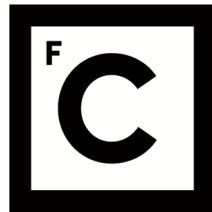


UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Ciências
ULisboa

**Exploratory Psychometric Validation and Efficacy Assessment
Study of Social Phobia Treatment based on Augmented and
Virtual Reality Serious Games and Biofeedback**

Rita das Neves Alves Maçorano

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Perfil em Engenharia Clínica e Instrumentação Médica

Versão Pública

Dissertação orientada por:
Prof. Dr. Hugo Alexandre Ferreira
Prof.^a Dr.^a Maria Beatriz Duarte Pereira do Carmo

2020

*“Without deviation from the norm,
progress is not possible.”*

Frank Zappa

Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to Prof. Hugo Ferreira, for awakening my inner will to learn and constantly challenge myself. Thank you for the random (but in quite pinpointed times) pep-talks, for believing in my potential and, of course, all the tips and lessons (all the way from the sandwich complement strategy to the “eat my dust” motto). More than a supervisor, a mentor and an inspiration. A special thanks to my other supervisor, Prof. Beatriz Carmo for the support and patience throughout this process that ended up taking longer than the predicted one-year period. To Prof. Ana Paula Cláudio, thank you for the unofficial yet kind and valuable supervision (those improvised tablecloths worked wonders).

Conducting an experimental research is extremely challenging as it is highly dependent on participant engagement and I want to thank every single one of the 156 kind individuals that contributed to my dissertation thesis.

The psychiatric department’s team of *Hospital de Beja*, in particular Dr. Ana Matos Pires and Dr. María Suárez, was instrumental in defining the path of my research, from the initial conceptualization steps to the implementation. For this, I am extremely grateful. A special thanks to all the social phobia patients that partook in the study, your contribution was key.

To all the professors from the Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, namely Nuno Matela and Alexandre Andrade, my sincere thanks for all the knowledge you shared with me and my colleagues, throughout the years. You are the main reason why we are passionate about seizing the opportunities to apply our knowledge to solve real life healthcare demands.

Thank you to the team behind NEVARO, both the initial group that helped launch the idea, Silvestre Piedade and Rafael Ramos (specially Rafael, for contributing for the first phase of this work), and the current team that blindly accepted facing the unpredictable entrepreneurial journey, André Manso and Miguel Lopes. Not to mention our neighbour-startup, EmotAI, and specially Carlos Moreira for the technical support and allowing me to resort to their self-built original headband for my work.

I would like, however, to give a special emphasis to Francisca Canais: a fortunate sheer coincidence joined us and, since day one, an unstoppable complementary duo was formed and without which neither this thesis nor the remaining project would be a reality.

I could not finish my acknowledgments without expressing my very great appreciation to all my friends and family, for the crucial support while embracing the adventurous risky choice of creating something from scratch and bringing it to life.



Resumo

Com o tamanho de aproximadamente dois punhos fechados e a aparência de uma enorme noz, o cérebro humano possui um poder inigualável, sendo um dos órgãos mais complexos e importantes do corpo humano. Tem a capacidade de um grande computador, capaz de receber e processar informação para depois enviar mensagens como resposta, e ainda assim é capaz de diferenciar a inteligência humana da de uma máquina – capacitando a espécie humana para muito mais, como é o caso particular dos pensamentos, sentimentos e emoções.

No entanto, apesar das suas impressionantes capacidades, o cérebro também é extremamente frágil. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1 em cada 4 pessoas em todo o mundo irá sofrer de uma determinada doença mental ou neurológica, nalgum ponto das suas vidas. Adicionalmente, doenças do foro mental estão entre as principais causas de incapacidade a nível mundial, visto que afetam atualmente cerca de 450 milhões de pessoas, das quais 300 milhões foram apanhadas pelo maior flagelo da mente do milénio: ansiedade e as doenças que dela derivam.

Nos dias que correm, os métodos tradicionais de tratamento de patologias ansiogénicas, nomeadamente fobias, são de uma forma geral insatisfatórios, visto que tipicamente dependem de medicação, não possuem métricas objetivas nem existe uma continuidade casa/clínica. Na União Europeia, cerca de 83 milhões de pessoas sofrem de fobias. A patologia fóbica representa o grupo de perturbações de ansiedade com origem apenas, ou predominantemente, em determinadas situações bem definidas e que não representam qualquer perigo: tipicamente um medo persistente e excessivo de um objeto ou situação. Existem três tipos de fobias: fobias específicas, fobia social e agorafobia – sendo a fobia social a mais predominante.

No entanto, os métodos tradicionais de tratamento, que incluem a medicação, a terapia cognitivo-comportamental e a dessensibilização sistemática, possuem bastante limitações. Por um lado, a medicação tem uma atuação relativamente rápida, porém não resolve a raiz do problema e origina tipicamente efeitos secundários fortes e prolongados no tempo. Os métodos terapêuticos, mais seguros e com maior potencial, necessitam de longos períodos de tempo para que se comecem a ver os primeiros resultados e, como tal, exigem um elevado compromisso e dedicação por parte do paciente, de tal forma que nem toda a gente é capaz de levar estes tipos de tratamento até ao fim. Adicionalmente, encontram-se com frequência geograficamente distribuídos de forma assimétrica e são ainda objeto de grande estigma e tabu.

Por outro lado, outra lacuna inerente à abordagem terapêutica em questão é a falta de métricas objetivas que quantifiquem o estado do paciente e o progresso do tratamento, visto que estão inteiramente dependentes da autoavaliação subjetiva da severidade do que sentem os próprios pacientes, bem como a análise, também esta subjetiva, por parte do terapeuta. Ora, este carácter subjetivo leva a uma eficácia de tratamentos muito variável, tornando estes métodos tradicionais muito pouco fiáveis.

O presente trabalho de dissertação focou-se na conceptualização, implementação e teste da eficácia de um mecanismo psicoterapêutico digitalizado, que combina jogos sérios com *biofeedback* para melhorar o tratamento da fobia social. Jogo sério é a designação dada a experiências gamificadas desenhadas para entreter o jogador, enquanto o educam, treinam ou induzem a alteração de comportamentos, não tendo o entretenimento como objetivo central. A aplicação desta técnica no campo da saúde tem vindo a ser comprovada como uma mais valia, incentivando o envolvimento ativo e dinâmico do paciente. No que diz respeito ao *biofeedback*, este consiste em protocolos de

condicionamento que visam manipular sistemas corporais, arbitrariamente, isto é, treino comportamental através da monitorização de processos fisiológicos específicos.

Assim, a abordagem idealizada pretende colmatar as lacunas da técnica de dessensibilização sistemática, recorrendo a jogos sérios para facilitar a recriação do ambiente de exposição fóbica em qualquer lugar e de forma controlada, motivar o paciente ao longo do seu tratamento, personalizar a sua jornada através do *biofeedback* e, recorrendo aos sinais fisiológicos utilizados para o esse *feedback*, monitorizar/quantificar objetivamente o progresso do tratamento.

Para tal, o estudo realizado nesta dissertação foi dividido em duas grandes fases. Primeiramente, foi concebido um método para classificação emocional, através da análise da atividade fisiológica usando Eletroencefalografia (EEG) e Fotopletismografia (PPG), experienciada aquando da visualização de 7 clips de vídeo que suscitam diferentes emoções. Para a validação desses clips, 100 sujeitos saudáveis foram submetidos à experiência e foram avaliadas as emoções sentidas, reportadas pelos próprios. Posteriormente, os vídeos mais eficazes para suscitar cada emoção foram selecionados e o protocolo repetiu-se para 25 novos sujeitos saudáveis e ambas as respostas relatadas e fisiológicas foram monitorizadas. A partir da informação recolhida, retiraram-se várias conclusões uteis para a próxima fase do estudo: relativamente à definição dos requisitos para seleção dos participantes (género, mão dominante), bem como à obtenção do biomarcador da ansiedade baseado nas métricas fisiológicas exploradas.

Em conjunto com a equipa psiquiátrica do Hospital de Beja, selecionaram-se 5 doentes masculinos e destros, com idades compreendidas entre os 26 e 58 anos, para participarem no estudo, sendo divididos em dois grupos: o experimental (3) que participou num total de 8 sessões, e o de controlo (2) que não teve qualquer tipo de interação com a investigadora, sendo que a informação necessária foi transmitida pelo seu médico psiquiatra. As duas primeiras sessões dedicaram-se às apresentações e a última serviu de *follow-up* para avaliar o progresso do tratamento. Ao longo das 5 sessões restantes, foram aplicados os jogos sérios (com Realidade Aumentada (AR) para a terapia por exposição e com Realidade Virtual (VR) para meditação imersiva) e a avaliação emocional, através dos dados fisiológicos de EEG e PPG e do conhecimento adquirido da fase anterior, permitindo a execução de um *biofeedback* manual, controlando a intensidade da exposição ao estímulo fóbico. Adicionalmente, os participantes também responderam a questionários universais para avaliar os níveis de ansiedade e de fobia social, de qualidade de vida e a experiência de jogo: *Beck Anxiety Inventory* (BAI); *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS); *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-Bref); and *Game Experience Questionnaire* (GEQ), respetivamente.

Os resultados do grupo experimental relativamente ao grupo de controlo demonstram um decréscimo nas pontuações do BAI 6.06 vezes mais acentuado, um decréscimo nas da LSAS 4.57 vezes mais acentuado e um aumento do domínio das relações sociais da WHOQOL 4.24 vezes mais acentuado. Os jogos sérios foram validados através do GEQ, tanto o AR para estimulação fóbica gradual como VR para relaxamento e recuperação do estado desconfortável suscitado pela referida estimulação. Por fim, as métricas fisiológicas também confirmam tais conclusões, dado que se verificam diferenças significativas entre as tarefas com propósitos distintos.

Em particular, o presente estudo exploratório serviu como base para testar a usabilidade e recetividade da solução inovadora, bem como aferir o seu potencial e eficácia. Contudo, os resultados devem ser considerados à luz de algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à amostra populacional. Próximos passos para o projeto passam pela otimização dos jogos, tanto a nível gráfico, como da robustez e autonomia dos algoritmos de *biofeedback*. Posteriormente, uma prova de conceito com um grupo de pacientes de dimensão significativa para se retirarem as devidas conclusões e etapas

consequentes para a obtenção de comprovação/certificação clínica. Uma vez clinicamente comprovado, será possível usufruir do potencial da técnica para translação de parte da terapia para fora do ambiente clínico/hospitalar, tornando todo o processo de tratamento mais expedito e acessível.

Em suma, o principal objetivo de desenvolver uma solução de jogos sérios para tratamento de fobia social, centrada no doente, foi alcançado e o estudo sugere a eficácia da aplicação da mesma.

Palavras-chave: Fobia Social, Jogos Sérios, Classificador de Emoções, Biomarcador de Ansiedade.

Abstract

Nowadays, traditional anxiety treatment methods, namely for phobias, are overall underperforming as they typically rely on medication, and lack objective metrics and clinical/home treatment continuity. In the European Union alone, there are over 83 million people suffering from phobias, access to treatment methods is geographically asymmetrically distributed, and patients are still object of a lot of stigma and taboo. The present dissertation work focuses on conceptualizing, implementing and testing the efficacy of a digitalized psychotherapeutic approach, combining serious gaming and biofeedback for improving the treatment of one of the most common mental health disorders: social phobia.

To do so, the study was divided in two major phases. First, an emotion classifying method was conceived, through the analysis of Electroencephalography (EEG) and Photoplethysmography (PPG) signal collected whilst healthy subjects were watching a set of 7 emotion-eliciting videos excerpts. To validate the videos, 100 healthy subjects underwent the experiment and self-reported the emotions perceived. Subsequently, the most effective video on eliciting each emotion was selected and the protocol was extended to 25 new healthy subjects, and both self-reported and physiological responses were monitored. From the information collected, conclusions were retrieved for the next phase: defining participant selection requirements (genre, dominant hand) as well as obtaining an anxiety biomarker based on the explored physiological metrics.

Together with the psychiatric team of the *Hospital de Beja*, 5 male right-handed social phobia patients, aged from 26 to 58 years old, were selected to partake in the study, divided in two groups: the experimental group (3) that participated in a total of 8 sessions, and the control group (2) that had no interaction with the researcher and whose relevant information was transmitted by their physician. The first two sessions were dedicated to presentations and acquaintance with the research team, and the last served as a follow-up moment to assess the treatment progress. During the remaining 5 sessions, the Serious Gaming technique was applied (Augmented Reality (AR) to perform exposure therapy and Virtual Reality (VR) for immersive meditation) and the physiological emotion assessment, through EEG and PPG knowledge acquired in the previous phase, to perform a manual biofeedback, adapting the intensity of the exposure to the phobic stimuli. Additionally, participants also filled out self-reported questionnaires to assess anxiety and social phobia levels, quality-of-life and the gaming experience: Beck Anxiety Inventory (BAI), Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-Bref) and Game Experience Questionnaire (GEQ), respectively.

Results demonstrated a decrease on BAI scores 6.06 times more accentuated in the experimental against the control group, a decrease 4.57 times more accentuated on the overall LSAS traces and an increase 4.24 times more accentuated on the WHOQOL domain of social relationships. The serious games were validated through GEQ, both the AR for stimulating uncomfortable states that trigger social phobia, and the VR for inducing the relaxing state to recover from the previous phobic-stimulating experience. Lastly, the physiological features also confirm said conclusions, since there were significant differences identified between tasks with the described separate purposes.

Notably, the present exploratory study served as the basis for testing the usability and receptivity of such an innovative solution, as well as assessing its potential efficacy. There is, however, the need to have an increased sample size under testing to confirm the obtained results. All in all, the primary objective of the developing a patient-oriented serious game solution for social phobia treatment was achieved and the study suggests the effectiveness of its application.

Keywords: Social Phobia, Serious Games, Emotion Classifier, Anxiety Biomarker.



“Comunicação de Invenção” / Reporting of Invention

Given the innovative trait of the technology conceptualized and developed in the context of the present dissertation work, the invention was formally communicated to the Faculty of Sciences of the University of Lisbon. Documentation provided included the detailed description of the technology, its state-of-the-art and competitive landscape, the specific features of innovation and the inventors responsible, as well as the divulgation done thus far. In the moment of submission, the invention was classified as a TRL 4, Small Scale Prototype, and had not yet been tested with the social phobia patients in the second phase of the study, at the *Hospital de Beja*.

The Faculty’s responsible committee deliberated on the relevance of having an active presence on closely accompanying the project as well as on further steps of technology protection. The decision was favourable, although it was suggested to wait until experimental results were obtained to review the situation and clarify any further action to be taken. The official decision statement can be consulted in Annex I.



Contents

Acknowledgements.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	xi
“Comunicação de Invenção” / Reporting of Invention	xiii
Contents	xv
List of Figures.....	xvii
List of Tables	xix
List of Abbreviations.....	xxi
Motivation.....	1
Context and Structure of the Dissertation	3
1. Theoretical Background	5
1.1. Nervous System	5
1.1.1. Structures of Interest	6
1.1.2. Limbic System and Emotions	7
1.1.3. Emotional Process	9
1.2. Anxiety	10
1.3. Phobias	11
1.4. Treatment Methods.....	12
1.5. Serious Games	14
1.5.1. Virtual Reality	14
1.5.2. Augmented Reality.....	15
1.5.3. ARET vs VRET	16
1.6. Physiological Activity Monitoring and Biofeedback	16
1.6.1. Brain Activity and Electroencephalography.....	17
1.6.2. Heart Activity and Photoplethysmography.....	19
1.7. Emotion models	20
1.8. Proposed solution	22
2. Methodology	23
2.1. Phases of the study	23
2.2. First Phase: Assessment of Physiological Data while Watching Emotion - Eliciting Videos for Extraction of Emotion Classifying Biomarkers.	23
2.2.1. Outline and Aim	23

2.2.2.	Materials Required.....	24
2.2.3.	Participants	26
2.2.4.	Procedure	27
2.2.5.	Risk Considerations	28
2.2.6.	Performance Metrics.....	28
2.2.7.	Data Analysis	29
2.3.	Second Phase: Efficacy Assessment of AR/VR and Biofeedback Applied to Social Phobia Treatment and Immersive Meditation.....	30
2.3.1.	Outline and Aim	30
2.3.2.	Materials Required.....	31
2.3.2.1.	Games for Exposure Therapy – ARET/VRET	35
2.3.3.	Participants	39
2.3.4.	Procedure	41
2.3.5.	Risk Considerations	42
2.3.6.	Performance Metrics.....	43
2.3.7.	Data Analysis	43
3.	Results	45
3.1.	Does the video set elicit differentiated emotional states? If so, which videos yield strongest levels of arousal, positive and negative traits?.....	45
3.2.	Are there any gender differences on how emotional states are perceived?	49
3.3.	Do the physiological data significantly reflect the differentiated emotional states elicited?	50
3.4.	Are there any differences on how emotions are perceived, among healthy and phobic subjects?.....	53
3.5.	Does the introduction of the serious gaming component have a significant influence on the treatment? How do experimental and control groups differ?.....	54
3.6.	Are the AR/VR games validated? Are there significant differences between both skills?	59
3.7.	How do physiological data vary among different tasks?.....	61
4.	Discussion.....	65
5.	Conclusion & Future Work.....	71
	References/ Bibliography.....	73
	ANNEX I.....	81
	ANNEX II	83
	ANNEX III.....	85
	ANNEX IV	91

Motivation

With the size of roughly two clenched fists and the looks of a large walnut, the human brain has peerless power, being one of the central most complex organs in the human body. It has the capacity of a big computer, processing received information to then send back messages as response, and yet is also able to outstand the human intelligence from the machine's – enabling so much more, as is the particular case of thoughts, feelings and emotions [1].

In fact, physiologically, all information circulation is based on action potentials, neurotransmitters, synapsis and countless chemical reactions. Emotions, however, are more complex than that: defined as a collection of responses generated from one region to another, both brain-body or brain-brain, resulting in changes within body processes and particular brain sectors, which can be designated as emotional states [2]. Therefore, in order to understand the emotion, one must focus on identifying the stimuli working as the trigger, as well as the externalized responses. On the other hand, to characterize and measure emotions in a less self-reported way, objective methods are required. Studies have shown evidence of different brain-wave behaviour, depending on the emotion experienced [3] [4] [5].

Unfortunately, despite its astonishing aptitudes, the brain can be extremely fragile too. According to the World Health Organization, every one out of four people worldwide are expected to suffer, at some point in their lives, from some neurological/mental illness. Furthermore, mental disorders are among the leading causes of disability worldwide, since it is currently affecting 450 million people, of which 300 million are being caught by the greatest mind thief of this millennium: anxiety and its related disorders [6]. Notwithstanding, great examples of anxiety related disorders are phobias, affecting 83 million people in the European Union alone, and particularly relevant for the present study.

The aim of this dissertation is to research, develop, implement and test the efficacy of a novel digital therapy solution for the treatment of anxiety related disorders, namely phobias, through innovative serious gaming techniques.

Efficacy will be assessed through subjective measures, namely questionnaires, and objective measures, i.e. psychophysiological metrics. When proven effective, this technique can be applied to bridge the loopholes of the traditional methods and expedite the treatment itself, turning it into a process as objective as possible.

Coupling that with the possibility to impact people directly, innovate and eventually create a real product out of it, a certain entrepreneurial determination has awakened, which is fuelling the pursue of the unconventional science-to-business translational path.



Context and Structure of the Dissertation

To fulfil this dissertation's purpose of validating and assessing the efficacy of a novel social phobia treatment solution, preliminary research was needed. Hence it was composed of two main phases: the first focused on the extraction of emotion classifying biomarkers through the assessment of the physiological response, and secondly the exploratory assessment of the proposed solution, resorting to standard self-reported questionnaires and the metrics defined in the previous phase.

The initial experimental set made use of emotion-eliciting video excerpts and required the involvement of voluntary participants to obtain appropriate results. The sample of subjects obtained was recruited in the Faculty of Sciences of the University of Lisbon and tests were conducted at *Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica* (IBEB). On the other hand, the social phobia treatment proposed resorts to an AR serious game for a controlled safe exposure to the fear trigger as well as a VR immersive meditation inducing experience. In this segment of the study, the participants enrolled were patients beginning psychiatric treatment at the *Hospital de Beja*, and therefore all experimental testing was conducted in in-person sessions at the psychiatric department of said hospital.

The present dissertation work is divided into five chapters. In Chapter 1, the theoretical concepts are thoroughly explained to integrate the reader within the context of this thesis. Featured is a literature review on core concepts of the nervous system and its functioning, anxiogenic diseases and an emphasis is given to phobias, along with a state-of-the-art analysis of the current treatment methods and the approach chosen, as well as of the physiological activity monitoring techniques. Chapter 2 addresses the materials and methodology used throughout the whole study: the two main phases are described in detail, namely conceptualization, implementation and results' analysis processes, as well as the participant selection, experimental protocols and risk considerations. In Chapter 3, the results obtained are exhibited, while the 4th Chapter presents their discussion, along with the limitations of the investigation procedures and outcomes. Lastly, Chapter 5 provides the main conclusions drawn from the research conducted within this thesis, along with future work steps and the overall final remarks.



References

- [1] “How Does the Brain Work?,” *Neuron*, vol. 94, no. 5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), p. 933, 31-Oct-2017, doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.030.
- [2] A. R. Damasio, “Emotion in the perspective of an integrated nervous system,” *Brain Res. Rev.*, vol. 26, no. 2–3, pp. 83–86, 1998, doi: 10.1016/S0165-0173(97)00064-7.
- [3] A. Al-Nafjan, M. Hosny, A. Al-Wabil, and Y. Al-Ohali, “Classification of Human Emotions from Electroencephalogram (EEG) Signal using Deep Neural Network,” *Int. J. Adv. Comput. Sci. Appl.*, vol. 8, no. 9, pp. 419–425, 2017, doi: 10.14569/ijacsa.2017.080955.
- [4] S. Jirayucharoensak, S. Pan-Ngum, and P. Israsena, “EEG-Based Emotion Recognition Using Deep Learning Network with Principal Component Based Covariate Shift Adaptation,” *Sci. World J.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/627892.
- [5] G. Giannakakis, D. Grigoriadis, and M. Tsiknakis, “Detection of stress/anxiety state from EEG features during video watching,” *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 2015-Novem, pp. 6034–6037, 2015, doi: 10.1109/EMBC.2015.7319767.
- [6] World Health Organization, “WHO | Mental disorders affect one in four people,” *WHO*, 2011. [Online]. Available: http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/ . [Accessed: 15-Jan-2020].
- [7] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum, and A. J. Hudspeth, *Principles of Neural Science*, 5th ed. Palatino: Cenveo Publisher Services, 2013.
- [8] S. Goldberg, *Clinical Neuroanatomy Made Ridiculously Simple*, 5th ed. Medmaster, 2014.
- [9] L. Studer, “The Nervous System,” in *Handbook of Stem Cells*, vol. 2, 2013, pp. 681–698.
- [10] H. Colbourne, “Chapter 11: The Nervous System,” in *The Nervous and Endocrine Systems*, Unit 5, pp. 396–398, 2007.
- [11] M. Sachs, “Anatomy of the brain,” *Soins.*, vol. 27, no. 2, pp. 3–8, 1982.
- [12] N. Cherbuin and C. Brinkman, “Hemispheric interactions are different in left-handed individuals,” *Neuropsychology*, vol. 20, no. 6, pp. 700–707, Nov. 2006, doi: 10.1037/0894-4105.20.6.700.
- [13] J. Huang, “Overview of Cerebral Function - Neurologic Disorders - Merck Manuals Professional Edition,” *Merck Manual*, 2019. [Online] Available: <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/stroke/overview-of-stroke?query=stroke> . [Accessed: 15-Jan-2020].
- [14] S. I. Fox, “Human Physiology,” p. 726, 2003.
- [15] F. Puppo, V. George, and G. A. Silva, “An optimized structure-function design principle underlies efficient signaling dynamics in neurons,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-28527-2.
- [16] The University of Queensland, “The limbic system - Queensland Brain Institute - University of Queensland,” *The University of Queensland*, 2018. [Online]. Available: <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/limbic-system>. [Accessed: 25-Jan-2020].
- [17] V. RajMohan and E. Mohandas, “The limbic system,” *Indian J. Psychiatry*, vol. 49, no. 2, p. 132, 2007, doi: 10.4103/0019-5545.33264.
- [18] H. Ayano *et al.*, *Emotional Design in Human-Robot Interaction*. 2019.
- [19] E. Jurist, *Review of How emotions are made: The secret life of the brain.*, vol. 39, no. 3. 2019.

-
- [20] American Psychology Association, “American Psychology Association: Anxiety.” [Online]. Available: <https://www.apa.org/topics/anxiety/>. [Accessed: 27-Apr-2020].
- [21] World Health Organization, “Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates,” 2017.
- [22] U.S. Department of Health and Human Services, “National Institute of Mental Health: Anxiety Disorders.” [Online]. Available: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>. [Accessed: 27-Apr-2020].
- [23] S. Kaur and R. Singh, “Role of Different Neurotransmitters in Anxiety: a Systemic Review,” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 8, no. 2, p. 411, 2017, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(2).411-21.
- [24] V. Del Barrio, “Diagnostic and statistical manual of mental disorders,” in *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, vol. 5, Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2016.
- [25] R. T. LeBeau *et al.*, “Specific phobia: A review of DSM-IV specific phobia and preliminary recommendations for DSM-V,” *Depression and Anxiety*, vol. 27, no. 2. pp. 148–167, 2010, doi: 10.1002/da.20655.
- [26] D. L. Chambless and M. M. Gillis, “Cognitive therapy of anxiety disorders.,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 61, no. 2, pp. 248–260, 1993, doi: 10.1037/0022-006x.61.2.248.
- [27] J. S. Abramowitz and S. M. Blakey, *Clinical handbook of fear and anxiety: maintenance processes and treatment mechanisms*. 2019.
- [28] B. Wolfe, *Understanding and treating anxiety disorders: an integrative approach to healing the wounded self*. American Psychological Association, 2005.
- [29] B. Bandelow, M. Reitt, C. Röver, S. Michaelis, Y. Görlich, and D. Wedekind, “Efficacy of treatments for anxiety disorders,” *Int. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 30, no. 4, pp. 183–192, Jul. 2015, doi: 10.1097/YIC.0000000000000078.
- [30] B. K. Wiederhold and M. D. Wiederhold, *Virtual reality therapy for anxiety disorders: advances in evaluation and treatment*. American Psychological Association, 2005.
- [31] B. Bandelow *et al.*, “Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care,” *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, vol. 16, no. 2, pp. 77–84, Jun. 2012, doi: 10.3109/13651501.2012.667114.
- [32] A. Bystritsky, S. S. Khalsa, M. E. Cameron, and J. Schiffman, “Current diagnosis and treatment of anxiety disorders,” *Pharm. Ther.*, vol. 38, no. 1, pp. 30–44, Jan. 2013.
- [33] Mental Health Foundation, “Mental health statistics: people seeking help | Mental Health Foundation,” 2016. [Online]. Available: <https://www.mentalhealth.org.uk/statistics/mental-health-statistics-people-seeking-help>. [Accessed: 25-Jun-2020].
- [34] S. Deterding, M. Sicart, M. Dk, L. Nacke, K. O’hara, and D. Dixon, *Gamification: Using Game Design Elements in Non-Gaming Contexts General Terms*. .
- [35] L. Sardi, A. Idri, and J. L. Fernández-Alemán, “A systematic review of gamification in e-Health,” *J. Biomed. Inform.*, vol. 71, pp. 31–48, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jbi.2017.05.011.
- [36] D. Johnson, S. Deterding, K. A. Kuhn, A. Staneva, S. Stoyanov, and L. Hides, “Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature,” *Internet Interv.*, vol. 6, pp. 89–106, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.invent.2016.10.002.
- [37] B. Stokes, *Videogames have changed: time to consider “Serious Games”?* 2005.
- [38] D. (David R. . Michael and S. Chen, *Serious games: games that educate, train and inform*. Thomson Course Technology, 2006.
- [39] S. De Sousa Borges, V. H. S. Durelli, H. M. Reis, and S. Isotani, “A systematic mapping on

-
- gamification applied to education,” in *Proceedings of the ACM Symposium on Applied Computing*, 2014, pp. 216–222, doi: 10.1145/2554850.2554956.
- [40] J. Bush, “Viability of virtual reality exposure therapy as a treatment alternative,” *Comput. Human Behav.*, vol. 24, no. 3, pp. 1032–1040, May 2008, doi: 10.1016/j.chb.2007.03.006.
- [41] C. Botella, J. Fernández-Álvarez, V. Guillén, A. García-Palacios, and R. Baños, “Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review,” *Current Medicine Group LLC* 1, Jul. 2017.
- [42] T. D. Parsons and A. A. Rizzo, “Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis,” *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, vol. 39, no. 3, pp. 250–261, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.jbtep.2007.07.007.
- [43] B. O. Rothbaum, L. Hodges, S. Smith, J. H. Lee, and L. Price, “A controlled study of virtual reality exposure therapy for the fear of flying,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 68, no. 6, pp. 1020–1026, 2000, doi: 10.1037/0022-006X.68.6.1020.
- [44] M. C. Mishkind, A. M. Norr, A. C. Katz, and G. M. Reger, “Review of Virtual Reality Treatment in Psychiatry: Evidence Versus Current Diffusion and Use,” *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 19, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1007/s11920-017-0836-0.
- [45] W. P. Castro, M. J. Roca Sánchez, C. T. Pitti González, J. M. Bethencourt, J. A. De la Fuente Portero, and R. G. Marco, “Cognitive-behavioral treatment and antidepressants combined with virtual reality exposure for patients with chronic agoraphobia,” *Int. J. Clin. Heal. Psychol.*, vol. 14, no. 1, pp. 9–17, Jan. 2014, doi: 10.1016/S1697-2600(14)70032-8.
- [46] G. Kipper and J. Rampolla, *Augmented Reality*. 2013.
- [47] M. C. Juan, “An Augmented Reality System for the Treatment of Acrophobia: The sense of presence using immersive photography,” vol. 15, no. 4, pp. 1–11, 2002.
- [48] M. C. Juan and D. Joele, “A comparative study of the sense of presence and anxiety in an invisible marker versus a marker augmented reality system for the treatment of phobia towards small animals,” *Int. J. Hum. Comput. Stud.*, vol. 69, no. 6, pp. 440–453, 2011, doi: 10.1016/j.ijhcs.2011.03.002.
- [49] M. C. Juan and D. Prez, “Using augmented and virtual reality for the development of acrophobic scenarios. Comparison of the levels of presence and anxiety,” *Comput. Graph.*, vol. 34, no. 6, pp. 756–766, 2010, doi: 10.1016/j.cag.2010.08.001.
- [50] M. Wrzesien *et al.*, “Treating small animal phobias using a projective-augmented reality system: A single-case study,” *Comput. Human Behav.*, vol. 49, pp. 343–353, 2015, doi: 10.1016/j.chb.2015.01.065.
- [51] M. Wrzesien, J. M. Burkhardt, M. Alcañiz, and C. Botella, “How technology influences the therapeutic process: A comparative field evaluation of augmented reality and in vivo exposure therapy for phobia of small animals,” in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2011, vol. 6946 LNCS, no. PART 1, pp. 523–540, doi: 10.1007/978-3-642-23774-4_43.
- [52] O. Baus and S. Bouchard, “Moving from virtual reality exposure-based therapy to augmented reality exposure-based therapy: A review,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, no. MAR, 2014, doi: 10.3389/fnhum.2014.00112.
- [53] C. Suso-Ribera *et al.*, “Virtual Reality, Augmented Reality, and in Vivo Exposure Therapy: A Preliminary Comparison of Treatment Efficacy in Small Animal Phobia,” *Cyberpsychology, Behav. Soc. Netw.*, vol. 22, no. 1, pp. 31–38, 2019, doi: 10.1089/cyber.2017.0672.
- [54] C. F. Tsai, S. C. Yeh, Y. Huang, Z. Wu, J. Cui, and L. Zheng, “The Effect of Augmented Reality and Virtual Reality on Inducing Anxiety for Exposure Therapy: A Comparison Using Heart Rate Variability,” *J. Healthc. Eng.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/6357351.

-
- [55] P. M. Lehrer and R. Gevirtz, "Heart rate variability biofeedback: How and why does it work?," *Front. Psychol.*, vol. 5, no. JUL, 2014, doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756.
- [56] P. Lehrer *et al.*, "Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis," *Applied Psychophysiology Biofeedback*, vol. 45, no. 3. Springer, 2020, doi: 10.1007/s10484-020-09466-z.
- [57] A. G. Pomer-Escher, M. D. P. De Souza, and T. F. B. Filho, "Methodology for analysis of stress level based on asymmetry patterns of alpha rhythms in EEG signals," *ISSNIP Biosignals Biorobotics Conf. BRC*, pp. 1–5, 2014, doi: 10.1109/BRC.2014.6880963.
- [58] G. J. Tortora *et al.*, *Principles of anatomy and physiology*. John Wiley & Sons, 2016.
- [59] S. Baillet, J. C. Mosher, and R. M. Leahy, "Electromagnetic brain mapping," *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 18, no. 6, pp. 14–30, 2001, doi: 10.1109/79.962275.
- [60] S. A. Hosseini and M. A. Khalilzadeh, "Emotional stress recognition system using EEG and psychophysiological signals: Using new labelling process of EEG signals in emotional stress state," in *2010 International Conference on Biomedical Engineering and Computer Science, ICBECS 2010*, 2010, doi: 10.1109/ICBECS.2010.5462520.
- [61] H. Marzbani, H. R. Marateb, and M. Mansourian, "Methodological Note: Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications," vol. 7, no. 2, 2016, doi: 10.15412/J.BCN.03070208.
- [62] Trans Craneal Technologies Ltd, *Trans Cranial Technologies: 10-20 system positioning manual*. 2012.
- [63] R. Mennella, E. Patron, and D. Palomba, "Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety," *Behav. Res. Ther.*, vol. 92, pp. 32–40, May 2017, doi: 10.1016/j.brat.2017.02.002.
- [64] M. Ghamari, "A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care," *Int. J. Biosens. Bioelectron.*, vol. 4, no. 4, 2018, doi: 10.15406/ijbsbe.2018.04.00125.
- [65] M. Malik, "Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065, Mar. 1996, doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [66] F. C. M. Geisler, N. Vennewald, T. Kubiak, and H. Weber, "The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation," *Pers. Individ. Dif.*, vol. 49, no. 7, pp. 723–728, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.paid.2010.06.015.
- [67] S. Lu *et al.*, "Can photoplethysmography variability serve as an alternative approach to obtain heart rate variability information?," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 22, no. 1, pp. 23–29, 2008, doi: 10.1007/s10877-007-9103-y.
- [68] S. Massaro and L. Pecchia, "Heart Rate Variability (HRV) Analysis: A Methodology for Organizational Neuroscience," *Organ. Res. Methods*, vol. 22, no. 1, pp. 354–393, Jan. 2019, doi: 10.1177/1094428116681072.
- [69] T. Vandenberg *et al.*, "Clinical Validation of Heart Rate Apps: Mixed-Methods Evaluation Study," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 5, no. 8, p. e129, Aug. 2017, doi: 10.2196/mhealth.7254.
- [70] A. M. Kring and E. K. Moran, "Emotional response deficits in schizophrenia: Insights from affective science," *Schizophr. Bull.*, vol. 34, no. 5, pp. 819–834, 2008, doi: 10.1093/schbul/sbn071.
- [71] V. Bivona, "Out Of Color," Duke University, Trinity College, 2018.
- [72] K. R. Scherer, "What are emotions? and how can they be measured?," *Social Science Information*, vol. 44, no. 4, pp. 695–729, 2005, doi: 10.1177/0539018405058216.

-
- [73] J. R. McLaughlin, "Overview of Inverse Problems," *Encycl. Appl. Comput. Math.*, no. November, pp. 1119–1128, 2015, doi: 10.1007/978-3-540-70529-1_586.
- [74] E. Duffy, "Emotion: an example of the need for reorientation in psychology," *Psychol. Rev.*, vol. 41, no. 2, pp. 184–198, Mar. 1934, doi: 10.1037/h0074603.
- [75] C. E. Osgood, "Dimensionality of the semantic space for communication via facial expressions," *Scand. J. Psychol.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–30, 1966, doi: 10.1111/j.1467-9450.1966.tb01334.x.
- [76] D. Watson and A. Tellegen, "Toward a Consensual Structure of Mood," *Psychol. Bull.*, vol. 98, no. 2, pp. 219–235, Sep. 1985, doi: 10.1037/0033-2909.98.2.219.
- [77] D. C. Rubin and J. M. Talarico, "A comparison of dimensional models of emotion: Evidence from emotions, prototypical events, autobiographical memories, and words," *Memory*, vol. 17, no. 8, pp. 802–808, 2009, doi: 10.1080/09658210903130764.
- [78] R. Ramirez and Z. Vamvakousis, "Detecting emotion from EEG signals using the Emotive Epop device," *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 7670 LNAI, pp. 175–184, 2012, doi: 10.1007/978-3-642-35139-6_17.
- [79] G. Paltoglou and M. Thelwall, "Seeing stars of valence and arousal in blog posts," *IEEE Trans. Affect. Comput.*, vol. 4, no. 1, pp. 116–123, 2013, doi: 10.1109/T-AFFC.2012.36.
- [80] M. Ben-Moussa, M. Rubo, C. Debracque, and W. G. Lange, "DJInnI: A novel technology supported exposure therapy paradigm for SAD combining virtual reality and augmented reality," *Front. Psychiatry*, vol. 8, no. APR, 2017, doi: 10.3389/fpsyt.2017.00026.
- [81] M. Villiger *et al.*, "Home-based virtual reality-augmented training improves lower limb muscle strength, balance, and functional mobility following chronic incomplete spinal cord injury," *Front. Neurol.*, vol. 8, no. NOV, p. 28, Nov. 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00635.
- [82] B. R. Ballester *et al.*, "Domiciliary VR-Based Therapy for Functional Recovery and Cortical Reorganization: Randomized Controlled Trial in Participants at the Chronic Stage Post Stroke," *JMIR Serious Games*, vol. 5, no. 3, p. e15, Aug. 2017, doi: 10.2196/games.6773.
- [83] J. Lin, C. L. Kelleher, and J. R. Engsborg, "Developing Home-Based Virtual Reality Therapy Interventions," *Games Health J.*, vol. 2, no. 1, pp. 34–38, Feb. 2013, doi: 10.1089/g4h.2012.0033.
- [84] S. Brás *et al.*, "The feasibility of an augment reality system to study the psychophysiological correlates of fear-related responses," *Brain Behav.*, vol. 8, no. 9, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1002/brb3.1084.
- [85] D. Palomba, M. Sarlo, A. Angrilli, A. Mini, and L. Stegagno, "Cardiac responses associated with affective processing of unpleasant film stimuli," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 36, no. 1, pp. 45–57, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0167-8760(99)00099-9.
- [86] A. Schaefer, F. Nils, P. Philippot, and X. Sanchez, "Assessing the effectiveness of a large database of emotion-eliciting films: A new tool for emotion researchers," *Cogn. Emot.*, vol. 24, no. 7, pp. 1153–1172, 2010, doi: 10.1080/02699930903274322.
- [87] T. W. Frazier, M. E. Strauss, and S. R. Steinhauer, "Respiratory sinus arrhythmia as an index of emotional response in young adults," *Psychophysiology*, vol. 41, no. 1, pp. 75–83, Jan. 2004, doi: 10.1046/j.1469-8986.2003.00131.x.
- [88] J. J. Gross, "Antecedent- and Response-Focused Emotion Regulation: Divergent Consequences for Experience, Expression, and Physiology," *J. Pers. Soc. Psychol.*, vol. 74, no. 1, pp. 224–237, 1998, doi: 10.1037/0022-3514.74.1.224.
- [89] N. E. Izard, C. E., Dougherty, F. E., Bloxom, B. M., & Kitsch, "The Differential Emotions Scale: A method of measuring the meaning of subjective experience of discrete emotions," 1974.
- [90] D. Watson, L. A. Clark, and A. Tellegen, "Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales," *J. Pers. Soc. Psychol.*, vol. 54, no. 6, pp.

-
- 1063–1070, 1988, doi: 10.1037/0022-3514.54.6.1063.
- [91] P. J. Lang, M. K. Greenwald, M. M. Bradley, and A. O. Hamm, “Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions,” *Psychophysiology*, vol. 30, no. 3, pp. 261–273, 1993, doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb03352.x.
- [92] R. J. Davidson, “EEG measures of cerebral asymmetry: Conceptual and methodological issues,” *Int. J. Neurosci.*, vol. 39, no. 1–2, pp. 71–89, 1988, doi: 10.3109/00207458808985694.
- [93] M. Singh, M. Singh, and J Surabhi Gangwar, “Feature Extraction from EEG for Emotion Classification,” 2013.
- [94] A. Alqaraawi, A. Alwosheel, and A. Alasaad, “Heart rate variability estimation in photoplethysmography signals using Bayesian learning approach,” *Healthc. Technol. Lett.*, vol. 3, no. 2, pp. 136–142, 2016, doi: 10.1049/htl.2016.0006.
- [95] P. Van Gent, “Python Heart Rate Analysis Toolkit Documentation,” 2019.
- [96] H. A. Miot, “Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais,” *Jornal Vascular Brasileiro*, vol. 16, no. 2. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, pp. 88–91, 2017, doi: 10.1590/1677-5449.041117.
- [97] P. N. para a S. Mental, “Programa Nacional para a Saúde Mental,” Lisboa, 2017.
- [98] INE, *Censos 2011*, vol. 60, no. 5. 2011.
- [99] A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown, and R. A. Steer, “An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 56, no. 6, pp. 893–897, 1988, doi: 10.1037/0022-006X.56.6.893.
- [100] M. R. Liebowitz, “Social Phobia,” vol. 22, Karger Publishers, 1987, pp. 141–173.
- [101] K. Poels, Y. A. W. De Kort, and W. A. Ijsselsteijn, “The fun of gaming: Measuring the human experience of media enjoyment ,” 2006.
- [102] A. Harper and M. Power, “Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment,” *Psychol. Med.*, vol. 28, no. 3, pp. 551–558, May 1998, doi: 10.1017/S0033291798006667.
- [103] S. Quintão, A. R. Delgado, and G. Prieto, “Validity study of the beck anxiety inventory (Portuguese version) by the rasch rating scale model,” 2013.
- [104] L. Forni dos Santos, S. R. Loureiro, J. A. de S. Crippa, and F. de L. Osório, “Psychometric Validation Study of the Liebowitz Social Anxiety Scale - Self-Reported Version for Brazilian Portuguese,” *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e70235, Jul. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0070235.
- [105] W. A. Ijsselsteijn, Y. A. W. de Kort, and K. Poels, “The Game Experience Questionnaire ,” 2013.
- [106] M. P. A. Fleck *et al.*, “Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida ‘WHOQOL-bref,’” *Rev. Saude Publica*, vol. 34, no. 2, pp. 178–183, 2000, doi: 10.1590/s0034-89102000000200012.
- [107] D. W. F. Van Krevelen and R. Poelman, “A Survey of Augmented Reality Technologies, Applications and Limitations,” *Int. J. Virtual Real.*, vol. 9, no. 2, pp. 1–20, Jan. 2010, doi: 10.20870/ijvr.2010.9.2.2767.
- [108] A. J. P. Fernandes, “Soluções para alinhamento em realidade aumentada móvel,” *Fac. Ciências da Univ. Lisboa*, pp. 1–79, 2018.
- [109] S. R. R. Sanches, D. M. Tokunaga, V. F. Silva, A. C. Sementille, and R. Tori, “Mutual occlusion between real and virtual elements in Augmented Reality based on fiducial markers,” in *Proceedings of IEEE Workshop on Applications of Computer Vision*, 2012, pp. 49–54, doi: 10.1109/WACV.2012.6163037.
- [110] C. E. Hughes, C. B. Stapleton, D. E. Hughes, and E. M. Smith, “Mixed reality in education,

-
- entertainment, and training,” *IEEE Comput. Graph. Appl.*, vol. 25, no. 6, pp. 24–30, Nov. 2005, doi: 10.1109/MCG.2005.139.
- [111] N. Sartorius *et al.*, “The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders,” *IACAPAP E-textb. child Adolesc. Ment. Heal.*, vol. 55, no. 1993, pp. 135–139, 2013, doi: 10.4103/0019.
- [112] J. E. LeDoux and S. G. Hofmann, “The subjective experience of emotion: a fearful view,” *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 19. Elsevier Ltd, pp. 67–72, 01-Feb-2018, doi: 10.1016/j.cobeha.2017.09.011.
- [113] G. Brookshire and D. Casasanto, “Motivation and Motor Control: Hemispheric Specialization for Approach Motivation Reverses with Handedness,” *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e36036, Apr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036036.
- [114] S. A. Memon *et al.*, “Detecting gender differences in perception of emotion in crowdsourced data,” 2019.
- [115] S. K. Lynn *et al.*, “Associations between feelings of social anxiety and emotion perception,” *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, vol. 59, pp. 40–47, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.jbtep.2017.10.001.



ANNEX I



Processo: 4/2018

Comunicação de invenção: NEVARO

Proponentes: Francisca Canais, Rita Maçorano, Silvestre Piedade e Rafael Ramos

Data: 17 de janeiro de 2019

Tendo por base a análise da comunicação de invenção submetida em 02/11/2018, as reuniões informais efetuadas com os proponentes e a reunião efetuada em 05/12/2018 com o Prof. Hugo Ferreira, na dupla qualidade de especialista no tipo de tecnologia em questão e de orientador das dissertações de mestrado de Francisca Canais e Rita Maçorano, relevam os seguintes pontos:

- a) A comunicação de invenção identifica os inventores, descreve de forma detalhada a tecnologia desenvolvida, faz a descrição do estado da técnica, identifica a novidade introduzida em relação ao mesmo, e identifica a divulgação que já foi feita da tecnologia (documentos anexos), nomeadamente em programas de promoção do empreendedorismo e financiamento de *start-ups*;
- b) A tecnologia apresentada na comunicação de invenção encontra-se na fase de *Small Scale Prototype (TRL 4)*;
- c) Existem outras soluções no mercado para a mesma finalidade (terapia de fobias) da tecnologia desenvolvida, mas que não incorporam as três componentes que a tecnologia NEVARO incorpora, nomeadamente a componente neuro. O produto desenvolvido é ainda inovador pela integração conjunta da *headband*/dispositivo de visualização;
- d) A tecnologia NEVARO carece ainda de uma fase crucial de teste e validação, sendo que parte desse trabalho será desenvolvido no âmbito das dissertações de mestrado de Francisca Canais e Rita Maçorano, sob orientação do Prof. Hugo Ferreira;
- e) Na comunicação de invenção é referido pelos inventores o interesse em proteger a tecnologia desenvolvida como patente, através da submissão de um Pedido Provisório de Patente;
- f) Os inventores pretendem criar a sua própria empresa (*spin-off*) e simultaneamente desenvolver mais contactos com a indústria do setor.

Analisada a comunicação de invenção, esclarecidos alguns aspetos no decorrer das reuniões efetuadas com os inventores, e ouvido o Prof. Hugo Ferreira, a FCUL considera prematura a submissão de um pedido provisório de patente, que teria um tempo de vida útil máximo de 12 meses, findo o qual seria necessário converter em pedido definitivo (nacional ou internacional), com os custos inerentes e imediatos, ou em alternativa abandonar o pedido provisório de patente, o que significa que não se ganha tempo em termos de reivindicação da prioridade.

Nestas circunstâncias considera-se que o mais adequado é esperar pelos resultados da fase de teste e validação da tecnologia, que já está a decorrer, e que poderá conduzir a resultados relevantes.

Considera-se ainda que deverá ser avaliado periodicamente, em função dos resultados que forem sendo produzidos, e em estreita colaboração com os inventores e com o Prof. Hugo Ferreira, o melhor momento para a submissão do pedido provisório de patente.



Jorge Maia Alves

Subdiretor

Figure I.1: Official statement on the decision of Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa regarding the "Comunicação de Invenção"/Report of Invention of the work developed in this dissertation project.



ANNEX II



Ciências | Comissão de Ética para a Recolha e
ULisboa | Protecção de Dados de Ciências

For office use only:

CERPD has considered the ethical aspects of this proposal. The committee recommends that the study/project be:

- Approved, without conditions
- Approved, with conditions (identified below)
- Major revision required, leading to resubmission (for reasons below)
- Not approved (for reasons below)

Click here to enter text.

Signatures:

Assinado por: **TIAGO JOÃO VIEIRA GUERREIRO**
Num. de Identificação: BI11941098
Data: 2019.12.30 16:21:17+00'00'



Figure II.1: Official statement of approval from the Ethics Committee of the Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa regarding the experimental study of the First Phase of the present dissertation project.



ANNEX III

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK - BAI

Nome: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trémulo				
14. Medo de perder o controlo				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdómen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto avermelhado				
21. Suor (não devido ao calor)				

Figure III.1: Beck Anxiety Inventory used for the self-reported evaluation of the patients' anxiety levels: validated Portuguese version.

ESCALA DE ANSIEDADE SOCIAL DE LIEBOWITZ - LSAS

Nome: _____ Data: ____/____/____

Esta escala avalia o quanto a ansiedade social interfere na sua vida numa variedade de situações. Leia cada situação cuidadosamente e responda duas questões sobre cada uma delas. A primeira questão avalia o quanto você se sente ansioso ou com medo na situação. A segunda avalia a frequência com que você evita a situação. Caso algum dos itens descreva uma situação que não ocorre normalmente com você, pedimos para você imaginar "o que faria caso se deparasse com essa situação" e, depois, avaliar o grau no qual temeria essa situação hipotética e a frequência com que tenderia a evitá-la. Responda às questões considerando a seguinte escala:

Medo ou Ansiedade	Evitação
0 = Nenhum	0 = Nunca
1 = Leve	1 = Ocasionalmente
2 = Moderado	2 = Frequentemente
3 = Intenso	3 = Quase sempre

Situação	Medo ou Ansiedade	Evitação
1. Telefonar em público (D)		
2. Participar em pequenos grupos (D)		
3. Comer em locais públicos (D)		
4. Beber com outras pessoas em locais públicos (D)		
5. Falar com pessoas em posição de autoridade (S)		
6. Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência (D)		
7. Ir a uma festa (S)		
8. Trabalhar sendo observado (D)		
9. Escrever sendo observado (D)		
10. Chamar alguém que não conhece muito bem (S)		
11. Falar com pessoas que não conhece muito bem (S)		
12. Conhecer pessoas novas (S)		
13. Usar uma casa-de-banho pública (D)		
14. Entrar numa sala onde as restantes pessoas já estão sentadas (D)		
15. Ser o centro das atenções (S)		
16. Falar numa reunião (D)		
17. Fazer uma prova/teste (D)		
18. Expressar discordância ou desaprovação para pessoas que não conhece muito bem (S)		
19. Olhar nos olhos de pessoas que não conhece muito bem (S)		
20. Relatar algo para um grupo (D)		

ESCALA DE ANSIEDADE SOCIAL DE LIEBOWITZ - LSAS

21. Tentar seduzir alguém (D)		
22. Devolver mercadorias para uma loja (S)		
23. Dar uma festa (S)		
24. Resistir a um vendedor insistente (S)		

Para o clínico:		
Pontuação em ansiedade de desempenho (D)		
Pontuação em ansiedade social (S)		
Pontuação Total		

Baseado em: Leahy, R. L. (2011). *Livro de Ansiedade*. Porto Alegre: Artmed.

Baseado em: Leahy, R. L. (2011). *Livro de Ansiedade*. Porto Alegre: Artmed.

Figure 38III.2: Liebowitz Social Anxiety Scale used for the self-reported evaluation of the patients' social phobia levels: adaptation of the validated Portuguese version.

ESCALA DE EXPERIÊNCIA DE JOGO - GEQ

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

MÓDULO CORE

Abaixo está uma lista de sensações comuns experienciadas durante momentos de jogo. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique a intensidade com que experienciou cada sensação durante o jogo de Realidade Aumentada/Virtual, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente	Moderadamente	Razoavelmente	Extremamente
1. Senti-me satisfeito					
2. Senti-me hábil					
3. Estava interessado na história do jogo					
4. Foi divertido					
5. Estive inteiramente ocupado com o jogo					
6. Senti-me feliz					
7. Fiquei de mau humor					
8. Pensei noutras coisas					
9. Achei cansativo					
10. Senti-me qualificado					
11. Achei difícil					
12. Foi esteticamente agradável					
13. Esqueci-me de tudo ao meu redor					
14. Senti-me bem					
15. Fui bom no jogo					
16. Senti-me aborrecido					
17. Senti-me bem-sucedido					
18. Senti-me imaginativo					
19. Senti que podia explorar					
20. Gostei					
21. Fui rápido a alcançar o objetivo do jogo					
22. Senti-me irritado					
23. Senti-me pressionado					
24. Senti-me irritável					
25. Perdi a noção do tempo					
26. Senti-me desafiado					
27. Achei o jogo impressionante					
28. Estive extremamente Concentrado no jogo					
29. Senti-me frustrado					
30. Senti que foi uma experiência enriquecedora					
31. Perdi a conexão com o mundo exterior					
32. Senti a pressão do tempo					
33. Tive que me esforçar muito					

Figure III.3: Game Experience Questionnaire – Core Module used for the self-reported evaluation of the patients' experience throughout the game: inhouse translation to Portuguese.

ESCALA DE EXPERIÊNCIA DE JOGO - GEQ

MÓDULO PÓS JOGO

Abaixo está uma lista de sensações comuns experienciadas durante momentos de jogo. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique a intensidade com que experienciou cada sensação durante o jogo de Realidade Aumentada/Virtual, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente	Moderadamente	Razoavelmente	Extremamente
1. Senti-me restabelecido					
2. Senti-me mal					
3. Achei difícil regressar à realidade					
4. Senti-me culpado					
5. Senti como uma vitória					
6. Foi uma perda de tempo					
7. Senti-me estimulado					
8. Senti-me satisfeito					
9. Senti-me desorientado					
10. Senti-me exausto					
11. Senti que poderia ter Feito algo mais útil					
12. Senti-me poderoso					
13. Senti-me cansado					
14. Senti arrependimento					
15. Senti-me envergonhado					
16. Senti-me orgulhoso					
17. Senti que estava a regressar de uma viagem					

ESCALA DE EXPERIÊNCIA DE JOGO - GEQ

MÓDULO DE PRESEÇA SOCIAL

Abaixo está uma lista de sensações comuns experienciadas durante momentos de jogo. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique a intensidade com que experienciou cada sensação durante o jogo de Realidade Aumentada/Virtual, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente	Moderadamente	Razoavelmente	Extremamente
1. Senti empatia para com os outros					
2. As minhas ações dependeram das ações dos outros					
3. As ações dos outros foram dependentes das minhas					
4. Senti-me conectado com os outros					
5. Os outros focaram-se em mim					
6. Eu foquei-me nos outros					
7. Senti inveja dos outros					
8. Foi agradável estar com os outros					
9. Quando eu estava feliz, os outros também estavam					
10. Quando os outros estavam felizes, eu também estava					
11. Eu influenciei o humor dos outros					
12. O meu humor foi influenciado pelo dos outros					
13. Admirei os outros					
14. O que os outros fizeram, afetou o que eu fiz					
15. O que eu fiz afetou o que os outros fizeram					
16. Senti-me vingativo					
17. Senti um deleite malicioso					

Figure III.4: Game Experience Questionnaire – Modules of Social Presence and Post Game used for the self-reported evaluation of the patients' social presence perception and experience after the game: inhouse translation to Portuguese.

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA WHOQOL-BREF

Nome: _____ Data: ____/____/____

Este questionário procura conhecer a sua qualidade de vida, saúde, e outras áreas da sua vida.

Por favor responda a todas as perguntas. Se não tiver a certeza da resposta a uma certa pergunta, escolha a que lhe parecer mais apropriada. Esta pode muitas vezes ser a resposta que lhe vier primeiro à cabeça.

Tenha presente os seus padrões, expectativas, alegrias e preocupações. Pedimos-lhe que tenha em conta a sua vida nas duas últimas semanas.

Por favor leia cada pergunta, veja como se sente a respeito dela, e coloque um X no campo da escala que lhe parece que dá a melhor resposta.

	Muito má	Má	Nem boa nem má	Boa	Muito boa
1. Como avalia a sua qualidade de vida?					

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
2. Até que ponto está satisfeito(a) com a sua saúde?					

As perguntas seguintes são para ver até que ponto sentiu certas coisas nas duas últimas semanas.

	Nada	Pouco	Nem muito nem pouco
3. Em que medida as suas dores (físicas) o(a) impedem de fazer o que precisa de fazer?			
4. Em que medida precisa de cuidados médicos para fazer a sua vida diária?			
5. Até que ponto gosta da vida?			
6. Em que medida sente que a sua vida tem sentido?			
7. Até que ponto se consegue concentrar?			
8. Em que medida se sente em segurança no seu dia-a-dia?			
9. Em que medida é saudável o seu ambiente físico?			
10. Tem energia suficiente para a sua vida diária?			
11. É capaz de aceitar a sua			

Muito Multíssimo

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA WHOQOL-BREF

	Muito má	Má	Nem boa nem má	Boa	Muito boa
aparência física?					
12. Tem dinheiro suficiente para satisfazer as suas necessidades?					
13. Até que ponto tem fácil acesso às informações necessárias para organizar a sua vida diária?					
14. Em que medida tem oportunidade para realizar atividades de lazer?					

	Muito má	Má	Nem boa nem má	Boa	Muito boa
15. Como avaliaria a sua mobilidade [capacidade para se movimentar e deslocar por si próprio(a)]?					

As perguntas que se seguem destinam-se a avaliar se se sentiu bem ou satisfeito(a) em relação a vários aspetos da sua vida nas duas últimas semanas.

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16. Até que ponto está satisfeito(a) com o seu sono?					
17. Até que ponto está satisfeito(a) com a sua capacidade para desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?					
18. Até que ponto está satisfeito(a) com a sua capacidade de trabalho?					
19. Até que ponto está satisfeito(a) consigo próprio(a)?					
20. Até que ponto está satisfeito(a) com as suas relações pessoais?					
21. Até que ponto está satisfeito(a) com a sua vida sexual?					
22. Até que ponto está satisfeito(a) com o apoio que recebe dos seus amigos?					
23. Até que ponto está satisfeito(a) com as condições do lugar em que vive?					
24. Até que ponto está satisfeito(a) com o acesso que tem aos serviços de saúde?					
25. Até que ponto está satisfeito(a) com os transportes que utiliza?					

A pergunta que se segue refere-se à frequência com que sentiu ou experimentou certas coisas nas duas últimas semanas.

	Nunca	Poucas vezes	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
26. Com que frequência tem sentimentos negativos, tais como tristeza, desespero, ansiedade ou depressão?					

Figure III.5: World Health Organization Quality of Life used for the self-reported evaluation of the quality of life: established Portuguese version.



ANNEX IV



EXTRATO DA ACTA DA REUNIÃO N.º 02/2019 DA COMISSÃO DE ÉTICA HOMOLOGADA PELO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO EM 06.02.2019 (Ata nº 07, Ponto 4.1)

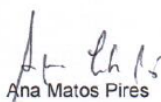
Aos quatro dias do mês de fevereiro de dois mil e dezanove, pelas catorze horas e trinta minutos, na Sala João Paradela do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, reuniu a Comissão de Ética da ULSBA, estando presentes: Ana Matos Pires, Assistente Graduado-Sênior de Psiquiatria, Diretora do Serviço de Psiquiatria e Presidente desta Comissão, Carla Alexandra Bicas Pereira Lourenço, Técnica Superior de Serviço Social, José Maria Afonso Coelho, Capelão e Coordenador do Serviço de Assistência Espiritual e Religiosa, Sandra Manuela Figueira Heleno Serrano, Enfermeira do Gabinete de Promoção e Garantia da Qualidade, Sara Isabel Veiga Martins, Assistente de Medicina Geral e Familiar, e Sílvia Edgar Aurélio Lampreia Guerreiro, Farmacêutica. Não pôde estar presente Aida Maria Matos Pardal, Enfermeira, que justificou a sua falta. -----

««**PONTO SETE** – EDOC/2019/5006 – Estudo Comparativo de eficácia da Adição de realidade virtual /Aumentada e Neurofeedback ao tratamento de fobias, a realizar pelos Engenheiros Biomédicos Rita Maçorano, Francisca Canais e Hugo Alexandre Ferreira. -----

A Comissão de Ética emitiu parecer favorável. A Presidente desta Comissão não votou por ser colaboradora neste estudo. -----

Beja, 13 de fevereiro

A Presidente da Comissão de Ética


Ana Matos Pires

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DO BAIXO ALENTEJO, EPE
SEDE: HOSPITAL JOSÉ JOAQUIM FERNANDES
Rua Dr. António Fernando Covas Lima
7801-949 Beja, Portugal
Tel: (+351) 284 310 200. Fax: (+351) 284 322 747
geral@ulsba.min-saude.pt www.ulsba.pt
NIF: 508 754 275

Figure IV.1: Official statement of approval from the Ethics Committee of of Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo regarding the experimental study of the Second Phase of the present dissertation project.