema mudava qualitativamente (Kamerlingh-Onnes



Figura 3.1 Células de convecção causadas pela evaporação da acetona numa mistura de acetona e tinta dourada (convecção de Rayleigh-Bénard). Fonte: Wikipedia

1911). No panorama da física surgiram também as teorias da relatividade especial e da mecânica quântica que lentamente modificaram radicalmente a forma como a comunidade científica enxergava diversos fenômenos na natureza. Expressões como caos, não linearidade, não localidade, incerteza e criticalidade começaram a permear o vocabulário das ciências da natureza. Todo este processo teve papel decisivo no surgimento de uma nova área de estudo interdisciplinar, o estudo da complexidade.

O estudo da complexidade também esteve fortemente relacionado com o advento da teoria da informação, iniciado no final dos anos 40 com Claude Shannon (Shannon 1949). A partir da abordagem inicial introduzida por Shannon, muitos trabalhos se seguiram em que era avaliado o nível de informação contido numa mensagem ou sinal. Como discutiremos neste capítulo, muitas quantidades usadas na teoria da informação podem ser úteis para avaliar a complexidade de um dado sistema.

Sistemas complexos são sistemas que apresentam algumas das propriedades como não aditividade (ou não extensividade), não linearidade, alta sensibilidade a variações nas condições iniciais e emergência de novos padrões e propriedades. Em especial, a emergência de novos fenômenos em um dado sistema que não podiam ser explicados por propriedades dos componentes isoladas daquele sistema apresentava um desafio para a abordagem reducionista. Sistemas meteorológicos (Lorenz 1963), sistemas de fluxo ou tráfego (Chowdhury et al 2000), modelos econômicos (Da Silva et al 2007), fenômenos biológicos (Kauffman 1993) e mesmo alguns sistemas estudados no âmbito da mecânica clássica (Poincaré 1890) são importantes exemplos de sistemas complexos.

Uma outra propriedade importante dos sistemas complexos é a variabilidade (ou não estacionariedade), em maior ou menor grau, encontrada nestes sistemas. Do ponto de vista da complexidade, diferente da abordagem reducionista, busca compreender e explicar esta variabilidade ao invés de simplesmente tratá-la como ruído ou imprecisão nos instrumentos de medida. De fato veremos que esta variabilidade pode desempenhar um papel importante em alguns fenô-

menos.

Por último, provavelmente a idéia mais comumente relacionada ao conceito de complexidade é a noção de *caos*. O conceito de caos, do grego que significa "abismo", "vazio", ou "desordem"[40]. Na década de 60, o matemático americano Edward Lorenz desenvolveu um modelo atmosférico simples e obteve as soluções numéricas para este modelo. Ele percebeu no entanto que as soluções encontradas para este sistema eram altamente instáveis e pequenas modificações nas condições iniciais geravam evoluções completamente diferentes no decorrer do tempo. Os trabalhos de Lorenz em sistemas atmosféricos e de Poincaré no problema de três corpos, deram origem ao que hoje é amplamente conhecido como teoria do caos. Em suma, sistemas caóticos são sistemas que apresentam grande sensibilidade a mudanças nas condições iniciais e, por isso, alto grau de não linearidade. Pequenas modificações podem dar origem a grandes mudanças no comportamento do sistema. Esta é a origem da analogia do *efeito borboleta*, introduzida por Lorenz, na qual o bater das asas de uma borboleta nos Estados Unidos pode provocar um tufão no Brasil (Gleick 1987).

Um exemplo de sistema caótico determinístico está relacionado com algumas operações matemáticas, denominadas *mapeamentos*, ou *mapas*. Um mapeamento é um algoritmo usado para construir uma sequência numérica a partir de um valor inicial, de forma iterativa. Nas figuras 3.2 e 3.3 está apresentado o chamado mapa da tangente, que representa a sequência de números dada por:

$$x_0 = a; x_1 = \tan(x_0); x_2 = \tan(x_1); x_3 = \tan(x_2); \dots x_n = \tan(x_{n-1}) \quad (3.1)$$

Como o é possível perceber, valores levemente diferentes de condições iniciais levam a mudanças drásticas no comportamento do sistema ao longo de sua trajetória, uma manifestação típica em sistemas caóticos. Alguns valores numéricos nestes mapas são chamados de *atratores*. Atratores são pontos para os quais o sistema converge, desde que o valor inicial da trajetória esteja próximo o suficiente do atrator, numa região denominada *bacia de atração*. Outros pontos, dos quais o sistema diverge, são chamados de *repulsores*. Mais à frente veremos que o estudo dos atratores de um determinado sistema pode trazer informações importantes sobre o mesmo.

Sistemas caóticos podem ser estocásticos ou determinísticos. No caso de sistemas estocásticos, as equações de movimento são equações para a evolução da distribuição de probabilidade dos parâmetros do sistema, enquanto para sistemas determinísticos as equações são para os próprios parâmetros. Estes sistemas são em geral aperiódicos e altamente sensíveis a variações nas condições iniciais, podendo gerar padrões visuais intrincados e complicados. Apesar destas características, do ponto de vista do estudo das flutuações estatísticas, sistemas totalmente caóticos são vistos como sistemas simples. Estes apresentam padrões estacionários de flutuação, do tipo *ruído branco* (Bak 1996), usualmente associados ao movimento browniano. Por outro lado, modelos completamente periódicos também não são capazes de descrever uma

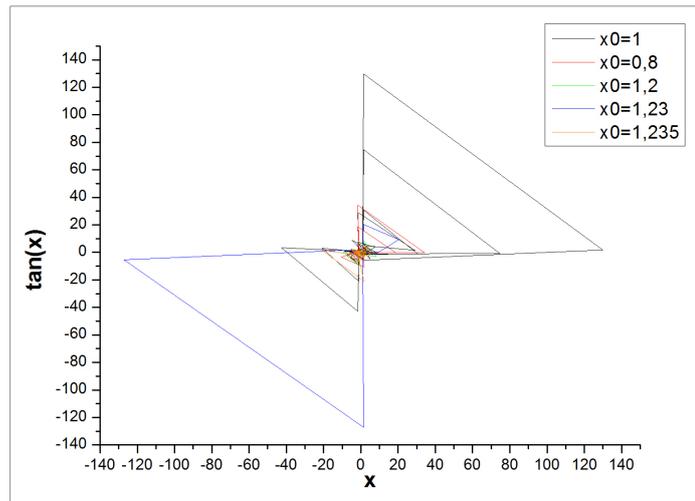


Figura 3.2 Mapa da tangente. As diferentes trajetórias estão associadas a diferentes condições iniciais

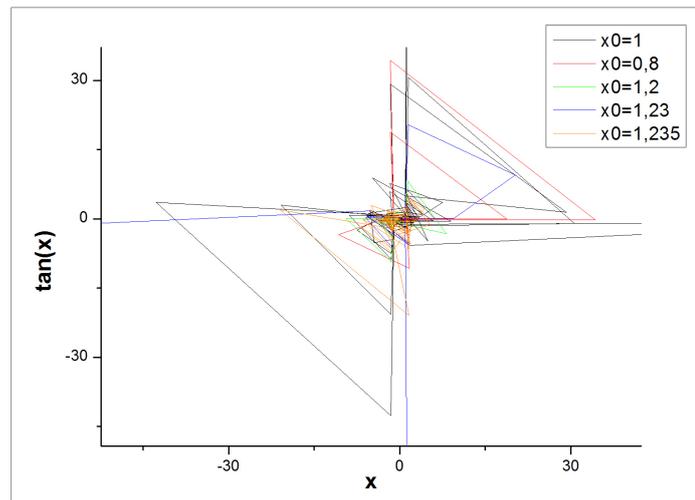


Figura 3.3 Mesmo mapa em detalhe

classe importante de fenômenos que ocorrem na natureza. A maioria dos sistemas encontra-se na região de transição entre os sistemas puramente periódicos e os sistemas caóticos puros, um estado de equilíbrio dinâmico conhecido como *Criticalidade Auto-Organizada*, ou *Limiar do Caos* (Bak et al 1987, Kauffman 1993).

3.2 Criticalidade

Muitos processos encontrados nas ciências naturais possuem natureza não-determinística, são descritos em termos das probabilidades de ocorrência de diferentes eventos. Seja pelo grande número de fatores que o influenciam, ou mesmo pela natureza intrínseca do processo, a evolução temporal (e/ou espacial) destes processos não é conhecida *a priori*. Estes processos são denominados *processos estocásticos* e servem como representação de diversos fenômenos encontrados na natureza. Exemplos de fenômenos estocásticos importantes são o decaimento radioativo de átomos instáveis, interação entre átomos e fótons, preços de ações na bolsa de valores, crescimento populacional, sinais de voz, sinapses neuronais no cérebro e o movimento humano. Estes sistemas podem ser descritos pela distribuição estatística a que os seus parâmetros obedecem. O tempo de abertura de canais iônicos em membranas celulares, por exemplo, segue uma distribuição de Poisson (Glass 2001). O tipo de distribuição à qual os parâmetros de um dado fenômeno seguem pode trazer informações importantes sobre os processos subjacentes ao fenômeno em questão. Será que a história evolutiva é importante para um determinado fenômeno? Será que efeitos de tamanho de população são importantes? Muitos destes fatores podem ser analisados através do estudo das distribuições. Em especial, uma classe de fenômenos é de grande interesse pela simplicidade de sua descrição estatística: os fenômenos que obedecem a uma distribuição do tipo lei de potência.

Leis de potência são expressões que relacionam o valor de uma grandeza física t com a probabilidade de ocorrência deste valor e possuem a forma (Bak 1996, Schroder 1991)

$$p(t) = t^{-\gamma}, \quad (3.2)$$

na qual γ é um fator de decaimento. A simplicidade da descrição destes fenômenos vem do fato de que valores destas grandezas em diferentes escalas se relacionam por uma lei simples. Este fato aponta para uma propriedade destes sistemas que é independente da escala.

Em geral, estas distribuições do tipo lei de potência são encontradas nas proximidades de pontos críticos em fenômenos que apresentam alguma transição de fase em seu comportamento. Por esta razão, a apresentação de distribuições tipo lei de potência é conhecida na literatura como *criticalidade*. O tamanho dos aglomerados em materiais magnéticos nas proximidades da temperatura crítica seguem uma lei de potência (Tang 1988). Tamanhos de avalanches em pilhas de areia (ou arroz!) nas proximidades do tamanho crítico da pilha também (Bak 1996).

O grande interesse do estudo de fenômenos com distribuições do tipo lei de potência, além da simplicidade da sua descrição estatística já comentada, é o fato de estas distribuições estarem frequentemente relacionadas com sistemas complexos e, mais importante, sistemas complexos auto-organizados. Grandes questões pertinentes para a ciência, como a evolução do universo (Guth 1980), ou o surgimento da vida (Kauffman 1993), são exemplos de sistemas

que se organizaram espontaneamente em estados críticos. Por isto estes sistemas são conhecidos como sistemas *criticamente auto-organizados* e este fenômeno é conhecido na literatura como *Criticalidade Auto-Organizada*. Como será discutido ainda neste capítulo, o movimento humano é um dos sistemas que pode ser compreendido desta maneira. Por fim, sistemas associados com leis de potência não possuem escala característica, podendo ser encontrados em diferentes escalas, ou de outra forma, possuindo complexidade em diferentes escalas (Schroder 1991). Ao calcular-se o valor esperado da distribuição (3.2), encontra-se

$$\langle t \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} t p(t) dt = \frac{t^{\gamma+1}}{\gamma+1} \Big|_{-\infty}^{\infty}, \quad (3.3)$$

que diverge. Por outro lado, para a distribuição exponencial (que possui escala característica), encontra-se

$$P(x) = \lambda e^{-\lambda x}, \quad x > 0 \Rightarrow \langle x \rangle = \int_0^{\infty} x P(x) dx = \frac{1}{\lambda}, \quad (3.4)$$

que possui um valor esperado definido e portanto uma escala característica bem definida. O mecanismo de lei de potência (também conhecido como *lei de Pareto*, Pareto 1964) é um mecanismo simples capaz de gerar complexidade em (teoricamente) qualquer escala. Na prática esta complexidade não é definida para qualquer escala, mas possui limites superiores e inferiores (Bak et al 1987).

3.3 Medidas de Complexidade

Nos últimos anos, por conta do grande interesse em compreender melhor os sistemas complexos, foram desenvolvidas diversas ferramentas para quantificar e caracterizar as propriedades complexas que estes fenômenos apresentavam.

A geometria fractal, por exemplo, pode fornecer informações importantes sobre sistemas complexos, principalmente sobre a forma como os parâmetros do sistema estão distribuídos no espaço dos parâmetros. O cálculo da dimensão fractal de solos pode trazer informações sobre a porosidade dos mesmos (Turcotte 1997). Já a estrutura espacial fractal dos alvéolos pulmonares é responsável pela maior capacidade de troca de gases nos pulmões, por exemplo (Bassingthwaight et al 1994). Além de servir para caracterizar o espaço dos parâmetros diretamente, o cálculo da dimensão fractal também é interessante no estudo de sistemas caóticos. A dimensão fractal das bacias de atração de um determinado sistema pode determinar se este possui comportamento caótico (Grassberger 1983).

Do ponto de vista da complexidade, as flutuações são encaradas como uma característica importante na compreensão de muitos sistemas. O cálculo do expoente de Hurst pode trazer informações sobre a presença ou não de correlação e também sobre o tipo de correlação presente

em determinado sistema. Ruídos em sistemas elétricos, padrões de variabilidade de batimentos cardíacos, crescimento e organização em sistemas biológicos em geral apresentam padrões de flutuação bem definidos que podem ser avaliados através do cálculo do expoente de Hurst.

Uma medida utilizada com frequência para caracterizar o comportamento em sistemas caóticos é o chamado *expoente de Lyapunov* (Strogatz 2001). O expoente de Lyapunov λ caracteriza a divergência exponencial de trajetórias infinitesimalmente próximas. Um valor de λ positivo implica que o sistema é caótico, exponencialmente sensível a variações nas condições iniciais. Uma medida mais simples, o expoente de Lyapunov máximo do sistema no espaço de fase também serve para caracterizar se o sistema é correlacionado ou não. O expoente de Lyapunov pode ser generalizado para sistemas de dimensão maior e também para séries temporais (Wolf 1985, Frederickson 1983).

Diversas grandezas inspiradas na teoria da informação podem ser usadas para a análise de sinais obtidos de sistemas complexos, sinais biológicos sendo um bom exemplo destes. Entropia de Shannon, Entropia Aproximada do sinal, Entropia de Kolmogorov-Sinai, Complexidade de Kolmogorov do sinal são exemplos de medidas que podem caracterizar a complexidade destes sinais (Traub 1998).

Por fim, a análise da distribuição estatística apresentada pelo sistema pode trazer informações relevantes, como discutido acima. Especificamente para parâmetros que obedecem uma distribuição estatística do tipo lei de potência, a medida do expoente de lei de potência γ é de grande interesse para caracterizar a probabilidade de ocorrência dos valores possíveis destes parâmetros e portanto também para a compreensão da dinâmica do sistema.

3.4 O organismo como um sistema complexo

O organismo humano é de fato um sistema elaborado. Possui a capacidade de se adaptar e se modificar para existir em diversos ambientes e circunstâncias. Justamente por ser um processo dinâmico aberto, o funcionamento do corpo humano está sujeito a muitos estímulos e interferências do ambiente a sua volta. Isso faz com que a modelagem de sinais advindos do corpo humano seja um problema complicado e de difícil solução, apesar da sua importância na compreensão da vida.

A compreensão do corpo humano como um sistema complexo se deve a diversas propriedades que este possui. O fato deste ser composto por diversas partes que se organizam em estruturas funcionais de diferentes escalas é um exemplo da propriedade de emergência característica de sistemas complexos. Conjuntos de células se organizam em tecidos, que se organizam em órgãos, que se organizam em sistemas. O fato dos sistemas do corpo humano

funcionarem como um todo intercorrelacionado dificulta o estudo reducionista de suas partes separadas. O sistema imunológico depende do sistema circulatório, que depende também do sistema digestório, por exemplo. Diversos estudos demonstram que as relações de causalidade, em doenças por exemplo, são extremamente complexas, fazendo com que este seja entendido como um sistema altamente não linear (Craig 2008). Por fim, pelo fato do corpo humano ser, por si só, um sistema complexo auto-organizado (evolutivamente durante milhões de anos) em constante troca com o ambiente externo, diversos mecanismos presentes no funcionamento do corpo apresentam distribuições do tipo lei de potência (Kauffman 1993). Dentre eles, podemos citar, por exemplo, avalanches neuronais no cérebro (Chialvo 2004, Klaus et al 2011), aumento do tempo de resposta para tarefas não verbais em idosos (Hale et al 1987) e também relações cinemáticas dos movimentos de escrita realizados pela mão (Lacquaniti et al 1983).

Alguns estudos pioneiros foram feitos no sentido de avaliar o papel das flutuações estatísticas no funcionamento do corpo humano, mais especificamente no funcionamento do sistema cardiovascular (Peng et al 1993, Goldberger et al 2002). Estes estudos demonstraram não só que as flutuações estatísticas nos batimentos cardíacos apresentam padrões de correlação bem definidos, mas que é possível distinguir os padrões correlação de flutuações nos organismos em estados saudáveis dos organismos na presença de doenças. Diversos estudos se seguiram a estes e confirmaram a hipótese de que os batimentos cardíacos na presença de algumas doenças estão associados com baixa variabilidade (Acharya 2006, Malik 1995). Esta baixa variabilidade parece estar diretamente relacionada com uma perda na capacidade de adaptação do coração às alterações externas (e também internas) em distúrbios como insuficiência cardíaca congestiva e *flutter atrial*. Esta hipótese de perda de complexidade no organismo na presença de doenças apresenta o potencial de se configurar como uma hipótese geral sobre o organismo humano, precisando ainda ser aplicada a outros mecanismos e processos do organismo (Nygard et al 2003, Seely et al 2004).

O movimento humano, um fenômeno que perpassa e interage com todos os sistemas presentes no corpo humano é certamente um fenômeno complexo. Apesar disso, o número de trabalhos que estudam o movimento humano sob este olhar ainda é comparativamente pequeno. Mais ainda, o número de trabalhos que propõem a avaliação do movimento humano através de medidas objetivas é menor ainda. Desta forma, a avaliação deste fenômeno por profissionais da área de saúde é ainda uma tarefa difícil e estes profissionais encontram-se muitas vezes sem critérios objetivos de avaliação que possam auxiliar no diagnóstico e na reabilitação de distúrbios do movimento, ficando limitados à avaliação clínica.

A avaliação clínica do movimento humano é limitada tanto pela habilidade e capacidade do profissional avaliador, quanto pela complexidade da doença em si. Condições diferentes que geram sintomas similares e sintomas cujas relações de causalidade são difíceis de traçar são apenas alguns dos exemplos de dificuldades encontrados pelos profissionais na área de saúde

que realizam a avaliação clínica de transtornos do movimento. Por estas razões o estudo de parâmetros característicos do movimento humano, com o uso de instrumentos de medida apropriados, se faz necessário e de grande interesse para os profissionais desta área no sentido de complementar a avaliação subjetiva proporcionada pelos testes físicos.

3.4.1 Doença de Parkinson e complexidade

A doença de Parkinson, por ser um distúrbio neurológico que ocasiona desordens variadas no movimento humano, é influenciada por diversos fatores da vida do paciente e portanto apresenta comportamento complexo. Dos estudos existentes sobre o comportamento do organismo na DP, uma parcela pequena se dedicou a avaliar medidas de complexidade para o movimento humano disfuncional e portanto é importante mencionar estes trabalhos.

A grande maioria destes trabalhos dedicou-se ao estudo das propriedades características da marcha em pacientes da Doença de Parkinson. Hausdorff e colaboradores (Hausdorff 2007, Hausdorff 2009) estudaram as propriedades fractais do ciclo da marcha e intervalo entre passos. Nestes trabalhos foram utilizados dados de ciclo da marcha e intervalo entre passos do banco de dados PHYSIONET [114], para posterior cálculo da dimensão fractal, do expoente de Hurst e outras medidas de correlação e flutuações. Os autores encontraram um aumento na variabilidade do intervalo entre passos (medidos por um expoente de Hurst $H \approx 0.5$) e um menor tamanho médio da passada, para indivíduos com a Doença de Parkinson. Também foram encontradas alterações no comportamento fractal destas medidas, com uma diminuição no valor da dimensão fractal. Lee e colaboradores (Lee e Lim 2012) também usaram dados de banco de dados anteriores e implementaram um protocolo de classificação entre controles e indivíduos com a DP a partir da extração de características a partir de dados de sensores de força de reação do solo (sensores na sola dos pés) de indivíduos com a doença de Parkinson. Posteriormente os dados extraídos foram classificados com o uso de redes neurais difusas (*fuzzy*). Com este estudo eles conseguiram classificar, com uma precisão de quase 78% indivíduos com e sem a Doença de Parkinson. Já Sekine e colaboradores (Sekine et al 2002), obtiveram informações de padrões da marcha a partir de medidas de acelerômetros posicionados na região lombar. Em relação às propriedades caóticas da marcha, Sarbaz e colaboradores (Sarbaz et al 2012) realizaram um estudo com a base de dados PHYSIONET e calcularam os três expoentes de Lyapunov máximos para indivíduos com a DP e controles. Os resultados obtidos neste trabalho apontaram para um regime caótico em indivíduos saudáveis e para uma quebra neste regime para a DP. A relação do intervalo entre passos com a severidade da doença na DP foi avaliada recentemente por Ota e colaboradores (Ota et al 2012), através do método DFA e do cálculo do Coeficiente de Variação (CV). O coeficiente de variação como utilizado por Ota foi definido como a razão

entre o desvio padrão e o valor médio do intervalo entre passos e apresentou valor maior para indivíduos com a Doença de Parkinson, em relação aos indivíduos controle sem a doença. O expoente DFA também apresentou diferenças significativas entre indivíduos saudáveis e com a DP, sendo ambos as séries ditas persistentemente correlacionadas, mas com os valores de α mais próximos de 0,5 na DP. Por fim, Fatmesahri e colaboradores (Fatmesahri et al 2010) usaram giroscópios uni-axiais para avaliar propriedades da marcha de indivíduos com a Doença de Parkinson sob ação de estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico e então extraíram a *entropia aproximada*, o expoente de Hurst e a dimensão fractal de Higuchi das séries temporais obtidas. Eles encontraram valores maiores da entropia aproximada e da dimensão fractal para indivíduos com Parkinson em relação aos indivíduos sem a doença, o que indica uma maior irregularidade e complexidade da marcha destes indivíduos. Por outro lado, o expoente de Hurst apresentou valores menores (com $H > 0,5$) na DP em relação aos indivíduos sem a doença, o que indica uma menor correlação para estes indivíduos. Finalmente, conseguiram usar estas informações para classificar estes indivíduos entre saudáveis e DP.

Já no que diz respeito ao tremor característico da Doença de Parkinson, poucos trabalhos buscaram investigá-lo usando abordagens não lineares de medida, tendo a maioria deles concentrado o foco na análise espectral de dados do tremor. Uma boa revisão das técnicas usadas para avaliar o tremor pode ser encontrada em Mansur 2007. Moore e colaboradores (Moore et al 2000) usaram giroscópios para avaliar tremor fisiológico e de repouso em indivíduos com a doença na fase off, durante o período preparatório para a intervenção cirúrgica. O processamento das séries temporais obtidas foi feito com o uso de análise espectral, medidas de coerência e de correlação cruzada para avaliar a relação entre os duas medidas simultâneas de tremor e os resultados obtidos indicaram correlação entre a composição espectral de ambos os movimentos. Já O'Suilleabhain e colaboradores (O'Suilleabhain et al 1998) usaram registros de eletromiografia de superfície para a evolução temporal da frequência (*time-frequency*) no tremor de repouso e de atividade (teste de percussão digital) em indivíduos com a DP. Os resultados indicaram que a frequência do tremor apresenta flutuações com o tempo na DP, chegando inclusive a variações de 1 Hz para mais ou para menos. Mais recentemente, Morrison e colaboradores (Morrison et al 2008) avaliaram conjuntamente medidas de centro de pressão (projeção do centro de gravidade) e de tremor de repouso na DP. A partir destes dados, foram então calculadas medidas de complexidade como entropia aproximada e evolução temporal da composição espectral. Os indivíduos com a DP apresentaram maior amplitude de movimento e maior irregularidade (valores maiores para a entropia aproximada) nas medidas de centro de pressão, enquanto no tremor foi observada uma maior regularidade. Já Miotto e colaboradores (Miotto et al 2007) desenvolveram um protocolo de medida do tremor através de testes de espirogramas realizados diretamente em mesas digitalizadoras. Desta forma é possível medir grandezas objetivas no teste do espirograma de forma simples, sendo possível obter a frequência

do tremor por análise espectral (como de fato foi obtido no trabalho). Veluvolu e Ang (Veluvolu e Ang 2011) analisaram a variabilidade do tremor fisiológico para aplicações em procedimentos cirúrgicos realizados por robôs, a partir de dados de acelerometria. Neste trabalho foram usadas técnicas não lineares de processamento de sinais para obter a variação temporal do conteúdo espectral das séries obtidas dos acelerômetros. Os resultados deste trabalho demonstraram que o tremor fisiológico apresenta diferentes frequências dominantes, durante toda a extensão das medidas realizadas, o que indica que este fenômeno pode não ser gerado por um único sistema oscilatório central e sim por vários circuitos neuronais osciladores diferentes. Por fim, Rahimi e colaboradores (Rahimi et al 2011) realizaram um estudo piloto no qual usaram técnicas estatísticas de Análise de Variância (ANOVA) para avaliar o resultado da aplicação de toxina botulínica no tratamento do tremor na Doença de Parkinson e do Tremor Essencial, a partir de medidas de flexão e amplitude articular (eletrogoniometria) obtidas das mãos dos indivíduos com estas doenças. Em seus resultados preliminares, os autores relataram grande variabilidade em diferentes realizações para um mesmo indivíduo, mas não encontraram variabilidade entre diferentes indivíduos.

Nenhum dos trabalhos encontrados na literatura avaliou as propriedades não lineares das séries temporais de posição e velocidade (e portanto também do espaço de fase e do espaço das configurações) do tremor presente na Doença de Parkinson. Pode-se dizer portanto que, no âmbito dos trabalhos que avaliaram o tremor da DP através do uso de ferramentas não lineares, há ainda lacunas no que diz respeito ao comportamento das séries temporais de posição e velocidade no tremor, ocasionadas pela ausência de aparelhos de medida apropriados para tais avaliações. Neste trabalho, buscou-se preencher estas lacunas por meio de uma ferramenta de visão computacional, como será descrito no próximo capítulo.

Metodologia

Neste capítulo será apresentada a metodologia usada no trabalho, desde a seleção dos participantes até o processo de extração dos dados com o uso do CvMob e o tratamento destes dados.

4.1 Seleção dos Participantes

Os sete indivíduos com a doença selecionados estavam previamente inscritos no Ambulatório Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) e recebiam o devido acompanhamento médico e fisioterapêutico na referida unidade. Estes deveriam conseguir ficar de pé por até dois minutos sem ajuda e não poderiam apresentar alterações motoras, ortopédicas ou reumatológicas que prejudicassem o desempenho da ação. Além disso, estes indivíduos foram avaliados quanto ao comprometimento motor segundo a escala Hoehn-Yahr (Hoehn & Yahr 1967) e para tanto foram aplicados testes motores. Também foi aplicado um questionário sociodemográfico. O questionário sociodemográfico e o termo de consentimento podem ser encontrados no apêndice 1. O teste mini-mental foi aplicado para avaliar cognitivamente os pacientes. Todos estes procedimentos foram executados após a devida aprovação do projeto pelo comitê de ética do HUPES (nº de registro 118). Durante as medidas, todos os indivíduos com a doença se encontravam na fase ativa (*on*) da medicação.

Os sete indivíduos sem a doença foram selecionados dentre os participantes de cursos de extensão na Universidade Federal da Bahia, sem a doença e sem alterações motoras, de forma a possibilitar a comparação com os pacientes. Para tanto, foi aplicado o questionário Mini-mental para avaliar as características cognitivas dos controles. Foi feito um pareamento por idade entre os indivíduos com ou sem a doença (organizados em grupos) pois alguns estudos indicam a relação entre propriedades características do tremor e a idade dos indivíduos e portanto o pareamento era necessário para eliminar esta variável (Sturman 2005, Louis 1998). A tabela 4.1 apresenta as idades dos pacientes e controles, divididos por gênero e por grupo.

Paciente	Idade	Gênero	Controle	Idade	Gênero	Grupo
P1	58	F	C1	58	F	1
P2	63	F	C2	63	F	2
P3	56	F	C3	56	F	3
P4	62	M	C4	64	M	4
P5	70	F	C5	67	F	5
P6	67	M	C6	66	M	6
P7	72	F	C7	68	F	7

Tabela 4.1 Participantes classificados por gênero, idade e grupo

4.2 Obtenção das Filmagens e Protocolo de Medida

As medidas obtidas foram filmagens de 1 minuto e 30 segundos, feitas com uma câmera GO PRO HERO 3 BLACK EDITION, à uma resolução temporal de 120 quadros por segundo e uma resolução espacial de 720p. Para tanto os participantes ficavam de pé, em posição ortostática, ao lado de uma parede branca e com as costas apoiadas em outra parede, de forma a reduzir o movimento de oscilação do corpo (movimento de pêndulo invertido (Kuo 2007)). Sobre a mão de cada participante foi colocado um marcador antialérgico para aumentar o contraste e melhorar a posterior extração dos dados nas filmagens. A figura 4.1 serve para ilustrar o procedimento de obtenção das filmagens. Um ponto na parede também foi marcado para posterior estudo das flutuações da iluminação ambiente. Além disso, com cada participante foi feita também uma outra filmagem, de 30 segundos, do participante com um braço esticado à frente do corpo, afim de avaliar o tremor fisiológico de postural do participante (medidas mais longas do que 30 segundos para o tremor fisiológico postural não puderam ser feitas por conta do desconforto apresentado por alguns pacientes na referida postura). Este tremor ocorre em qualquer pessoa e segundo a literatura possui uma frequência bem determinada, que varia entre 10 e 12 Hz (Mansur 2007). Este procedimento permite avaliar hipóteses sobre o movimento geral do corpo na DP em comparação com participantes sem a doença.

4.3 Extração dos dados com o CvMob

Após a obtenção das filmagens, cada vídeo foi carregado no software CvMob [29] para a extração dos dados (Pena et al 2013). O CvMob é um software livre de visão computacional desenvolvido no Laboratório de Física Nuclear da Universidade Federal da Bahia, que possi-



Figura 4.1 Imagem do processo de filmagem dos participantes.

bilita o rastreamento de um ponto especificado no vídeo, determinando assim medidas como velocidade, posição e aceleração associadas com o objeto correspondente no vídeo. Sua principal finalidade é servir como ferramenta de avaliação do movimento humano, embora outros estudos já tenham sido conduzidos com o uso do CvMob (França et al 2012). A Figura 4.2 apresenta uma imagem da tela do software durante o processo de aquisição dos dados:

A calibração do vídeo foi feita usando distâncias conhecidas no vídeo e a taxa de amos-



Figura 4.2 Captura de tela do processo de extração dos dados com o CvMob

tagem de 120 quadros por segundo, de forma que o software pudesse converter as suas medidas de pixels/frame para metros/segundo. Depois de feita a calibração, o software processa o vídeo e retorna um arquivo de saída com as séries temporais de posição e velocidade (horizontal e vertical) e a aceleração dos pontos marcados.

4.4 Tratamento dos Dados

Após a obtenção das séries temporais com o CvMob, foram utilizadas cinco formas de análise diferentes: Análise espectral da série temporal da posição, análise fractal da trajetória do tremor no plano X-Y e no espaço de fase X-V_x, análise DFA das flutuações estatísticas da série temporal de posição e finalmente análise da distribuição estatística de velocidades, para cada um dos participantes. As diferenças entre grandezas pareadas foram avaliadas usando o teste estatístico não paramétrico de Wilcoxon pareado, com o nível de significância definido a 95%. Assim, para valores de p obtidos no teste menores que 0,05, as amostras são significativamente diferentes.

4.4.1 Análise Espectral

Inicialmente as séries temporais de posição foram transformadas para o domínio da frequência através do uso da transformada rápida de Fourier (Fast Fourier Transform). Observou-se então a presença de frequências características na faixa de 4.9 Hz e harmônicos superiores para três dos sete pacientes. Este resultado preliminar é coerente com dados encontrados na literatura que mostram que nem todos os pacientes com a DP desenvolvem o tremor como sinal predominante. Durante o processo de medida e também durante o tratamento dos dados, foi possível perceber que alguns pacientes apresentam o tremor como sinal dominante (subtipo *dominante tremor*), enquanto outros apresentam como sinal predominante a rigidez neuromuscular (subtipo *dominante rigidez*), mesmo nos estágios mais brandos da doença. A existência destes dois subtipos já havia sido apresentada anteriormente na literatura, embora este ainda seja um tema pouco explorado (Stebbins 2013). Os indivíduos com a doença foram então classificados quanto ao sinal predominante, de acordo com a avaliação da fisioterapeuta responsável pelo acompanhamento fisioterapêutico destes no HUPES.

Após a obtenção do espectro de frequência, utilizou-se a relação (2.30) entre o expoente de decaimento β do espectro de potência e a dimensão fractal do sistema, dada por (Turcotte 1997, Higuchi 1990, Voss 1989):

$$D_{spec} = \frac{5 - \beta}{2}. \quad (4.1)$$

A figura 4.3 mostra o exemplo do ajuste do espectro de frequência para um dos pacientes:

4.4.2 Método Box-Counting

Um método bastante utilizado para o cálculo da dimensão de Hausdorff é o chamado método *Box-Counting* (contagem de caixas). Neste método, a figura é preenchida por caixas de

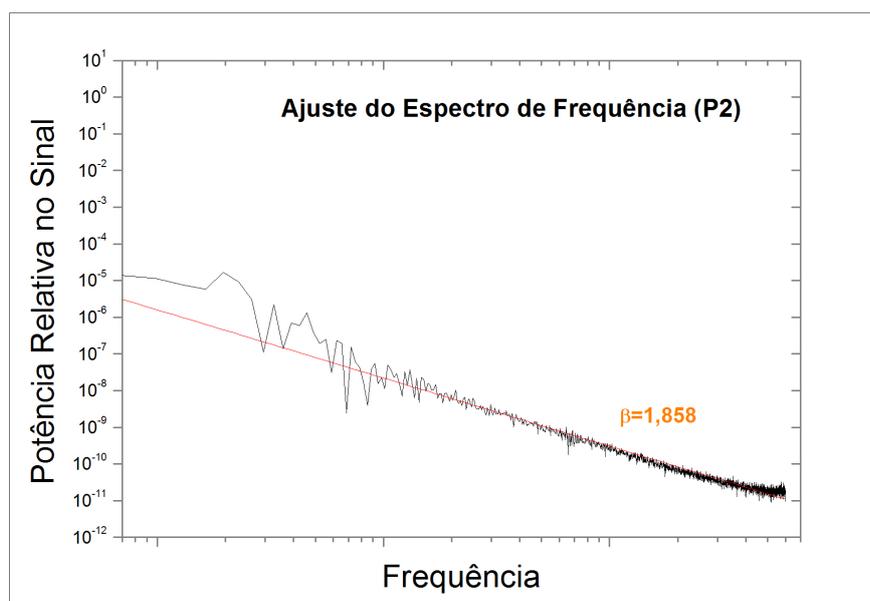


Figura 4.3 Ajuste do espectro de frequência para o paciente P2

lado determinado e a medida de interesse é calculada, área, comprimento ou volume, dependendo da dimensionalidade do sistema. Por exemplo, para figuras bidimensionais, preenche-se a figura com caixas de área ϵ e conta-se o número de caixas necessário para cobrir toda a figura. Depois, variando o tamanho da caixa executa-se o mesmo procedimento e conta-se novamente o número de caixas necessários para preencher a figura. Observa-se que para objetos com propriedades fractais esta área varia de acordo com o tamanho da unidade de medida, devido à complexidade apresentada pelos fractais em diferentes escalas. Por fim, produz-se um gráfico da área versus tamanho da unidade de medida. O resultado é uma reta, cujo expoente é a dimensão de Hausdorff da figura. Um artigo célebre publicado pelo próprio Mandelbrot em 1967 aponta esta questão no processo de medida do comprimento da costa da Grã-Bretanha (Mandelbrot 1967). Nas figuras 4.4 e 4.5 está ilustrado o processo de cálculo da dimensão fractal de uma assinatura pelo método de contagem de caixas.

Este método foi aplicado para o cálculo da dimensão de Hausdorff da trajetória no plano X-Y de um ponto na mão de cada participante.

4.4.3 Método DFA

O método DFA é um método desenvolvido (Peng 1993) para o cálculo do expoente de Hurst em séries temporais e portanto avalia o tipo de correlação presente nas flutuações destas séries. Como o nome indica (detrended fluctuation analysis), este método possui a vantagem de não ser afetado por tendências nos dados, como movimentos periódicos ou decaimento e cres-

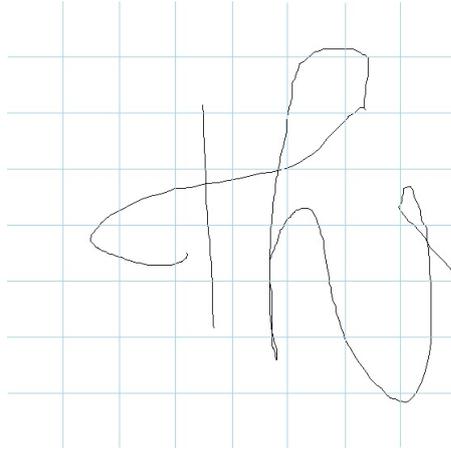


Figura 4.4 Método da contagem de caixas para o cálculo da dimensão de Hausdorff de uma assinatura: A área do plano é dividida em caixas de áreas determinadas e a área ocupada pela assinatura é contada em termos da unidade fundamental de medida. Quando uma caixa contém parte da assinatura ela é contada, caso contrário não

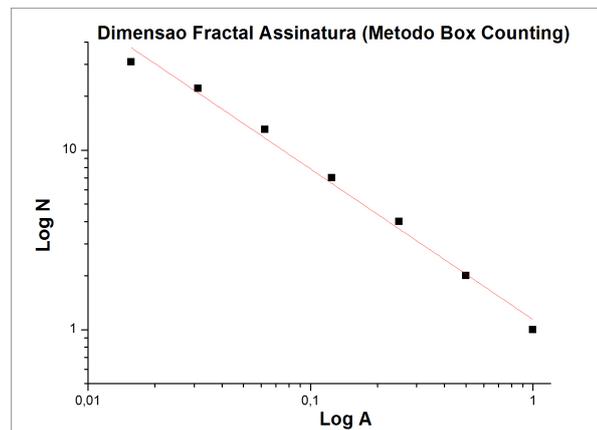


Figura 4.5 Gráfico log-log da área da figura em função da unidade fundamental de medida (tamanho do quadrado). A reta de ajuste apresenta inclinação (dimensão de Hausdorff) $DBox = 0,83$

cimento lineares nos valores absolutos das medidas. O método funciona da seguinte maneira: Escolhe-se o tamanho inicial da janela, medida em número de pontos n . Esta janela corresponde à escala na qual se está observando a série temporal (e portanto à resolução temporal com a qual se está observando o fenômeno do tremor). O conjunto total de m pontos é então dividido em m/n conjuntos menores de n pontos. Para os primeiros n pontos, faz-se um ajuste linear e depois calcula-se o erro quadrático médio daqueles n pontos em relação à reta ajustada $Y(t)$:

$$E_1 = \frac{1}{n} \left\{ \sum_{t=1}^n (\chi(t) - Y(t))^2 \right\}^{\frac{1}{2}} . \quad (4.2)$$

Em seguida, faz-se o mesmo procedimento para os próximos $m/n - 1$ conjuntos e calcula-se a média do erro quadrático médio dentre estes conjuntos:

$$E_n = \frac{n}{m} \sum_{i=1}^{m/n} E_i \quad (4.3)$$

Esta grandeza, a média do erro quadrático médio, descreve o quão irregular é a série temporal e é conhecida na literatura como *rugosidade*. Executa-se então este processo para diferentes valores de tamanho da janela n e por fim é possível construir o gráfico log-log da rugosidade em função do tamanho da janela n . Este gráfico apresenta um crescimento ou decrescimento linear e assim este expoente (a inclinação da reta no gráfico log-log) corresponde justamente ao expoente de Hurst das flutuações da grandeza em questão. Duas observações devem ser feitas acerca deste procedimento. A primeira é que para sistemas complexos usualmente o gráfico citado não apresenta apenas uma única inclinação, mas diferentes inclinações associadas com os diferentes fenômenos que ocorrem nas diferentes escalas observadas. O segundo ponto é que, por uma característica própria do método DFA, para dados com alto grau de correlação é possível obter valores do expoente de Hurst maiores do que 1, são os fenômenos ditos "supercorrelacionados". Por esta razão, ao longo deste trabalho o expoente obtido através do método DFA é representado pela letra α , em contraste com o expoente de Hurst H . A figura 4.6 exemplifica a curva obtida através do método DFA para um dos indivíduos com a doença. O ajuste utilizado na comparação

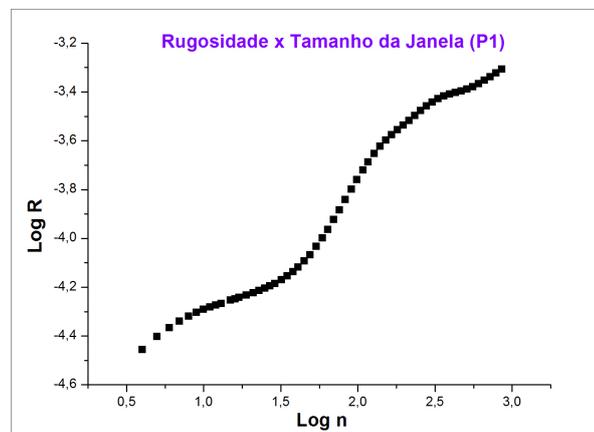


Figura 4.6 Gráfico do log do valor da rugosidade em função do log do tamanho da janela para um dos pacientes dos dados foi feito para pequenas escalas, que eram as escalas onde as curvas de todos os participantes possuíam uma lei de aumento linear.

4.4.4 Distribuição de Velocidades

Para avaliar se o tremor na doença de Parkinson apresenta características de fenômenos críticos foi utilizada como medida a forma da distribuição de velocidades. Para fenômenos

críticos, é esperado que estes possuam propriedades que apresentem comportamento do tipo livre de escala, representados matematicamente por distribuições do tipo lei de potência (Bak 1996). Inicialmente era feita a contagem da frequência de ocorrência de cada velocidade, na qual utilizou-se o intervalo de amostragem de 0,0001 m/s, valor que possibilitava a construção das distribuições de velocidades para todos os participantes. A maioria das distribuições de velocidades apresentaram picos em uma ou mais velocidades, após os quais a probabilidade de ocorrência decrescia de forma exponencial. No gráfico semi-log estas curvas apresentavam um decrescimento linear e assim foi feito o ajuste destes decrescimentos afim de se obter o expoente de decaimento associado com estas distribuições. Naturalmente, estas distribuições que apresentavam decaimento exponencial se ajustavam melhor a distribuições do tipo exponencial do que do tipo lei de potência, como foi constatado pela comparação da qualidade do ajuste similar no gráfico log-log. A figura 4.7 ilustra o ajuste da reta que melhor descreve o decrescimento da distribuição de velocidades no gráfico semi-log, para um determinado indivíduo com a doença, caracterizando assim o seu expoente de decrescimento exponencial λ .

Para estas distribuições com forma exponencial bem definida foi possível obter algumas me-

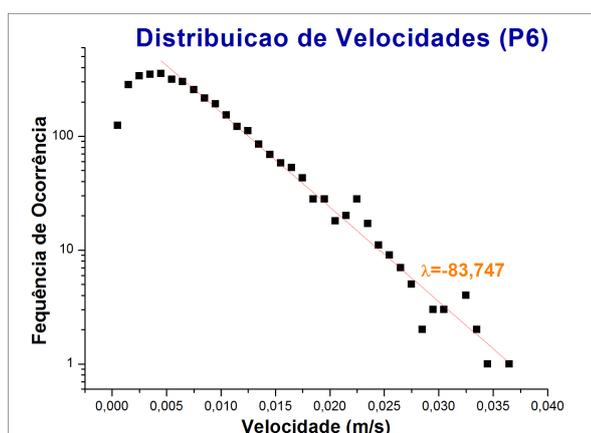


Figura 4.7 Gráfico semi-log da frequência de ocorrência das velocidades em função dos valores de velocidade para um indivíduo com a doença.

das estatísticas como o valor modal, que caracteriza o valor mais provável de velocidade na distribuição. Estes valores foram então comparados para todos os participantes.

Resultados

Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos neste trabalho. Os resultados são organizados de forma a enfatizar as hipóteses avaliadas neste trabalho. As tabelas completas com todas as medidas de todos os participantes podem, ser encontradas no apêndice 1.

5.1 Primeira Hipótese

A primeira hipótese que se buscou avaliar neste trabalho foi a perda de variabilidade no organismo doente, com a observância de sinais mais regulares nestes estados. Esta hipótese tem como premissa a discussão sobre perda de variabilidade feita no capítulo 3 (Peng et al 1993, Goldberger et al 2002, Hausdorff 2007). Para avaliar esta hipótese diretamente, foi usado o método DFA para o cálculo do expoente de Hurst das séries temporais de posição dos indivíduos com e sem a DP, para as medidas de 30 segundos (tremor fisiológico postural) e de 1 minuto e 30 segundos (tremor de posição ortostática). A figura 5.1 apresenta os valores obtidos para o expoente de Hurst α para os indivíduos com a doença e também sem a doença, através do método DFA. O expoente não mostrou diferenças estatisticamente significativas (teste de Wilcoxon pareado) em nenhuma das duas medidas. Apesar disso, para as medidas de tremor fisiológico é possível observar diferenças entre os dois grupos. Enquanto os dados dos indivíduos com a doença apresentam padrões de flutuação diversos (entre correlacionados, anticorrelacionados e supercorrelacionados), todos os indivíduos sem a doença apresentam padrões de flutuação anticorrelacionados, o que é coerente com um maior controle motor voluntário. A grande variabilidade encontrada nos dados dos indivíduos portadores da doença pode ter relação com outros fatores não considerados neste cálculo, como severidade da doença, tipo de sinal dominante e outros. Além disso, este resultado é coerente com a avaliação de alguns autores, de que a relação entre variabilidade fisiológica em doenças de fato não é trivial (Vaillancourt e Newell 2002). Estes autores suportam que diferentes medidas podem apresentar maior ou menor grau de variabilidade em relação aos indivíduos sem a doença, associado com os diferentes mecanismos fisiológicos implicados na geração dos sinais da doença.

Uma medida indireta de variabilidade também usada foi a presença de diferenças entre as flutuações no movimento voluntário postural e do ortostático. A figura 5.2 apresenta os va-

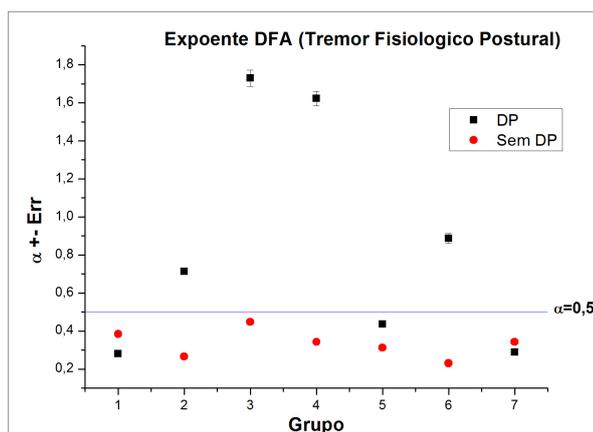


Figura 5.1 Valor do expoente DFA de acordo com o grupo, para indivíduos com a DP e sem a DP. A linha azul representa o valor $\alpha = 0,5$. Abaixo deste valor as flutuações são anticorrelacionadas (antipersistentes) e acima deste elas são correlacionadas (persistentes). Para $\alpha = 0,5$ as flutuações são decorrelacionadas.

lores do expoente de Hurst das duas medidas (tremor postural e ortostático) para os indivíduos com a Doença de Parkinson. Para estes indivíduos não houve diferenças significativas (teste de

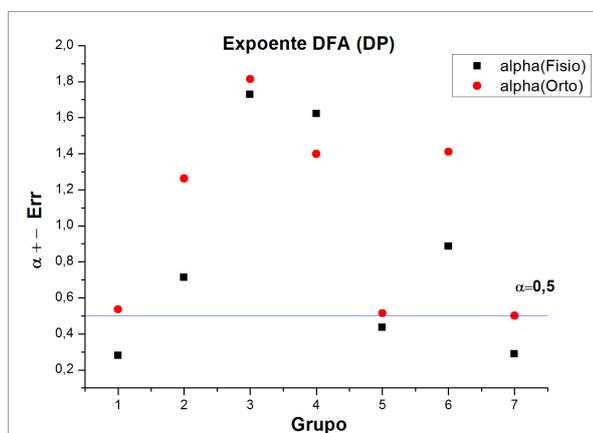


Figura 5.2 Valor do expoente DFA de acordo com o grupo para indivíduos com a DP, para as duas medidas

Wilcoxon pareado) entre o valor dos expoentes das duas medidas. Já para os indivíduos sem a doença foi constatado que há diferenças significativas (teste de Wilcoxon pareado, $p < 0,05$) entre as flutuações no movimento fisiológico voluntário e ortostático, o que indiretamente indica a presença de uma maior variabilidade nestes do que nos indivíduos com a doença. A figura 5.3 mostra a comparação das duas medidas para os indivíduos sem a doença. Este é um resultado que não pôde ser aprofundado neste trabalho, mas deve ser estudado com maior profundidade, já que o índice de Hurst é um índice preciso e abrangente no que se relaciona com a caracterização das flutuações estatísticas de uma dada série temporal e pode servir como um indicador de perda de variabilidade.

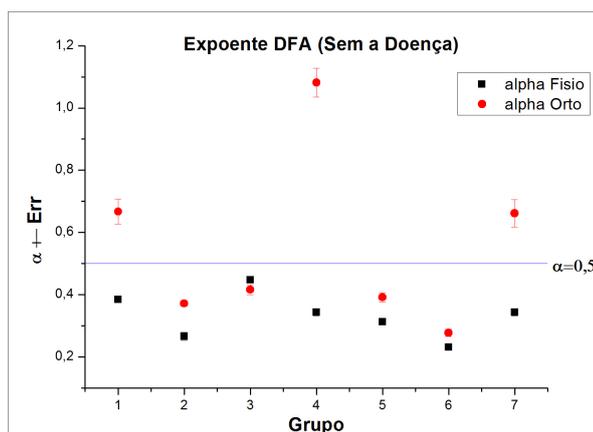


Figura 5.3 Valor do expoente DFA de acordo com o grupo para indivíduos sem a DP, para as duas medidas

5.2 Segunda Hipótese

A segunda hipótese testada foi a de que as distribuições de velocidades para o tremor ortostático e fisiológico postural para indivíduos saudáveis e indivíduos com a doença de Parkinson possuem a forma de lei de potência, caracterizando assim fenômenos críticos. Esta hipótese tem como base a presença de distribuições desta forma (lei de potência) em diversos mecanismos fisiológicos e neurológicos do organismo humano (Chialvo 2004, Hale et al 1987, Klaus et al 2011, Lacquaniti et al 1983). Para avaliar esta hipótese foi usada como medida o coeficiente de determinação do ajuste linear da distribuição de velocidades no gráfico log-log (no qual o decaimento linear caracteriza uma lei de potência). Como discutido na parte da metodologia, o ajuste (para a mesma região do gráfico) foi mais consistente com uma distribuição do tipo exponencial¹ e assim foi calculado o expoente de decaimento exponencial λ para os indivíduos com a doença e sem a doença. Em relação a esse ajuste no gráfico semi-log, a maioria dos dados apresentou um decaimento linear, o que indica um decaimento exponencial da probabilidade de ocorrência de um dado valor de velocidade. Este tipo de relação funcional é típica de processos decorrelacionados, já que a distribuição exponencial possui a propriedade de não possuir "memória". Esta distribuição pode ser observada, por exemplo, em padrões de atividade muscular humana relacionada ao sistema nervoso simpático (Celka et al 1997), ou na duração de períodos de sono e vigília (Chu-Shore et al 2011). Os valores do expoente λ não apresentaram diferenças significativas (teste de Wilcoxon pareado) na comparação feita. Por outro lado, Os ajustes apresentaram baixo coeficiente de determinação no tremor fisiológico para 03 indivíduos com a doença, dos quais 02 foram os pacientes que apresenta-

¹A distinção entre processos exponenciais e processos do tipo lei de potência depende muitas vezes do valor do parâmetro γ da lei de potência. Além disso, somas de exponenciais podem ser facilmente confundidas com leis de potência (Chu-Shore et al 2011)

ram tremor ($R^2 = 0,7824/R^2 = 0,599/R^2 = 0,519$) e cujas distribuições tampouco possuíam a forma de uma lei exponencial. As figuras 5.4, 5.5 e 5.6 apresentam os gráficos semi-log das distribuições de velocidades para estes indivíduos (P2, P3 e P4 respectivamente).

Para efeito de comparação, a figura 5.7 apresenta o gráfico semi-log da distribuição de veloci-

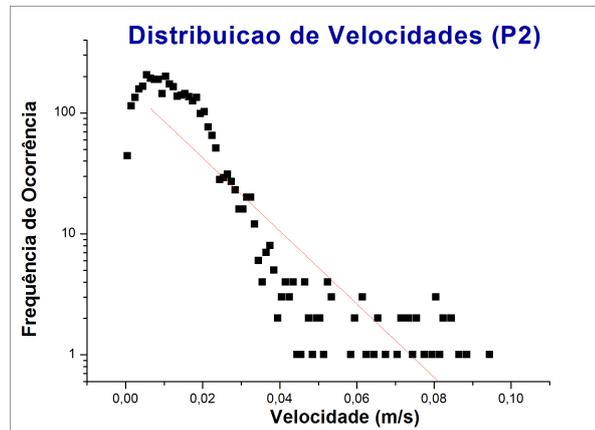


Figura 5.4 Distribuição de velocidades do indivíduo p2.

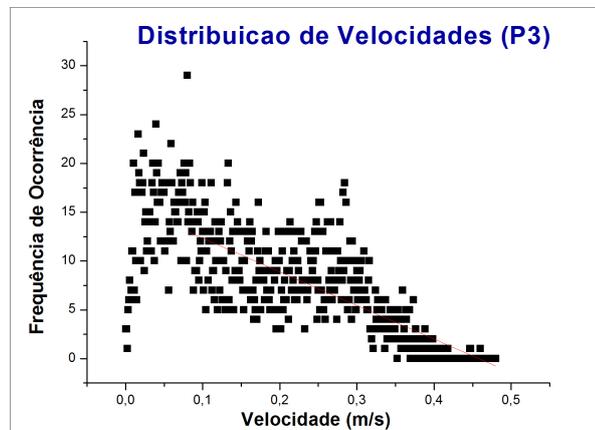


Figura 5.5 Distribuição de velocidades do indivíduo p3.

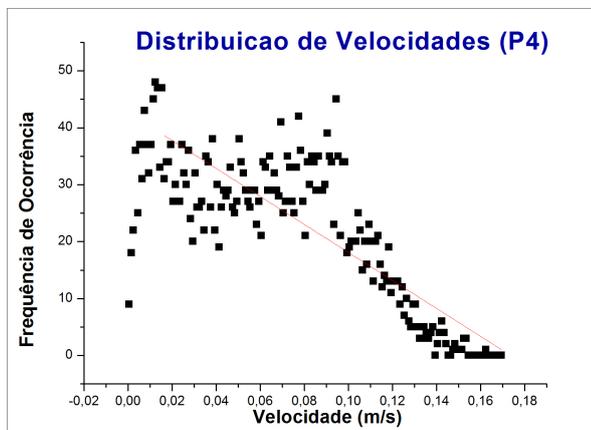


Figura 5.6 Distribuição de velocidades do indivíduo p4.

dades do indivíduo C4, que apresenta uma distribuição do tipo lei exponencial.

Este resultado indica que o tremor na DP deve estar associado com uma distribuição estatística

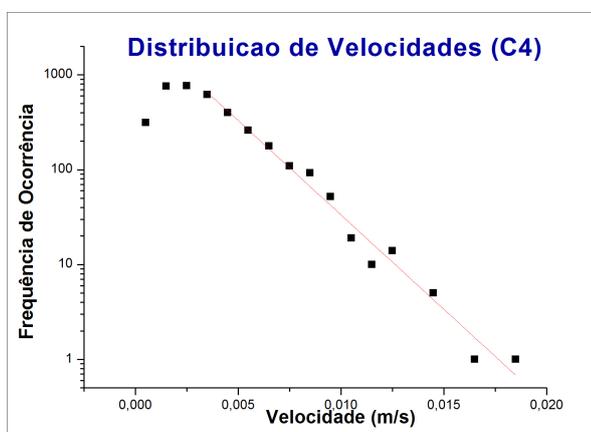


Figura 5.7 Distribuição de velocidades do indivíduo C4.

de uma forma diversa das distribuições exponencial e de lei de potência, cuja forma exata não foi possível obter nesta trabalho. Para os indivíduos que apresentaram distribuição próxima a uma distribuição da forma exponencial, o valor modal da velocidade não apresentou diferenças significativas nesta amostra, apesar dos participantes com a doença e sem a doença apresentarem diferentes valores mé para as modas da velocidade (DP : $v_m = 0,0106$ m/s (fisio) e $v_m = 0,009$ m/s (orto). Sem DP: $v_m = 0,0031$ (fisio) e $v_m = 0,0033$ m/s). É possível no entanto que um estudo com um número maior de participantes possa apresentar diferenças significativas, já que os dados do tremor fisiológico apresentaram diferenças somente para $p < 0,07$ (teste de Wilcoxon pareado).

Os valores modais das medidas de velocidade também diferiram entre os participantes. Tanto para o movimento fisiológico quanto para o movimento ortostático, os indivíduos com a doença apresentaram valores modais maiores do que os indivíduos sem a doença. No entanto é necessário aprofundar esta análise em trabalhos posteriores, principalmente avaliando separadamente os indivíduos de subtipos motores diferentes.

5.3 Terceira Hipótese

A terceira hipótese avaliada foi a de que não deve haver diferenças entre o tremor fisiológico postural de indivíduos com a DP e o de indivíduos saudáveis, uma vez que o tremor característico da DP só se apresenta em condições onde não haja controle voluntário (Deuschl et al 1998, Mansur et al 2007, Tolosa et al 2006). Todas as medidas foram utilizadas para avaliar esta hipótese (as três medidas de dimensão fractal e os expoentes de Hurst e de decaimento exponencial da distribuição exponencial). Destas medidas, o expoente de Hurst apresentou diferenças qualitativas (como discutido na seção 5.1) e a dimensão fractal da trajetória no plano X-Y apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), sendo os valores de dimensão fractal maiores nos indivíduos portadores da Doença de Parkinson. A figura 5.8 apresenta os valores de dimensão fractal da trajetória no plano X-Y calculados pelo método de contagem de caixas para os indivíduos com a doença e sem a doença.

Valores maiores de dimensão fractal nos indivíduos com a doença implicam em um aumento

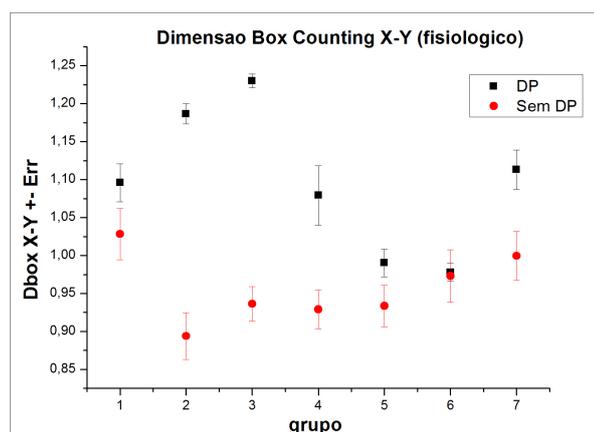


Figura 5.8 Dimensão de hausdorff calculada pelo método Box Counting para indivíduos com e sem a DP - movimento fisiológico.

maior da medida da área ocupada pela trajetória com a diminuição do tamanho da unidade de medida, em relação aos indivíduos sem a doença. Isso implica que quando se observa o fenômeno do tremor da DP a pequenas escalas, este possui maior irregularidade do que o que seria observado no movimento de indivíduos sem a doença. Este resultado está em concordância com os valores elevados do expoente DFA encontrado para alguns pacientes. É possível que um estudo estatístico mais abrangente possa demonstrar a existência de correlação entre estas duas medidas e corroborar esta noção de variabilidade a pequenas escalas na DP. A corroboração desta idéia, por sua vez, pode levar a novos *insights* sobre os mecanismos subjacentes aos sinais da Doença de Parkinson.

5.4 Exploração de Novas Hipóteses

Uma hipótese nova testada neste trabalho está relacionada com a existência de dois subtipos motores dentro dos indivíduos com a Doença de Parkinson, classificados de acordo com o sinal predominante. A hipótese testada foi a de que existem diferenças mensuráveis no movimento dos indivíduos de subtipos dominante tremor e dominante rigidez. Para avaliar esta hipótese foram usadas as medidas de dimensão fractal (método Box Counting da trajetória X-Y, da trajetória X-Vx e método do espectro de frequência) e os expoentes de Hurst e de decaimento exponencial. Por conta do reduzido número de indivíduos no entanto, a significância estatística desta análise não pôde ser avaliada de forma satisfatória, já que o número de pacientes classificados nos subtipos rigidez e tremor foram respectivamente de quatro e três pacientes. Apesar disso, um resultado obtido foi importante e deve ser destacado. Um dos indivíduos portadores da doença, em estágio inicial (escala Hoehn-Yahr = 1) apresentou comprometimento motor leve e por isso não pôde ser classificado de forma adequada quanto ao sinal predominante, sendo classificado como pertencendo ao subtipo dominante tremor. A figura 5.9 apresenta o gráfico do expoente DFA para o movimento fisiológico dos indivíduos dos dois subtipos. Nela pode-se perceber que o valor de α para o indivíduo P5 é menor do que o valor associado com os outros indivíduos do subtipo tremor. A figura 5.10 apresenta o gráfico do expoente de decaimento exponencial λ para o movimento fisiológico de ambos os subtipos, na qual é possível observar que o valor de λ para o indivíduo P5 é menor do que o valor associado com os outros indivíduos do subtipo tremor. A figura 5.11 apresenta o gráfico com os valores de dimensão de hausdorff da série temporal $X(t)$ calculados pelo método do espectro de frequência para o movimento fisiológico dos dois subtipos, na qual o valor de D_{spec} para o indivíduo P5 é maior do que o valor associado com os outros indivíduos do subtipo tremor. Já a figura 5.12 apresenta os valores de dimensão de Hausdorff da trajetória no plano X-Y para o movimento ortostático dos dois subtipos, calculados pelo método de contagem de caixas. Nesta figura, o valor de D_{box} para o indivíduo P5 é menor do que o valor associado com os outros indivíduos do subtipo tremor. Observa-se que em cada uma destas figuras os valores das medidas associados ao indivíduo P5 possuem valores mais próximos aos valores obtidos nas medidas dos indivíduos classificados dentro do subtipo tremor, como se este indivíduo tivesse de fato sido classificado de forma incorreta. Este resultado é um resultado preliminar e deve ser investigado a fundo mas, se confirmado, aponta para a possibilidade de classificar os portadores da doença dentro dos subtipos motores descritos já nos estágios iniciais da doença.

Outra hipótese investigada é a hipótese de que algumas propriedades do movimento nos dois subtipos motores guardam relação com a severidade da doença. Para avaliar esta hipótese foram usadas as mesmas grandezas usadas para avaliar a hipótese anterior. Destas, três medidas apresentaram uma tendência aparente: a dimensão de Hausdorff calculada pelo método

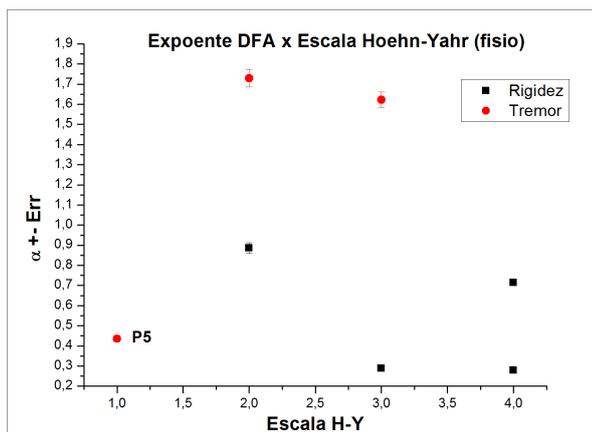


Figura 5.9 Expoente DFA (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico

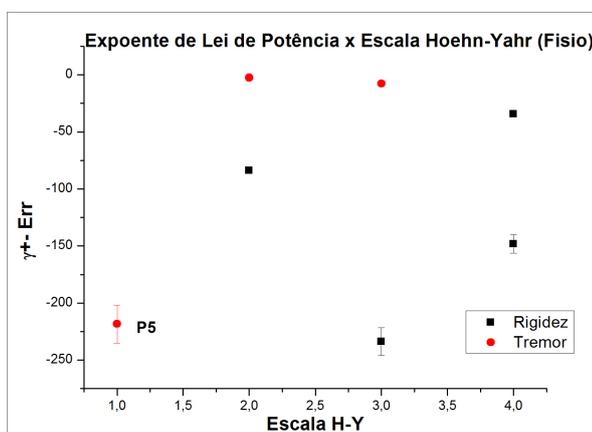


Figura 5.10 Expoente de decaimento exponencial (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico

Box Counting para os movimentos ortostático (apresentadas nas figuras 5.12) e para o movimento fisiológico (apresentada nas figuras 5.13) dos indivíduos do subtipo rigidez e a dimensão de Hausdorff calculada pelo método do espectro de frequência para os indivíduos do subtipo tremor, apresentada na figura 5.14. Na figura 5.12 e na figura 5.13 pode-se observar que os dados dos indivíduos do subtipo rigidez (pontos em preto) apresentam uma tendência de aparente crescimento com o aumento da severidade da doença. Já na figura 5.14, os dados dos pacientes do subtipo tremor (pontos em vermelho) apresentam uma tendência aparente de decréscimo com o aumento da severidade da doença. No entanto, é importante ressaltar a dificuldade neste tipo de avaliação, principalmente pela ambiguidade na escala Hoehn-Yahr.

A quantidade de dados é insuficiente para que seja feita uma análise estatística de correlação, apesar do aparecimento de algumas tendências aparentes nos resultados de algumas medidas.

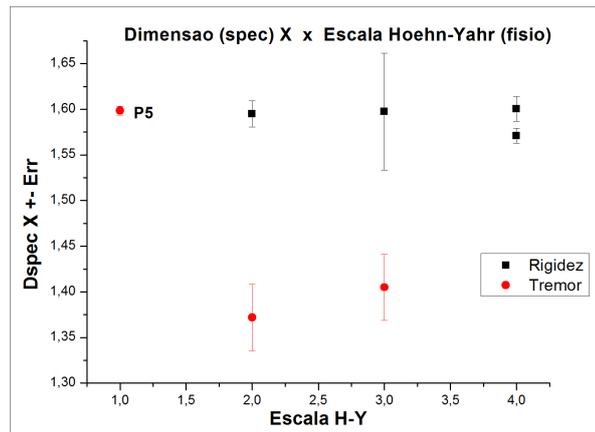


Figura 5.11 Dimensão de hausdorff calculada pelo método do espectro de frequência(Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico

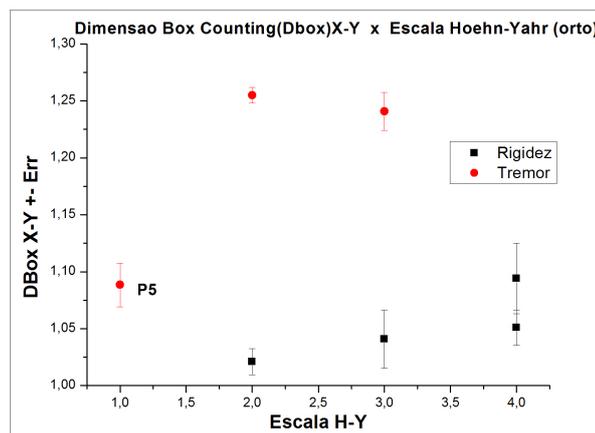


Figura 5.12 Dimensão de hausdorff calculada pelo Box Counting (Rigidez x Tremor) para o movimento ortostático.

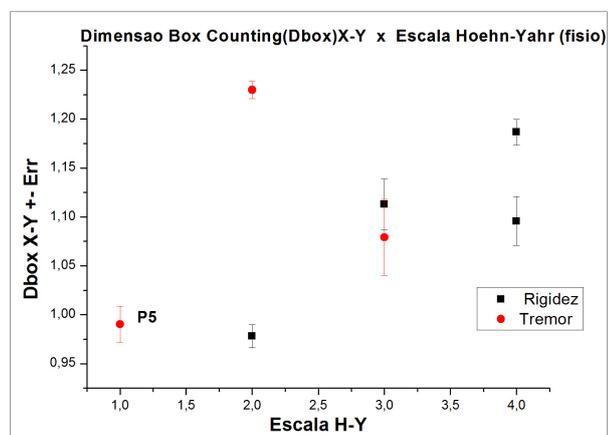


Figura 5.13 Dimensão de hausdorff método Box Counting (Rigidez x Tremor) para o movimento fisiológico.

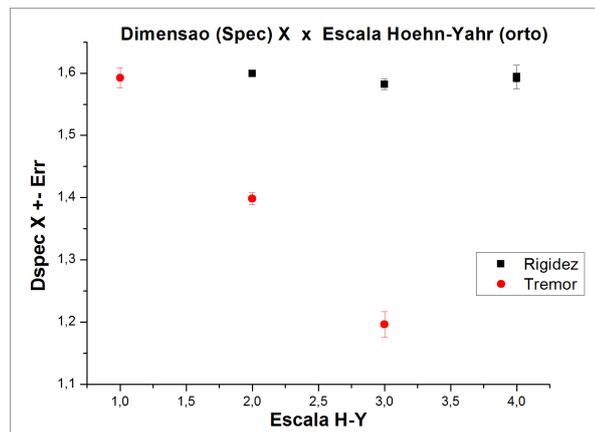


Figura 5.14 Dimensão de hausdorff método do espectro de frequência (Rigidez x Tremor) para o movimento ortostático.

Conclusões e Perspectivas

A Doença de Parkinson é uma doença que altera drasticamente o estilo de vida daqueles que são afetados por ela. Além do comprometimento motor, a qualidade de vida dos portadores da doença também é drasticamente atingida em diversos sentidos, principalmente por ser uma doença que atinge indivíduos de uma faixa etária mais avançada e que muitas vezes dependem em grande parte do auxílio de parentes e de outras pessoas para realizar tarefas simples do dia-a-dia. Além disso, mesmo não sendo uma característica particular da DP, a perda de memória e capacidade cognitiva está frequentemente relacionada quando o tópico são doenças neurodegenerativas. Neste sentido, qualquer avanço no sentido de compreender melhor a doença e ajudar a melhorar a qualidade de vida daqueles que com ela convivem é bem vindo.

Neste trabalho, buscou-se estudar a aplicação de uma nova metodologia de medida do movimento, baseada em filmagens, ao problema do estudo dos sinais motores da Doença de Parkinson. A necessidade do uso de novos métodos para descrever os sintomas da doença de parkinson (bem como de outras doenças) é sublinhada pela inexistência de parâmetros objetivos para classificar o movimento e pelo alto custo das formas de medida atualmente existentes no âmbito das áreas de saúde e reabilitação. Esta nova metodologia deve servir ao propósito de utilização tanto como ferramenta de estudo, na busca de uma melhor compreensão dos fatores que contribuem para a ocorrência dos sinais motores na DP, como também como ferramenta de avaliação funcional no processo terapêutico para os portadores da doença.

Buscou-se, no decorrer deste estudo piloto, não só implementar o uso de uma nova metodologia na análise dos sintomas da Doença de Parkinson, mas também avaliar algumas hipóteses gerais e específicas sobre o comportamento do organismo humano nesta doença. A avaliação destas hipóteses enfrentou certas dificuldades pelo reduzido número de participantes no estudo.

Das hipóteses avaliadas neste trabalho, algumas foram suportadas pelos dados obtidos, enquanto outras (seja pelo tamanho insuficiente do conjunto amostral, seja pela dinâmica intrínseca da doença) não foram corroboradas pelos dados. Das medidas utilizadas para avaliar a primeira hipótese, associada com a perda de variabilidade na DP, a medida direta de variabilidade (o expoente de Hurst) não apresentou diferenças significativas entre indivíduos saudáveis e indivíduos com a doença. Já a presença de distinção entre o tremor fisiológico e o tremor ortostático, uma medida indireta de variabilidade, mostrou que, para os indivíduos sem a doença, estes dois movimentos apresentam flutuações estatísticas distintas, enquanto para os indivíduos

com a doença de Parkinson esta distinção não foi evidenciada pelos dados. Assim, a hipótese de que o movimento na DP apresenta menos variabilidade do que o movimento de indivíduos saudáveis parece ser insuficiente para descrever o fenômeno.

A segunda hipótese, de que a distribuição de velocidades dos indivíduos com ou sem a doença apresenta uma distribuição do tipo lei de potência não foi suportada pelos dados. De fato, as distribuições de velocidade dos participantes (com a doença ou sem a doença) se ajustaram a uma lei de decaimento exponencial (típica de fenômenos descorrelacionados), com exceção dos indivíduos que apresentam tremor. Estes possuem uma distribuição de velocidade de uma forma distinta, diferente das duas anteriores, apresentando mais de um pico de velocidade. Estudos mais abrangentes, com um número maior de participantes, são necessários para modelar a forma da distribuição de velocidade para estes indivíduos. Além disso, as faixas de velocidade apresentadas pelos participantes com e sem a doença foram diferentes.

A terceira hipótese, associada com distinções entre o tremor fisiológico postural para indivíduos com ou sem a doença foi corroborada por pelo menos uma das medidas, leia-se, a dimensão de Hausdorff da trajetória X-Y, que apresentou diferenças significativas entre os dados de indivíduos com a doença e sem a doença.

As novas hipóteses exploradas neste trabalho, que dizem respeito a diferenças no movimento entre indivíduos dos dois subtipos motores da DP não puderam ser corroboradas, devido ao tamanho insuficiente do conjunto de dados (três pacientes com tremor e quatro pacientes com rigidez). Apesar disso, é possível que estudos futuros possam demonstrar distinções entre estes dois subtipos.

Dentre as possibilidades e perspectivas futuras de trabalho pode-se citar a replicação do estudo com um número maior de pacientes, afim de estabelecer estatísticas mais confiáveis para a avaliação das hipóteses discutidas neste trabalho. Também pode-se abordar o problema da utilização de medidas diferentes de complexidade para avaliar as propriedades dos sinais da doença, como entropia aproximada para avaliação da regularidade das séries temporais, expoente de lyapunov para avaliar as propriedades caóticas do movimento e diversas outras. Por fim, a realização de estudos mais abrangentes que levem em consideração fatores não considerados neste trabalho, como eficácia da medicação em minimizar os sintomas, efeitos de gênero, ocupação, idade e idade de início da doença na ocorrência e nas características dos sintomas.

Referências Bibliográficas

- [1] ABRAHAM, W. C.; BEAR, M. F. **Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity.** Trends in Neuroscience, **19**(4):126-130, 1996.
- [2] ACHARYA, U. R. et al. **Heart-rate variability: a review.** Med. Bio. Eng. Comput., **44**:1031-1051, 2006.
- [3] AIRAKSINEN, M.S.; SAARMA, M. **The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value.** Nature Reviews - Neuroscience, **3**(5):383-94, 2002.
- [4] ALLAIN, H.; SCHUCK, S.; MAUDUIT, N. **Depression in Parkinson's disease [editorial].** British Medical Journal, **320**:1287-1288, 2000.
- [5] AZIZ, T.Z.; PEGGS, D.; SAMBROOK, M.A. et al. **Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate.** Movement Disorders, **6**:288-292, 1991.
- [6] <http://br.monografias.com/trabalhos3/concepcoes-bale-recurso-terapeutico-fisioterapia/image033.jpg>
- [7] BAK, P.; TANG, C.; WIESENFELD, K. **Self-organized criticality: an explanation of 1/f noise.** Physical Review Letters, **59**(4):381-384, 1987.
- [8] BAK, P. **How Nature Works: The science of self-organized criticality,** Springer-Verlag, New York. 1996.
- [9] BARBEAU, A.; ROY, M.; BERNIER, G.; CAMPANELLA, G.; PARIS, S. **Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas.** Canadian Journal of Neurological Science, **14**:36-41, 1987.
- [10] BARON, M.S.; VITEK, J.L.; BAKAY, R.A.E. et al. **Treatment of advanced Parkinson's disease by GPi pallidotomy 1-year pilot-study results.** Ann. Neurol., **40**:355-366, 1996.
- [11] BASSINGTHWAIGHTE, J.B.; LIEBOVITCH, L.S.; WEST, B.J. **Fractal Physiology,** Oxford University Press, New York, 1994.

- [12] BEAL, M.F. **Experimental models of Parkinsons disease**, Nat. Rev. Neurosci., **2**(5):325-34, 2001.
- [13] BENEDETTI, M.S.; DOSTERT, R.; GUFFROY, C. **The possible relation of glutathione and MPTP to Parkinson's disease**. In: MARKEY, S.P.; CASTAGNOLI, N.; TREVOR, A.J.; KOPIN, I.J.(Eds.) **MPTP: A Neurotoxin Producing a Parkinsonian Syndrome** pp. 455-460, Academic Press, Orlando, 1986.
- [14] BERARDELLI, A.; SABRA, A.; HALLETT, M. **Physiological mechanisms of rigidity in Parkinsons disease** J. Neurol. Neurosug. Psychiatr., **46**:45-53, 1983.
- [15] BERGMAN, H.; RAZ, A.; FEINGOLD, A. et al, **Physiology of MPTP tremor**. Mov. Disord., **13**(3):29-34, 1998.
- [16] BERRY, M. V.; LEWIS, Z. V. **On the Weierstrass-Mandelbrot fractal function**. Proc. Roy. Soc. Lond., **A370**:459-484, 1980.
- [17] BRAS, J.M.; SINGLETON, A. **Genetic susceptibility in Parkinson's disease**. Biochim. Biophys. Acta. **1792**:597-603, 2009.
- [18] BROWN, R. XXVII. **A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies**. Philosophical Magazine Series 2, **4**(21):161-173, 1828.
- [19] CELKA, P.; VETTER, A.; SCHERRER, U. **Quantification and Exponential Behaviour of Human Muscle Sympathetic Nerve Activity**. Proc. 19th Internat. Conf. - IEEE/EMBS, pp. 1578-1581, 1997.
- [20] CHANDRASEKHAR, S. **Stochastic problems in physics and astronomy**. Review of modern physics, **15**(1):1-89, 1943.
- [21] CHARCOT J.M. **On Paralysis Agitans (lecture V)** In: **Lectures on the Diseases of the Nervous System**, pp.129-156. New Sydenham Society, London, 1877.
- [22] CHIALVO, D. R. **Critical Brain Networks**, Physica A **340**(4): 756-765, 2004.
- [23] CHOWDHURY, D.; SANTEN, L.; SCHADSCHNEIDER, A. **Statistical physics of vehicular traffic and some related systems**. Physics Reports, **329**(46):199-329, 2000.
- [24] CHU-SHORE, J.; WESTOVER, M. B.; BIANCHI, M. T. **Power Law versus Exponential State Transition Dynamics: Application to Sleep-Wake Architecture**. PLoS ONE, **5**(12), e14204, 2010.

- [25] CLAUSET, A.; SHALIZI, C. R.; NEWMAN, M. E. J. **Power-law distributions in empirical data**. *Scientific American Reviews*, **51**(4):661-703, 2009.
- [26] COLOSIMO, C.; STACY, M. **Is Parkinson's disease genetic?**. *Moving Along: A Movement Disorder Society Update* **14**(1):1-11, 2010.
- [27] COSTA, R.; VASCONCELOS, G.R. **Long-range correlations and nonstationarity in the Brazilian stock market**. *Physica A*, **329**:231-248, 2003.
- [28] CRAIG, J. **Complex diseases: Research and applications**. *Nature Education* **1**(1), 2008.
- [29] <http://www.cvmob.ufba.br/pub>
- [30] DAMIER, P.; HIRSCH, E. C.; AGID, Y.; GRAYBIEL, A.M. **The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease**, *Brain* **122**:1437-1448, 1999.
- [31] DA SILVA, S.; MATSUSHITA, R.; GLERIA, I.; FIGUEIREDO A. **Hurst exponents, power laws, and efficiency in the Brazilian foreign exchange market**. *Economics Bulletin*, **7**(1):1-11, 2007.
- [32] DELONG, M.; WICHMANN, T. **Circuits and circuit disorders of the basal ganglia**. *Archives of Neurology*, **64**:20-24, 2007.
- [33] DESCARTES, R. **Discurso do método**. Ed. da Universidade de Brasilia, Brasília, DF, 1989.
- [34] DEUSCHL, G.; BAIN, P.; BRIN, M., **Consensus statement of movement disorder society on tremor**. *Movement Disorders*, **13**:2-23, 1998.
- [35] DI CHIARA, G. **Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder**. *European Journal of Pharmacology*, **375**:13-30, 1999.
- [36] DORSEY, E. R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J. P.; BIGLAN, K. M. et al. **Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations: 2005-2030**. *Neurology*, **68**:384-386, 2007.
- [37] DUARTE, M.; ZATSIORSKY, V. M. **On the fractal properties of natural human standing**. *Neuroscience Letters*, **283**(3):173-176, 2000.
- [38] EINSTEIN, A. **Investigations of the Theory of Brownian Movement**. Dover, 1956.

- [39] EMBORG-KNOTT, M. E.; DOMINO, E.F. **MPTP-induced hemiparkinsonism in nonhuman primates 6-8 years after a single unilateral intracarotid dose**. *Experimental Neurology*, **152**:214-220, 1998.
- [40] <http://www.etymonline.com/index.php?term=chaos>
- [41] EVIDENTE, V. G. H.; GWINN, K.A. **Post-encephalitic parkinsonism**. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **64**:5-5, 1998.
- [42] FAHN, S.; ELTON, R. L. **Unified Parkinson's disease rating scale** In: S FAHN, C. D.; MARSDEN, D. B.; CALNE, M.; GOLDSTEIN, (Eds.), **Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol. 2**, Macmillan Health Care Information, Florham Park, NJ, pp. 153-164, 1987.
- [43] FALCONER, K. **The geometry of fractal sets**, Cambridge University Pres, 1985.
- [44] FATMESAARI, Y. R.; BAHRAMI, F. **Assessment of Parkinsons Disease: Classification and Complexity Analysis**. *Proc. 17th Iran. Conf. Biomed. Engin.*, 34, 2010.
- [45] FEDER, J. **Fractals (Physics of Solids and Liquids)**, Plenum Press, New York and London, 1988.
- [46] FERRAZ, H. B. **Doença de Parkinson: prática clínica e terapêutica**, Atheneu , São Paulo, 2005.
- [47] FORMISANO, R.; PRATESI, L.; MODARELLI, F. T.; BONIFATI, V.; MECO, G. **Rehabilitation and Parkinson's Disease**. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, **24**(3):157-160, 1992.
- [48] FRANÇA, L.G.S. ; MIRANDA, J. G. V; OLIVEIRA, A. S. **Cinemática de formigas em pânico**. XXX EFNNE (Encontro de de Físicos do Norte e Nordeste), 2012, Salvador, Bahia.
- [49] FREDERICKSON, P.; KAPLAN, J. L.; YORKE, E. D.; YORKE, J. A. **The Liapunov dimension of strange attractors**. *Journal of differential equations*, **49**:185-207, 1983.
- [50] GASH, D. M. et al, **Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF**. *Nature*, **380**:252-255, 1996.
- [51] GETLING, A. V. **Rayleigh-Bénard Convection: Structures and Dynamics**. World Scientific Press, 1998.
- [52] GLASS, L. **Synchronization and Rhythmic Processes in Physiology**. *Nature*, **410**(8):277-284, 2001.

- [53] GLEICK, J. **Chaos: making a new science**, Penguin Books, USA, 1987.
- [54] GOLDBERG, M. S.; LANSBURY JR, P. T. L. **Is there a cause-and-effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease?**. *Nature - Cell Biology* **2**:115-119, 2000.
- [55] GOLDBERGER, A. L.; AMARAL, L. A. N.; HAUSDORFF, J. M.; IVANOV, P. C.; PENG, C.K.; STANLEY, H. E. **Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging**, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **99**(1):2466-2472, 2002.
- [56] GRASSBERGER, P.; PROCACCIA, I. **Measuring the strangeness of strange attractors**. *Physica 9D*, 189-208, 1983.
- [57] GUTH, A. H.; TYE, S-H. H. **Supercooled phase transitions in the very early universe**. *Physical Review Letters*, v **44**:631635, 1980.
- [58] GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology(9th Ed)**. WB Saunders CO., Pennsylvania, 1996.
- [59] HALE, S.; MYERSON, J.; WAGSTAFF, D. **General slowing of nonverbal information processing: evidence for a power law**. *The Journal of Gerontology*, **42**(2):131-136, 1987.
- [60] HAUSDORFF, J. M. **Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking**. *Human Movement Science*, **26**:555-589, 2007.
- [61] Hausdorff, J. M. **Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling**. *Chaos*, **19**, 026113, 2009.
- [62] Hausdorff, J. M.; **Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease : akinesia , rhyme or reason?**. *Physica A*, **321**, 565-570, 2003.
- [63] HENCHCLIFFE, C.; BEAL, M. F. **Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson's disease pathogenesis**. *Nature - clinical practice: Neurology*, **4**(11):600-9, 2008.
- [64] HIGUCHI, T. **Relationship between the fractal dimension and the power-law index for a time series: a numerical investigation**. *Physica D*, **46**:254-264, 1990.
- [65] HOEHN, M.; YAHR, M. **Parkinsonism: onset, progression and mortality**. *Neurology* **17**(5): 427-42, 1967.
- [66] HUGUES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. **Accuracy of clinical diagnosis of Idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases**. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **55**:181-184, 1992.

- [67] HUNT, B. R. **The Hausdorff dimension of graphs of Weierstrass functions.** Proceedings of the American Mathematical Society, **126**(3):791-800, 1998.
- [68] HURST, H. E. **Long-term storage capacity of reservoirs.** Trans. Am. Soc. Civil Engrs., **116**:770, 1951.
- [69] JANKOVIC, J. **Parkinson's disease: clinical features and diagnosis.** Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, **79**:368-76, 2008.
- [70] KAMERLINGH ONNES, H. **On the sudden change in the rate at which the resistance of mercury disappears.** Comm. Phys. Lab. Univ. Leiden; No. 124c, 1911.
- [71] KARMON, B.; BERGMAN, H. **Detection of neuronal periodic oscillations in the basal ganglia of normal and parkinsonian monkeys.** Isr. J. Med. Sci., **29**:570-579, 1993.
- [72] KAUFFMAN, S. **The origins of order: Self-organization and selection in evolution,** Oxford University Press, USA, 1993.
- [73] KLAUS, A.; YU, S.; PLENZ, D. **Statistical Analyses Support Power-Law Distributions Found in Neuronal Avalanches.** In: ZOCHOWSKI, M. PLoS ONE **6**(5): e19779, 2011.
- [74] KOOB, G. F. **Dopamine, addiction and reward.** Seminars in Neuroscience, **4**(2):139-148, 1992.
- [75] KRUGER, R.; VIEIRA-SAECKER, A. M.; KUHN, W. et al. **Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype.** Annals of Neurology, **45**:611-617, 1999.
- [76] KUO, A. D. **The six determinants of gait and the inverted pendulum analogy: A dynamic walking perspective.** Human Movement Science, **26**:617-656, 2007.
- [77] KWAKKEL, G.; DE GOEDE, C. J. T.; VAN WEGEN, E. E. H. **Impact of physical therapy for Parkinson's disease: A critical review of the literature.** Parkinsonism and Related Disorders, **13**(3): S478-S487, 2007.
- [78] LACQUANITI, F.; TERZUOLO, C; VIVIANI, P. **The law relating the kinematic and figural aspects of drawing movements.** Acta Psychologica, **54**:115-130, 1983.
- [79] LANGEVIN, P. **On the Theory of Brownian Motion.** C. R. Acad. Sci. (Paris) **146**:530-533, 1908.

- [80] LANGSTON, J. W.; BALLARD, P.; TETRUD, J. W.; IRWIN, I. **Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis**. *Science*, **219**:979-80, 1983.
- [81] LEE, S.-H.; LIM, J. S. **Parkinson's disease classification using gait characteristics and wavelet-based feature extraction**. *Expert Systems with Applications*, **39**, 7338-7344, 2012.
- [82] LENZ, F. A. et al. **Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic tremor cells with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor**. *The Journal of Neuroscience*, **8**:754-64, 1988.
- [83] LEROY, E. et al. **The ubiquitin pathway in Parkinson's disease**. *Nature*, **395**:451-452, 1998.
- [84] LIANG, P.J.; PANDIT, J. J.; ROBBINS, P. A. **Non-Stationarity of Breath-by-Breath Ventilation and Approaches to Modelling the Phenomenon**. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **393**:117-21, 1995.
- [85] LORENZ, E. N. **Deterministic nonperiodic flow**. *Journal of the Atmospheric Sciences*, **20**(2):130-141, 1963.
- [86] LOUIS, E. D.; FORD, B.; PULLMAN, S.; BARON, K. **How Normal is Normal?: Mild tremor in a multiethnic cohort of normal subjects**. *Arch. Neurol.*, **55**:222-227, 1998.
- [87] MAGILL, P. J.; BOLAM, J. P.; BEVAN, M.D. **Relationship of activity in the subthalamic nucleus globus pallidus network to cortical electroencephalogram**. *Journal of Neuroscience*, **20**:820-833, 2000;
- [88] MALIK, M.; CAMM, J. A. (Eds). **Heart Rate Variability**, Wiley-Blackwell, 1995.
- [89] MANDELBROT, B. B. **How long is the coast of Britain?**. *Science*, **156**:636-638, 1967.
- [90] MANDELBROT, B. B. **The Fractal Geometry of Nature**, W. H. Freeman and Co, 1982.
- [91] MANDELBROT, B. B. **Fractals: form, chance and dimension**. Freeman, San Francisco, 1977.
- [92] MANDELBROT, B. B.; VAN NESS, J.W. **Fractional Brownian motions, fractional noises and applications**. *SIAM Review* **10**(4):422-437, 1968.
- [93] MANDELBROT, B. B.; WALLIS, J. R. **Noah, Joseph and operational hidrology**. *Water Resources Research*, **4**(5):909-918, 1968

- [94] MANSUR et al, **A review on techniques for tremor recording and quantification**. Critical Reviews in Biomedical Engineering, **35**(5):343-362, 2007.
- [95] MARTINEZ-MARTIN, P.; CUBO, E. **Scales to measure parkinsonism**. In: Handbook of clinical Neurology, Vol. 83, pp.291-327, 2007.
- [96] MELO, A. et al. **Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives**. Oxidative medicine and cellular longevity, ID 47180, 2011.
- [97] MIGLIORE, L. COPPEDÈ, F. **Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging**. Mutat. Res., **674**(1-2):73-84, 2009.
- [98] MIOTTO, G. A. A.; ANDRADE, A. O.; SOARES, A. B. **Measurement of tremor using digitizing tablets**. V Conferencia de Estudos em Engenharia Eletrica (CEEL), 2007.
- [99] MOORE, G. P.; DING, L.; BRONTE-STEWART, H. M. **Concurrent Parkinson tremors**. Journal of Physiology, **529**(1):27381, 2000.
- [100] MORRISON, S.; KERR, G.; NEWELL, K. M.; SILBURN, P. A. **Differential time-and frequency-dependent structure of postural sway and finger tremor in Parkinson's disease**. Neuroscience letters, **443**, 123-128, 2008.
- [101] NEWMAN, M. E. J. **Power laws, Pareto distributions and Zipfs law**. Contemporary Physics, **46**(5):323-351, 2005.
- [102] NYGÅRD, J. F.; EYSTEIN, G. **Fractal analysis of time series in epidemiology: Is there information hidden in the noise?**, Norsk Epidemiologi, **13**(2):303-308, 2003.
- [103] NÓBREGA, A. C.; RODRIGUES, B.; MELO, A. **Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients**. Parkinsonism Relat. Disord., **14**(8):646-648, 2008.
- [104] OSUILLEABHAIN, P. E.; MATSUMOTO, J. Y. **Time-frequency analysis of tremors**. Brain, **121**:2127-2134, 1998.
- [105] OHYE, C. NARABAYASHI, H. **Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus**. Journal of Neurosurgery, **50**:290-297, 1979.
- [106] OTA, L. et al. **Evaluation of severity of Parkinsons disease using stride interval variability**. Proceedings of 2012 ICME Internat. Conf. Complex Med. Engin., pp.521-526, 2012.
- [107] PAHWA, R.; LYONS, K. E. (Eds). **Handbook of Parkinson's Disease: Fourth Edition**, Informa Healthcare, New York and London, 2007.

- [108] PARE, D.; CURRODOSSI, R.; STERIADE, M. **Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment.** *Neuroscience*, **35**:217-226, 1990.
- [109] PARETO, V. **Cours d'Économie Politique: Nouvelle édition par G.H. Bousquet et G. Busino.** Librairie Droz, Geneva, 1964.
- [110] PARKINSON, J.; **An Essay On The Shaking Palsy**, Wittingham and Rowland, Londres, 1817.
- [111] PENA, N. et al. **Free instrument for measurements of motion.** *Rev. Bras.de Ens. de Fis.*, **35**(3),3505, 2013.
- [112] PENG, C-K. et al, **Long-Range Anticorrelations and Non-Gaussian Behavior of the Heartbeat**, *Phys. Rev. Lett.*, **70**(9):1343-46, 1993.
- [113] PERLMUTTER, J.S.; MINK, J. W. **Deep brain stimulation.** *Annual Review of Neuroscience*, **29**:229-57, 2006.
- [114] <http://www.physionet.org/physiobank/database/gaitpdb>
- [115] PINCUS, S. M. **Assessing serial irregularity and its implications for health.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, **954**:245-267, 2001.
- [116] POINCARÉ, J. H. **Sur le probleme des trois corps et les equations de la dynamique. Divergence des series de M. Lindstedt.** *Acta Mathematica* **13**:12-70, 1890.
- [117] POLYMEROPOULOS, M. H.; HIGGINS, J. J.; GOLBE, L. I. et al, **Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21q23.** *Science*, **274**:1197-99, 1996.
- [118] RABEY, J. M.; BASS, H.; BONUCELLI, U. et al, **Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: A New Friendly Scale for the Evaluation of Parkinson's Disease in Clinical Drug Trials.** *Clinical Neuropharmacology*, **20**(4), 1997.
- [119] RAHIMI, F.; BEE, C.; SOUTH, A.; DEBICKI, D.; JOG, M. **Variability of hand tremor in rest and in posture A pilot study.** 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2011.
- [120] RAJPUT, A. H.; STERN, W.; CHRIST, A.; LAVERTY, W. **Etiology of Parkinsons disease: environmental factors.** *Neurology*, **34**(1):207-, 1984.
- [121] RODRIGUES, B.; NacuteOBREGA, A. C.; SAMPAIO, M.; ARGOLO, N.; MELO, A. **Silent saliva aspiration in Parkinson's disease.** *Movement disorders*, **21**(2):138-141, 2006.

- [122] ROPPER, A. H.; ADAMS, R.D.; VICTOR, M. **Adams and Victor's Principles of Neurology (8th edition)**, McGrawHill, 2005.
- [123] RUBINSTEIN, T. C.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. **The power of cueing to circumvent dopamine deficits: A review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease**. *Movement Disorders*, **17**(6):1148-1160, 2002.
- [124] SARBAZ, Y. et al. **Do the chaotic features of gait change in Parkinsons Disease?**. *Journal of Theoretical Biology*, **307**:160-167, 2012.
- [125] SEELY, A. J. E.; MACKLEM, P. T. **Complex systems and the technology of variability analysis**, *Critical Care* **8**, 2004.
- [126] SEKINE, M. et al. **Discrimination of walking patterns using wavelet-based fractal analysis**. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **10**, 188-96, 2002.
- [127] SCHRAG, A.; QUINN, N.; **How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community?**, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **73**:529-535, 2002.
- [128] SCHROEDER, M. R. **Fractals, chaos, power laws : minutes from an infinite paradise**, W. H. Freeman, New York , 1991.
- [129] SHANNON, C. **Communication Theory of Secrecy Systems**. *Bell System Technical Journal* **28**(4):656-715, 1949.
- [130] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/Selfaffineset.png>
- [131] <http://imgur.com/gallery/l3kIFDp>
- [132] SINGLETON, A. B.; FARRER, M.; JOHNSON, J. et al. **Alpha-Synuclein locus triplification causes Parkinson's disease**. *Science*, **302**:841, 2003.
- [133] <http://3.bp.blogspot.com/ze6Nflh2NF8/TES7S0T1UNI/AAAAAAAAABFY/sCQnckLoXY/s1600>
- [134] SOTIRIOU, S.; GIBNEY, G; BAXEVANIS, A. D.; NUSSBAUM, R. L. **A single nucleotide polymorphism in the 3UTR of the SNCA gene encoding alpha-synuclein is a new potential susceptibility locus for Parkinson disease**, *Neuroscience Letters*, **461**:196-201, 2009.
- [135] SPILLANTINI, M. G.; SCCHMIDT, M-Y. L.; TROJANOWSKI, J. Q. et al, **alpha-synuclein in Lewy bodies**. *Nature*, **388**:839-840, 1997.

- [136] STAUFFER, D.; AHARONY, A. *Introduction to Percolation Theory - Second edition*. Taylor and Francis, 1992.
- [137] STEBBINS G. T.; GOETZ, C. G. et al. **How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinsons disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale**. *Movement Disorders*, **28**(5):668-670, 2013.
- [138] STERGIIOU, N.;DECKER, L. M. **Human movement variability, nonlinear dynamics, and pathology: is there a connection?**. *Human movement science*, **30**, 869-888, 2011.
- [139] STROGATZ, S. H. **Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering (Studies in Nonlinearity)**, Westview Press, 2001.
- [140] STURMAN, M.; VAILLANCOURT, D. E.; CORCOS, D. M. **Effects of aging on the regularity of physiological tremor**. *J. Neurophysiol.*, **93**, 3064-3074, 2005.
- [141] TANG, C.; BAK, P. **Critical exponents and scaling relations for self-organized critical phenomena**. *Physical Review Letters*, **60**(23):2347-2350, 1988.
- [142] TANNER, C. M. **Well water drinking and Parkinson's disease**. *Proceedings of the VIII International Symposium on Parkinson's Disease*, pp. 912-921, 1985.
- [143] TIANGYOU, W.; HUDSON, G.; GHEZZI, D.; FERRARI, G. et al, **POLG1 in idiopathic Parkinson disease**. *Neurology* **67**:1698-700, 2006.
- [144] TOLOSA E.; WENNING, G.; POEWE, W. **The diagnosis of Parkinson's disease**. *Lancet neurology*, **5**:75-86, 2006.
- [145] TRAUB, J. F.; WERSCHULZ, A. G. **Complexity and Information**. Oxford University Press, Oxford, UK, 1998.
- [146] TURCOTTE, D. L. **Fractals and Chaos in Geology and Geophysics**, Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- [147] UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY, **Professionals guide to Parkinson's disease**.
- [148] VAILLANCOURT, D. E.; NEWELL, K. M. **Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease**. *Neurobiology of Aging*, **23**:111, 2002.
- [149] VELUVOLU, K.C.; ANG, W. T.; **Estimation of physiological tremor from accelerometers for real-time applications**. *Sensors*, **11**:3020-36, 2011.

- [150] VOSS, R. F. **Random fractals: self-affinity in noise, music, mountains and clouds.** Physica D, **38**:362-371, 1989.
- [151] WEIERSTRASS, K. **Über continuirliche Functionen eines reellen Arguments, die für keinen Werth des letzteren einen bestimmten Differentialquotienten besitzen** (On continuous functions of a real argument which possess a definite derivative for no value of the argument) in: Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften: Mathematische Werke von Karl Weierstrass , **2**:71-74, 1895.
- [152] WICHMANN, T.; DELONG, M. R. **Neurocircuitry of Parkinson's Disease** In: "**Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress**", pp 1761-1779, Williams and Wilkins, 2002.
- [153] WOLF, A.; SWIFT, J. B.; SWINNEY, H. L.; VASTANO, J. A.; **Determining Lyapunov exponents from a time series.** Physica 16D, 285317, 1985.

Apêndice A

Gráficos DFA

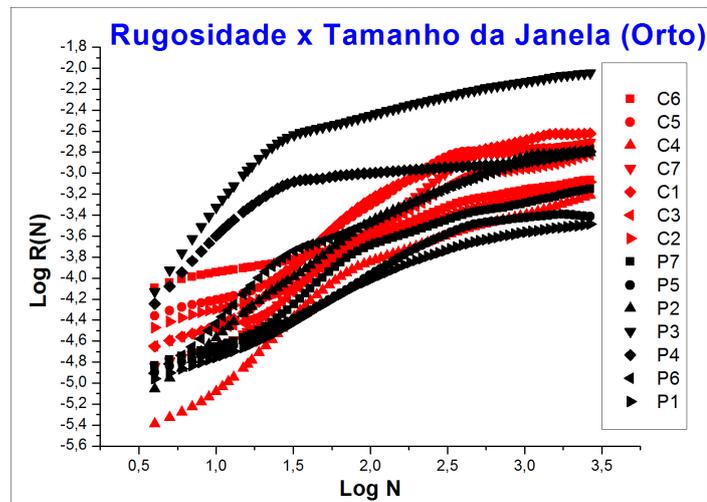


Figura 1 Expoente DFA do Tremor Ortostático (todos os participantes)

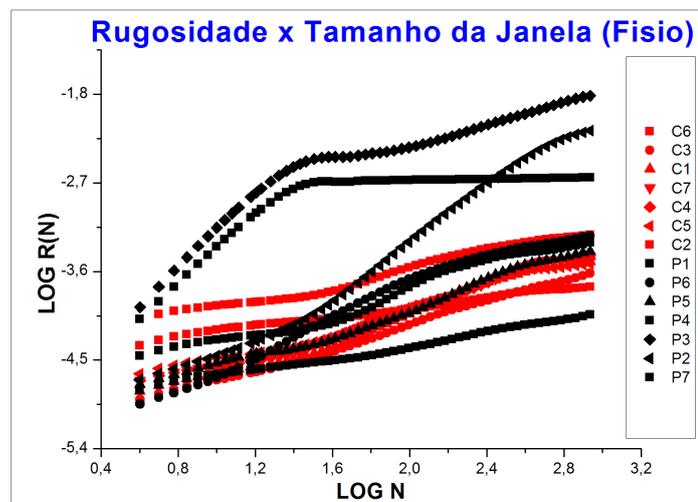


Figura 2 Expoente DFA do Tremor Fisiológico (todos os participantes)

Tabelas

Id	Idade	Gênero	Grupo	Sintoma	Hoehn-Yahr	DBox X-Y	Err DBox X-Y	R ² DBox X-Y	α	Err α	R ² α
P1	58	F	1	Rigidez	4	1,0958	0,0250	0,9736	0,2795	0,0126	0,9648
C1	58	F	1	—	—	1,0284	0,0340	0,945	0,3843	0,0088	0,9907
P2	63	F	2	Rigidez	4	1,1867	0,0132	0,9936	0,7133	0,0115	0,9919
C2	63	F	2	—	—	0,894	0,0309	0,9423	0,2662	0,0134	0,9561
P3	56	F	3	Tremor	2	1,2299	0,0089	0,9973	1,7285	0,0425	0,9892
C3	56	F	3	—	—	0,9364	0,0229	0,9699	0,4478	0,0057	0,9971
P4	64	M	4	Tremor	3	1,0792	0,0390	0,9364	1,6224	0,0379	0,9903
C4	64	M	4	—	—	0,929	0,0254	0,9625	0,343	0,0102	0,9843
P5	70	F	5	Tremor	1	0,9909	0,0184	0,9824	0,4357	0,0163	0,9757
C5	67	F	5	—	—	0,9335	0,0274	0,9925	0,3121	0,0086	0,9864
P6	67	M	6	Rigidez	2	0,0978	0,0118	0,9571	0,8867	0,0267	0,9839
C6	66	M	6	—	—	0,9731	0,0345	0,9386	0,2307	0,0099	0,9677
P7	72	F	7	Rigidez	3	1,113	0,0260	0,9723	0,289	0,0120	0,9698
C7	68	F	7	—	—	0,9996	0,0322	0,9489	0,343	0,0102	0,9843

Tabela 1 Tabela com os dados completos do movimento fisiológico postural

Expoente de Decaim. (λ)	Err λ	$R^2 \lambda$	Dfft X	Err Dfft X	R^2 Dfft X	DBox X-Vx	Err DBox X-Vx	R^2 DBox X-Vx
-148,077	8,126	0,9484	1,6005	0,0134	0,9062	1,2118	0,0137	0,989
-115,639	3,3806	0,9806	1,4705	0,0210	0,6398	1,5132	0,02	0,9845
-30,215	1,9145	0,78239	1,571	0,0082	0,9656	2,091	0,015	0,9952
-73,653	3,0258	0,9471	1,831	0,03	0,5245	1,3303	0,0125	0,9924
-2,5348	0,1373	0,519	1,372	0,0364	0,8854	1,2514	0,0112	0,993
-153,0495	6,8211	0,971	1,5915	0,0079	0,908	1,4013	0,0168	0,9876
-7,72	0,5363	0,599	1,405	0,0364	0,6635	1,1532	0,0332	0,9328
-196,022	7,6341	0,9806	1,8434	0,0322	0,479	1,3433	0,0139	0,9907
-218,3466	16,6174	0,9296	1,595	0,0142	0,9062	1,2065	0,0172	0,9825
-198,9266	8,4719	0,9787	1,7978	0,0321	0,5049	1,4783	0,0171	0,9885
-83,747	2,3932	0,9768	1,5985	0,005	0,9062	1,856	0,0251	0,9844
-66,8842	3,1329	0,9304	1,608	0,0177	0,8464	1,9064	0,0218	0,9887
-233,829	12,0545	0,974	1,5975	0,0639	0,978	1,9953	0,0207	0,9908
-171,4718	10,428	0,9439	1,67	0,03	0,6296	1,8562	0,0192	0,9908

Tabela 2 Continuação da tabela 7.1

Id	Idade	Gênero	Grupo	Sintoma	Hoehn-Yahr	DBox X-Y	Err DBox X-Y	R ² DBox X-Y	α	Err α	R ² α
P1	58	F	1	Rigidez	4	1,0942	0,031	0,9592	0,5357	0,0087	0,996
C1	58	F	1	—	—	1,1138	0,0082	0,997	0,6673	0,04	0,9485
P2	63	F	2	Rigidez	4	1,051	0,0156	0,9885	1,2627	0,0108	0,9989
C2	63	F	2	—	—	0,9088	0,0644	0,789	0,372	0,0091	0,9911
P3	56	F	3	Tremor	2	1,255	0,007	0,9984	1,8139	0,0340	0,9947
C3	56	F	3	—	—	1,0812	0,0167	0,988	0,4164	0,0155	0,9797
P4	64	M	4	Tremor	3	1,2409	0,0167	0,991	1,3987	0,0364	0,99
C4	64	M	4	—	—	1,1293	0,0139	0,992	1,0814	0,0466	0,9728
P5	70	F	5	Tremor	1	1,0885	0,0192	0,9834	0,5143	0,0078	0,9965
C5	67	F	5	—	—	1,0003	0,0433	0,909	0,3916	0,0148	0,9789
P6	67	M	6	Rigidez	2	1,021	0,0114	0,9934	1,4109	0,0290	0,9936
C6	66	M	6	—	—	1,146	0,0155	0,990	0,2772	0,0119	0,9727
P7	72	F	7	Rigidez	3	1,041	0,0256	0,9691	0,501	0,0194	0,978
C7	68	F	7	—	—	1,063	0,0275	0,966	0,6616	0,0442	0,9371

Tabela 3 Tabela com os dados completos do movimento Ortostático

Expoente de Decaim. λ	Err λ	$R^2 \lambda$	Dfft X	Err Dfft X	R^2 Dfft X	DBox X-Vx	Err DBox X-Vx	R^2 DBox X-Vx
-337,8976	13,6458	0,9839	1,594	0,0187	0,6352	1,7143	0,021	0,9857
-43,274	2,4079	0,8342	1,4703	0,0210	0,6399	1,1075	0,02	0,9689
-87,855	4,5427	0,9232	1,5915	0,0053	0,956	1,2963	0,015	0,9874
-114,669	3,0557	0,9798	1,695	0,0181	0,594	1,4016	0,0195	0,9815
-6,601	0,1041	0,9291	1,3985	0,01	0,9	1,1589	0,0171	0,9793
-169,823	5,1702	0,9827	1,5915	0,0079	0,9081	2,0453	0,0177	0,928
-24,4181	0,508	0,962	1,1965	0,0206	0,7483	1,1026	0,0254	0,9509
-277,253	13,6988	0,9734	1,573	0,0061	0,9444	1,8724	0,0183	0,9908
-216,7816	11,2762	0,9609	1,5922	0,0162	0,6997	1,6108	0,0177	0,9884
-87,3402	2,1767	0,9787	1,5958	0,0169	0,6785	1,7802	0,0237	0,9831
-94,4059	2,8257	0,9696	1,599	0,0031	0,9839	1,9496	0,0161	0,9934
-57,358	1,4923	0,9659	1,7857	0,0177	0,5432	1,376	0,0168	0,9857
-280,31	9,8455	0,9853	1,582	0,0084	0,8987	1,9774	0,0185	0,9916
-181,5006	7,1542	0,9698	1,5375	0,0103	0,8667	1,8137	0,0251	0,9818

Tabela 4 Continuação da tabela 7.3

Id	Idade	Hoehn-Yahr	Sintoma	Grupo	Gênero	Valor Modal da Velocidade(m/s)
P1	58	4	Rigidez	1	F	0,00178
C1	58	—	—	1	F	0,00138
P2	63	4	Rigidez	2	F	0,00905
C2	63	—	—	2	F	0,00733
P3	56	2	Tremor	3	F	0,04035
C3	56	—	—	3	F	0,00151
P4	64	3	Tremor	4	M	0,01325
C4	64	—	—	4	M	0,00211
P5	70	1	Tremor	5	F	0,00292
C5	67	—	—	5	F	0,00125
P6	67	2	Rigidez	6	M	0,0055
C6	66	—	—	6	M	0,00573
P7	72	3	Rigidez	7	F	0,00118
C7	68	—	—	7	F	0,00223

Tabela 5 Tabela com os dados da distribuição de velocidades do movimento fisiológico postural

Id	Idade	Hoehn-Yahr	Sintoma	Grupo	Gênero	Valor Modal da Velocidade(m/s)
P1	58	4	Rigidez	1	F	0,00124
C1	58	—	—	1	F	0,0011
P2	63	4	Rigidez	2	F	0,00215
C2	63	—	—	2	F	0,00345
P3	56	2	Tremor	3	F	0,01728
C3	56	—	—	3	F	0,00241
P4	64	3	Tremor	4	M	0,03763
C4	64	—	—	4	M	0,00106
P5	70	1	Tremor	5	F	0,00115
C5	67	—	—	5	F	0,00503
P6	67	2	Rigidez	6	M	0,00324
C6	66	—	—	6	M	0,00801
P7	72	3	Rigidez	7	F	0,00099
C7	68	—	—	7	F	0,0019

Tabela 6 Tabela com os dados da distribuição de velocidades do movimento ortostático