Sistema para avaliação de fibras nervosas periféricas utilizando corrente elétrica senoidal: estudo de caso em hanseníase

Henrique Resende Martins
BELO HORIZONTE, BRASIL

Henrique Resende Martins

SISTEMA PARA AVALIAÇÃO DE FIBRAS NERVOSAS PERIFÉRICAS UTILIZANDO CORRENTE ELÉTRICA SENOIDAL: ESTUDO DE CASO EM HANSENÍASE

Texto da tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Engenharia Elétrica
Orientador: Prof. Dr. Carlos Julio Tierra-Criollo

Belo Horizonte
Escola de Engenharia da UFMG
2013

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me guiar até este momento com paz, saúde, alegria e sabedoria.

À minha esposa, amiga e companheira. Muito obrigado por ser a pessoa mais incrível e maravilhosa com quem tive e tenho o imenso privilégio em conviver e dividir todas as minhas vitórias e angústias. Por nunca ter me deixado desistir e pelo silêncio e sorrisos oportunos que tanto me confortaram. Obrigado por se fazer presente durante todos os momentos desTa incrível e extenuante jornada. Te amo muito e sempre.

Ao amigo, mestre e orientador, Prof. Dr. Carlos Julio por toda a paciência e confiança durante esses quase dez anos de parceria acadêmica, profissional e pessoal.

Aos meus pais e irmãos por me confortarem e incentivarem nos momentos incertos e sofridos desta longa caminhada.

Aos amigos e mestres professores doutores Manoel Villarroel e Haroldo José de Matos pelo diálogo entre as áreas de engenharia e medicina e pela confiança em dividir comigo suas experiências e saberes.

À amiga Clarissa Cardoso por suas grandes colaborações no andamento da pesquisa e por sua inigualável solicitude durante momentos cruciais do estudo.

Aos amigos e colegas de profissão, Renato Zanetti e Danilo Melges, pelo companheirismo e por tornarem esta caminha menos penosa.

À equipe de saúde do Instituto Evandro Chagas pela cooperação no processo de coleta dos dados da pesquisa.

Aos voluntários, sem os quais a realização deste estudo não seria possível.

Ao CNPq, CAPES, FAPEMIG e FINEP, entidades financiadoras.

Por fim, a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta conquista. Deixo aqui meu muito obrigado e o desejo manifesto que, de alguma forma, algum dia, possa retribuir.

Resumo

O limiar de sensibilidade à corrente elétrica (LS) para 5, 250 e 2.000 Hz tem sido comumente utilizado para avaliar as fibras nervosas periféricas somato-sensitivas (C, A-δ e A-β, respectivamente). Entretanto, a neurosseletividade dessas frequências ainda está longe de um consenso. Medidas de tempo de reação (TR) sugerem que estímulos a 2.000 Hz ativariam fibras A-β, 250 Hz fibras A-δ e A-β, bem como 5 Hz fibras C, A-δ e A-β. Portanto, acredita-se que o caráter neurosseletivo da estimulação elétrica senoidal pode ser melhor observado quando os parâmetros LS e TR são avaliados em conjunto. Adicionalmente, investigou-se a existência de outros conjuntos de frequências que possam ser utilizados. Assim, o presente trabalho avaliou o caráter neurosseletivo dos estímulos elétricos senoidais por meio da análise conjunta das medidas de LS e TR em uma faixa de frequências de 1 a 3.000 Hz, em 28 sujeitos saudáveis, com idades de 19 a 44 anos (27,1 ± 5,49). A dissimilaridade de LS e TR entre as diferentes frequências foi avaliada pelo Discriminante Quadrático Bi-dimensional de Fisher. O menor erro de classificação (3,6%) foi obtido para o conjunto de frequências de 1, 250 e 3.000 Hz. O erro encontrado para 5, 250 e 2.000 Hz foi 16,7%. Estímulos com frequências de 1 Hz evocaram mais sensações relacionadas com as fibras C (53% dos relatórios) do que com as fibras A-β (36%). No entanto, esse comportamento não se repetiu em 5 Hz (apenas 21% das percepções estavam relacionadas com as fibras C contra 64% com as A-β). Para os estímulos de alta frequência prevaleceram as sensações relacionadas com fibra A-β (2.000 Hz - 82% e 3.000 Hz - 93%). Os valores médios de RT mostraram uma tendência decrescente com relação à frequência. Os resultados com os indivíduos saudáveis sugerem que as frequências 1, 250 e 3.000 Hz são mais neurosseletivas que 5, 250 e 2.000 Hz e que o parâmetro TR pode ter papel importante na avaliação das fibras somato-sensitivas periféricas. Em seguida, o novo conjunto de frequências foi aplicado em 18 voluntários diagnosticados com hanseníase ou sob investigação, comparando os valores de LS e RT com os resultados dos testes de sensibilidade tátil realizados com Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW) de 0,05g, 0,2g, 2g, 4g, 10g e 300g. Os resultados com os voluntários com hanseníase mostraram uma forte correlação (r = 0,89 a 2.000 Hz e r = 0,93 a 3.000 Hz) entre os testes com MSW e os estímulos de alta frequência. Além disso, a comparação entre os testes de sensibilidade tátil (MSW) e os estímulos elétricos indicou que esses últimos podem também ser utilizados como uma alternativa para a triagem de lesões em pacientes com suspeita de hanseníase e, consequentemente, na seleção de quais desses indivíduos devem ser encaminhados para realizarem exames mais detalhados.

Abstract

The Perception Sensory Threshold (ST) for sinusoidal current stimuli at 5, 250, and 2,000 Hz is commonly used in the assessment of peripheral nerve fibers (C, Aδ, and Aβ, respectively). However, the neuroselectivity of these frequencies is far from consensus. In addition, Reaction Time (RT) measurements suggest that 2,000 Hz stimuli excite Aβ-fibers, 250 Hz Aβ- or Aδ-fibers, as well as 5 Hz Aβ-, Aδ- or C-fibers. Therefore, we suppose that the sinusoidal current neuroselectivity may be better observed if ST and RT parameters are jointly evaluated. In addition, we have investigated whether there are other sets of frequencies that could be used. Thus this work investigates ST and RT for stimuli with frequency ranging from 1 to 3,000 Hz, on 28 healthy subjects aged from 19 to 44 years old (27.1 ± 5.49). ST and RT dissimilarity among different frequencies was evaluated applying bi-dimensional Fisher Quadratic Discriminant. The lowest classification error (3.6%) was obtained for 1, 250, and 3,000 Hz. Error for 5, 250, and 2,000Hz was 16.7%. Stimulation frequency at 1 Hz evoked more sensations related to C-fibers (53% of reports) than to Aβ-fibers (36%). However, this behavior did not repeat itself at 5 Hz (only 21% of perceptions were related to C-fibers against 64% to Aβ-fibers). Sensations related to Aβ-fibers prevailed for the highest frequencies presented to the subjects (2,000 Hz – 82% and 3,000 Hz – 93%). Mean RT values showed a decreasing trend with frequency. The results with healthy subjects suggests that frequencies of 1, 250, and 3,000 Hz are more neuroselective than 5, 250, and 2,000 Hz and that RT parameter show usefulness for the evaluation of peripheral sensitive fibers. The new set of frequencies was then evaluated at 18 leprosy-diagnosed patients or under investigation, comparing LS and RT values with touch-pressure thresholds test, measured using Semmes-Weinstein monofilaments (SWM) of 0·05 g, 0·2 g, 2 g, 4 g, 10 g and 300 g. The results with the leprosy patients showed a strong correlation (r = 0.89 to 2,000 Hz and r = 0.93 to 3,000 Hz) between the SWM tests and high-frequency stimuli. Furthermore, this may indicate that the CPT can also be used as a screening tool on diagnosis of cutaneous form of leprosy and selection of patients who should be submitted to a more detailed examination.

Lista de Figuras

Figura 1 - Sistema NEURO-PESS. 6

Figura 2 - Sistema de estimulação e aquisição de Potenciais Evocados Somato-sensitivos (NEURO-PESS) composto por três módulos: Estimulação, Aquisição e Controle e Processamento. 7

Figura 3 – Placa de Circuito Impresso da nova fonte de corrente desenvolvida para o NEURO-PESS..... 9

Figura 4 - Fluxograma: Determinação do valor de Liminar de Sensibilidade (LS). Ai – Amplitude inicial; INCi - incremento inicial; BPE - botão de percepção ao estímulo; Amp - intensidade do estímulo e INC do incremento..... 11

Figura 5 - Diagrama de Fluxo: validação do valor de LS e determinação do valor de TR. 12

Figura 6 - Arquivo QML escrito em linguagem de programação Lua, para determinar quais parâmetros e valores serão mostrados na Interface Gráfica (IG) da avaliação objetiva. 15

Figura 7 - Tela inicial do software para avaliação psicofísica do LS e TR..... 17

Figura 8 - Janela de saída do banco de dados - lista de voluntários que já fizeram algum exame. 17

Figura 9 - Tela de cadastro de voluntário contendo um histórico dos exames já realizados... 18

Figura 10 - Visualização da tela contendo informações específicas de uma determinada avaliação. Em detalhe o valor de LS e TR encontrados. 19

Figura 11 - Visualização completa da dinâmica de uma avaliação psicofísica com estímulo senoidal com frequência de 2.000 Hz..... 20

Figura 12 - Dados relativos ao exame que será realizado..... 21

Figura 13 - Teste de Rampa para identificar um valor aproximado de LS. 21

Figura 14 - Tela para realização da avaliação. Antes da realização do teste. 22

Figura 15 - Tela principal do software para avaliação objetiva. 23

Figura 16 - Tela de configuração da comunicação entre o hardware e o software..... 24

Figura 17 - Indicação do status de funcionamento do sistema..... 24

Figura 18 - Exemplos de parâmetros que podem ser disponibilizados pela IG da avaliação objetiva. 25

Figura 19 - Esquema da montagem para realizar os testes do NEURO-PESS em modo de avaliação objetiva.....27
Figura 20 – Sinal de saída da fonte de corrente sem isolamento (a) e com isolamento (b). ...29
Figura 21 - Pulso de corrente de 8 mA (aplicado em uma resistência de 10kΩ), com frequência de estimulação igual a 50 Hz (a) e largura igual a 200 us (b).....30
Figura 22 - Estímulo senoidal com amplitude modulada (AM) com portadora igual a 2.500 Hz e modulante igual a 150 Hz.....30
Figura 23 – Resultado da análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) do estímulo AM gerado pelo NEURO-PESS. Em destaque o espectro de frequência da região próxima ao valor da modulante (c). 31
Figura 24 – Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 20 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.....32
Figura 25 - Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 250 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.....32
Figura 26 - Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 1.000 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.....33
Figura 27 - Trecho do sinal de EEG coletado durante a estimulação. Em evidência o sinal de sincronismo.....33
Figura 28 - Promediação do Sinal de EEG coleta, sem aplicação de estímulos elétricos. Sinal de trigger (canto esquerdo) é incluído via firmware. 34
Figura 29 - Potencial Evocado Transiente visualizado depois da promediação dos 500 trechos. Os primeiros 5ms foram eliminados para se subtrair o artefato ao estímulo. 34
Figura 30 – Boxplot gerado a partir dos valores de LS coletados em cada frequência (28 indivíduos).....40
Figura 31 – Teste de comparação múltipla para os valores de LS (28 indivíduos). Em destaque, a múltipla comparação tomando como referência a frequência de 250 Hz (azul), que não mostra diferença estatística significante para as frequências de 30 a 300 Hz (cinza). 40
Figura 32 - Boxplot do TR ao estímulo em função da frequência nas coletas 1 e 2.....41
Figura 33 – Erros de Classificação de Fisher para os 220 arranjos. As cores representam as frequências baixas (FB): 1 Hz – azul, 3 Hz – vermelho, 7 Hz – cinza e 10 Hz – lilás. Os símbolos

representam as altas frequências (FA): 500 Hz – círculo, 1.000 Hz – triangulo, 2.000 Hz – quadrado e 3.000 Hz – triangulo invertido.....42
Figura 34 - Gráfico de Dispersão dos valores de LS versus TR da coleta 1 para as frequências 1, 250 e 3.000 Hz (Arranjo 2), destacando os três subespaços separados pelo discriminante quadrático de Fisher. A classe F_B está representada pela região azul, F_M pela região vermelha e F_A pela região verde.....43
Figura 35 - Gráfico da Dispersão dos valores de LS versus TR da coleta 1 para as frequências 5, 250 e 2.000 Hz (Arranjo 1), destacando as 3 regiões separadas pelo discriminante quadrático de Fisher. A classe F_B está representada pela região azul, F_M pela região vermelha e F_A pela região verde.....43
Figura 36 - Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW). Da esquerda para direita: MSW de 0,05g (verde), 0,2g (azul), 2,0g (violeta), 4,0g (vermelho escuro), 10,0 g (laranja) e 300,0g (magenta) (SORRI-BAURU, 2014) – Kit empregado no Brasil. 52
Figura 37 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 1, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 60
Figura 38 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 2, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 62
Figura 39 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 3, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 63
Figura 40 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 6, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 65
Figura 41 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 7, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 67
Figura 42 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 10, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 69
Figura 43 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 13, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 71
Figura 44 - Resposta em frequência esperada para os sinais coletados, na qual Fp é a frequência da portadora e Fm a frequência da modulante. 91
Figura 45 - MSC dos sinais coletados nos diversos canais quando a modulante do estímulo aplicado foi igual a 41 Hz. 95

Figura 46 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp utilizando como carga um resistor – Análise do domínio do tempo. 96
Figura 47 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp, utilizando uma carga resistiva – Análise do domínio da frequência. (a) destaque para a frequência da portadora (1.000 Hz) e bandas laterais e (b) destaque para a frequência da modulante (17 Hz)..... 97
Figura 48 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp utilizando como carga um resistor – Magnitude Quadrática da Coerência. Destaque para o valor das frequências detectadas (17 e 34 Hz). 98
Figura 49 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 4, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 100
Figura 50 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 5, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 102
Figura 51 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 8, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 104
Figura 52 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 9, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 106
Figura 53 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 11, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 108
Figura 54 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 12, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 110
Figura 55 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 14, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 112
Figura 56 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 15, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 114
Figura 57 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 16, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2. 116

Lista de Abreviaturas

AM	–	Amplitude Modulada
ADC	–	*Analog to Digital Conversor*
BPE	–	Botão de Percepção ao Estímulo
CPT	–	*Current Perception Threshold*
CTS	–	*Carpal Tunnel Syndrome*
CSV	–	*Comma Separated Values*
DAC	–	*Digital to Analog Conversor*
DSP	–	*Digital Signal Processor*
EEG	–	Eletroencefalografia
ISR	–	*Interrupt Service Routine*
IG	–	Interface Gráfica
LS	–	Limiar de Sensibilidade
ORD	–	*Objective Response Detection*
PCB	–	*Printed Circuit Board*
PE	–	Potencial Evocado
PEt	–	Potencial Evocado Transitório
PESS	–	Potencial Evocado Somato-Sensitivo
PESSp	–	Potencial Evocado Somato-Sensitivo em Regime Permanete
MSW	–	Monofilamentos de Semmes-Weinstein
NC	–	Neuro Condução
NCS	–	Neuro Condução Sensitiva
NCM	–	Neuro Condução Motora
NSC	–	*Nerve Conduction Threshold*
QST	–	*Quantitative Sensory Testing*
QST-T	–	*Quantitative Sensory Thermal Testing*
QST-V	–	*Quantitative Sensory Vibratory Testing*
SQL	–	*Structured Query Language*
sNCT	–	*Sensory Nerve Conduction Threshold*
SNCV	–	*Sensory Nerve Conduction Velocity*
SNS	–	Sistema Nervoso Somático
THD	–	*Total Harmonic Distortion*
TR	–	Tempo de Reação

Sumário

Agradecimentos ..... *ii*

Resumo ..... *iii*

Abstract ..... *iv*

Lista de Figuras ..... *v*

Lista de Abreviaturas ..... *ix*

Sumário *0*

Capítulo 1 - Introdução *1*

Capítulo 2 - Sistema para diagnóstico de perdas somato-sensitivas – NEURO-PESS *6*

2.1 Módulo de Estimulação Elétrica **7**

2.2 Módulo de Aquisição de Sinais **13**

2.3 Módulo de Processamento e Controle **14**

2.3.1 Interface Gráfica (IG) 14

2.3.1.1 Interface Gráfica (IG) – Avaliação Subjetiva 16

2.3.1.2 Interface Gráfica (IG) – Avaliação Objetiva 22

2.3.2 Processamento Digital dos Sinais 25

2.4 Procedimentos dos Testes **26**

2.4.1 Teste do módulo de estimulação 26

2.4.2 Teste do módulo de aquisição 27

2.4.3 Teste do Sistema para PESS 27

2.5 Resultados e Discussões **29**

2.5.1 Teste do módulo de estimulação 29

2.5.2 Teste do módulo de aquisição 31

2.5.3 Teste de Validação do Sistema para PESS em regime transitório 33

Capítulo 3 - Limiar de percepção e tempo de reação a estímulos de corrente elétrica senoidal em diferentes frequências *36*

3.1 Introdução **36**

3.2 Materiais e Métodos **36**

3.3 Resultados 39

3.4 Discussão 45

Capítulo 4 - Avaliação das fibras nervosas periféricas de pacientes portadores do Mal de Hansen..... 49

4.1 Introdução 49

4.2 Materiais e Métodos 53

4.3 Resultados 57

4.3.1 Manchas 57

4.3.2 Nervo Radial..... 57

4.4 Discussões e Conclusões 73

Capítulo 5 - Conclusões e Trabalhos Futuros 75

5.1 Conclusões e considerações finais 75

5.2 Trabalhos Futuros..... 76

5.3 Trabalhos Publicados Relacionados ao Doutorado 77

Referências Bibliográficas..... 79

ANEXO 1 – Depósito de Patente..... 88

ANEXO 2 - Potenciais Evocados Somato-sensitivos em regime permanente (PESSp)..... 90

Procedimentos de Estimulação e Coleta 91

Processamento dos Dados 92

Resultados 92

Considerações Finais..... 98

ANEXO 3 – Resultados dos Testes com Voluntários Acometidos pelo Mal de Hansen 99

Capítulo 1 - Introdução

A pele é ricamente inervada por axônios que se distribuem em uma vasta rede de nervos periféricos, que vão desde os receptores sensoriais somáticos até o sistema nervoso central. Esses axônios são chamados de aferentes primários (GARDNER e KANDEL, 2000a; GARDNER *et al.*, 2000b). Os axônios possuem uma variedade de diâmetros que se correlacionam com o tipo de receptor sensitivo aos quais estão ligados, podendo ser classificados em três grandes grupos: A-β, A-δ e C (MANZANO *et al.*, 2008). Os axônios do tipo C não possuem mielina e seu diâmetro é inferior a 1,5 µm, apresentando menor velocidade de condução dos impulsos nervosos (entre 0,5 e 2 m/s). Essas fibras estão relacionadas às sensações de dor, temperatura e prurido (GARDNER e MARTIN, 2000c; PURVES *et al.*, 2004). As fibras do tipo Aδ são finas mielinizadas e também conduzem sensações dolorosas e de temperatura, no entanto, em velocidades maiores que podem chegar a 30 m/s. Por outro lado, as sensações de tato são transmitidas pelas fibras compostas por axônios do tipo Aβ, que são fibras grossas mielinizadas e podem apresentar velocidades de condução de até 75 m/s.

Certas neuropatias acometem fibras periféricas de forma seletiva, como o diabetes (MATSUTOMO *et al.*, 2005; RICHERSON *et al.*, 2005), ou ainda, de forma gradativa, como a síndrome do túnel do carpo (NISHIMURA *et al.*, 2004) e a hanseníase (VILLARROEL *et al.*, 2007; VAN BRAKEL *et al.*, 2005). Isso torna a avaliação de cada tipo de fibra uma importante ferramenta para o diagnóstico de doenças ou até mesmo um indicador evolutivo dessas neuropatias.

O Mal de Hansen, mais conhecido como hanseníase, é uma doença infecciosa de evolução lenta sem sintomas específicos. O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* (M. leprae), que após entrada no organismo se estabelece preferencialmente na pele (macrófagos) e nas células que compõem a bainha de mielina (células de Schwann) envolvida diretamente no processo de condução dos impulsos nervosos (potencias de ação). Dessa forma, a doença figura no cenário mundial como uma das maiores causas de neuropatia periférica, sendo importante seu diagnóstico e tratamento devido ao seu caráter incapacitante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em todo o mundo, há mais de três milhões de indivíduos incapacitados devido à hanseníase. Uma das diretivas de combate ao Mal de Hansen indicadas pelo Ministério da Saúde é o diagnóstico precoce. Isso evitaria o contágio de familiares e pessoas próximas; além de possibilitar uma intervenção não tardia, podendo permitir a preservação das funções neurais do indivíduo acometido. Tem-se registro que só no ano de 2011 foram catalogados 33.955 novos casos da doença no Brasil. Desses, é sabido que mais de 1.500 ocorreram no estado de Minas Gerais (WHO, 2013). Mesmo apresentando uma queda de 15% em relação ao ano anterior, o país ainda é o segundo no mundo em número de novos casos, atrás apenas da Índia que tem aproximadamente 130 mil novos casos por ano e uma população aproximadamente cinco vezes maior que a do Brasil.

De acordo com o “Guia para o Controle da Hanseníase” do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), o Mal de Hansen é uma doença que se manifesta por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos, como lesões de pele e de nervos periféricos, principalmente nos olhos, nas mãos e nos pés. Para o diagnóstico da doença são observadas as seguintes alterações: presença de uma lesão cutânea com alteração da sensibilidade, alteração funcional de nervo periférico e/ou seu espessamento e baciloscopia de pele positiva (HASTINGS, 2002 e WHO, 2014). É importante ressaltar que, apesar de as lesões de pele e as alterações em nervos periféricos geralmente estarem relacionadas, elas podem ocorrer isoladamente ou um preceder o outro (SAUDERSON, 2000 e MISHRA, 1995).

Para a avaliação da sensibilidade, os serviços de Saúde Pública no Brasil utilizam o estesiômetro ou Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW), além de outros testes não quantitativos. Com os MSW, quantifica-se o limiar tato-pressão. O kit padronizado para o estudo dos pacientes com hanseníase é composto pelos filamentos de 0,05 g, 0,2 g, 2,0 g, 4,0 g, 10,0 g e 300,0 g. Considera-se normal a percepção do filamento de 0,05 g, em qualquer área do corpo, com exceção da região plantar, na qual se aceita como normal a percepção do filamento de 0,2 g (BELL-KROTOSKI, 1987; 1989; 1991; 1993 e 1997). Contudo, para o diagnóstico da doença, é necessário que se observe, em lesões de pele, uma redução evidente não só da sensibilidade tátil, como também da dolorosa e da térmica. Isso porque na fase inicial da doença, a perda da sensibilidade pode ser observada apenas nas avaliações térmicas e dolorosas, com preservação da tátil. Já nas fases mais avançadas, porém, todas as formas de sensibilidade cutânea encontram-se

alteradas. Tal comportamento faz com que a utilização dos MSW não seja uma técnica indicada para o diagnóstico precoce. Mesmo para o diagnóstico em uma fase avançada da doença, essa técnica demonstra limitações por ser uma avaliação de caráter qualitativo.

Nos anos 1980, foi proposto um procedimento para a avaliação psicofísica de sensibilidade na pele por estimulação elétrica de corrente senoidal (NEUROTRON INC., 2013; MASSON *et al.*, 1989 e KATIMS *et al.*, 1986a). A proposta de avaliação desse novo método foi baseada em estudos que sugeriam que estímulos senoidais de diferentes frequências excitariam sistemas sensoriais relacionados a fibras de diferentes diâmetros, aumentando, assim, a seletividade da estimulação (KATIMS *et al.*, 1986a). A técnica, denominada "*current perception threshold*" (CPT), utilizada nessa avaliação, refere-se à determinação do limiar de sensibilidade à corrente senoidal (LS), que corresponde à menor intensidade de corrente elétrica capaz de evocar uma percepção. A partir desse estudo, tem-se sugerido que a frequência de 5 Hz estimularia fibras amielínicas (C), a de 250 Hz fibras mielinizadas finas (Aδ) e a de 2 kHz fibras mielinizadas de grosso calibre (Aβ) (CHADO, 1995; KATIMS *et al.*, 1987 e KATIMS *et al.*, 1986-b). Dessa forma, seria natural utilizar a característica neurosseletiva do teste para o diagnóstico precoce de neuropatias periféricas de evolução progressiva, como por exemplo, o Mal de Hansen. Nesse caso, seria esperado que as baixas frequências (associadas às fibras finas) apresentassem alterações no valor de LS antes das altas (associadas às fibras grossas). No entanto, desde sua primeira proposição, a característica neurosseletiva desses estímulos elétricos está sujeita à discussão. Na literatura é possível encontrar trabalhos que confirmam a existência do fenômeno (LOWENSTEIN *et al.*, 2008; TIERRA-CRIOLLO *et al.*, 2006; MATSUTOMO *et al.*, 2005; NISHIMURA *et al.*, 2004 e MASSON *et al.*, 1989), bem como autores que o questionam (VINIK *et al.*, 1995 e TACK *et al.*, 1994).

Alguns trabalhos tentaram confirmar as relações entre as frequências de estimulação e o diâmetro das fibras nervosas excitadas, por meio da comparação entre resultados obtidos com o teste de CPT e testes com estímulos físicos (QST-*quantitative sensory threshold*), como, por exemplo, temperatura (QST-T) e vibração (QST-V). Novamente são encontradas algumas discussões sobre a aplicabilidade do teste de CPT como uma ferramenta neurosseletiva. Em trabalhos como o de Lowenstein *et al.* (2008) é mostrado que apesar de o teste de CPT e o QST indicarem ativação de populações de fibras nervosas aferentes

similares, esse último mostrou maior reprodutibilidade se comparado ao teste de CPT, sendo mais indicado como ferramenta clínica de diagnóstico.

Recentemente, Félix *et al.* (2009) têm correlacionado o tempo de reação (TR), que corresponde ao intervalo de tempo entre a aplicação de um estímulo e a indicação de sua percepção pelo voluntário, à frequência de estimulação quando são aplicados estímulos com intensidade 10% acima do Limiar de Sensibilidade (1,1xLS), nas frequências de 5, 250 e 2.000 Hz e com intensidade duas vezes maior que o limiar (2,0xLS) para a frequência de 5 Hz. Os achados sugerem que estímulos de 2.000 Hz estimulam fibras Aβ, 250 Hz fibras Aβ ou Aδ e 5 Hz fibras Aβ, Aδ ou C e estão em concordância com os achados de Pimentel *et al.* (2006) e Liu *et al.* (1995).

Entretanto, acredita-se que a neurosseletividade da estimulação elétrica senoidal possa ser melhor observada quando os parâmetros LS e TR forem avaliados em conjunto. Além disso, é questionável se existem outros conjuntos de frequências, diferentes daquelas comumente utilizadas pela literatura, que apresentem um melhor carácter neurosseletivo.

Tanto nos trabalhos de Félix *et al.* (2009), quanto em avaliações do LS, uma das limitações das abordagens seria a variabilidade intrínseca à subjetividade da avaliação psicofísica, principalmente no caso do Tempo de Resposta (TR). Assim, faz-se necessário avaliar alguns fatores que possam auxiliar no entendimento dessa neurosseletividade, variando as frequências de estimulação aplicadas e analisando diferentes procedimentos de coleta de dados para a determinação dos parâmetros LS e TR, tanto do ponto de vista psicofísico quanto fisiológico.

Existem formas objetivas, empregadas na clínica diária, para avaliação do sistema nervoso. São elas, o estudo da neuro-condução (NC) sensitiva (NCS) e motora (NCM), e os potenciais evocados somato-sensitivos (PESS). Em NC e PESS, a avaliação da resposta independe da parte cognitiva do paciente, uma vez que nesse método são coletados sinais fisiológicos específicos, em resposta a estímulos elétricos. No entanto, esses métodos possuem limitações referentes à avaliação das diferentes subpopulações de fibras sensitivas, avaliando somente as disfunções que acometem as fibras mielizadas, especialmente, as de grosso calibre (RENDELL *et al.*, 1989). O interesse em estudar novas

alternativas para avaliar fibras sensitivas, decorre da dificuldade em diagnosticar e quantificar disfunções sensitivas de forma seletiva pelos métodos convencionais (NSC e PESS). Uma nova abordagem para o estudo do PESS foi proposta por Noss *et al.* (1996), em que estímulos elétricos senoidais com amplitude modulada foram aplicados transcutaneamente para a obtenção de PESS em regime permanente (PESSp). Contudo, foram utilizados estímulos sem controle da corrente elétrica e com vistas para o monitoramento cirúrgico.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo analisar o caráter neurosseletivo dos estímulos elétricos senoidais, através da avaliação conjunta das medidas de LS e TR em diferentes frequências (de 1 a 3.000 Hz), fazendo uso do classificador quadrático de Fisher (Capítulo 3). Pretende-se, ainda, verificar a possibilidade de se diagnosticar, de forma precoce, neuropatias periféricas em voluntários acometidos pelo Mal de Hansen, comparando os parâmetros LS e TR com testes clínicos feitos com monofilamentos de Semmes-Weisntein (Capítulo 4). Por fim, foram avaliados os potenciais evocados somato-sensitivos em regime permanente (PESSp) de sujeitos submetidos a estímulos elétricos com amplitude modulada (AM) em diferentes frequências de modulação, com o intuito de prover informações objetivas acerca do comportamento do sistema nervoso, sem a subjetividade dos testes psicofísicos (Anexo 2).

Espera-se que nossos achados possibilitem o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico para doenças com neuropatias periféricas associadas, como, por exemplo, o Mal de Hansen.

Para a realização do trabalho foi construído um sistema de avaliação de perdas somato-sensitivas, baseado em respostas psicofísicas ou fisiológicas (Capítulo 2). O dispositivo foi desenvolvido e patenteado (Anexo 1) a partir dos trabalhos de Martins (2008).

Capítulo 2 - Sistema para diagnóstico de perdas somato-sensitivas – NEURO-PESS

Um sistema para a avaliação conjunta do limiar de sensibilidade (LS) e do tempo de reação (TR) ao estímulo elétrico de corrente e aquisição das respostas corticais evocadas foi desenvolvido a partir do trabalho de Martins (2008). Para isso, foram realizadas alterações no *hardware*, no *software* e no *firmware* do projeto original.

O novo sistema propõe avaliar a integridade das vias somato-sensitivas periféricas, tanto de forma subjetiva, quanto objetiva. A primeira identifica, automaticamente, os parâmetros LS e TR, utilizando como informação os sinais de *trigger* produzidos sempre que o voluntário pressionar o Botão de Percepção ao Estímulo (BPE). A segunda realiza a avaliação através das respostas corticais (EEG) coletadas durante a estimulação.

Neste capítulo serão descritos os materiais e as técnicas utilizadas no desenvolvimento desse novo sistema, chamado de NEURO-PESS (Figura 1). Serão descritos, ainda, os testes do sistema e os novos protocolos de estimulação implementados via *firmware*. Além disso, serão apresentadas as novas rotinas de *softwares* desenvolvidas.

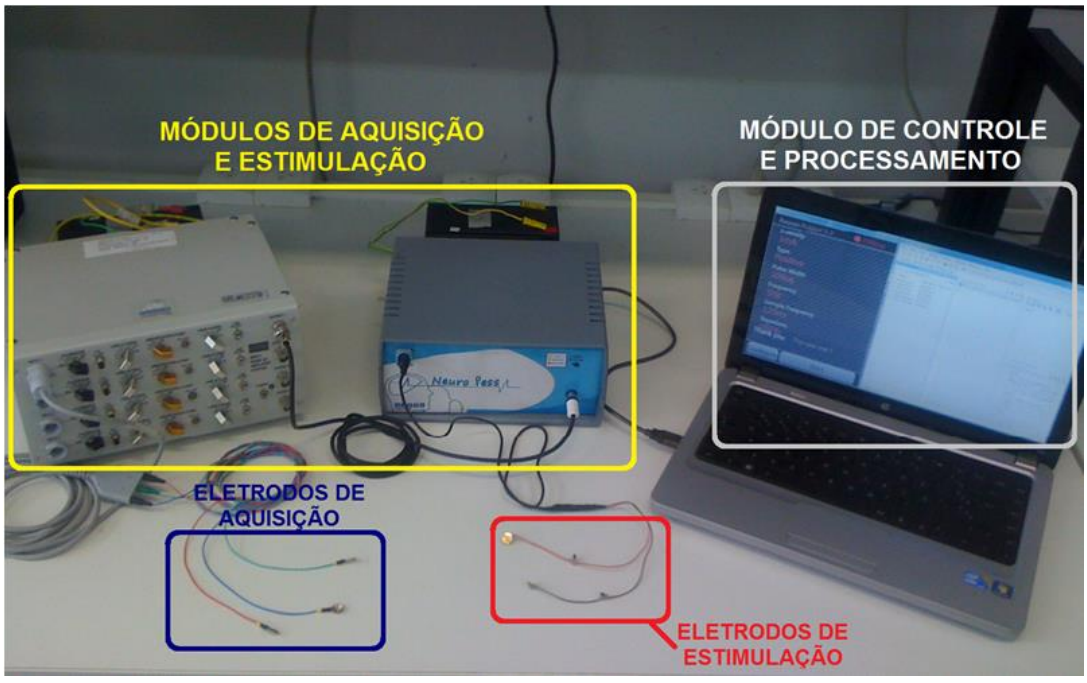


Figura 1 - Sistema NEURO-PESS.

Para facilitar a análise construtiva e funcional do NEURO-PESS, sua apresentação foi dividida em três módulos diferentes (Figura 2): o de Estimulação, responsável por gerar os estímulos elétricos de corrente controlada; o de Aquisição, que realiza as coletas e digitalização dos sinais de EEG; e o de Controle e Processamento, por meio do qual é possível alterar todos os parâmetros do sistema e realizar o processamento *off-line* dos dados coletados.

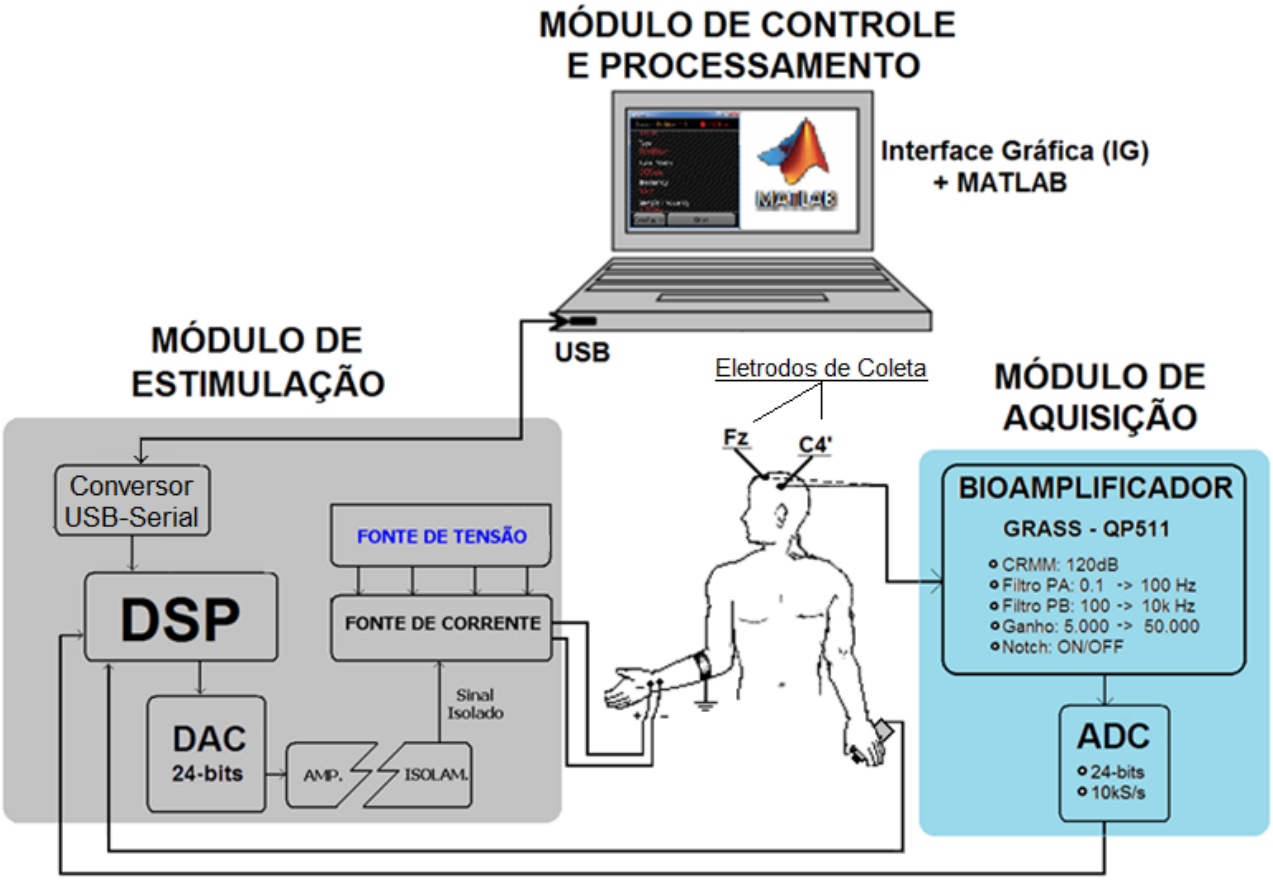


Figura 2 - Sistema de estimulação e aquisição de Potenciais Evocados Somato-sensitivos (NEURO-PESS) composto por três módulos: Estimulação, Aquisição e Controle e Processamento.

2.1 *Módulo de Estimulação Elétrica*

O NEUROSTIM é um dispositivo capaz de gerar estímulos elétricos com corrente controlada e forma de onda programável, com intensidade de até 8 mA, resolução de 8 µA e Distorção Harmônica Total (THD – *Total Harmonic Distortion*) inferior a 1,5%, em cargas com impedâncias entre 100 Ω e 10 kΩ (MARTINS, 2008).

O sistema é composto por uma fonte de corrente controlada por tensão conectada a uma unidade microprocessada. A partir dos parâmetros selecionados pelo usuário, via *Módulo de Controle*, o processador digital de sinais (DSP) gera, matematicamente, todos os pontos referentes a um ciclo do sinal de estimulação e os armazena na memória RAM do sistema (32 MB). Em seguida, um dos módulos de Acesso Direto à Memória (DMA) do DSP envia esses dados para o CODEC[1] a uma taxa de até 48.000 amostras por segundo, gerando o sinal analógico que controlará a fonte de corrente.

Para compor o módulo de estimulação do NEURO-PESS foram realizadas alterações no projeto original do hardware do NEUROSTIM (MARTINS, 2008), de forma a prover estímulos com o mínimo de ruído, isolamento elétrico do voluntário conforme a norma EN 61.010-1 (segurança elétrica) e sinal de sincronismo entre os dados de EEG coletados e os estímulos gerados. Além disso, foi inserido no *hardware* do sistema um botão para que o voluntário possa informar o instante em que percebeu um dado estímulo elétrico (BPE). Esse evento é utilizado para que o sistema determine, de forma automática, os valores de LS e de TR, conforme protocolo de teste determinado via *firmware* (descrito na sequência). O BPE está conectado a um pino digital de entrada do DSP, configurado para gerar interrupção no *firmware* sempre que o botão for pressionado. Dessa forma, todo o sistema para de executar as tarefas correntes e passa a atender às demandas da rotina de tratamento de interrupção (ISR – *Interrupt Service Routine*). Quando acionada, a ISR envia um comando para a fonte de corrente cessar imediatamente o estímulo e atualizar as variáveis do sistema conforme protocolo de determinação de LS e TR. Assim, o BPE funcionará também como dispositivo de segurança, com o qual o voluntário poderá interromper, a qualquer momento, o processo de estimulação.

Para atender às normas de segurança elétrica (EN 61010-1) foi desenvolvida uma nova placa de circuito impresso (PCB) para a fonte de corrente. Nela foi incluído um amplificador de isolamento (ISO122 - *Burr-Brown Corporation*) na entrada do circuito (Figura 3). Esse componente é capaz de suportar diferenças de potencial de até 1.500 V. Além disso, todo o sistema foi alimentado por baterias, provendo maior segurança aos testes e diminuindo a incidência de ruídos de 60 Hz oriundos da rede elétrica.

[1] Neste caso a sigla CODEC se refere a um circuito integrado (CI) que possui internamente tanto um conversor digital-analógico (para gerar os sinais de tensão que irão controlar a fonte de corrente), quanto um conversor analógico-digital (para digitalizar os sinais de EEG condicionados) em um mesmo encapsulamento. O CODEC utilizado é o AD1836 da *Analog Device* de 24bits.

Outro problema apresentado pelo projeto original da fonte de corrente foi a geração indesejada de uma componente de corrente contínua na saída do circuito. Foi observado que quando o *off-set* era maior que 250 mV ou menor que -250 mV (em uma carga resistiva de 10 KΩ), percepções sensoriais poderiam ser evocadas em alguns voluntários, independente do valor de amplitude e de frequência ajustadas para o estímulo. Utilizando sete resistores variáveis (*trimpots*), distribuídos em pontos específicos da fonte de corrente (Figura 3), foi possível realizar um ajuste fino do *off-set* da saída, limitando-o a ± 25 mV, dez vezes menor que o valor tolerado.

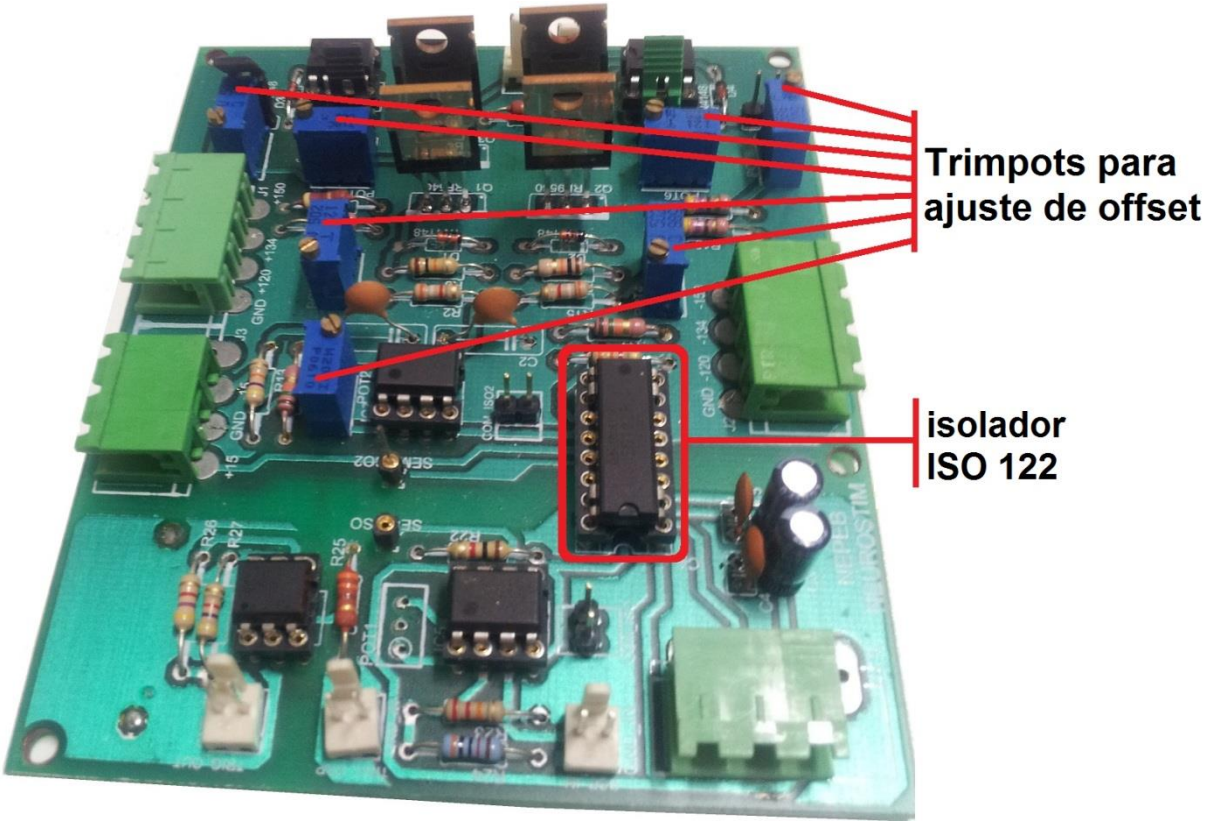


Figura 3 – Placa de Circuito Impresso da nova fonte de corrente desenvolvida para o NEURO-PESS.

As rotinas do novo *firmware*, responsáveis pelas avaliações psicofísicas capazes de identificar, de forma automática, os valores de LS e TR, foram desenvolvidas baseadas no seguinte algoritmo:

1. Na primeira etapa é realizada uma avaliação rápida, denominada teste de RAMPA, no qual o valor da amplitude é incrementado continuamente até que o voluntário pressione o BPE. Nesse instante, o valor da amplitude é armazenado como Limiar de Rampa (LR) e a primeira etapa do teste chega ao fim. O LR é utilizado como referência para determinar, de forma sistemática, os valores dos parâmetros "amplitude inicial" (Ai) e "incremento inicial" (INC) empregados na avaliação de limiar de sensibilidade. Sendo "Ai" igual à metade de LR e "INC" à metade de "Ai".

2. A partir dos valores dos parâmetros Ai, INC, da duração dos estímulos (T_ON[2]), do tempo de repouso entre estímulos (T_OFF[3]) e da frequência de estimulação, determinados pelo usuário, dá-se início ao processo de determinação de LS.

3. A cada novo período de estimulação (T_ON) o valor de Ai será incrementado do valor de INC. Esse processo se repetirá até que o BPE seja pressionado.

4. Sempre que BPE for pressionado, a amplitude do estímulo será decrementada uma vez do valor de INC. O valor de incremento passa a ser metade do valor anterior e a etapa 2 volta a ser executada normalmente.

5. As etapas 2 e 3 serão executadas até que INC atinja o seu valor mínimo (8μA), sendo a amplitude do estímulo, nesse instante, o valor mais próximo do Limiar de Percepção (LS) do indivíduo para aquela frequência, dentro das limitações do sistema.

6. A etapa seguinte será a de validação de valor de LS encontrado.

A Figura 4 apresenta o fluxograma que descreve o funcionamento do *firmware* desenvolvido para identificar o LS (etapas 2, 3, 4 e 5 do algoritmo).

[2] T_ON – Período com estimulação elétrica.
[3] T_OFF - Período sem estimulação elétrica.

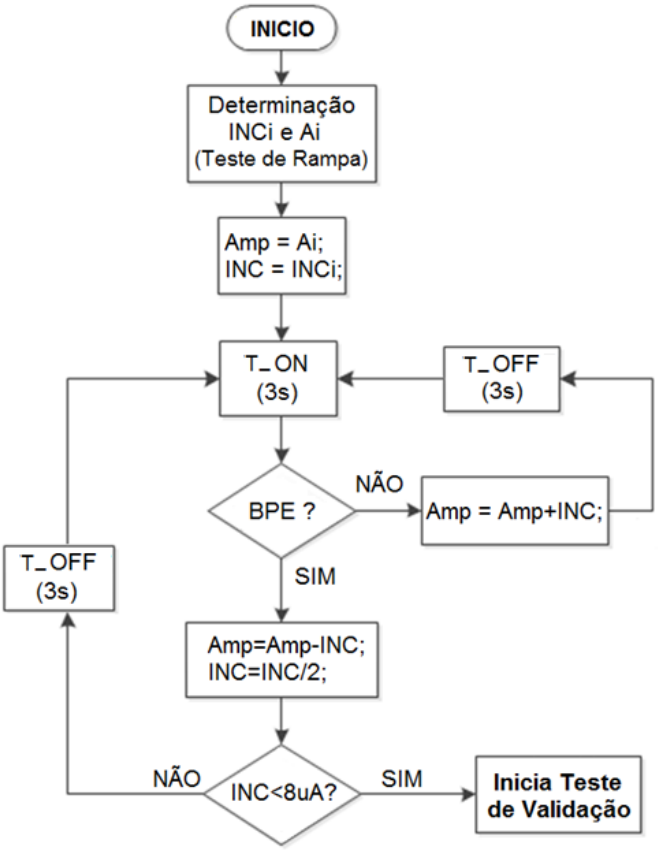


Figura 4 - Fluxograma: Determinação do valor de Liminar de Sensibilidade (LS). Ai – Amplitude inicial; INCi - incremento inicial; BPE - botão de percepção ao estímulo; Amp - intensidade do estímulo e INC do incremento.

Na etapa de validação, o sistema apresenta oito estímulos, sendo quatro deles com intensidade igual ao LS encontrado nas etapas anteriores e quatro com amplitude zero, apresentados de forma aleatória. Assim como nas etapas anteriores, o voluntário será orientado a informar, através do BPE, se existe ou não presença de estimulação perceptível. Caso ocorra um mínimo de três acertos para cada tipo de estímulo (o nulo e o com amplitude igual ao LS), o teste será finalizado e o valor de amplitude apresentado como o LS daquele indivíduo, para aquela frequência testada (Figura 5).

Durante a etapa de validação também serão armazenados os valores de tempo transcorrido entre a aplicação efetiva do estímulo e o momento em que BPE é pressionado (tempo de reação). Em caso de validação do teste, uma média dos tempos de resposta é calculada e armazenada como o valor de TR para uma determinada frequência de estimulação (Figura 5).

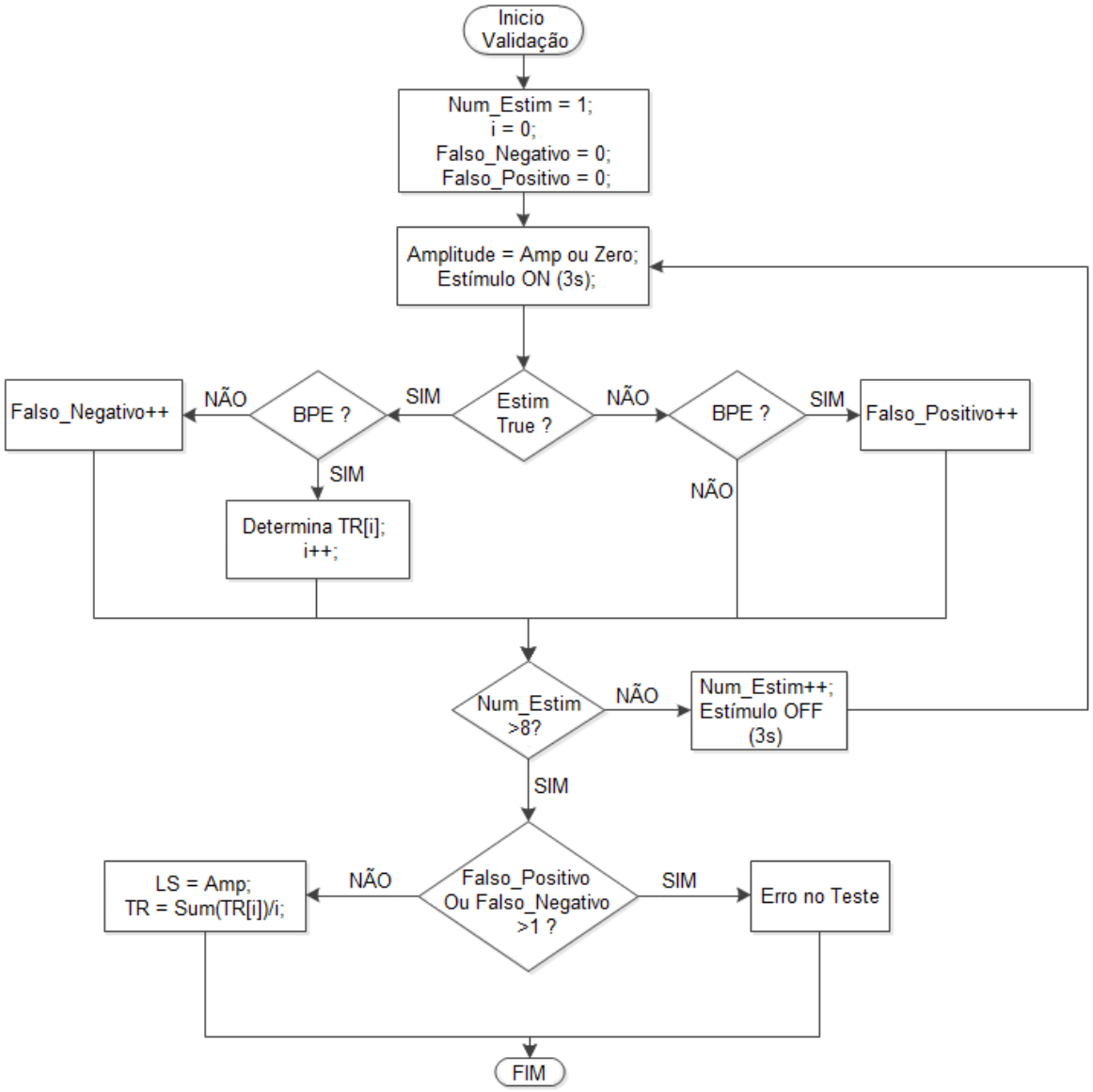


Figura 5 - Diagrama de Fluxo: validação do valor de LS e determinação do valor de TR.

A rotina do *firmware* responsável pela execução do método de avaliação objetiva pode ser dividida em duas partes, uma para a geração dos estímulos e outra responsável pela aquisição dos sinais de EEG. A parte de geração é a mesma utilizada pelo método de determinação de LS descrito anteriormente. No entanto, não possui um protocolo de avaliação automático e pré-definido. Nessa rotina, o usuário além de poder alterar a amplitude, a frequência, o T_ON e o T_OFF, pode determinar o número de estímulos a ser aplicado e a forma de onda. Já a rotina do *firmware* responsável pela aquisição dos sinais, tem como parâmetro de entrada a frequência de amostragem desejada. Essa rotina controla o conversor analógico digital do CODEC e envia os dados adquiridos, via USB, para o *módulo de controle* do computador.

As formas de onda pré-configuradas no sistema foram: senoidais (utilizadas na avaliação psicofísica) pulsos e senoidais com amplitude modulada (AM) (utilizadas para a geração dos potencias evocados somato-sensitivos). A frequência dos estímulos podem variar de 1 Hz a 5 kHz, com resolução de até 0,01 Hz.

2.2 *Módulo de Aquisição de Sinais*

Além da avaliação subjetiva das fibras nervosas, o sistema também foi desenvolvido para coletar, condicionar e processar sinais de eletroencefalografia (EEG), tornando possível uma avaliação objetiva do sistema nervoso somato-sensitivo.

Durante o processo de aquisição, os sinais de EEG são coletados por meio de eletrodos de superfície, e em seguida, submetidos a filtros analógicos e amplificadores para, finalmente, serem amostrados e digitalizados. Os eletrodos são do tipo disco de prata, com 10 mm de diâmetro, possuindo um orifício central para aplicação de gel condutor.

O bioamplificador QP511 da GRASS Technologies, capaz de realizar amplificação de até 50.000 vezes, com CMRR (Common Mode Rejection Rate) de até 90 dB com alta impedância de entrada (20 MΩ) será utilizado para realizar as etapas de condicionamento e amplificação dos sinais coletados. O equipamento poderá aplicar filtros passa-alta com frequências de corte ajustável em 0,1 Hz, 0,3 Hz, 1 Hz, 3 Hz, 10 Hz, 30 Hz e 100 Hz, passa-baixa com frequências de corte entre 100 Hz, 300 Hz, 1 kHz; 3 kHz e 10 kHz e *Notch* de 60 Hz. Trata-se de um sistema que possui certificação de conformidade com a norma de segurança elétrica para dispositivos laboratoriais, EN 61010-1.

O sinal de EEG condicionado é digitalizado por um conversor analógico-digital (CAD) de 24-bits, a uma frequência de amostragem ajustável de até 9,6 kHz, controlado pelo DSP. Em seguida, os dados digitais são enviados para o software de interface gráfica (IG). Uma rotina de firmware foi desenvolvida para controlar o CAD, bufferizar os sinais digitalizados em uma memória SRAM de 32 MB, inserir sinal de sincronismo (*trigger*) para marcar o início e o término de cada estimulação e enviar os dados para a IG, via comunicação USB, ao final de cada coleta.

2.3 *Módulo de Processamento e Controle*

A unidade de processamento e controle é composta por *softwares* de interface gráfica (IG), que permitem ao usuário controlar todos os recursos do sistema, e por rotinas de processamento de sinais desenvolvidas no MATLAB para o tratamento dos dados coletados.

2.3.1 Interface Gráfica (IG)

Para o NEURO-PESS foram desenvolvidos dois softwares, um para determinação dos valores de LS e TR de forma automática (Avaliação Subjetiva) e outro para aquisição dos Potenciais Evocados Somato-sensitivos (Avaliação Objetiva).

Na avaliação subjetiva, que necessita da participação do voluntário, a parte de aquisição de dados é desabilitada. Já para a avaliação objetiva, os sinais de EEG são coletados e processados. Além da habilitação automática da parte de aquisição de dados do hardware, o usuário terá acesso a diversos parâmetros da avaliação que antes estavam desabilitados, como por exemplo, novas formas de onda, número de estímulos, taxa de aquisição de sinais, entre outros. É possível, ainda, inserir e retirar parâmetros de avaliação da janela principal do *software* sem a necessidade de recompilar o código fonte. Tal recurso foi inserido com a linguagem de programação Lua, que combina sintaxe simples para programação procedural, com robustas construções para descrição de dados baseadas em tabelas associativas e semânticas extensíveis. Lua é *tipada dinamicamente*[4] e interpretada a partir de *bytecodes*[5] para uma máquina virtual baseada em registradores, que tem gerenciamento automático de memória com coleta de lixo incremental. Isso permite que algumas das funcionalidades do software possam ser inseridas ou extraídas no momento da abertura do programa. Para fazer isso, basta alterar o conteúdo de um arquivo com

[4] Linguagem de programação tipada dinamicamente é aquela em que mesmo durante a execução do programa é possível alterar o tipo e o conteúdo de uma variável.

[5] *Bytecode* é um estágio intermediário entre o código-fonte (escrito em uma linguagem de programação específica) e a aplicação final, sendo a sua vantagem principal a dualidade entre a portabilidade e a ausência da necessidade do pré-processamento típico dos compiladores — o *bytecode* é encarado como um produto final, cuja validação da sintaxe e tipos de dados não será necessária.

extensão QML[6] inserido dentro da pasta do programa (Figura 6). Essa versatilidade é fundamental em *softwares* desenvolvidos para laboratórios de pesquisa como o NEPEB, onde um mesmo sistema pode ser utilizado por diferentes tipos de pesquisa com demandas variadas, eliminando a necessidade de um novo *software* para cada uma delas.

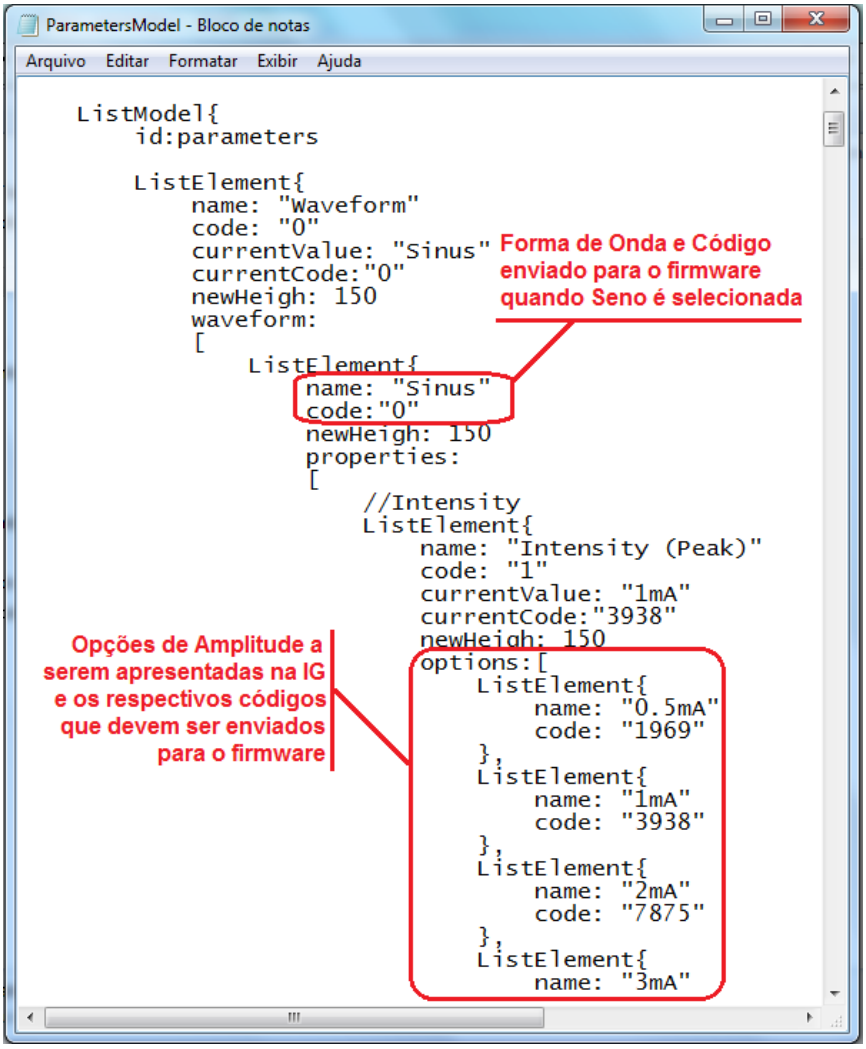


Figura 6 - Arquivo QML escrito em linguagem de programação Lua, para determinar quais parâmetros e valores serão mostrados na Interface Gráfica (IG) da avaliação objetiva.

[6] Arquivos com extensão QML (Qt *Modeling Language*) – São arquivos contendo variáveis e parâmetros que podem ser lidos e executados enquanto o programa, escrito em linguagem de programação Qt, está rodando. Esses arquivos irão determinar a aparência e as funcionalidades disponíveis em programas de interface gráfica.

Os *softwares* foram desenvolvidos em sistema multiplataforma e o programa dividido em duas *Threads*[7], utilizando um conjunto de bibliotecas de código aberto em linguagem de programação C++. O ambiente de desenvolvimento utilizado foi a plataforma Eclipse 3.3.2, na qual o código foi escrito e depurado. O compilador utilizado foi o MingW 3.4, também de código aberto.

Uma das *Threads* é responsável por controlar tanto o banco de dados, quanto a parte gráfica composta por botões, displays e gráficos. Tal funcionalidade permite ao usuário manipular todos os parâmetros da avaliação e interromper o procedimento de estimulação através do botão "parar" da IG, independente da etapa do protocolo em execução. Tal característica confere mais segurança ao voluntário, garantindo que a estimulação pode ser cessada imediatamente. A outra *Thread* é dedicada à comunicação USB-Serial com o *firmware* do sistema, minimizando a possibilidade de perdas de dados durante a transferência dos sinais de EEG adquiridos.

Através das IGs o usuário pode controlar o estímulo aplicado ao voluntário e gerenciar a coleta dos sinais digitalizados, sendo possível escolher os parâmetros de estimulação e de aquisição dos sinais de EEG. Por meio das IGs, o usuário pode configurar a conexão entre o computador e o sistema, iniciar, pausar e encerrar o teste, além de visualizar o status de funcionamento do equipamento (parado, trabalhando ou transferindo dados).

2.3.1.1 Interface Gráfica (IG) – Avaliação Subjetiva

Na tela principal do software, através do menu "Arquivo", o usuário tem as opções de iniciar um novo cadastro de voluntário ou abrir dados registrados anteriormente (Figura 7). No menu "Exame", o usuário pode iniciar uma nova estimulação dissociada das informações do banco de dados. Essa é uma forma de permitir a realização de testes rápidos, desvinculados do cadastro de indivíduos.

[7] *Thread*, em português, pode ser traduzido por linha ou encadeamento de execução. É uma forma que um processo (ou programa) possui de dividir a si mesmo em duas ou mais tarefas que podem ser executadas concorrentemente.

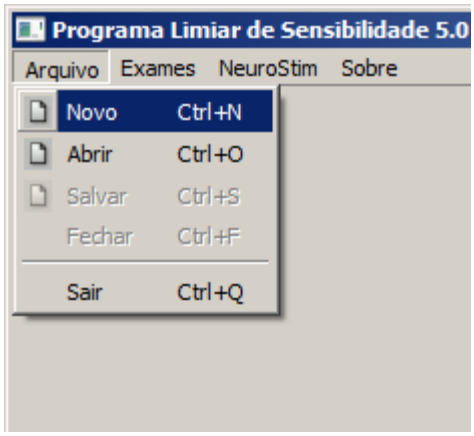


Figura 7 - Tela inicial do software para avaliação psicofísica do LS e TR.

Quando a opção “abrir” é selecionada, uma janela em forma de *pop-up* é apresentada contendo a lista, em ordem alfabética, de todos os voluntários já cadastrados no banco de dados do sistema (Figura 8). Um duplo clique sobre qualquer um dos nomes listados abre a ficha cadastral correspondente (Figura 9).

Para facilitar a ordenação e o armazenamento dos dados e parâmetros de todas as avaliações realizadas foi desenvolvido um banco de dados, por meio do sistema de gerenciamento MySQL que utiliza a linguagem de consulta estruturada SQL como interface.

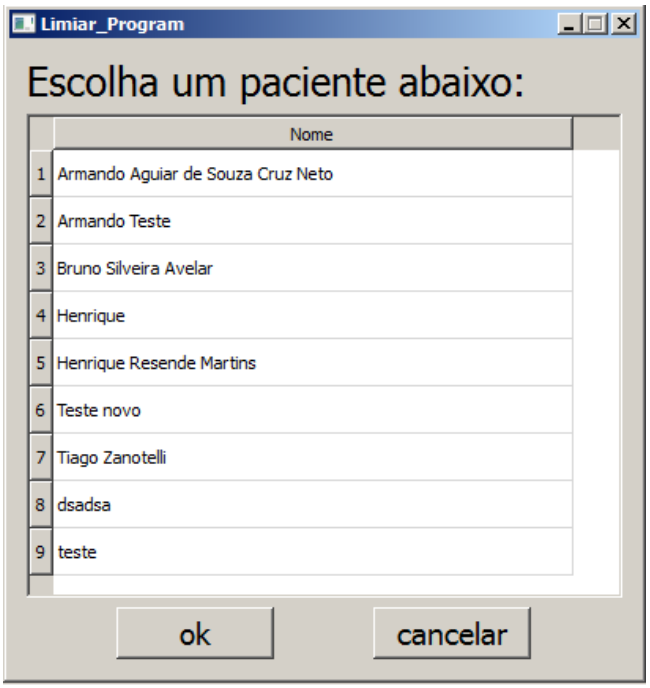


Figura 8 - Janela de saída do banco de dados - lista de voluntários que já fizeram algum exame.

As informações cadastrais do banco de dados são: nome, sexo e data de nascimento do voluntário, nome do examinador e observações adicionais. No campo “Teste Realizado”, é possível visualizar o histórico de avaliações daquele sujeito. Em cada linha é apresentado um resumo dos parâmetros utilizados na estimulação e os resultados obtidos (LS e TR) (Figura 9).

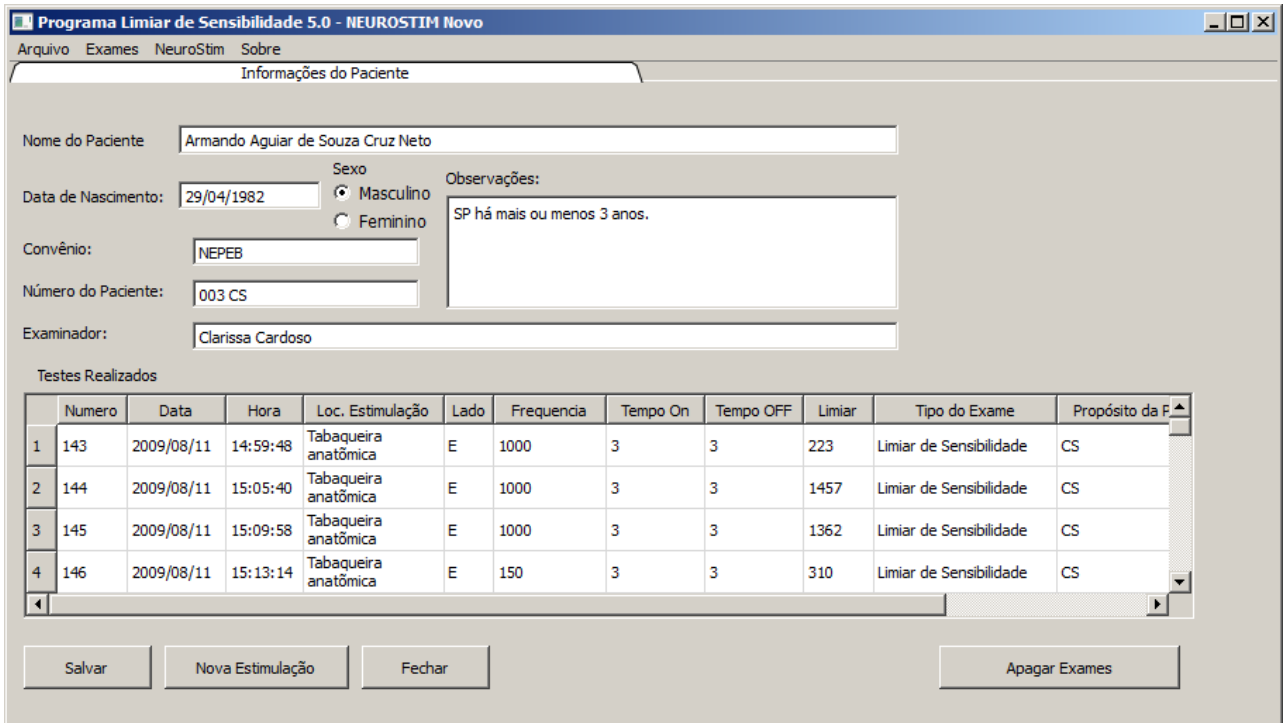


Figura 9 - Tela de cadastro de voluntário contendo um histórico dos exames já realizados.

É possível, ainda, rever todos os detalhes de qualquer avaliação realizada (Figura 10). Para isso, é necessário um duplo clique sobre qualquer elemento da lista mostrada na Figura 9. Observe que é possível voltar aos dados do voluntário através da aba mais a esquerda, que sempre será a “Informações do Paciente”. O usuário pode abrir até 15 abas simultaneamente, contendo diferentes testes realizados em cada uma delas.

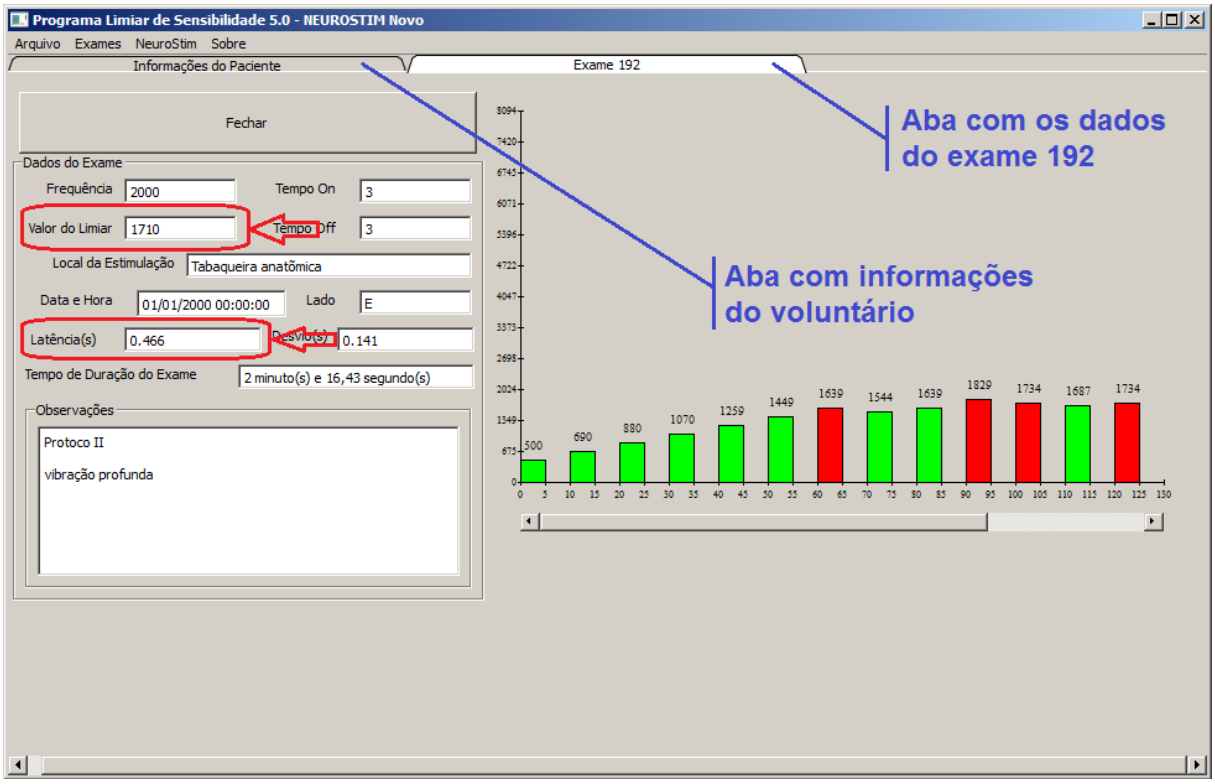


Figura 10 - Visualização da tela contendo informações específicas de uma determinada avaliação. Em detalhe o valor de LS e TR encontrados.

A Figura 11 apresenta toda a dinâmica executada em uma avaliação para determinar o valor de LS em 2.000 Hz, conforme lógica descrita nos fluxogramas das Figura 4 e Figura 5. As barras verdes indicam que o indivíduo não percebeu o estímulo aplicado quando a amplitude foi igual ao valor apresentado, em microampères, no topo da mesma barra. Já as vermelhas indicam os instantes em que o BPE foi pressionado. No início do procedimento, a intensidade do estímulo aumenta continuamente até que o voluntário pressione o BPE pela primeira vez. A partir deste ponto, o sistema incrementa e decrementa a amplitude do estímulo até atingir o menor valor de incremento (INC = 8 µA) que, neste exemplo, acontece quando a amplitude do estímulo é igual a 1.710 µA. Em seguida, dá-se início à "Etapa de Validação" com este valor de corrente. É possível observar que quatro das oito barras foram vermelhas (indicando que o voluntário pressionou o BPE) e as outras quatro, verdes (indicando que não pressionou o BPE). Neste exemplo, tem-se 100% de acerto em ambas as condições (com e sem estimulação), indicando que o teste de validação é positivo com valor de LS igual a 1.710 µA.

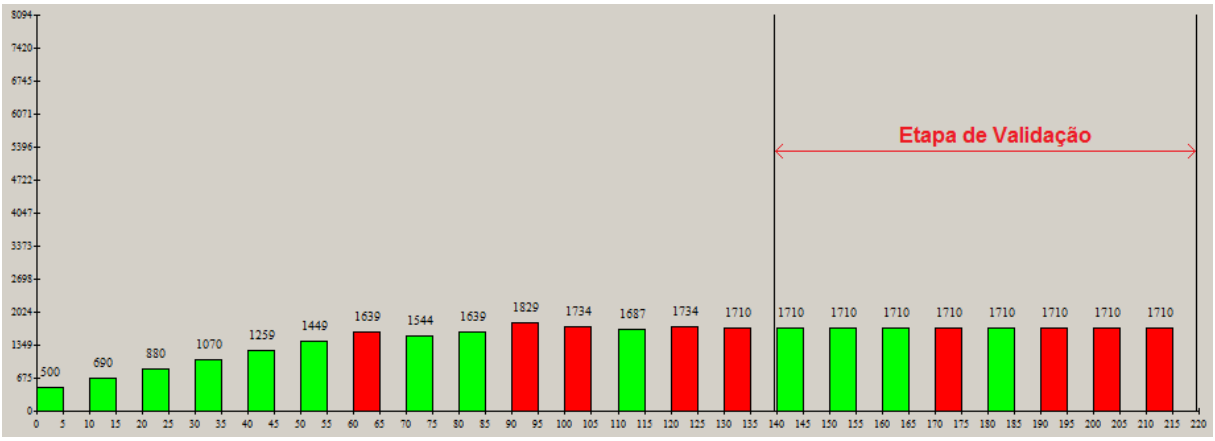


Figura 11 - Visualização completa da dinâmica de uma avaliação psicofísica com estímulo senoidal com frequência de 2.000 Hz.

Quando pressionado o botão “Nova Estimulação”, a janela mostrada na Figura 12 é aberta. Nela é possível adicionar informações específicas do procedimento de estimulação, tais como, local da estimulação, propósito do teste e quaisquer outras observações relevantes. Na opção “Exame”, da mesma janela, o usuário é compelido a selecionar uma, dentre as duas opções de estimulação disponíveis: Rampa ou Limiar de Sensibilidade. A primeira trata-se de uma forma de avaliação rápida, que tem as funções de apresentar ao voluntário o tipo de sensação à qual ele será submetido e dar ao aplicador um valor aproximado de LS (Figura 13). Nesse teste, o valor da amplitude é incrementado continuamente até que o voluntário pressione o BPE. Nesse instante, o valor da amplitude é armazenado como Limiar de Rampa (LR) e a avaliação é então encerrada. O LR é utilizado como referência para se determinar, de forma sistemática, os valores da amplitude e do incremento iniciais empregados na avaliação de limiar de sensibilidade, como apresentado anteriormente. Quando a segunda opção de exame, “Limiar de Sensibilidade”, é selecionada, a tela apresentada na Figura 14 se abre em forma de *pop-up*. Através dela é possível determinar os valores de frequência, duração do estímulo, intervalo de repouso, passo e amplitude iniciais.

No canto superior esquerdo da janela existem três botões. O mais a esquerda é o “Iniciar” para começar a avaliação, o do meio tem a função de “Parar” a avaliação a qualquer momento e o da direita tem a mesma função do BPE, entretanto, com acionamento via *software*.

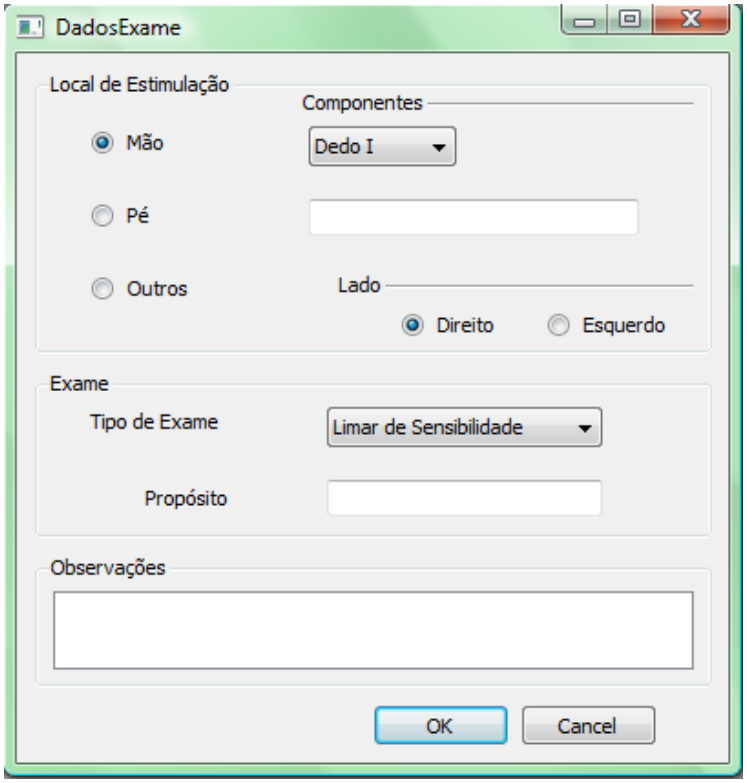


Figura 12 - Dados relativos ao exame que será realizado.

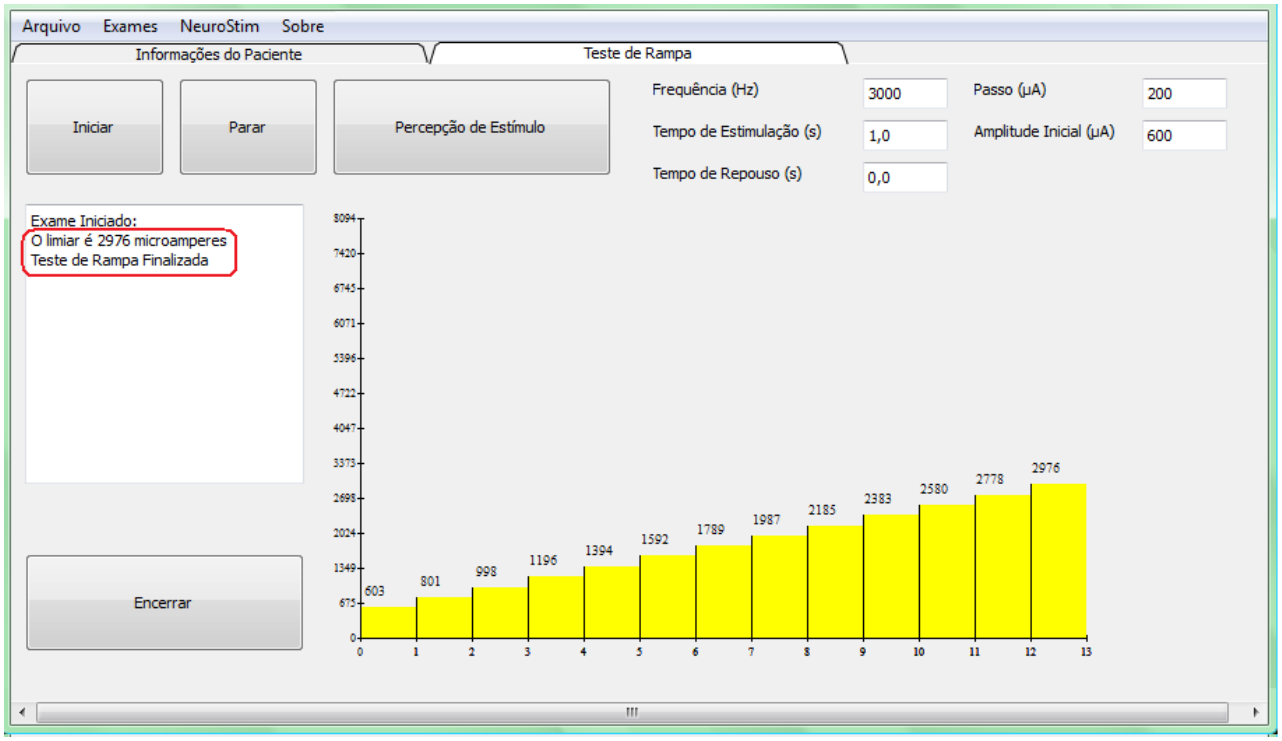


Figura 13 - Teste de Rampa para identificar um valor aproximado de LS.

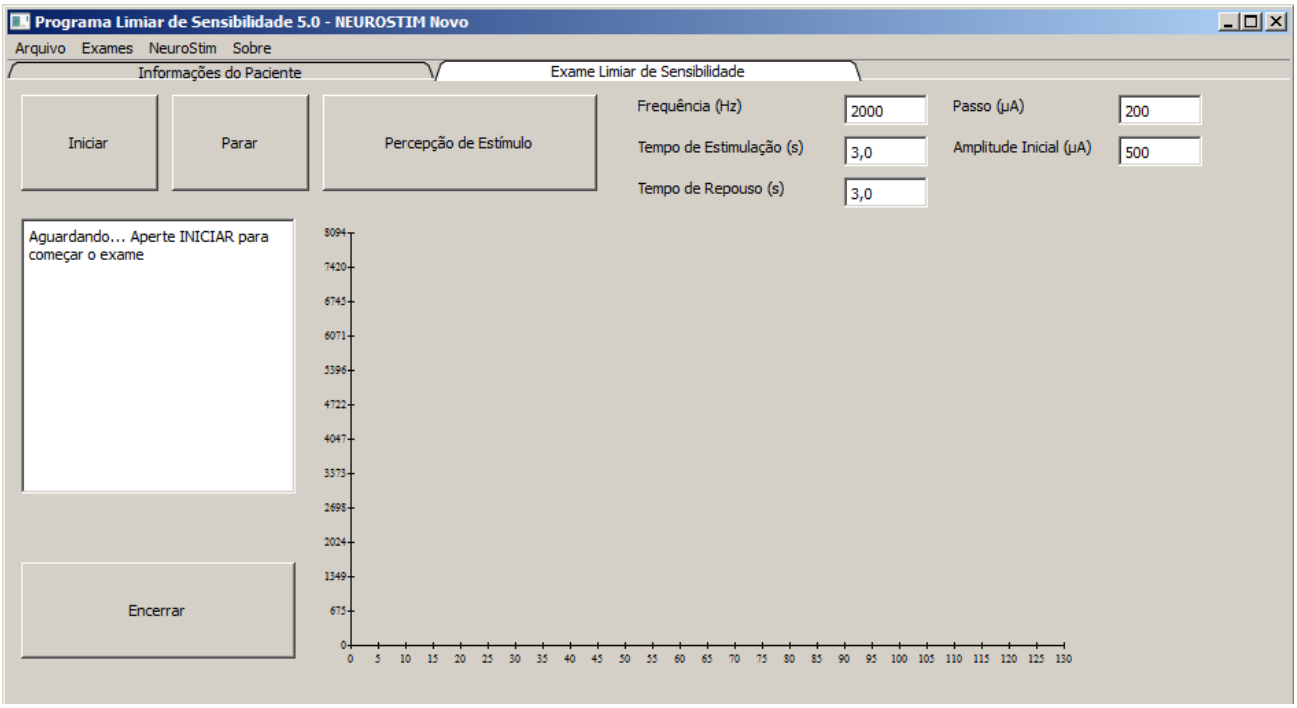


Figura 14 - Tela para realização da avaliação. Antes da realização do teste.

Depois de finalizada a avaliação, o programa segue automaticamente para a janela apresentada na Figura 10, na qual são exibidos todos os resultados daquela avaliação.

2.3.1.2 Interface Gráfica (IG) – Avaliação Objetiva

A interface gráfica utilizada para a avaliação objetiva possui janela única, conforme apresentado na Figura 15. Todos os parâmetros da avaliação ficam disponíveis ao usuário conforme descrição contida no arquivo QML do *software* (Figura 6). Através desse arquivo, é possível inserir ou excluir parâmetros, bem como, modificar os valores que ficarão disponíveis para a seleção do usuário.

Figura 15 - Tela principal do software para avaliação objetiva.

Pressionando o botão esquerdo do mouse sobre a tela é possível arrastar o conteúdo de seu interior para cima, ou para baixo, disponibilizando os demais parâmetros de ajuste. Com um clique sobre qualquer parâmetro é possível expandir a tela apresentando as opções para seleção, como formas de onda e valores, conforme destacado na Figura 15.

Antes de dar início ao processo de estimulação é necessário que se estabeleça a comunicação entre o *hardware* e o *software* do NEURO-PESS. Para isso, o usuário deve pressionar o botão “Configure”, mostrado no canto inferior esquerdo da janela principal do programa (Figura 15). Em seguida, o conteúdo da janela se modificará apresentando as opções mostradas na Figura 16. A comunicação é feita via cabo conversor USB-Serial. Dessa forma, o dispositivo será reconhecido pelo sistema operacional do computador como uma porta serial (COM X) que aparecerá na tela quando o usuário clicar sobre o botão “*Update*”. Caso a conexão seja bem sucedida, o *firmware* do NEURO-PESS enviará para o *software* uma *string* contendo sua versão atual (AxoonCore 0.5.0).

Figura 16 - Tela de configuração da comunicação entre o hardware e o software.

O programa possui uma indicação, no canto superior direito da tela principal, do *status* de funcionamento do sistema (Figura 17). Quando o *software* está aberto, mas o *hardware* não está conectado, seu *status* é informado como *Offline*, em vermelho. Quando a conexão entre o *hardware* e o *software* é estabelecida, o *status* muda para "*Ready*", indicando que o dispositivo está pronto para iniciar uma nova avaliação. Finalmente, quando o processo de estimulação está em curso, o *status* será "*Working*", em amarelo, indicando que o sistema está trabalhando.

Figura 17 - Indicação do status de funcionamento do sistema.

Os parâmetros de estimulação disponíveis para o usuário alterar são: intensidade, forma de onda (senoidal, pulsátil ou AM), frequência, fase, número de estímulos (*Repetitions*), tempo de estimulação (*Time On*) e tempo de repouso (*Time Off*). É possível, ainda, determinar a frequência de amostragem e armazenar os dados de EEG digitalizados, em um arquivo no formato CSV (*Comma Separated Values*) para posterior processamento (Processamento

Off-Line). A Figura 18 apresenta alguns dos parâmetros que podem ser disponibilizados pela IG da avaliação objetiva do NEURO-PESS. É possível observar que dependendo da forma de onda selecionada, alguns parâmetros serão automaticamente suprimidos e outros apresentados, como é o caso da largura de pulso (*Pulse Width*) para a forma de onda pulsada e as frequências da portadora (*Carrier*) e da modulante (*Message*) para a forma de onda AM.

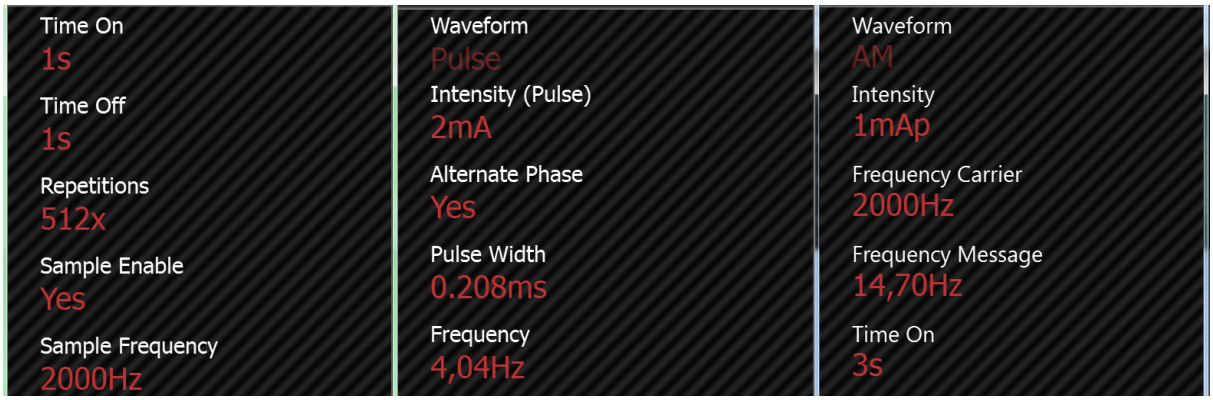


Figura 18 - Exemplos de parâmetros que podem ser disponibilizados pela IG da avaliação objetiva.

2.3.2 Processamento Digital dos Sinais

O processamento dos sinais de EEG tem como objetivo detectar a presença de PESS no sinal do EEG coletado. Para isso, são utilizadas técnicas de processamento *off-line*, sendo que os dados coletados ficam temporariamente armazenados em uma memória do NEURO-PESS e, ao final da estimulação, são transferidos para a IG. Esses dados são armazenados em arquivo específico, para posterior processamento por meio de algoritmos desenvolvidos no MATLAB (MATHWORKS, 2010). Para a implementação dos códigos de processamento utilizam-se diversas técnicas matemáticas para melhorar a relação sinal-ruído, remover artefatos e realizar a detecção objetiva de respostas (ORD). Essas técnicas constituem métodos avançados de processamento de sinais no domínio do tempo e da frequência, que se baseiam em critérios estatísticos (considerando nível de significância estatística de 5%) para avaliar a presença, ou a ausência, de respostas evocadas (SIMPSOM *et al.*, 2000; ROMÃO, 2009; TIERRA-CRIOLLO, 2001; BRAGA, 2007; e NOSS *et al.*, 1996).

2.4 *Procedimentos dos Testes*

Foram realizados ensaios preliminares para verificar o correto funcionamento de cada um dos módulos que compõem o NEURO-PESS, conforme explicações que se seguem.

2.4.1 Teste do módulo de estimulação

Para avaliar a capacidade do sistema em gerar as formas de onda desejadas, foram aplicados estímulos senoidais com amplitude modulada (AM) e pulsáteis em um resistor de 10 kΩ com precisão de 1%.

Os parâmetros selecionados para o teste da onda pulsátil foram: frequência de estimulação igual a 50 Hz, largura de pulso de 200 µs e intensidade de 8 mA. Já para a AM foi selecionada amplitude igual a 4 mA e frequências de portadora e modulante iguais a 2500 e 150 Hz, respectivamente.

Utilizou-se um osciloscópio *Agilent Technologies DSO3202A* para visualizar as formas de onda na saída do módulo de estimulação. A avaliação da presença de distorção nos estímulos gerados e da correspondência entre os valores dos parâmetros selecionados na IG e os medidos no osciloscópio se deu por inspeção visual. Outras características, tais como: linearidade da fonte de corrente, distorção harmônica e a resposta em frequência do sistema, foram avaliadas em Martins (2008).

Finalmente, foram gerados 20 trechos de estímulos AM com 3s de duração cada um e 3s de intervalo, com amplitude igual a 450 µA e frequências de portadora e modulante de 150 e 7 Hz, respectivamente. Esse sinal foi coletado utilizando uma placa de aquisição NI USB-6211, da *National Instruments,* que enviava os dados digitalizados para uma aplicação desenvolvida no LabView. Para a análise dos sinais foi utilizado o MATLAB. O objetivo desse teste foi avaliar, no domínio da frequência, a existência de harmônicos nos sinais de estimulação que estavam sendo gerados pelo NEURO-PESS.

2.4.2 Teste do módulo de aquisição

Para avaliar a existência de harmônicos e/ou ruídos indesejados inseridos pelo processo de aquisição dos dados, foram aplicados, na entrada do módulo de aquisição, sinais senoidais com amplitude igual a, aproximadamente, 200 µV em frequências de 20, 250 e 1.000 Hz. Para a geração dos sinais foi utilizado o gerador de funções *Agilent Technologies 33220A* conectado a um circuito atenuar de 50:1. Tal arranjo foi capaz de produzir sinais com tensão de pico igual a 200 µV (valor medido com o multímetro de 6 e ½ dígitos *Agilent Technologies 34410A*). Para os testes, o módulo de aquisição foi configurado com filtro passa-alta de 0,1 Hz, filtro passa-baixa de 3.000 Hz e ganho igual a 5.000. A frequência de amostragem selecionada foi de 6.000 Hz. Para verificar se o sinal digitalizado estava correto, foi desenvolvido, no MATLAB, um algoritmo para exibir os dados nos domínios do tempo e da frequência.

2.4.3 Teste do Sistema para PESS

Para avaliar a capacidade do sistema em estimular, coletar, filtrar, amplificar, digitalizar e processar respostas evocadas foram coletados sinais de EEG durante uma estimulação elétrica transcutânea pulsátil (Figura 19). Esse procedimento foi realizado para a obtenção do potencial evocado somato-sensitivo em regime transitório, conforme descrito na literatura (MISULIS, 1994; NOSS *et al.*,1996; SPACKMAM *et al.*,2006; KATAYAMA *et al.*, 2010).

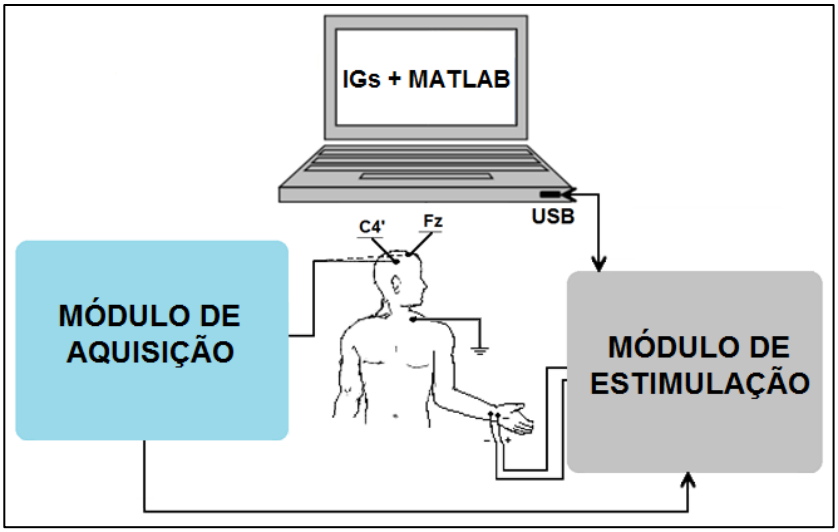


Figura 19 - Esquema da montagem para realizar os testes do NEURO-PESS em modo de avaliação objetiva.

Amostra

Um dos participantes do projeto, sem diagnóstico de doença neurológica e sem uso de medicação que pudessem interferir sobre a percepção sensorial, foi voluntário do teste. O protocolo experimental foi realizado no NEPEB-UFMG, em uma cabina com isolamento acústico, luminosidade reduzida, em uma poltrona confortável, sendo o voluntário orientado a permanecer relaxado durante toda a coleta.

Eletrodos de estimulação

Os eletrodos de estimulação (de ouro com 10 mm de diâmetro) foram posicionados sobre o nervo mediano (na porção lateral distal do punho esquerdo, paralelamente ao tendão dos flexores do carpo), separados por uma distância de 4 cm entre os centros (Figura 19).

Estimulação e Coleta dos Sinais de EEG

O sinal de EEG do voluntário foi coletado durante a aplicação de 500 pulsos elétricos com duração de 200μs cada um, a uma taxa de cinco estímulos por segundo. A intensidade dos estímulos foi igual ao valor médio entre a intensidade de corrente no limiar do movimento involuntário dos músculos intrínsecos do polegar (LM – Limiar Motor) e a intensidade do limiar de percepção ao estímulo (LS). Os sinais foram coletados em dois momentos, EEG espontâneo e EEG durante a estimulação. A taxa de amostragem foi igual a 6.000 Hz, estando o bioamplificador configurado com filtro passa–alta de 10 Hz, filtro passa–baixa de 3 kHz e ganho de 50.000 vezes. Utilizou-se a derivação Fz-C4 com o eletrodo de terra posicionado na região proximal da clavícula esquerda do voluntário conforme indicado na Figura 19 (NOSS, 1995; MISULIS, 1994).

Processamento dos Dados

A avaliação do PESS em regime transitório foi feita no domínio do tempo por meio da comparação entre os valores de latência e a forma de onda dos potenciais obtidos com os relatados na literatura (MISULIS, 1994; SPACKMAM *et al.*, 2006; KATAYAMA *et al.*, 2010).

A partir da identificação do *trigger*, o sinal de EEG coletado foi dividido em 500 trechos (N=500) e, em seguida, promediado. Foram excluídos os primeiros 5 ms de cada trecho

para eliminar o artefato ao estímulo. Em seguida, o sinal resultante foi filtrado direta e inversamente (fase zero), por um filtro *butterworth* passa-faixa, de segunda ordem, com frequências de corte iguais a 30 e 300 Hz.

2.5 *Resultados e Discussões*

2.5.1 Teste do módulo de estimulação

Com a inclusão do circuito de isolamento (ISO122 - *Burr-Brown Corporation*, 1993), os ruídos na saída da fonte de corrente foram atenuados, como demonstrado na Figura 20.

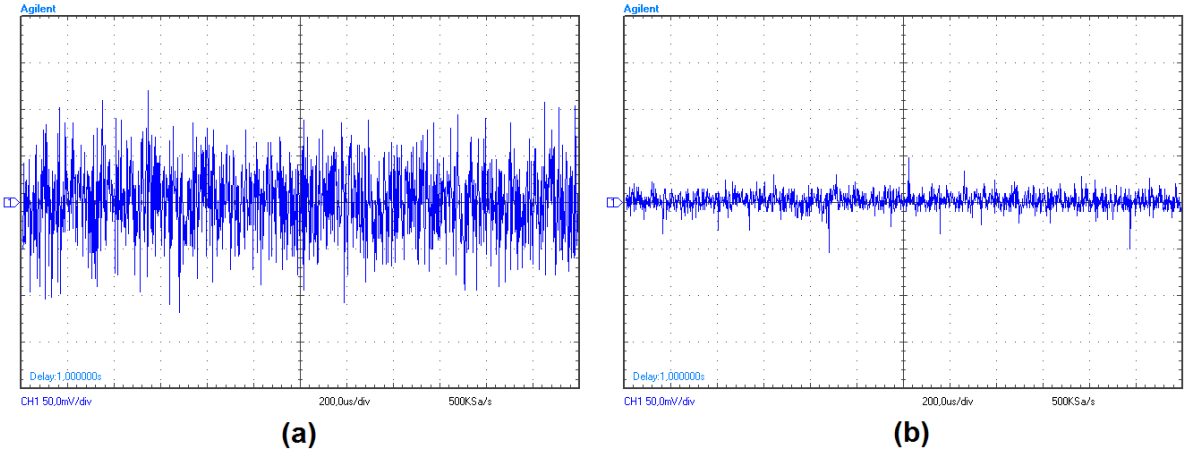


Figura 20 – Sinal de saída da fonte de corrente sem isolamento (a) e com isolamento (b).

Tal melhoria foi fundamental para a aplicação do sistema em avaliações objetivas, pois o ruído apresentado pelo projeto original poderia inserir sinais indesejados no módulo de aquisição (que possui um ganho de até 50.000 vezes) interferindo no procedimento de coleta de EEG.

Os testes do módulo de estimulação, com um resistor 10 kΩ, com precisão de 1% como carga, demonstram sua capacidade em gerar estímulos pulsáteis e AM, com controle de corrente. Pela Figura 21 é possível verificar que o valor de tensão elétrica aplicada ao resistor foi de aproximadamente 80 V, o que equivale a uma corrente de 8mA. Os parâmetros frequência (Figura 21a) e largura de pulso (Figura 21b) também estão de acordo com os valores previamente selecionados via software.

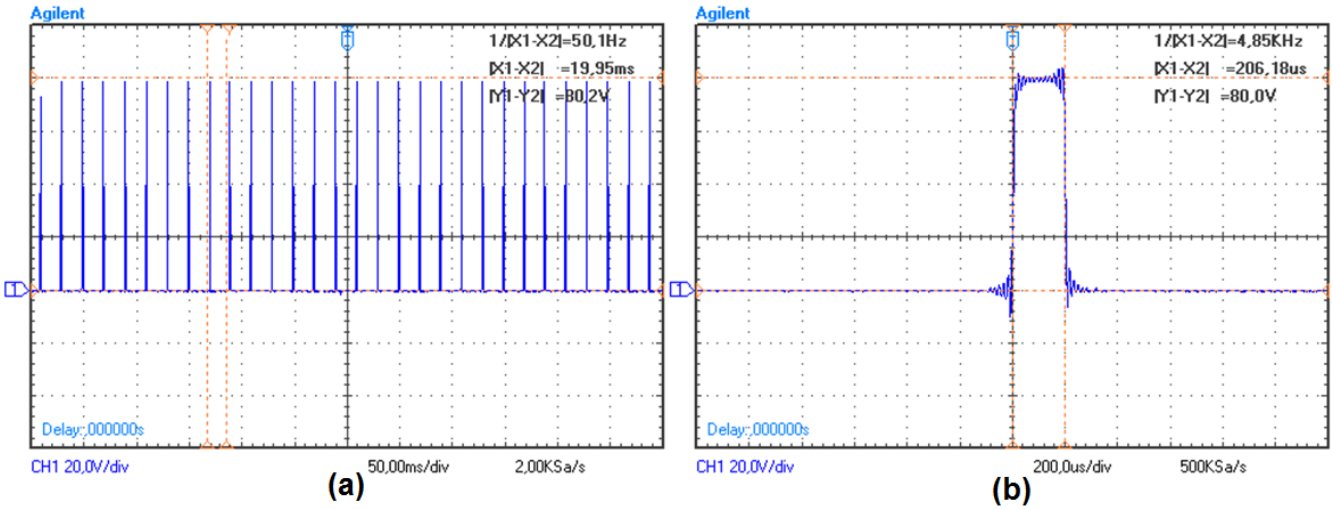


Figura 21 - Pulso de corrente de 8 mA (aplicado em uma resistência de 10kΩ), com frequência de estimulação igual a 50 Hz (a) e largura igual a 200 us (b).

Da mesma forma, o sistema se mostrou capaz de gerar estímulos AM sem nenhuma distorção aparente. Além disso, é possível verificar que o estímulo foi gerado de acordo com os parâmetros selecionados via IG: portadora de 2,5 kHz, modulante de 150 Hz e amplitude de 4 mA (Figura 22).

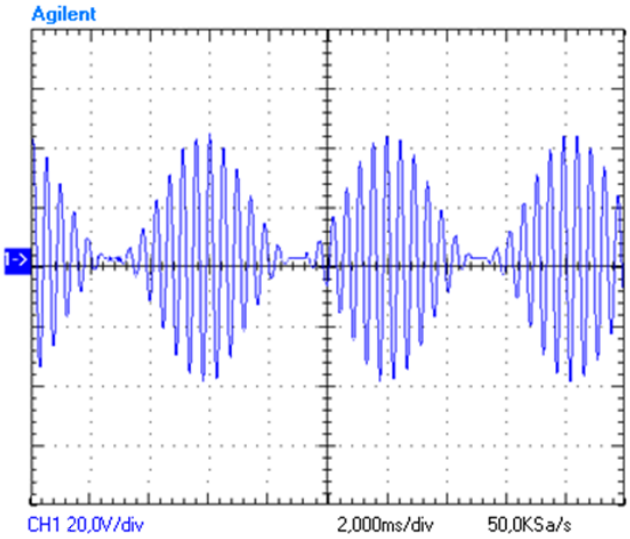


Figura 22 - Estímulo senoidal com amplitude modulada (AM) com portadora igual a 2.500 Hz e modulante igual a 150 Hz.

A Figura 23 apresenta o sinal de estímulo no domínio do tempo –AM com portadora de 150 Hz e modulante 7 Hz (a), a sua Transformada Discreta de Fourier (DFT) na frequência da portadora obtida depois da promediação dos 20 estímulos coletados (b) e o resultado da DFT nas baixas frequências (c).

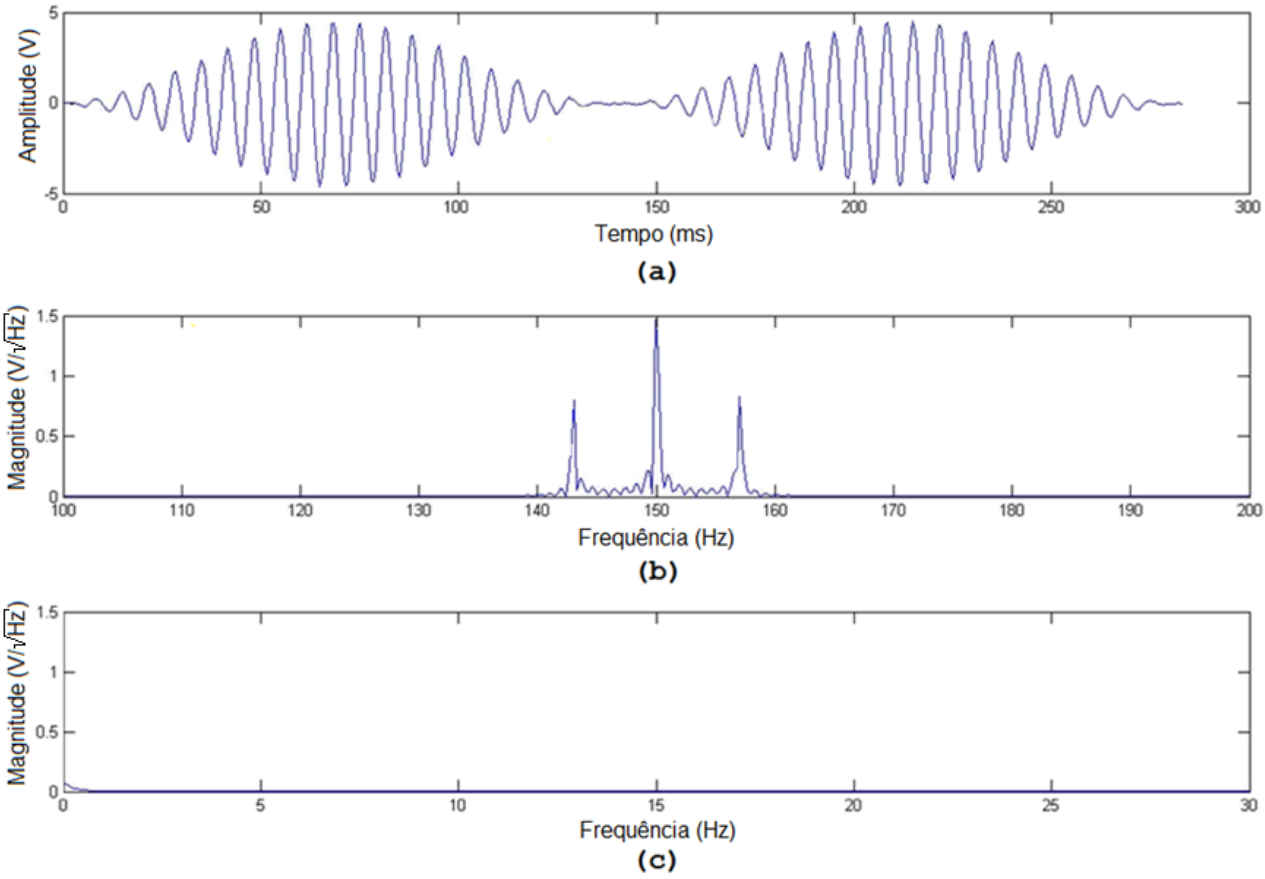


Figura 23 – Resultado da análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) do estímulo AM gerado pelo NEURO-PESS. Em destaque o espectro de frequência da região próxima ao valor da modulante (c).

Observa-se que o sistema foi capaz de gerar estímulos AM sem distorção aparente (Figura 23-a). Além disso, foi possível verificar na Figura 23-b que a energia do sinal está corretamente distribuída entre a frequência da portadora (150 Hz) e as bandas laterais referentes à modulante (143 e 157 Hz). Não existe energia em baixa frequência, não sendo indicada nenhuma alteração no espectro próximo a 7 Hz (Figura 23-c).

2.5.2 Teste do módulo de aquisição

Os resultados do teste do módulo de aquisição mostraram que os sinais senoidais com frequências de 20, 250 e 1.000 Hz foram corretamente condicionados, digitalizados e armazenados (em arquivo CSV) pelo sistema. Tendo em vista que os sinais aplicados ao módulo de aquisição (valor de pico igual a 200 µV) foram amplificados em 5.000 vezes, esperava-se que os sinas armazenados apresentassem amplitude igual a 1 V, O que pode ser confirmado nas Figura 24-a,Figura 25-a e Figura 26-a. É possível, ainda, verificar que a única componente de frequência presente na análise espectral do sinal coletado é a do

próprio sinal (Figura 24, Figura 25 e Figura 26-b). Desta forma, é possível concluir que o módulo de aquisição não insere nenhuma componente de frequência indesejada durante o processo de aquisição.

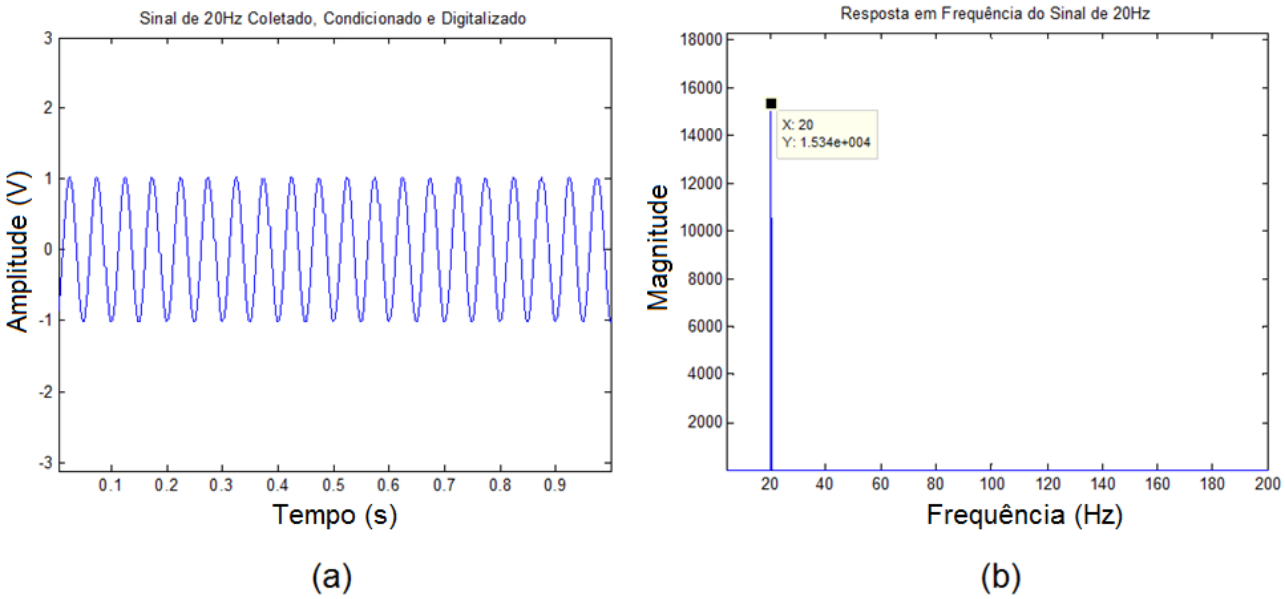


Figura 24 – Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 20 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.

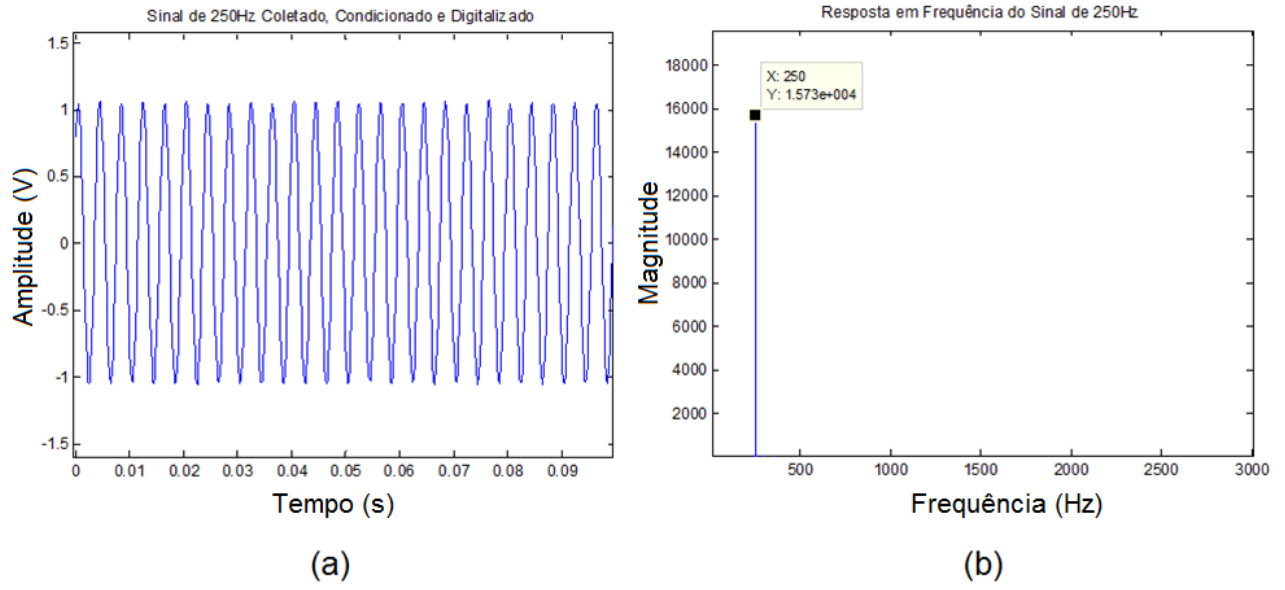


Figura 25 - Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 250 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.

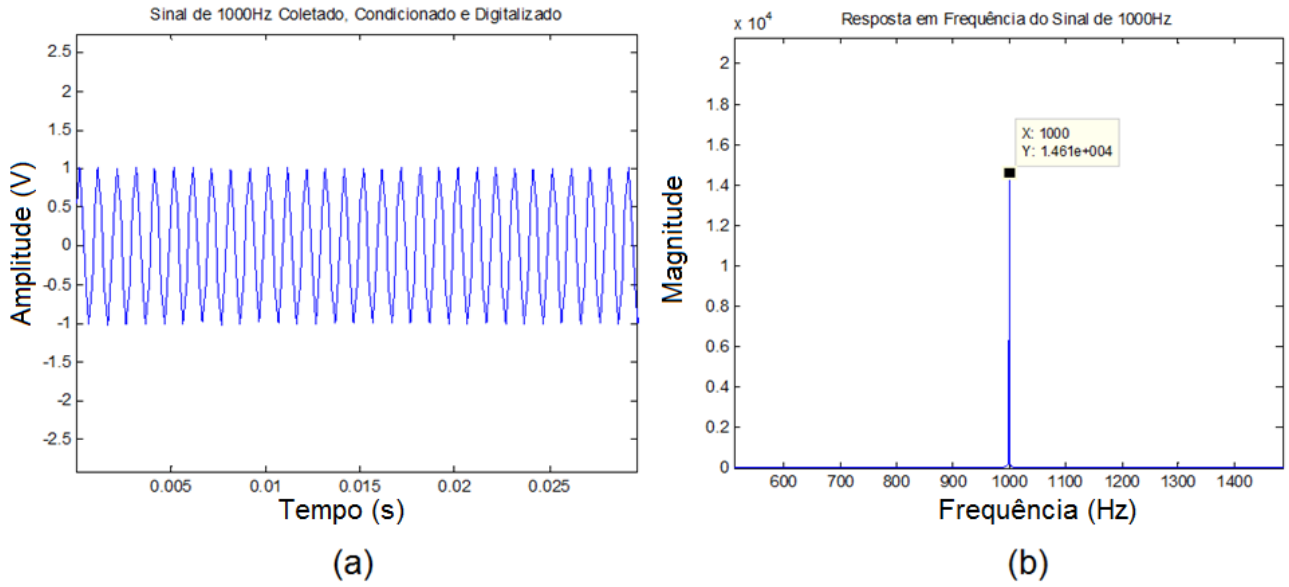


Figura 26 - Análise no domínio do tempo (a) e da frequência (b) de um sinal senoidal de 200 µV de amplitude e frequência igual a 1.000 Hz aplicado na entrado do NEURO-PESS.

2.5.3 Teste de Validação do Sistema para PESS em regime transitório

A Figura 27 mostra um trecho do sinal de EEG coletado durante a estimulação. Além do traçado de EEG é possível visualizar que o sinal de sincronismo (*trigger*) foi corretamente inserido pelo *firmware* aos dados coletados e se sobrepõe ao artefato de estimulação. Esse artefato será removido após a promediação dos trechos do sinal (Figura 28). Verifica-se ainda que o sinal de *trigger* tem valor fixo e muito superior ao sinal de EEG coletado de forma a facilitar sua identificação pelas rotinas do MATLAB.

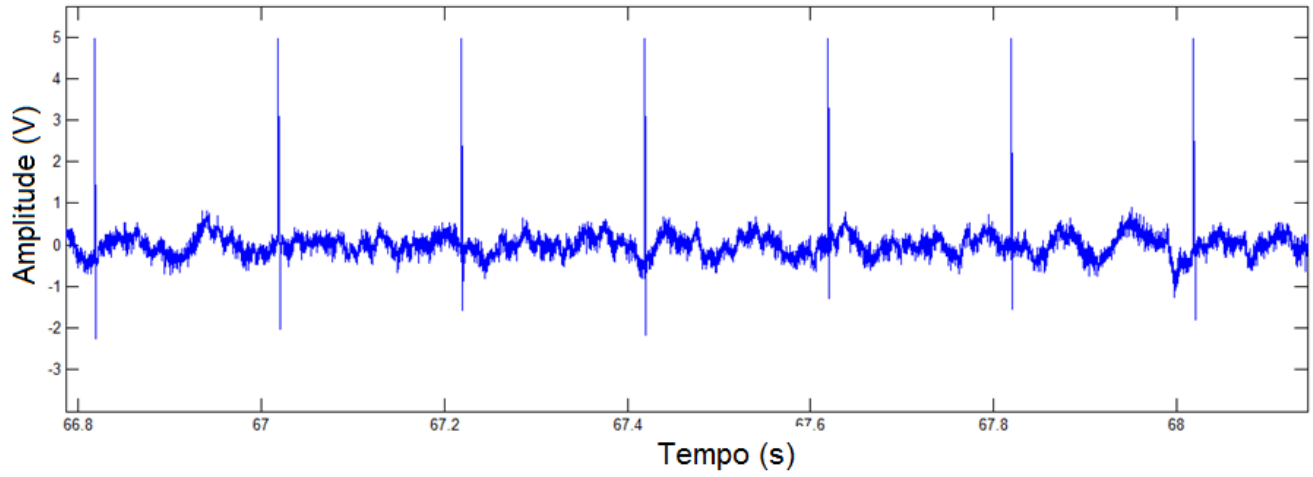


Figura 27 - Trecho do sinal de EEG coletado durante a estimulação. Em evidência o sinal de sincronismo.

A Figura 28 mostra a promediação de 500 trechos do sinal de EEG coletado, sem a aplicação de estímulos. É possível ainda visualizar o sinal de sincronismo (canto esquerdo da figura), que foi utilizado para dividir o sinal coletado em épocas. Como esperado, não é possível identificar nenhuma resposta evocada no traçado. Já na Figura 29 identifica-se um PESS característico dos potenciais eliciados por estimulação do nervo mediano (MISULIS, 1994). O potencial foi obtido por meio da promediação e filtragem do sinal coletado. A Figura 29 mostra, ainda, que o artefato ao estímulo foi excluído através da remoção dos primeiros 5ms do traçado.

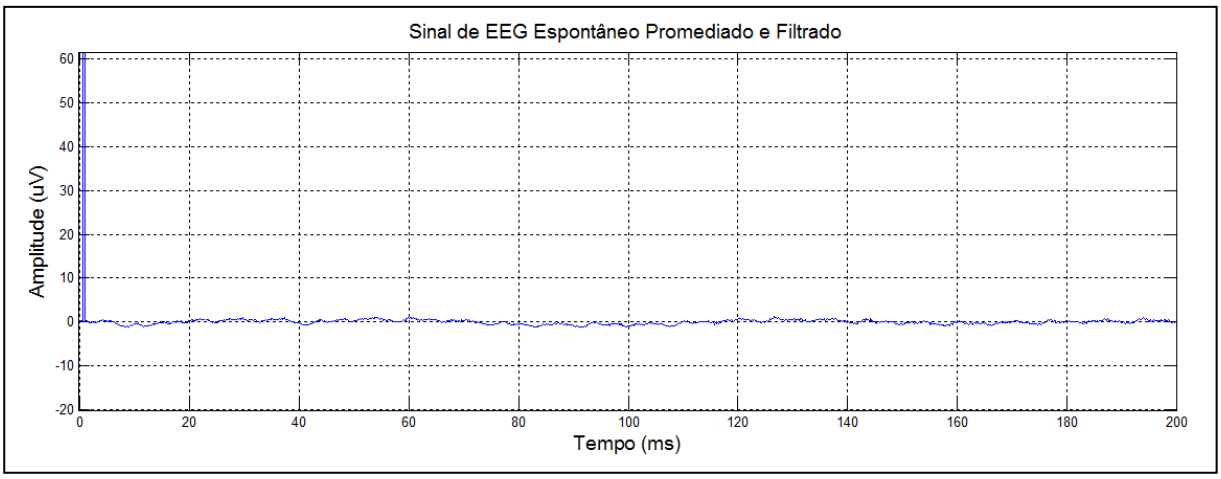


Figura 28 - Promediação do Sinal de EEG coleta, sem aplicação de estímulos elétricos. Sinal de trigger (canto esquerdo) é incluído via firmware.

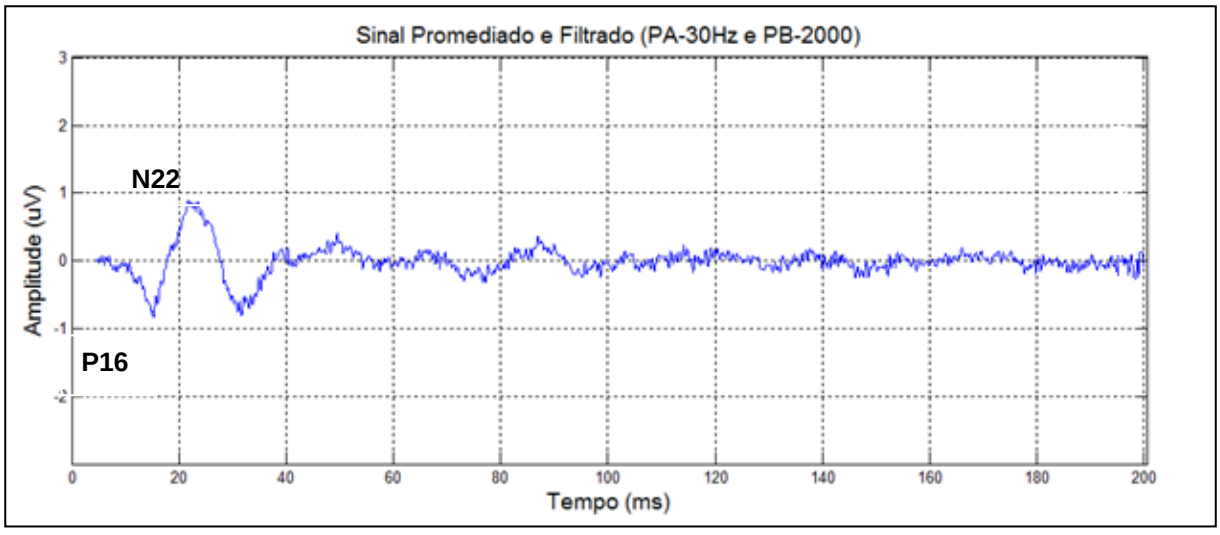


Figura 29 - Potencial Evocado Transiente visualizado depois da promediação dos 500 trechos. Os primeiros 5ms foram eliminados para se subtrair o artefato ao estímulo.

Com os testes foi possível verificar que o sistema é capaz de gerar estímulos com formas de onda e protocolos que podem ser previamente configurados e, ainda, coletar os sinais de EEG para a obtenção de PESS em regime transitório.

A etapa seguinte seria a aplicação do NEURO-PESS para a obtenção do potencial evocado somatossensitivo em regime permanente (PESSp). Os resultados dessa etapa são apresentados no Anexo 2.

No Capítulo 3 aborda-se a aplicação do sistema NEURO-PESS, em modo de avaliação subjetiva, em voluntários normais para avaliar o comportamento dos parâmetros LS e TR em diferentes frequências. Isso trouxe subsídios para se determinar um novo protocolo de avaliação quantitativa da integridade das vias somotossensoriais em voluntários acometidos pelo Mal de Hansen, utilizando estímulos de corrente elétrica senoidal (Capítulo 4 -).

O desenvolvimento do NEURO-PESS gerou, ainda, um registro de patente, na categoria invenção, inscrito sob o número 014120001589 no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (Anexo 1).

Capítulo 3 - Limiar de percepção e tempo de reação a estímulos de corrente elétrica senoidal em diferentes frequências

Este capítulo apresenta os resultados obtidos na avaliação conjunta dos parâmetros limiar de sensibilidade (LS) e tempo de reação ao estímulo (TR), para diferentes frequências de estimulação, utilizando o NEURO-PESS em modo de avaliação psicofísica.

3.1 *Introdução*

De acordo com alguns estudos, os métodos de avaliação subjetiva da integridade das fibras nervosas periféricas, por meio de estímulos elétricos senoidais, não apresentam resultados consistentes quando os parâmetros LS e TR são avaliados de forma isolada (TACK *et al.*, 1994; FÉLIX *et al.*, 2009). Apesar de os estímulos em diferentes frequências ativarem diferentes grupos de fibras nervosas, os mesmos não possuem suporte estatístico considerável quando utilizados como método de diagnóstico de perdas somato-sensitivas (VINIK *et al.*, 1995). É notável também que em nenhum dos estudos abordados, os pesquisadores propuseram a avaliação conjunta dessas duas variáveis.

Dessa forma, acredita-se que o caráter neurosseletivo possa ser melhor observado quando os parâmetros LS e TR forem avaliados em conjunto. Este capítulo tem como objetivo apresentar um estudo acerca da característica neurosseletiva dos estímulos de corrente elétrica senoidal, através da avaliação conjunta das medidas de LS e TR, em diferentes frequências (de 1 a 3.000 Hz), fazendo uso do classificador quadrático de Fisher (KHEMCHANDANI *et al.*, 2010).

3.2 *Materiais e Métodos*

O experimento avaliou o comportamento de LS e TR, variando a frequência da estimulação elétrica senoidal aplicada na pele.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais e registrado sob o nº 0722.0.203.000-11. Os voluntários foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, e foram incluídos no estudo somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As coletas foram realizadas em um ambiente controlado no Laboratório de Engenharia Biomédica do Departamento de Engenharia Elétrica - UFMG, em dias previamente determinados.

Participaram do estudo 28 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 19 e 44 anos (27,1 ± 5,5), sem alterações cognitivas, de acordo com mini exame de saúde mental (BERTOLUCCI *et al.*, 1994). Todos os experimentos foram conduzidos e realizados em sala climatizada com temperatura controlada (25 ± 2ºC). Os voluntários foram posicionados em uma poltrona confortável, com os membros superiores apoiados, mantendo pronação de antebraço.

Para a realização do experimento foi utilizado o NEURO-PESS em modo de avaliação psicofísica (Capítulo 2 -). Para a estimulação foram utilizados dois eletrodos de ouro com 10 mm de diâmetro, posicionados na tabaqueira anatômica (fossa radial) da mão não dominante, separados por uma distância de 2 cm entre os centros. Antes da colocação dos eletrodos, foi realizada a limpeza da pele com álcool e aplicado gel condutor a base de água. O indivíduo foi orientado a manter-se relaxado, com os olhos abertos durante todo o procedimento, e a pressionar o botão de percepção ao estímulo (BPE) do NEURO-PESS, posicionado em sua mão dominante, sempre que percebesse algum estímulo. Essa informação foi utilizada para determinar tanto LS como TR, sendo o último definido como o intervalo de tempo (ms) entre a estimulação e a resposta motora para a percepção do estímulo.

O LS foi avaliado a 1, 3, 5, 7, 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 150, 200, 250, 300, 500, 1.000, 2.000 e 3.000 Hz, sendo realizadas duas medidas (coleta 1 e coleta 2) em cada frequência, em dias diferentes, para avaliar a reprodutibilidade e confiabilidade. Os valores de frequência foram alocados de maneira aleatória durante a coleta, visando reduzir o risco de adaptação ao estímulo elétrico e distribuir o efeito do cansaço, da fadiga mental e da perda de motivação na resposta de TR, entre as diferentes frequências testadas. O tempo

total do experimento variou entre 90min e 150min para cada voluntário, dependendo do número de insucessos na determinação do LS em cada frequência.

O NEURO-PESS realizou a identificação automática dos valores de LS e TR de acordo com protocolo apresentado no Capítulo 2.

Ao final de cada frequência testada, os voluntários foram orientados a descrever a sensação percebida com o estímulo, sendo vetadas todas as descrições que envolvessem "choques elétricos" em sua definição. O aplicador também foi orientado a relatar exatamente o que o sujeito reportava sem exercer qualquer tipo de opinião ou influência sobre o mesmo.

As percepções sensoriais, nas frequências do arranjo que apresentasse o menor valor de erro do Discriminante de Fisher e para 5, 250 e 2.000 Hz, foram agrupadas de acordo com os seguintes critérios:

1 Todos os relatos que possuíssem pelo menos uma das palavras: picada, pontada, agulhada e queimação (PIMENTEL *et al.*, 2006) ou correlatas, como, por exemplo, aquecimento, beliscada ou pontada fina, foram classificados como "Grupo X".

2 Todos os relatos que apresentassem pelo menos uma das palavras: aperto, pressão, movimento e vibração (PIMENTEL *et al.*, 2006) ou correlatas, como, por exemplo, formigamento, contração, toque ou dormência, foram classificados como "Grupo Y".

3 Os relatos que apresentassem palavras relacionadas aos dois grupos foram classificados como "Grupo XY".

Dessa forma, foi possível verificar, através das percepções sensoriais relatadas, a existência, ou não, de correlação entre a frequência de estimulação e o tipo de percepção sensorial relatada.

A análise estatística foi executada utilizando os softwares SPSS 13.0 e MATLAB. Diferenças estatísticas foram consideradas significantes quando a probabilidade associada foi menor que 5%.

Para analisar a reprodutibilidade do teste, a dispersão dos dados e o comportamento da curva de LS e TR, em relação à frequência, foi traçado o *boxplot* de cada um dos parâmetros, tanto para a coleta 1, quanto para a coleta 2.

Em seguida, para avaliar a dissimilaridade dos parâmetros LS e TR, entre as diversas frequências testadas, foi aplicado o Discriminante Quadrático de Fisher considerando três classes diferentes: baixa, média e alta frequência (KHEMCHANDANI *et al.*, 2010). Dessa forma, para cada arranjo de frequências foi calculado o valor do erro do discriminante. Quanto menor o valor do erro, maior a dissimilaridade entre os grupos e, por consequência, melhor a classificação entre eles. Para isso, foi desenvolvida uma rotina capaz de calcular os erros para todas as combinações de arranjos de frequências testados. A partir desses resultados foi possível identificar o arranjo que apresentava o menor erro de classificação e compará-lo com o valor do erro encontrado para o arranjo composto pelas frequências comumente utilizadas pela literatura (5, 250 e 2.000 Hz).

3.3 *Resultados*

Estimulações a 1 Hz (Figura 30 e Figura 31) apresentaram o menor valor médio de LS (240 µA ± 96 µA), seguidas por 3, 5 e 7 Hz (aproximadamente 360 µA ± 130 µA) e 10 Hz (388 µA ± 120 µA), mas não apresentaram diferença estatística entre si ($p < 0,05$ – ANOVA com Teste *Post Hoc* de Turkey). As frequências de 30 a 300 Hz tiveram valores de média igual a aproximadamente 486 µA e não apresentaram diferença estatística significante entre elas. Por outro lado, as frequências de 500 a 3.000 Hz apresentaram diferença estatística entre si ($p < 0,05$). Os valores médios de LS nas faixas de 1-10 Hz, 30-300 Hz e 500 - 3.000 Hz foram estatisticamente diferentes. A partir dos resultados, os estímulos foram divididos em três classes de frequências: baixa (F_B – 1 a 10 Hz), média (F_M – 30 a 300 Hz) e alta (F_A – 500 a 3.000 Hz).

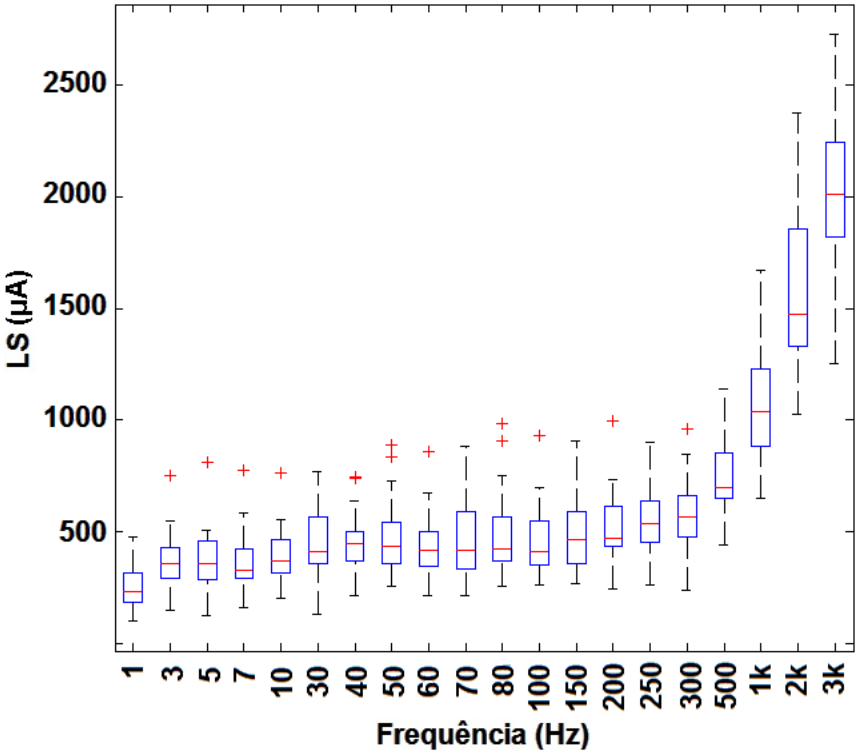


Figura 30 – *Boxplot* gerado a partir dos valores de LS coletados em cada frequência (28 indivíduos).

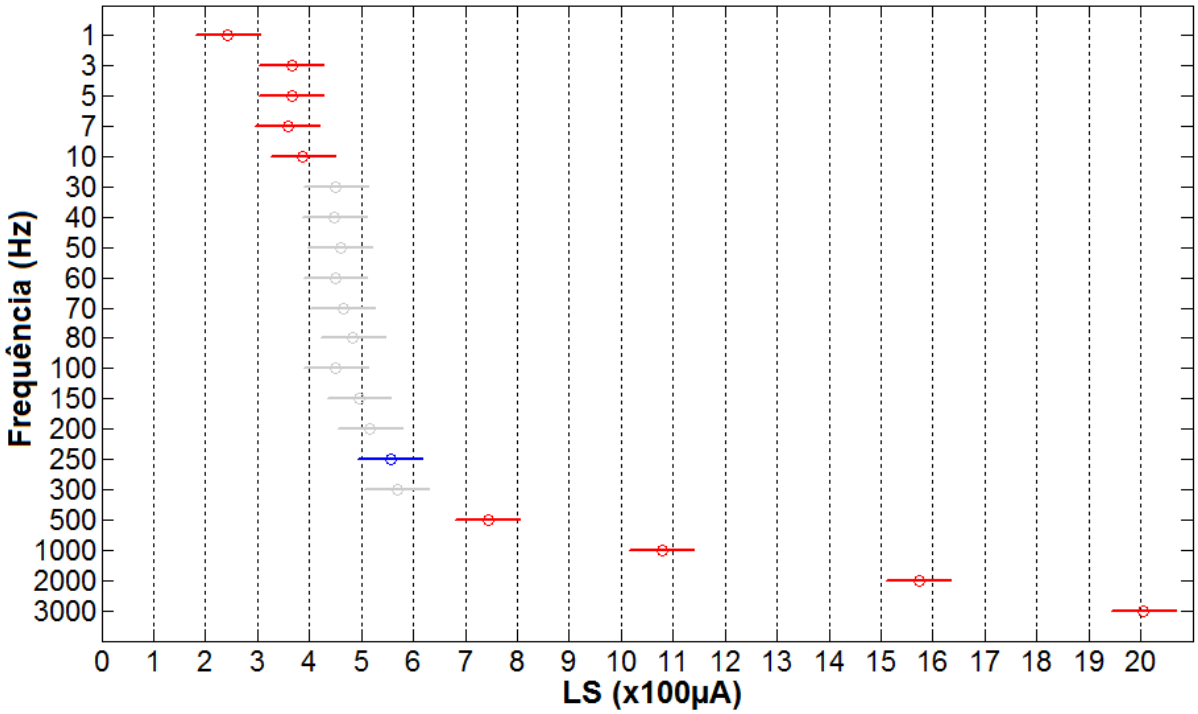


Figura 31 – Teste de comparação múltipla para os valores de LS (28 indivíduos). Em destaque, a múltipla comparação tomando como referência a frequência de 250 Hz (azul), que não mostra diferença estatística significante para as frequências de 30 a 300 Hz (cinza).

Os valores médios de TR mostraram uma tendência decrescente com a frequência de estimulação, apesar de apresentarem uma alta variabilidade (Figura 32).

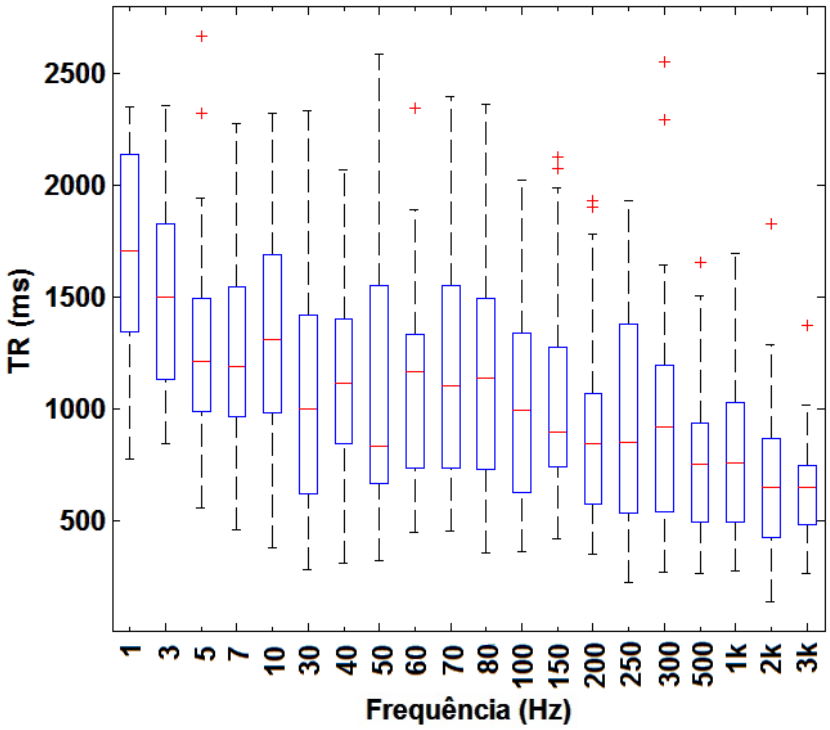


Figura 32 - Boxplot do TR ao estímulo em função da frequência nas coletas 1 e 2.

O erro do discriminante quadrático de Fisher foi calculado para 220 arranjos diferentes, criados tomando uma frequência de cada classe – 5 possíveis valores para F_B, 11 para F_M e 4 para F_A (Figura 33). Os arranjos para F_B = 1 Hz (linhas azuis) apresentaram menores valores de erro de classificação. Já os arranjos para F_B = 5 Hz (linhas verdes) apresentaram os maiores erros de classificação (Figura 33). O menor erro de classificação do Discriminante Quadrático de Fisher foi igual a 3,6% e quando F_B = 1 Hz, F_M = 250 Hz e F_A = 3.000 Hz (chamado de Arranjo 2). Para F_B = 5 Hz, F_M = 250 Hz e F_A = 2.000 Hz (chamado de Arranjo 1), o erro de classificação do discriminante (16,7%) foi 4,6 vezes maior que o valor encontrado para o Arranjo 2.

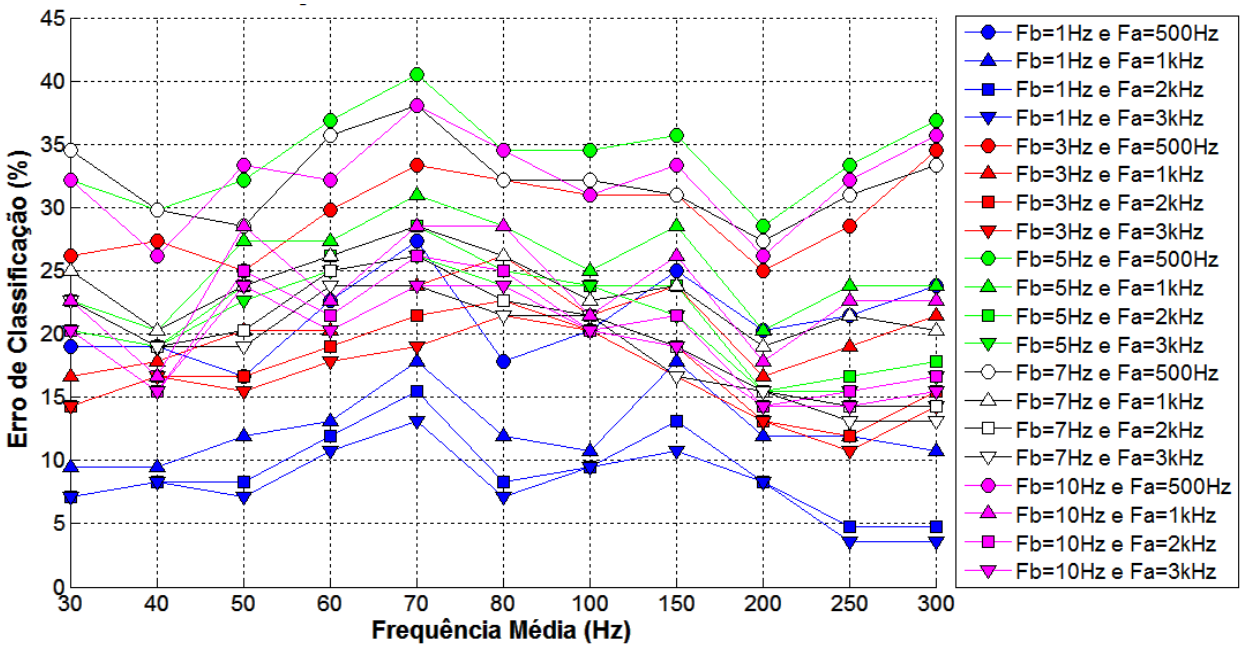


Figura 33 – Erros de Classificação de Fisher para os 220 arranjos. As cores representam as frequências baixas (FB): 1 Hz – azul, 3 Hz – vermelho, 7 Hz – cinza e 10 Hz – lilás. Os símbolos representam as altas frequências (FA): 500 Hz – círculo, 1.000 Hz – triangulo, 2.000 Hz – quadrado e 3.000 Hz – triangulo invertido.

O gráfico de dispersão dos valores de LS *versus* TR mostram uma melhor separação, de acordo com as áreas do discriminante quadrático de Fisher, entre F_B, F_M e F_A para o Arranjo 2 (Figura 34) se comparado ao Arranjo 1 (Figura 35), resultando em um menor erro de classificação para o primeiro.

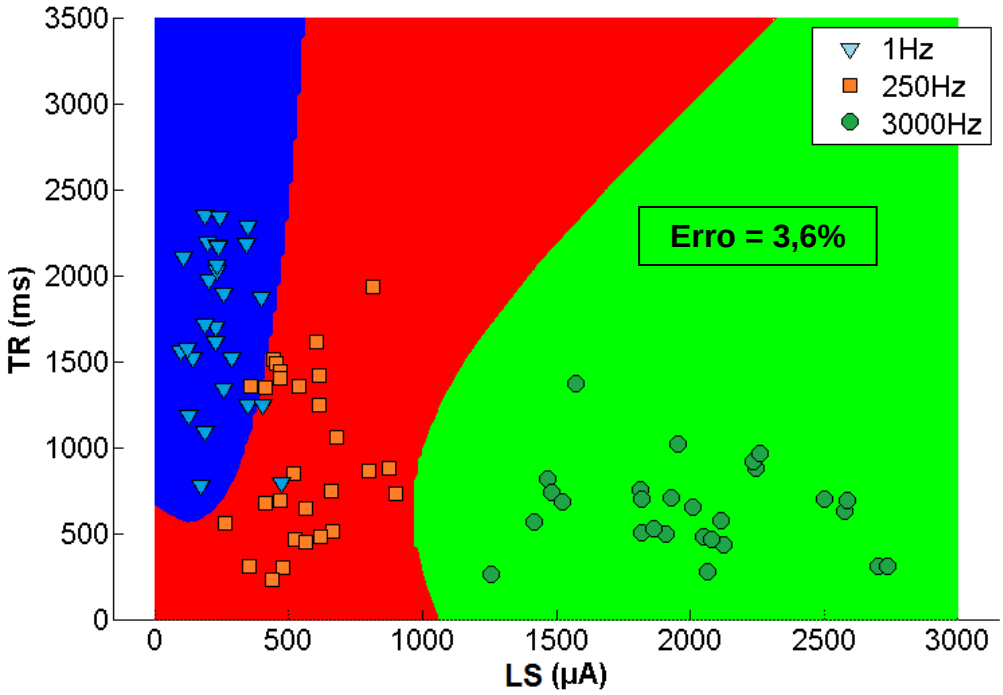


Figura 34 - Gráfico de Dispersão dos valores de LS versus TR da coleta 1 para as frequências 1, 250 e 3.000 Hz (Arranjo 2), destacando os três subespaços separados pelo discriminante quadrático de Fisher. A classe F_B está representada pela região azul, F_M pela região vermelha e F_A pela região verde.

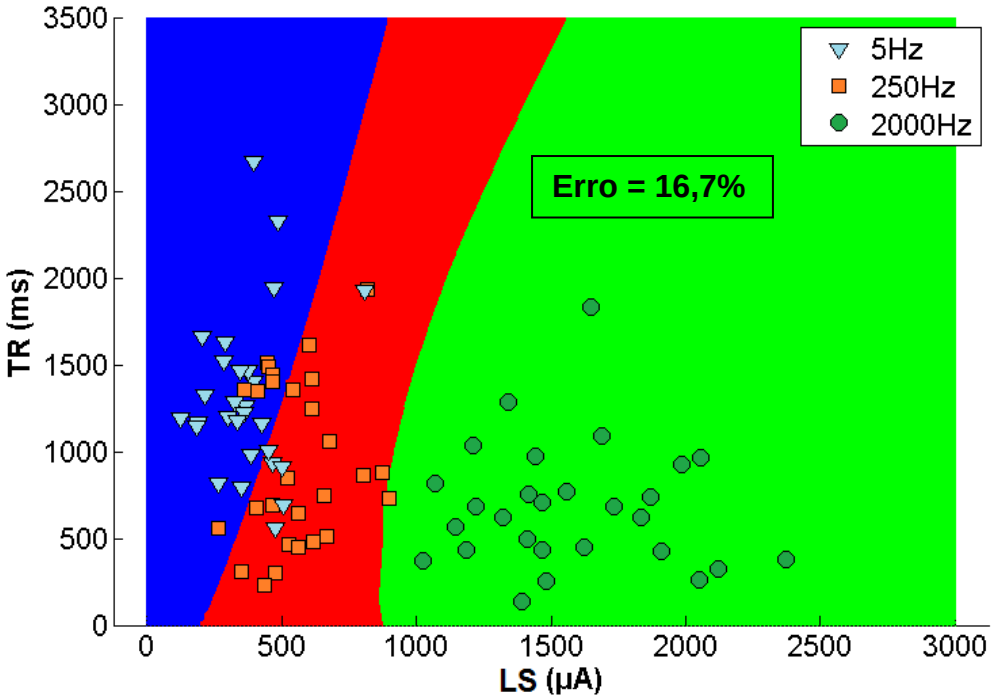


Figura 35 - Gráfico da Dispersão dos valores de LS versus TR da coleta 1 para as frequências 5, 250 e 2.000 Hz (Arranjo 1), destacando as 3 regiões separadas pelo discriminante quadrático de Fisher. A classe F_B está representada pela região azul, F_M pela região vermelha e F_A pela região verde.

As seguintes análises estatísticas foram feitas tomando como base apenas os valores de LS e TR das frequências dos arranjos 1 e 2.

Exemplos das probabilidades associadas para os valores de LS são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Probabilidades associadas para o valor de LS. Diferenças foram consideradas significantes sempre que $p < 0,05$.

	5 Hz	**250 Hz**	**2.000 Hz**	**3.000 Hz**
1 Hz	***p* = 0.38***	p= 0.0001	p= 1x10^{-8}	p= 1x10^{-8}
5 Hz		p= 0.05	p= 1x10^{-8}	p= 1x10^{-8}
250 Hz			p= 1x10^{-8}	p= 1x10^{-8}
2.000 Hz				p= 3x10^{-8}

*Nenhuma diferença estatística foi detectada.

Os valores de TR para F_M = 250 Hz foram estatisticamente menores que para F_B = 1 e 5 Hz (Tabela 2) e significativamente maiores que 3.000 Hz. Por outro lado, não apresentaram diferença estatística em relação 2.000 Hz. Não existiram diferenças estatísticas significantes entre 2.000 e 3.000 Hz (Tabela 2).

Tabela 2 - Probabilidades associadas para os valores de TR. Diferenças foram consideradas significantes quando p < 0,05.

	5 Hz	**250 Hz**	**2.000 Hz**	**3.000 Hz**
1 Hz	p= 0.004	p= 1x10^{-8}	p= 1x10^{-8}	p= 1x10^{-8}
5 Hz		p= 0.009	p= 5x10^{-7}	p= 1x10^{-7}
250 Hz			***p*= 0.11***	p= 0.05
2.000 Hz				***p*= 0.99***

* Nenhuma diferença estatística foi detectada.

Estímulos com frequência de 1 Hz evocaram mais sensações relacionadas às fibras C (53% dos relatos) que sensações relacionadas às fibras Aβ (36%). No entanto, esse comportamento não se repetiu com os estímulos de 5 Hz, em que apenas 21% das percepções relatadas tinham relação com fibras C e 64% com as fibras Aβ (Tabela 3). Já

para as frequências altas, o número de percepções relacionadas às fibras Aβ foi consideravelmente maior que para as fibras C, tanto para o Arranjo 2, quanto para o Arranjo 1, sendo ligeiramente superior em 3.000 Hz (93%). O maior número de relatos que continham palavras relacionadas aos dois tipos de fibras (C e Aβ), ocorreu na frequência de 250 Hz (Tabela 3).

Tabela 3 - Agrupamento das sensações relatadas pelos voluntários. São apresentadas as incidências percentuais das percepções sensoriais para cada frequência.

Grupo	Percepções Sensoriais	1Hz	5Hz	250Hz	2kHz	3kHz
X	Picada, pontada, agulhada, queimação, aquecimento, beliscada, coceira ou pontada fina.	53%	21%	29%	4%	4%
Y	Aperto, pressão, movimento, vibração, formigamento, contração, toque ou dormência.	36%	64%	43%	82%	93%
XY	Relatos contendo palavras dos dois grupos.	4%	11%	28%	11%	0%
NR	Não relatada - não soube descrever.	7%	4%	0%	3%	3%

Finalmente, a reprodutibilidade e confiabilidade das medidas de LS e TR foram avaliadas intra-indivíduo pela correlação de Pearson ($p<0,05$) entre os dados das duas seções de coletas. Foi encontrado um coeficiente de correlação $r = 0,97$ para TR e $r = 0,95$ para LS. Esses resultados indicam uma correlação quase perfeita de acordo com Landis e Koch (1977).

3.4 *Discussão*

Os valores de limiar de sensibilidade (LS) encontrados para as frequências de 5 Hz (370 ± 140 µA), 250 Hz (520 ± 150 µA) e 2.000 Hz (1575 ± 350 µA) são similares aos resultados reportados pelos dados normativos obtidos com o NEUROMETER (NEUROTRON INC., 2012), utilizado frequentemente na literatura para estimulação elétrica senoidal (GALVÃO *et al.*, 2005).

Neste estudo foi possível separar o comportamento de LS em três faixas de frequências: baixas (de 1 a 10 Hz), médias (de 30 a 300 Hz) e altas (de 500 a 3.000 Hz), razão pela qual se fez a análise do discriminante quadrático de Fisher com três classes distintas, considerando todos os arranjos de frequências possíveis, tomando-se uma única frequência de cada faixa.

As médias dos valores de TR para 5 Hz (1.200 ms), 250 Hz (850 ms) e 2.000 Hz (650 ms), apresentaram uma tendência decrescente com relação aos valores de frequência. O mesmo comportamento pode ser observado nos resultados de Félix *et al.* (2009), sendo que as médias dos tempos de respostas (TR) para 5 Hz, 250 Hz e 2.000 Hz foram, respectivamente, 580 ms, 340 ms e 220 ms (valores aproximados). Os menores valores de TR podem ser justificados pelas diferentes metodologias aplicadas nos dois estudos. Enquanto Félix *et al.* (2009) determinou o valor de TR como sendo o menor tempo de reação do indivíduo, de uma série de 10 estímulos com intensidades 10% maiores que o valor do limiar (1,1×LS), no presente trabalho o valor do parâmetro foi determinado como sendo a média dos tempos de reação coletados durante a etapa de validação de LS a 1,0×LS de intensidade (ver mais detalhes na seção 2.3), para não aumentar, ainda mais, o tempo do experimento.

A dissimilaridade conjunta do LS e TR, entre as diversas frequências testadas, foi analisada utilizando o Classificador com Discriminante Quadrático de Fisher, o qual levou a uma melhor separação entre as classes para o Arranjo 2 (1, 250 e 3.000 Hz) comparado ao Arranjo 1 (5, 250 e 2.000 Hz), o último amplamente utilizado pela literatura para avaliação de fibras nervosas periféricas (MATSUTOMO *et al.*, 2005; NISHIMURA *et al.,* 2004; LOWENSTEIN *et al.*, 2008; PIMENTEL *et al.*, 2006; HEDMAN e SULLIVAN, 2011). Adicionalmente, foi possível verificar que a maior contribuição para o valor do erro do discriminante ocorre principalmente entre as baixas e as médias frequências, para os dois arranjos, sugerindo que esses estímulos podem estar ativando grupos de fibras similares. Por outro lado, as frequências altas (2.000 Hz ou 3.000 Hz) apresentam uma separação bem definida em relação às baixas e médias frequências. O que sugere a estimulação de outro tipo de fibra.

É necessário ressaltar que a dissimilaridade entre as classes se deu, principalmente, por terem sido consideradas duas variáveis em conjunto (LS e TR). Se for considerado apenas

o valor de LS, como geralmente é feito na literatura, o erro de classificação para o Arranjo 1 aumentaria de 16,7% para 19,1% e o erro para o Arranjo 2 de 3,6% para 7,1%. Para o caso de se considerar somente a variável TR, o erro seria ainda maior (47,6% para o Arranjo 1 e 41,7% para o Arranjo 2), o que pode explicar a pobre neurosseletividade apresentada por esse parâmetro. Esses achados estão em conformidade com Félix *et al.* (2009) que encontraram uma neurosseletividade pobre para as baixas frequências.

Avaliando o parâmetro TR observou-se que para as altas frequências (2.000 e 3.000 Hz), apenas 3.000 Hz foi estatisticamente diferente ($p<0,05$) a 250 Hz (Tabela 2), o que sugere que a classificação entre essas frequências seria mais eficiente que entre 250 e 2.000 Hz.

As percepções sensoriais relatadas na Tabela 3 sugerem que o Arranjo 2 apresentou maior neurosseletividade que o Arranjo 1. A ativação das fibras C se mostrou mais evidente em 1 Hz (F_B do Arranjo 2), do que em 5 Hz (F_B do Arranjo 1). Já nas altas frequências, tanto para o Arranjo 1 (F_A = 2.000 Hz), quanto para o Arranjo 2 (F_A = 3.000 Hz), os relatos de percepção sensorial associados às fibras Aβ foram muito maiores (93% para 3.000 Hz e 82% para 2.000 Hz) se comparados aos relatos pertinentes às fibras C (4% para 3.000 Hz e 2.000 Hz). Tais achados poderiam justificar um menor erro de classificação quadrática de Fisher para o Arranjo 2.

Diversos trabalhos que confirmam nossos resultados para o Arranjo 1 são encontrados na literatura. Por exemplo, Tack *et al.* (1994) compararam exames clínicos padronizados e testes de limiares vibratórios (VPT – *Vibratory Perception Threshold*) com a avaliação do limiar de sensibilidade à corrente elétrica (LS) em voluntários com polineuropatia diabética. A correlação entre o LS e exames neurológicos (refletindo funções de fibras C e Aβ, separadamente) foi alta quando utilizados estímulos a 2.000 Hz (r = 0,88) e nenhuma vantagem pôde ser identificada quando estímulos de baixa frequência foram utilizados.

Os resultados relacionados à percepção sensorial (Tabela 3) foram similares aos encontradas nos trabalhos de Félix *et al.* (2009) e Pimentel *et al.* (2006), que sugeriram que correntes elétricas senoidais a 5 e 2.000 Hz evocam diferentes percepções. De acordo com Félix *et al.* (2009), estímulos a 2.000 Hz ativariam fibras Aβ, enquanto estímulos a 5 Hz poderiam estar envolvidos na ativação de fibras Aβ, Aδ e C. Ademais, os trabalhos de Liu *et al.* (1995) indicaram que os valores de LS obtidos durante a administração de analgésico

(Fentanil) foram afetados apenas a 5 e 250 Hz. Isso pode indicar que estímulos a 2.000 Hz apresentam pouca ou nenhuma relação com as fibras condutoras associadas à nociceptores.

Tais fenômenos podem ser justificados pela disposição anatômica dos receptores sensoriais periféricos. De acordo com Grimnes (2000), é esperado que as correntes de baixa frequência penetrem menos na pele, que as de alta frequência, tendo, portanto, um efeito maior sobre as terminações elétricas livres, dispostas mais superficialmente, que nas fibras grossas. Adicionalmente, uma vez que as fibras finas possuem capacitância mais elevada (KOESTER e SIELGELBAUM, 2000), é esperado que correntes elétricas com ascensão mais lenta, inicialmente, favoreçam a despolarização dessas fibras. Além disso, estímulos de baixa frequência e intensidade também podem prejudicar o desenvolvimento dos potenciais de ação nas fibras grossas devido à taxa de inativação dos canais de sódio, o que pode explicar também porque estímulos de baixa frequência com amplitude elevada conseguiriam ativar fibras Aβ (FÉLIX *et al.*, 2009).

Os resultados sugerem que para aplicações clínicas seria mais indicada a utilização das baixas e altas frequências, visto que para os estímulos de 250 Hz, nossos achados indicaram uma pobre neurosseletividade. No entanto, acredita-se que no âmbito da pesquisa, a usabilidade das médias frequências ainda deve ser melhor explorada.

Algumas limitações de nossa abordagem devem ser levadas em consideração. Primeiro que foi assumido que o tempo de processamento central e a resposta motora para Aβ, Aδ e C foram similares (FÉLIX *et al.*, 2009). De acordo com Yarnitsky e Ochoa (1991) é aproximadamente 200 ms para Aδ e C, mas nenhuma referência é feita às fibras Aβ.

Outra limitação seria que o aumento observado em RT para as baixas frequências estaria associado ao tempo necessário para que o estímulo atingisse seu valor máximo (de pico). No entanto, a diferença entre os valores médios de RT para 1 Hz e para 5 Hz foi de 500 ms, maior do que o atraso entre os seus picos (200ms), sendo, esse último, insuficiente para explicar a diferença, apontando para uma possível influência das frequências altas na ativação de fibras com maior velocidade de condução.

Capítulo 4 - Avaliação das fibras nervosas periféricas de pacientes portadores do Mal de Hansen

Baseado nos resultados apresentados no Capítulo 3 e com objetivo de verificar se o maior carácter neurosseletivo observado para as frequências do Arranjo 2 (1, 250 e 3.000 Hz) representa alguma vantagem na avaliação da integridade das fibras nervosas periféricas, este capítulo apresenta os resultados de um estudo piloto realizado com voluntários diagnosticados com hanseníase, em que são comparados os testes de sensibilidade tátil realizados com Monofilamentos de Semmes-Weisntein (MOREIRA *et al.*, 1999), com os resultados advindos dos testes com estímulos elétricos senoidais nas frequências 1, 5, 250, 2.000 e 3.000 Hz.

4.1 *Introdução*

A hanseníase é uma doença crônica infecciosa, com baixa taxa de patogenicidade[8], visto que poucos indivíduos infectados adoecem. O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que após entrar no organismo, se acomoda preferencialmente na pele e nas células de Schwann (DASTUR, 1973, RAMESH, 1990; FREEDMAN, 1999; RAMADAN, 2001). A manifestação da doença se dá inicialmente na pele e na parte mais distal do sistema nervoso periférico (FREEDMAN, 1999).

Para o diagnóstico da doença são observadas as seguintes alterações: presença de uma lesão cutânea com alteração da sensibilidade, alteração funcional de nervo periférico e/ou espessamento de nervo e baciloscopia de pele com a presença de bacilo-álcool-ácido-resistente (BAAR) (PFALTZGRAFF, 1985). É importante ressaltar que, apesar de as lesões de pele e as alterações em testes clínicos em nervos periféricos poderem estar relacionadas, existem casos em que elas ocorrem isoladamente ou, ainda, uma preceder a outra (PFALTZGRAFF, 1985; RAMESH, 1990; FREEDMAN, 1999; RAMADAN, 2001).

Dependendo da resposta imunológica do hospedeiro, a hanseníase pode apresentar diferentes formas clínicas (FLEURY, 2000), o que por vezes torna o diagnóstico mais

[8] Patogenicidade é a capacidade que um agente invasor possui de causar doenças com suas manifestações clínicas entre os hospedeiros suscetíveis.

complicado. Essa diversidade originou numerosas classificações. A classificação de Ridley e Jopling identifica a forma tuberculóide (TT), a forma *borderline* – subdividida em *borderline*-tuberculóide (BT), *borderline-borderline* (BB), *borderline*-lepromatosa (BL) – e a forma lepromatosa (LL) (WHO, 2013 e WHO EXPERT COMMITTE, 1998).

Em 1982, com a introdução da poliquimioterapia, a OMS simplificou, para fins de tratamento, a classificação da hanseníase (WHO, 2013 e WHO EXPERT COMMITTE, 1998) agrupando as várias formas clínicas em: paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). São considerados paucibacilares aqueles pacientes que apresentam a forma mais branda da doença, em que são identificadas até cinco lesões de pele, enquanto os multibacilares incluem os pacientes com mais de cinco lesões e se caracteriza como a forma mais severa da enfermidade (WHO, 2013).

As lesões geralmente estão associadas a outras alterações clínicas, como redução parcial ou total dos pelos na região da mancha, redução da sudorese, modificação da textura e da cor da pele (PFALTZGRAFF, 1985). No entanto, em todas essas formas clínicas, existe o acometimento das fibras periféricas (HASTINGS, 2002). Assim, de modo geral, para o diagnóstico da doença, é necessário avaliar a redução da percepção somato-sensorial tátil, dolorosa ou térmica (COCHRANE, 1964).

A diminuição da sensibilidade, na fase inicial da doença, pode se restringir apenas às sensações térmicas e dolorosas, que são mediadas por fibras finas (A-δ e C), não sendo observadas alterações na percepção tátil, mediada por fibras grossas (A-β) (COCHRANE, 1964). Tal característica leva a uma diminuição gradativa da função protetora do sistema somato-sensitivo (RAMESH, 1990), o que pode causar inúmeras incapacidades e deformidades físicas características da doença, fazendo da hanseníase uma das maiores causas de neuropatia periférica não-traumática no mundo (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).Já nas fases mais avançadas, é possível observar alterações em todas as formas de sensibilidade cutânea (COCHRANE, 1964; SRINIVASAN, 1998; FLEURY, 2000; OPROMOLLA, 2000).

Um dos principais objetivos dos órgãos promotores de saúde é o diagnóstico precoce, visando, principalmente, a preservação das funções neurais dos pacientes e a diminuição das áreas endêmicas (LEHMAN, 2005).

Em 1960, Semmens e Weinstein, citados por Bell-Krotosky (1985), publicaram os resultados de suas pesquisas, em que utilizavam uma série de 20 filamentos de náilon, com diferentes valores de resistência mecânica a deformação, para avaliar de forma gradativa a sensibilidade cutânea de pacientes com lesões cerebrais.

Bell-Krotoski (1987; 1989; 1991; 1993 e 1997) aplicou os monofilamentos em hanseníase, como ferramenta de diagnóstico para perdas sensoriais periféricas; além disso, reduziu o número de filamentos para seis (Figura 36) e verificou a reprodutibilidade e confiabilidade do teste. Demonstrou ser o filamento de 0,05g o equivalente à sensibilidade tátil normal, em qualquer área do corpo, com exceção da região inferior do pé, onde o filamento de 0,2g é considerado normal. A Tabela 4 mostra a interpretação das cores dos monofilamentos com relação às perdas sensoriais observadas. De acordo Bell-Krotosky (1989), todas as cores estão associadas às fibras grossas (tato). Na escala, somente a partir da cor violeta poderiam ser relacionadas funções de fibras finas (temperatura), o que parece ser algo controverso, uma vez que se trata de um teste de sensibilidade tátil. No entanto, os resultados apresentados por Villarroel *et al.* (2007) estão de acordo com essas afirmações.

Considerando o caráter neurosseletivo apresentado por estímulos de corrente senoidal em alta frequência (Capítulo 3), é esperado que para sujeitos em que os limiares ao toque foram em 0,2g ou até mesmo em 2,0g, também existam alterações nos valores de limiar de sensibilidade (LS) e tempo de reação (TR) para estímulos de 2.000 Hz e 3.000 Hz. Já para os indivíduos com limiar de toque igual ou superior a 4,0g, são esperadas alterações em todas as frequências.

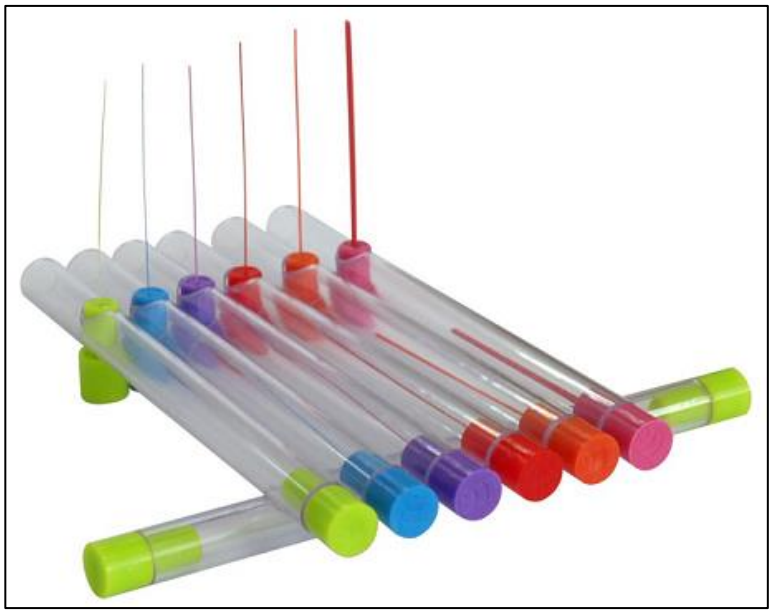


Figura 36 - Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW). Da esquerda para direita: MSW de 0,05g (verde), 0,2g (azul), 2,0g (violeta), 4,0g (vermelho escuro), 10,0 g (laranja) e 300,0g (magenta) (SORRI-BAURU, 2014) – Kit empregado no Brasil.

Tabela 4 – Monofilamentos (MSW) e interpretação dos limiares

Nominal	Cor	Interpretação
0,05g	Verde	Sensibilidade normal em qualquer região do corpo
0,2g	Azul	Diminuição do tato (normal na região plantar). Dificuldade para discriminar textura.
2,0g	Violeta	Sensibilidade protetora diminuída (diminuição do tato plantar). Incapacidade de discriminar textura. Dificuldade para discriminar formas e temperatura.
4,0g	Vermelho escuro	Perda da sensibilidade protetora (pode representar diminuição da sensibilidade protetora na região plantar). Incapacidade de discriminar formas e temperatura.
10,0g	Laranja	Perda da sensibilidade protetora no pé.
300,0g	Magenta	Permanência da sensação de pressão profunda.
Sem Resposta	Preto[9]	Perda da sensação de pressão profunda.

Fonte: Bell-Krotosky (Rehabilitation of Hand, 1989)

Os MSW são utilizados na avaliação de mãos, pés e lesões de pele, tanto com finalidade de diagnóstico, quanto do acompanhamento da função neural.

[9] A Cor preta é associada à ausência de sensibilidade.

Os manuais do Ministério da Saúde (BRASIL, 2001 e 2002) orientam quanto às formas de avaliação da sensibilidade cutânea na hanseníase. Uma, utilizando os MSW, método que quantifica o limiar tato-pressão, e outra, utilizando os métodos não quantitativos, em que se empregam chumaços de algodão (sensibilidade tátil), tubos de ensaio contendo água aquecida a 45,0°C ou resfriada a 25,0°C (térmica) e uso de alfinetes ou agulhas (sensibilidade dolorosa) (VILLARROEL *et al.*, 2010). Esses testes avaliam fibras A-β, A-δ e C, seus receptores cutâneos e suas conexões centrais. Os mesmos, no entanto, além de não permitirem uma quantificação dos resultados, apresentam baixa sensibilidade e especificidade, baixa reprodutibilidade de resultados e dependem da experiência do examinador, o que dificulta comparações em exames posteriores.

A possibilidade de o NEURO-PESS avaliar de forma quantitativa a integridade das fibras periféricas de forma neurosseletiva, pode tornar o sistema uma importante ferramenta para o diagnóstico da hanseníase ou, ainda, um indicador evolutivo das neuropatias associadas.

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo apresentar uma comparação entre o teste de sensibilidade tátil realizado com monofilamentos de Semmes-Weisntein (MOREIRA *et al.*, 1999) e os valores dos LS e TR aos estímulos elétricos de corrente senoidal.

4.2 *Materiais e Métodos*

O experimento comparou os parâmetros Limiar de Sensibilidade (LS) e Tempo de Reação (TR) e Limiar de Rampa (LR), nas frequências de 1, 5, 250, 2.000 e 3.000 Hz, com os resultados dos testes clínicos de sensibilidade tátil (utilizando os MSW), aplicados no nervo radial direito e esquerdo e em lesões de pele de voluntários hansenianos (manchas).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) submetido pela Plataforma Brasil e registrado sob o nº 02915612.0.0000.0019 (CAAE). Antes de iniciar as coletas, os voluntários foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e foram incluídos no estudo somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As coletas foram realizadas em consultório médico do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, em Belém-PA, em dias previamente determinados.

Participaram deste estudo piloto 18 indivíduos, 9 homens, com idade entre 5 e 65 anos (32,5 ± 15,5), 8 deles ainda com diagnóstico sob investigação. Os sujeitos foram selecionados por equipe médica da própria instituição que também realizou todos os testes clínicos necessários. Os sujeitos foram posicionados em uma poltrona confortável, em um ambiente tranquilo, com temperatura controlada (26 ± 2ºC), com os membros superiores apoiados confortavelmente sobre o braço da poltrona, mantendo pronação de antebraço.

O NEURO-PESS foi utilizado em modo de avaliação psicofísica (Capítulo 2). O sistema realizou a identificação automática dos valores de LS, TR e LR de acordo com protocolo apresentado no Capítulo 2. Para a avaliação do nervo radial, os eletrodos foram posicionados na tabaqueira anatômica (fossa radial), separados por uma distância de 2 cm entre os centros. Nas manchas, os eletrodos foram posicionados sobre a região central da lesão, também respeitando a separação de 2 cm entre centros.

Antes da colocação dos eletrodos, foi realizada a limpeza da pele com álcool e a aplicação de gel condutor a base de água. Os indivíduos foram orientados a manterem-se relaxados, com os olhos abertos e a pressionarem o BPE (botão de percepção ao estímulo) do NEURO-PESS, posicionado na mão contralateral ao estímulo, sempre que percebessem alguma sensação diferente na pele.

A avaliação das manchas foi realizada de acordo com o seguinte protocolo: inicialmente foram coletados os valores de LR, para as frequências 1, 5, 250, 2.000 e 3.000 Hz, posicionando os eletrodos sobre as manchas, conforme método descrito anteriormente. Em seguida, o procedimento foi repetido com os eletrodos posicionados na região contralateral à mancha. Por fim, realizou-se a avaliação de sensibilidade tátil nas mesmas regiões utilizando monofilamentos (MSW). Para avaliar a correlação entre os dados de LR e dos MSW, foram criados índices para quantificar esses parâmetros. Alterações foram consideradas positivas quando o valor de LR na mancha foi superior ao valor encontrado na região contralateral em pelo menos 40%. Dessa forma, para os voluntários que não apresentaram alterações de LR em nenhuma frequência foi adotado o índice 1. Para os que apresentavam alterações apenas em 3.000 Hz foi adotado o índice 2, para aqueles em que as alterações estavam presentes em 3.000 e 2.000 Hz foi adotado o índice 3, e assim sucessivamente até o índice 6 que foi aplicado aos voluntários com alterações em todas as

cinco frequências (Tabela 5). O mesmo foi realizado com as cores dos monofilamentos (Tabela 6).

Tabela 5 - Índices para as alterações de frequências nos testes com as manchas.

Índice	Frequências Alteradas (Hz)
1	Sem alterações
2	3.000
3	3.000 e 2.000
4	3.000, 2.000 e 250
5	3.000, 2.000, 250, 5
6	3.000, 2.000, 250, 5 e 1

Tabela 6 - Índices dos monofilamentos de acordo com o grau de perda sensorial.

Índice	MSW Alterados
1	Verde
2	Azul
3	Violeta
4	Vermelho
5	Laranja
6	Mangenta

Na avaliação do nervo radial, inicialmente, foram realizados testes de sensibilidade tátil utilizando os MSW. Em seguida, os sujeitos foram submetidos a sessões de estimulação elétrica sobre a mesma região da pele testada com os monofilamentos. Nessa última etapa, foram identificados os valores de LS e TR nas frequências de 1, 5, 250, 2.000 e 3.000 Hz.

Para avaliar a correlação entre os valores de LS do nervo radial em portadores de mal de Hansen e os respectivos resultados obtidos com os MSW (Tabela 6), foi criada uma correspondência com base nos valores de LS apresentados pelo grupo controle (Capítulo 3). Foi considerado equivalente ao índice 1 (cor verde dos MSW) os valores de LS dentro do intervalo de confiança de 95% do grupo controle ($\mu-2\sigma<LS<\mu+2\sigma$, considerando uma distribuição gaussiana de média μ e desvio padrão σ). Os valores nos intervalos $\mu+n\sigma \leq LS < \mu+(n+1)\sigma$, onde $n = 2, 3, 4, 5$, correspondem aos índices de cores

do MSW (Tabela 6). O índice de cor 6 corresponde a valores LS > μ+6σ. A Tabela 7 apresenta os valores de LS para cada índice do MSW, em cada frequência de estimulação.

Tabela 7 – Índice (**i**) adotado para quantificar a intensidade das alterações do parâmetro LS em voluntários hansenianos. μ: Mediana dos valores de LS; σ: desvio padrão dos valores de LS.

Classificação do valor de LS (μA) por índice						
1Hz	**5Hz**	**250Hz**	**2.000Hz**	**3.000Hz**	**LS**	**i**
52 - 417	104 - 624	240 - 842	875 – 2157	1220 - 2782	μ-2σ≤LS<μ+2σ	1
418 - 526	625 - 779	849 - 1023	2158 – 2555	2783 - 3230	μ+2σ≤LS<μ+3σ	2
527 - 637	779 - 937	1024 - 1206	2556 – 2959	3231 - 3686	μ+3σ≤LS<μ+4σ	3
638 - 727	938 - 1065	1207 - 1355	2960 – 3287	3687 - 4056	μ+4σ≤LS<μ+5σ	4
728 - 804	1066 - 1174	1356 - 1482	3288 – 3566	4057 - 4371	μ+5σ≤LS<μ+6σ	5
805 - 8000	1175 - 8000	1483 - 8000	3567 – 8000	4372 - 8000	LS≥μ+6σ	6

Adicionalmente, cada voluntário foi, ainda, avaliado de forma separada. Nessa etapa, foram comparados os dados clínicos (MSW, histórico, exames de sangue) com a avaliação conjunta dos valores de LS e TR. Para isso, foram gerados gráficos de dispersão desses parâmetros sobre as áreas obtidas com o Discriminante Quadrático de Fisher do grupo controle (Figura 34 e Figura 35). Foram considerados anormais todos os valores de LS e TR que gerassem pontos no gráfico fora da respectiva área de controle. A região de cor vermelha foi utilizada para delimitar a área considerada normal para os valores de LS e TR nas baixas frequências. A região de cor azul foi associada às médias frequências e a verde às altas. Tal procedimento foi feito separando as frequências do Arranjo 1 (Figura 35) das do Arranjo 2 (Figura 34) para que fosse possível verificar se houveram vantagens em se utilizar as frequências 1 e 3.000 Hz no lugar de 5 e 2.000 Hz, respectivamente.

Os valores de frequência de todos os testes foram alocados de maneira aleatória durante as coletas visando a reduzir o risco de adaptação ao estímulo elétrico. O tempo total do experimento variou entre 15min e 40min para cada voluntário, dependendo do número de insucessos na determinação dos parâmetros e da disponibilidade dos sujeitos.

4.3 *Resultados*

4.3.1 Manchas

Dos 18 sujeitos que participaram da pesquisa, 11 apresentavam manchas em consequência da doença. Desses, 10 permitiram a realização dos testes nas lesões. O coeficiente de correlação de *Spearman*, entre os índices dos monofilamentos (Tabela 6) e as frequências de estimulação (Tabela 5), obtidos nas manchas, foi igual a r = 0,80 (p = 0,006). Esse resultado indica uma forte correlação (LANDIS e KOCH, 1977) entre os testes de corrente senoidal e os MSW, quando aplicados em manchas de voluntários com hanseníase.

4.3.2 Nervo Radial

Tomando como base os índices criados nas Tabela 6 e Tabela 7, foi construída a Tabela 8. Nela são apresentados os índices aplicados aos valores de LS e MSW para os 16 sujeitos que permitiram realizar os testes na região do dermátomo referente ao nervo radial, nas duas mãos. Os coeficientes de correlação de *Spearman* encontrados entre os índices dos MSW e dos valores de LS nas diferentes frequências são apresentados na última linha da Tabela 8.

Tabela 8 - Índices aplicados aos resultados dos testes elétricos e com os MSW.

Nº Voluntário	Mão Esquerda – Frequências (Hz)						Mão Direita – Frequências (Hz)					
	1	**5**	**250**	**2k**	**3k**	**MSW**	**1**	**5**	**250**	**2k**	**3k**	**MSW**
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	3	5	6	2	2	1	3	5	6	3
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
4	1	1	1	3	4	3	3	1	1	5	6	3
5	1	6	3	5	6	2	3	1	4	6	6	3
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
8	6	6	6	6	6	3	3	6	6	6	6	3
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2
11	1	1	2	4	5	2	1	1	1	4	3	2
12	1	1	1	1	1	1	1	6	3	1	1	1
13	3	4	6	6	6	4	6	5	1	5	3	2
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	4	2	2	1	1	1	1	1
16	1	1	2	4	4	2	1	1	5	6	6	2
$R_{Spearman}$	**0,59**	**0,58**	**0,70**	**0,81**	**0,89**		**0,61**	**0,07**	**0,47**	**0,78**	**0,76**	

A seguir são apresentados os resultados, de cada voluntário, obtidos com os testes realizados na região do dermátomo referente ao nervo radial. Neste estudo, foram comparados os valores dos testes de sensibilidade tátil realizados com os MSW e os resultados de sensibilidade a estímulos elétricos (LS e TR). Por ser um procedimento mais demorado, 2 dos 18 sujeitos não puderam realizar o teste completo e não foram considerados nessa parte do estudo.

4.3.2.1 Voluntário 1

Sexo: Feminino. Idade: 32 anos.

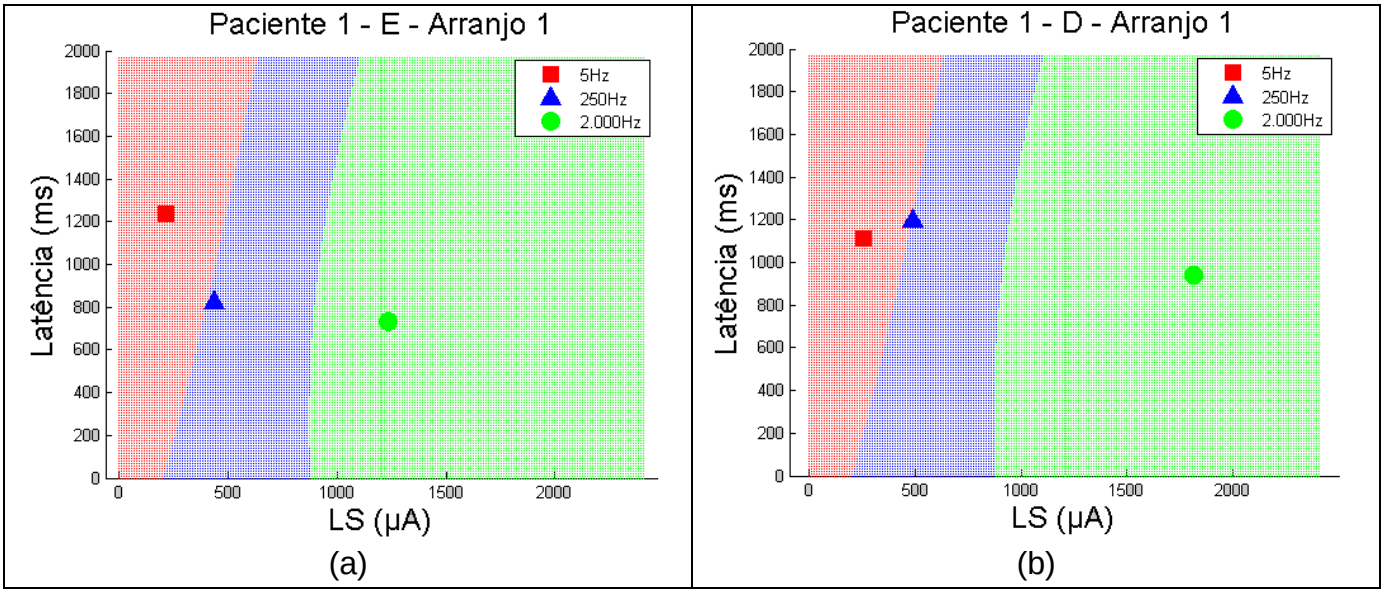
Observações: Paciente em tratamento. Possui parente que mora na mesma residência e que foi diagnosticado meses antes com o mal de Hansen. Tal fato contribuiu para o diagnóstico precoce de sua doença, em uma fase ainda assintomática.

Classificação: Paucibacilar.

O quadro abaixo apresenta os resultados referentes aos testes com os Monofilamentos. É possível verificar, tanto para a mão esquerda (Mão E) quanto para a direita (Mão D), que o sujeito foi capaz de identificar o toque com o estesiômetro de cor verde, indicando, de acordo com a Tabela 4, sensibilidade normal nas regiões testadas.

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
Verde	Verde

A Figura 37 apresenta os gráficos de dispersão dos valores de LS e TR do nervo radial, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



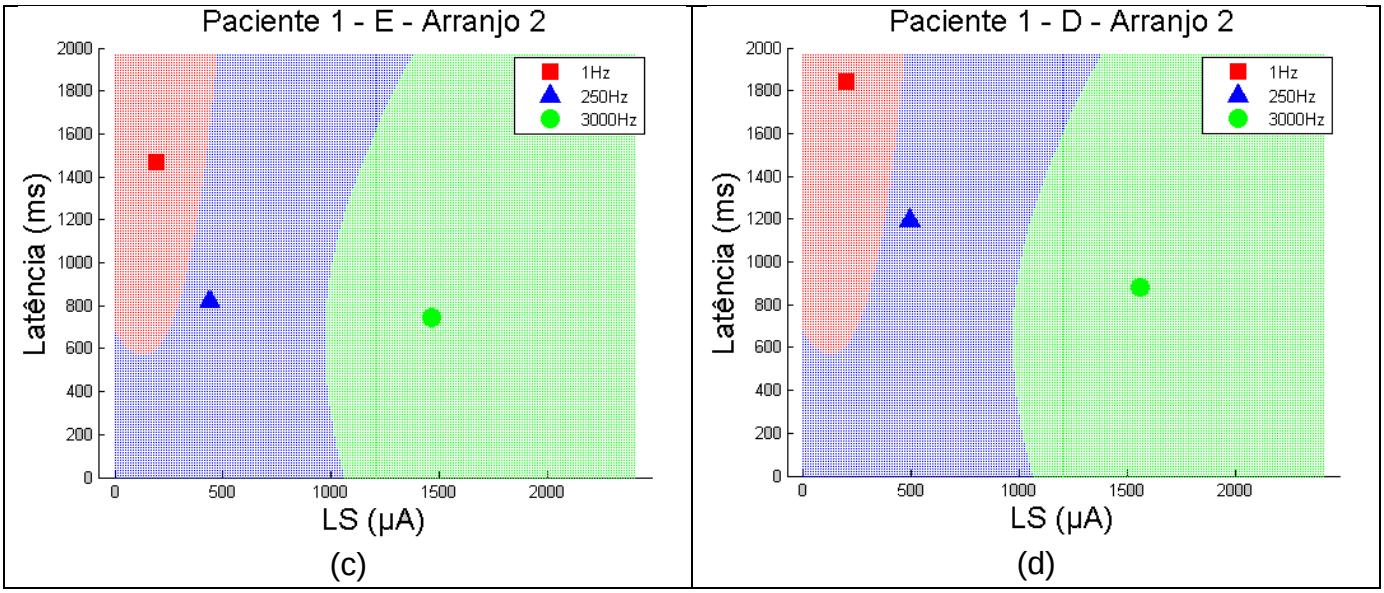


Figura 37 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 1, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher, não é possível verificar nenhuma alteração para os dados dos Arranjos 1 e 2 (Figura 37).

Avaliando as fibras grossas, que medeiam percepções sensoriais táteis, os dados dos dois testes (elétrico e com MSW) estão em concordância. No entanto, nenhum dos dois testes foi capaz de identificar o mal de Hansen, o que pode ser explicado pelo fato de o sujeito ter sido diagnosticado em uma fase inicial da doença, em que as perdas sensoriais ainda eram muito discretas ou inexistentes. Porém existe uma tendência da frequência média (250 Hz) ir para a região de baixa frequência.

O voluntário 14 apresentou resultado similar ao observado para esse sujeito. A avaliação completa desse sujeito pode ser encontrada no Anexo 3.

4.3.2.2 Voluntário 2

Sexo: Masculino. Idade: 30 anos.

Observações: Teve hanseníase há 5 anos quando fez o tratamento completo.

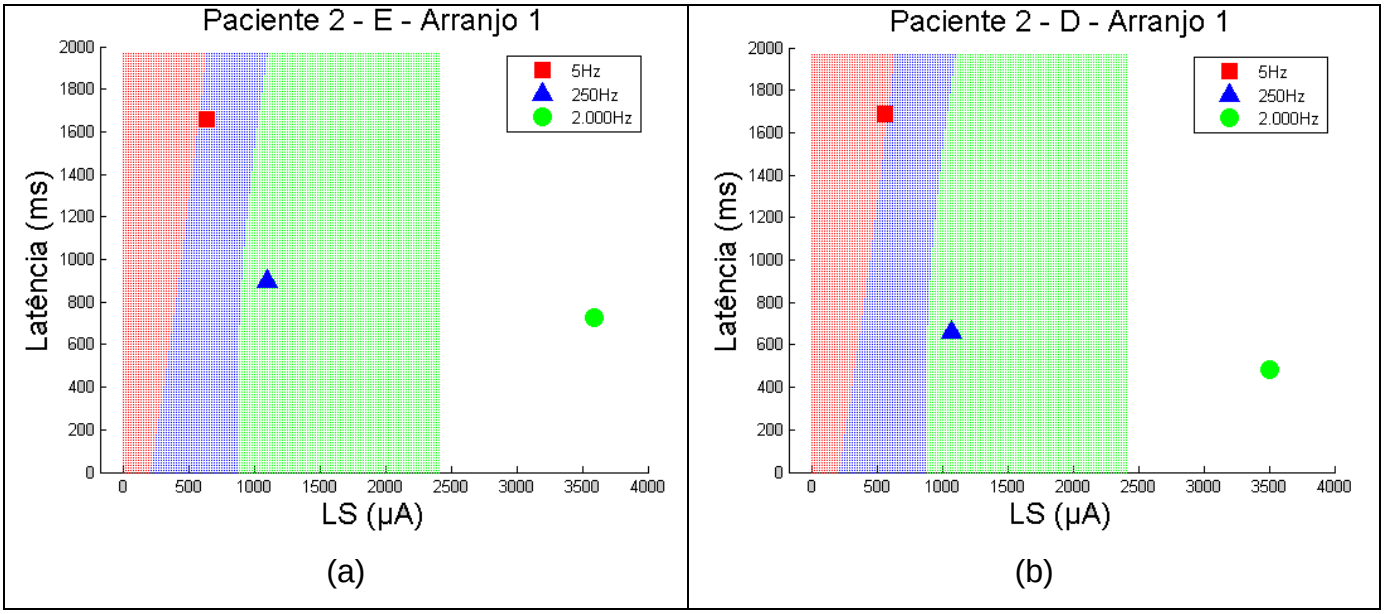
Classificação: Multibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
azul	Violeta

- MSW Azul – indica perda de sensibilidade associada às fibras grossas.
- MSW Violeta – indica perdas principalmente nas fibras grossas, mas já com alterações nas fibras finas (Tabela 4).

A Figura 38 apresenta os gráficos de dispersão dos valores de LS e TR do nervo radial desse voluntário.



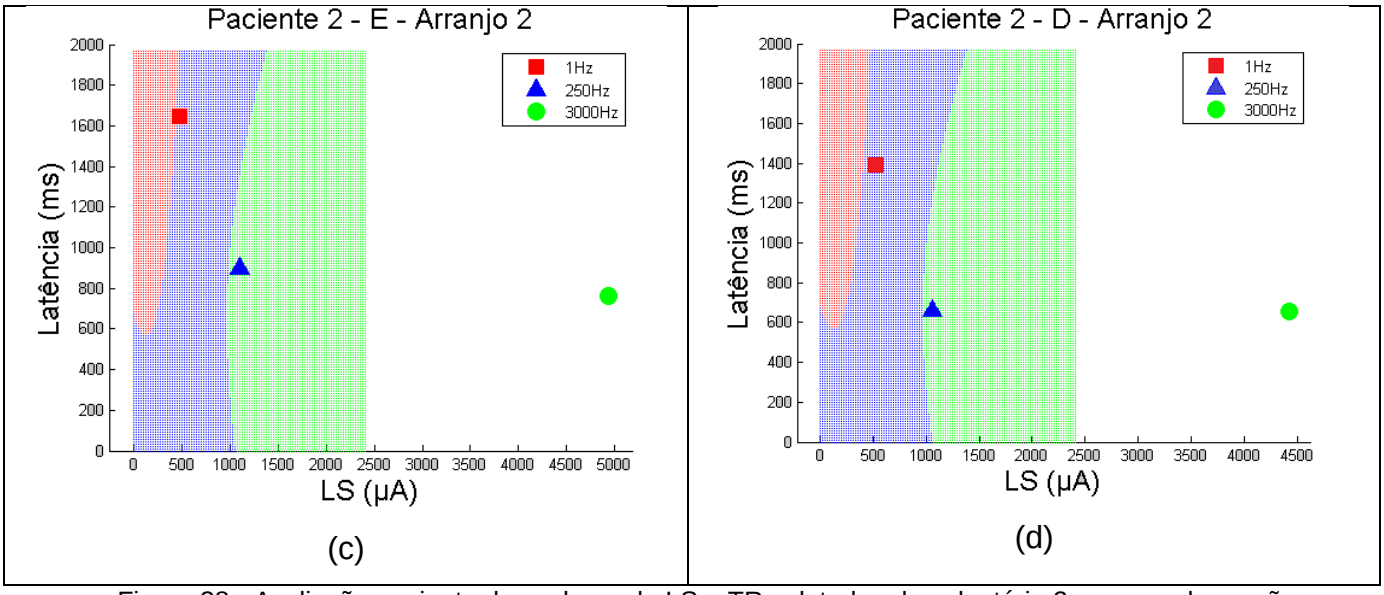


Figura 38 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 2, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Todas as regiões do discriminante quadrático de Fisher, tanto para o Arranjo 1, quanto para o Arranjo 2, apresentam alterações em todas as frequências testadas (Figura 38). Note-se que as escalas do LS foram ampliadas para permitir a visualização dos pontos correspondentes às altas frequências.

A alteração nas altas frequências corrobora com os resultados dos MSW que apontam comprometimento das fibras grossas, em ambas as mãos. Porém, a estimulação elétrica indica também para alterações nas fibras finas que, de acordo com os Monofilamentos, somente são observadas na mão direita (cor violeta).

Os voluntários 4, 5 e 8 apresentaram resultados similares aos observados para esse sujeito. As avaliações completas desses voluntários podem ser encontradas no Anexo 3.

4.3.2.3 Voluntário 3

Sexo: Feminino. Idade: 39 anos.

Observações: Diagnóstico não concluído.

Monofilamentos:

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
verde	azul

A Figura 39 apresenta os gráficos de dispersão para esse sujeito:

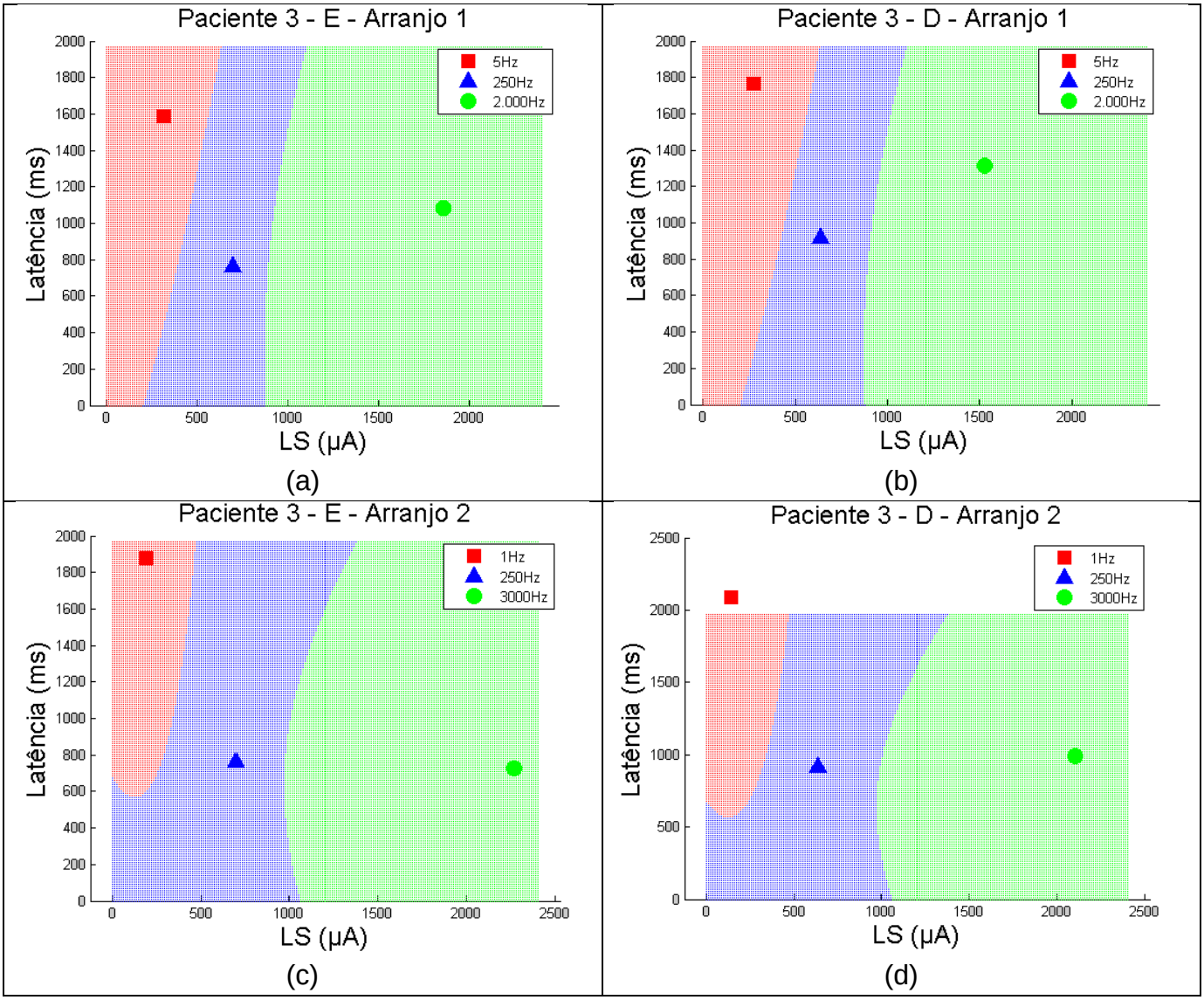


Figura 39 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 3, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher foi possível observar apenas uma pequena alteração na mão direita para Arranjo 2, em baixa frequência. Há alteração na latência para a frequência de 1 Hz (Figura 39-d), o que pode indicar um comprometimento inicial das fibras finas, que não foi possível identificar com os MSW.

No teste com os MSW o sujeito foi capaz de identificar o toque com o estesiômetro de cor verde apenas para a mão esquerda. Para a mão direita foi possível verificar uma pequena perda de sensibilidade tátil (cor azul). Neste caso, o estesiômetro pode ter sido mais sensível que o estímulo elétrico em altas frequências. Vale ressaltar que o sujeito 3 não tinha seu diagnóstico determinado até o encerramento do trabalho.

4.3.2.4 Voluntário 6

Sexo: Feminino. Idade: 23 anos.

Observações: Terminou o tratamento há 3 anos.

Foi realizado teste em mancha. Local da lesão testada: antebraço esquerdo.

Classificação: Multibacilar.

Monofilamentos:

NERVO RADIAL	
Mão E	Mão D
Azul	Verde

A Figura 40 apresenta os gráficos de dispersão para esse sujeito:

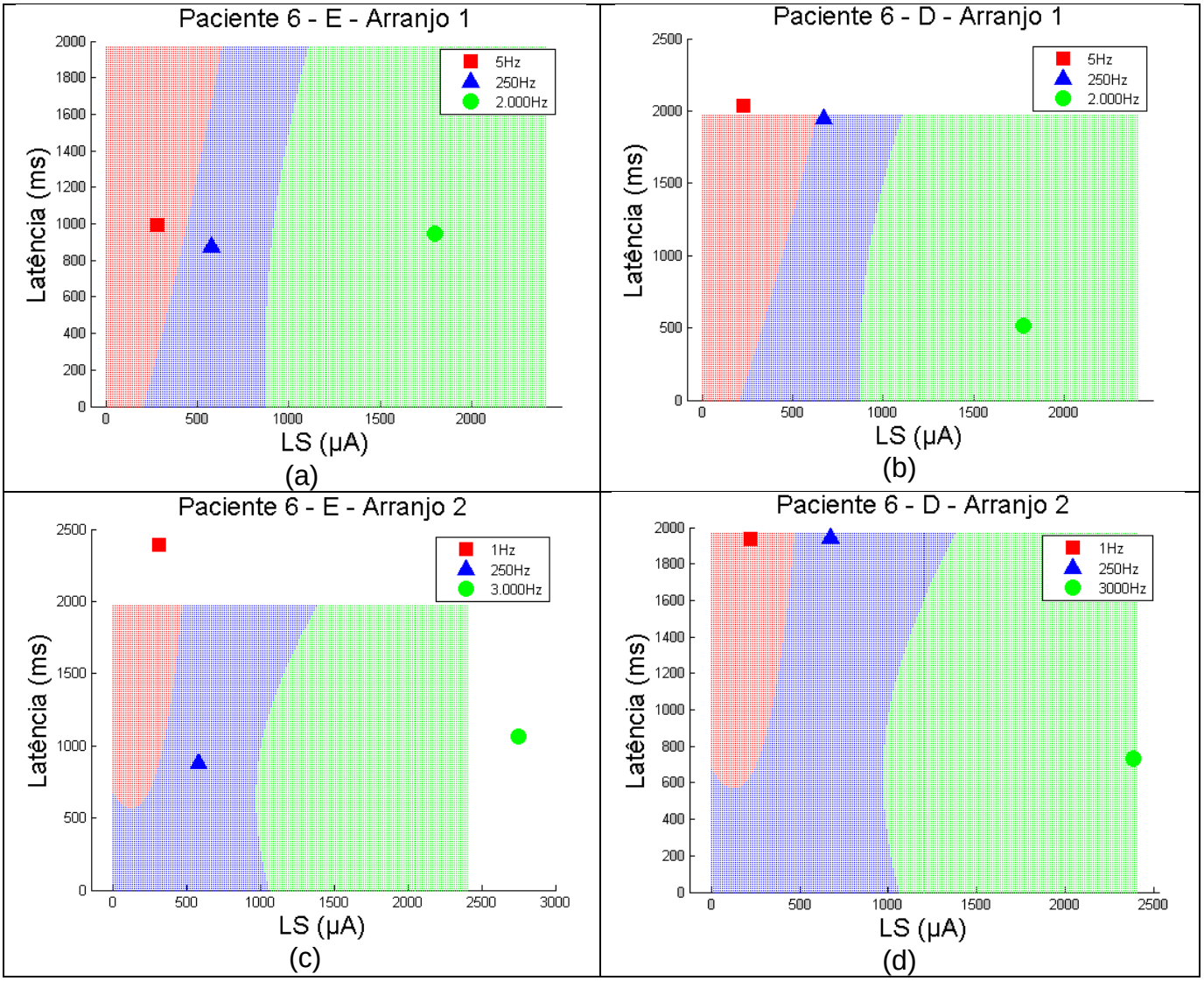


Figura 40 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 6, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Os testes com os MSW indicam uma perda leve de sensibilidade apenas na mão esquerda (Mão E) (monofilamento azul). Dessa forma, era esperado que o teste elétrico apresentasse alterações em altas frequências (2.000 e 3.000 Hz) da mesma mão. No entanto, de acordo com a Figura 40, as alterações mais evidentes aparecem nas frequências de 1 e 3.000 Hz da mão esquerda no arranjo 2, indicando também alterações nas fibras finas.

O voluntário 15 apresentou resultado similar ao observado para esse sujeito. A avaliação completa desse voluntário pode ser encontrada no Anexo 3.

4.3.2.5 Voluntário 7

Sexo: Feminino. Idade: 20 anos.

Observações: Em tratamento. Não apresenta manchas. Estágio inicial da doença.

Classificação: Paucibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
verde	verde

A Figura 41 apresenta os gráficos de dispersão para esse sujeito:

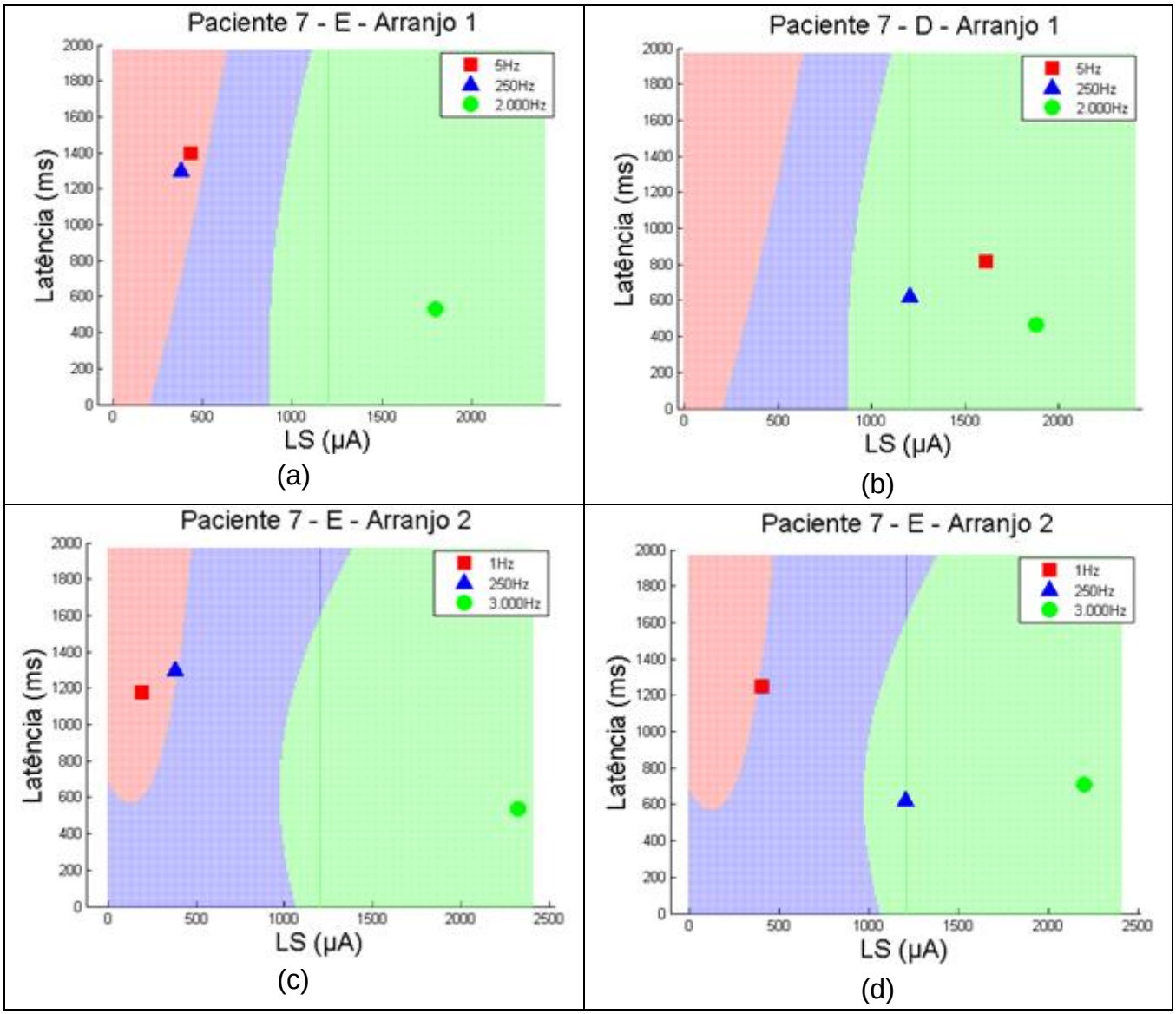


Figura 41 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 7, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Os testes com estímulos elétricos apontam para alterações nas médias e baixas frequências (Figura 41), i.e., comprometimento das fibras finas. Por outro lado, os testes com os MSW não indicam nenhuma alteração da percepção somatossensitiva do sujeito (monofilamento verde). Tal comportamento pode ser explicado pelo fato de o voluntário ter recebido um diagnóstico precoce da doença, que possibilitou o início do tratamento antes que as fibras grossas fossem comprometidas.

Esse resultado é particularmente interessante porque pode apontar para um possível diagnóstico precoce do comprometimento das fibras finas, utilizando estímulos elétricos em 1, 5 e 250 Hz.

Os voluntários 9 e 12 apresentaram resultados similares aos observados para esse sujeito. As avaliações completas desses voluntários podem ser encontradas no Anexo 3.

4.3.2.6 Voluntário 10

Sexo: Feminino. Idade: 18 anos.

Observações: Realizou o tratamento há 10 anos.

Classificação: Não informada.

Monofilamentos:

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
azul	azul

A Figura 42 apresenta os gráficos de dispersão para esse sujeito:

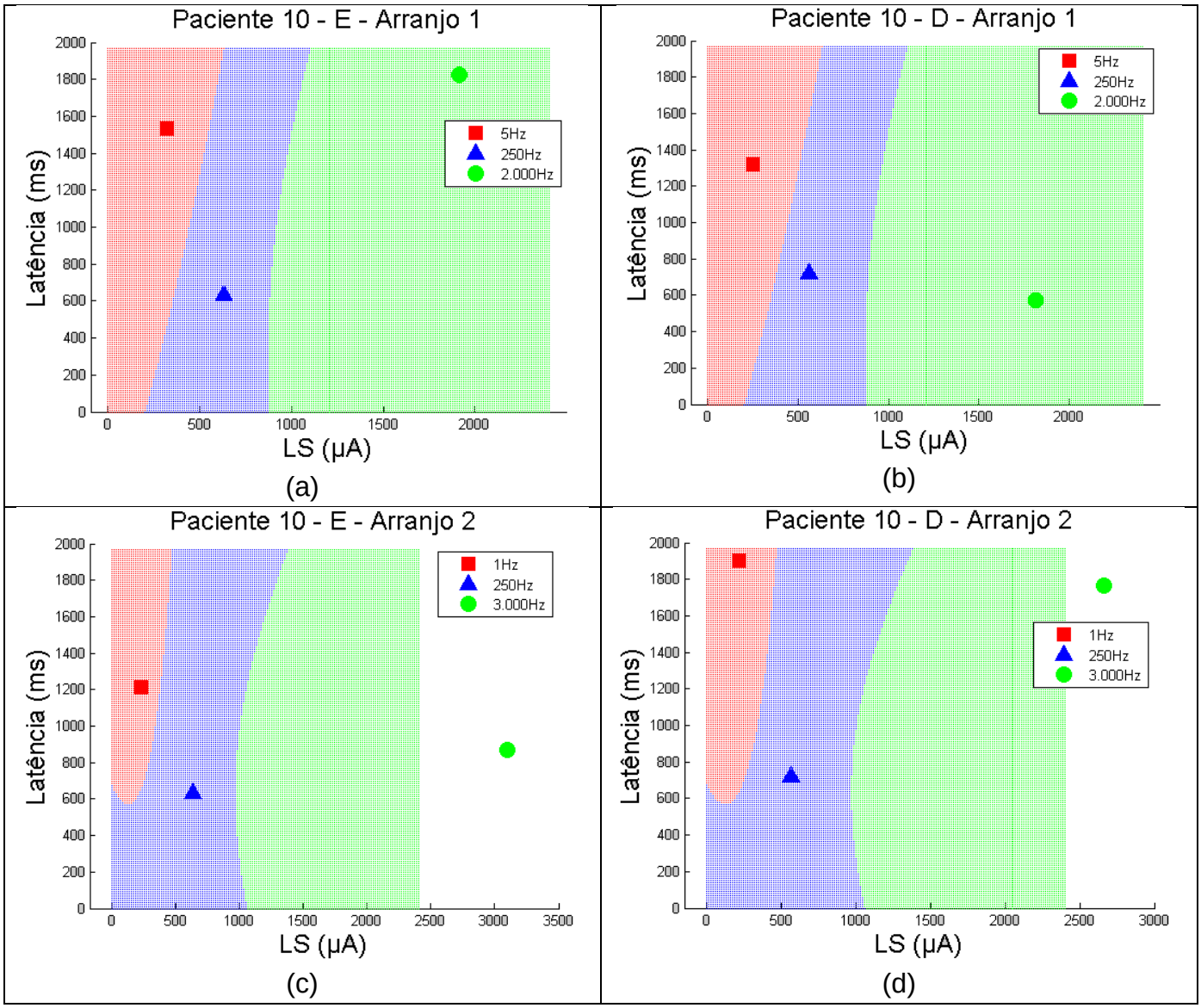


Figura 42 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 10, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Esse sujeito apresentou uma perda de sensibilidade associada às fibras grossas (monofilamento azul) nas duas mãos testadas. O resultado está de acordo com os dados apresentados pelo Arranjo 2 dos testes com corrente elétrica, em que observa-se alteração apenas em 3.000 Hz (Figura 42-c e -d). Não foi possível identificar nenhuma anormalidade nas frequências do Arranjo 1 (Figura 42-a e -b).

Os voluntários 11 e 16 apresentaram resultados similares aos observados para esse sujeito. As avaliações completas desses voluntários podem ser encontradas no Anexo 3.

4.3.2.7 Voluntário 13

Sexo: Masculino. Idade: 6 anos.

Observações: Paciente diagnosticado com Mal de Hansen, mas não havia iniciado o tratamento até o momento dos testes. Não permitiu realizar o teste nas lesões.

Classificação: Multibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial	
Mão E	Mão D
vermelho	azul

A Figura 43 apresenta os gráficos de dispersão para esse sujeito:

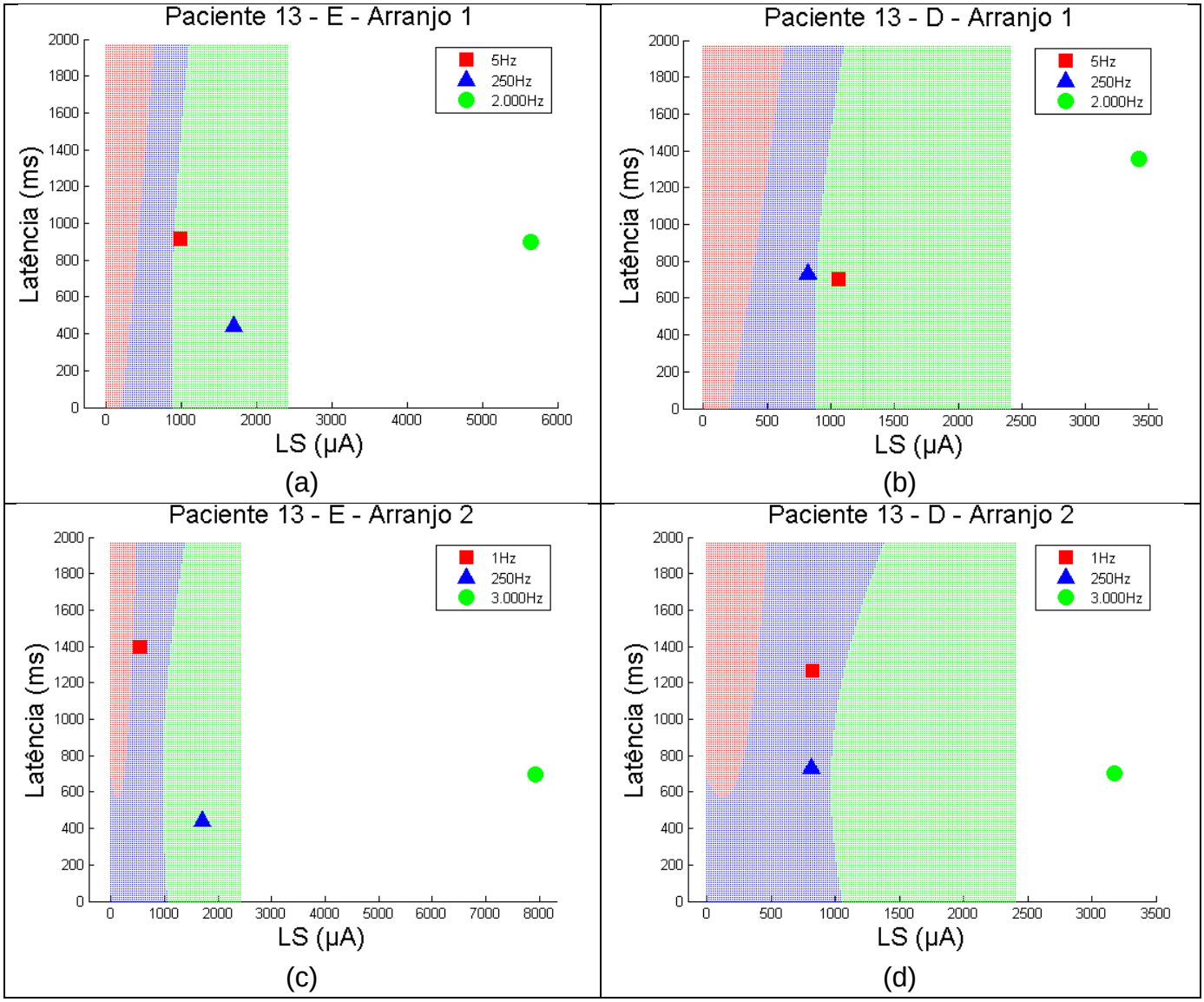


Figura 43 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 13, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Para esse sujeito é possível observar uma considerável alteração no teste de sensibilidade tátil com os MSW, principalmente na mão esquerda – monofilamento vermelho. De acordo com a Tabela 4, o monofilamento vermelho indica perda da sensibilidade protetora e incapacidade de discriminar formas e temperatura. O que aponta para um comprometimento, tanto das fibras grossas, quanto das finas. Tais achados corroboram com os resultados encontrados nos testes elétricos (Figura 43) para a mão esquerda, sendo que para 3.000 Hz (arranjo 2), o voluntário somente foi capaz de perceber o estímulo próximo à máxima intensidade que proporciona o sistema (8.000 µA).

Na avaliação na mão direita o voluntário respondeu ao monofilamento de cor azul, indicando perda de sensibilidade relacionada com fibras grossas. O teste com estímulo elétrico indicou comprometimento tanto de fibras grossas (2.000 e 3.000 Hz), quanto de fibras finas (1 e 5 Hz).

4.4 *Discussões e Conclusões*

Todas as manchas avaliadas apresentaram algum tipo perda de sensibilidade de acordo com os testes realizados com os MSW. Da mesma forma, todos os testes com estímulos elétricos apresentaram alterações na mancha (em relação à região contralateral sem mancha), mostrando uma forte correlação entre as duas técnicas utilizadas. Como em lesões hansenianas podem existir comprometimentos tanto de receptores, quanto das fibras nervosas periféricas (VILLARROEL, 2012), tais achados já eram esperados, pois mesmo que a característica neurosseletiva dos estímulos elétricos ainda seja questionável, nota-se que o parâmetro LS está intimamente ligado à integridade das fibras nervosas periféricas (MATSUTOMO *et al.*, 2005; RICHERSON *et al.*, 2005; NISHIMURA *et al.*, 2004). Esses resultados podem indicar os estímulos elétricos de corrente senoidal como uma alternativa na avaliação da hanseníase.

Os resultados observados com os testes nos nervos radiais (em região sem mancha) mostraram uma forte correlação dos MSW com os estímulos elétricos de alta frequência. No entanto, apontam uma correlação pobre com as baixas frequências. Tal comportamento pode ser justificado pelo fato de os testes de sensibilidade tátil inferirem, principalmente, sobre as fibras grossas. Todavia, como a hanseníase é uma doença evolutiva, que geralmente começa acometendo fibras finas (VILLARROEL, 2012), era esperado que mesmo para casos que apresentassem perda tátil leve (monofilamento azul ou violeta), aparecessem também alterações nos estímulos de baixa frequência, como foi possível observar nos resultados dos voluntários 2, 4, 5, 6, 8, 15 e 16. Os resultados observados para os voluntários 7, 9 e 12 são particularmente importantes porque apresentaram alterações nas baixas frequências quando os MSW indicavam percepção sensorial normal. Tal achado pode apontar para um possível diagnóstico precoce da doença.

Contudo, é importante apontarmos algumas limitações de nossa abordagem. Dado o reduzido número de voluntários utilizados neste projeto piloto, não foi possível realizar uma categorização adequada dos tipos de pacientes, tais como: faixa etária, tipos de manifestações da doença, ocorrência de lesões, entre outras.

Ademais, para uma avaliação mais completa e assertiva sobre a relação dos estímulos de baixa frequência com as neuropatias associadas à hanseníase, seria necessário o

envolvimento de outras técnicas de avaliação no estudo, como, por exemplo, os testes térmicos utilizados por Villarroel *et al.* (2010).

Outra limitação que o sistema poderia apresentar seria na discriminação entre perdas sensoriais decorrentes do acometimento dos receptores periféricos e as perdas decorrentes da degeneração da fibra correlata. Isso ocorreria porque a corrente elétrica senoidal teria influência predominantemente sobre as fibras periféricas e não sobre os receptores associados. Maiores investigações necessitam ser feitas sobre essa descriminação.

Em trabalhos futuros devem ser consideradas informações acerca das condições clínicas dos pacientes, que permitirão realizar inferências mais profundas acerca de possíveis correlações do grau de evolução da doença com os valores de LS e TR coletados.

Capítulo 5 - Conclusões e Trabalhos Futuros

5.1 *Conclusões e considerações finais*

Nossos achados sugerem que as avaliações das fibras nervosas periféricas por estimulação elétrica, com corrente senoidal, poderiam apresentar melhores resultados se a técnica de avaliação do limiar de sensibilidade (LS) utilizasse também o parâmetro tempo de resposta (TR) em sua classificação. Sugerem também que a avaliação conjunta dos parâmetros LS e TR para as frequências de 1, 250 e 3.000 Hz apresentam maior dissimilaridade do que para as frequências 5, 250 e 2.000 Hz e que diferentes frequências de estimulação por corrente senoidal evocam diferentes percepções sensoriais (Tabela 3), estando os estímulos de 3.000 Hz predominantemente associados a sensações mediadas por fibras grossas (A-β) e estímulos de 1 Hz relacionados principalmente às fibras C.

A maior neurosseletividade apresentada pelas frequências do Arranjo 2 (1, 250 e 3.000 Hz), associada à melhor resposta da avaliação conjunta dos parâmetros LS e TR, podem representar significante melhora na utilização dos estímulos elétricos de corrente senoidal para o diagnóstico de neuropatias que afetam as fibras periféricas, tanto de forma seletiva, quanto gradativa, permitindo o diagnóstico precoce, ou ainda, indicando o grau de evolução da doença.

A eficiência da nova técnica proposta, quando aplicada em pacientes com hanseníase, não pôde ser avaliada por completo, principalmente porque os valores de LS, TR e limiar de rampa (LR) foram comparados aos limiares de sensibilidade tátil com Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW), que avaliam, predominantemente, as fibras grossas. No entanto, os resultados obtidos com LR e MSW nas manchas, apresentaram uma grande correlação. Tal achado pode indicar uma nova usabilidade para os testes com corrente elétrica senoidal na triagem de manchas em locais endêmicos para a Hanseníase, de forma simples, rápida e não invasiva.

Uma limitação do presente trabalho seria a abordagem subjetiva adotada, principalmente se levarmos em consideração a grande variabilidade observada em TR. Isso ocorre principalmente porque tal parâmetro sofre grande influência de fatores externos, tais como: atenção, cansaço, compreensão do paciente acerca do procedimento a ser executado,

entre outros, que podem inferir um grau de incerteza à medição do tempo de reação. Uma possível solução para essa limitação seria a utilização de potenciais evocados somato-sensitivos em regime permanente (PESSp) que possibilitariam a avaliação objetiva do valor de TR.

Em uma tentativa de solucionar a limitação supracitada, foram coletados os sinais corticais durante a estimulação elétrica senoidal com amplitude modulada, para detecção dos PESSp (Anexo 2). No entanto, os resultados mostraram que o sistema NEURO-PESS desenvolvido não foi capaz de detectar esses potenciais quando utilizada a Magnitude Quadrática da Coerência (MSC) como técnica de detecção. Isso porque as respostas encontradas podiam apresentar interferências provenientes do artefato ao estímulo, pois mesmo em eletrodos posicionados fora do escalpo, (ombro, por exemplo) foram identificadas respostas (Anexo 2). Foi possível verificar, ainda, que pequena distorção na forma de onda do estímulo AM era suficiente para gerar artefato na frequência da modulante em toda a pele.

5.2 *Trabalhos Futuros*

Como trabalho futuro é proposta a avaliação de manchas em pacientes com hanseníase, não apenas com os Limiares de Rampa, mas também com a análise conjunta de LS e TR. Além disso, é fundamental que seja realizada uma melhor classificação dos diversos tipos de pacientes para que inferências mais assertivas possam ser levantadas.

Pretende-se, também, aplicar os estímulos elétricos de corrente senoidal em pacientes hansenianos, comparando-os com diferentes tipos de avaliações clínicas como, por exemplo, os MSW e os testes térmicos (VILLARROEL et al., 2010). Essa abordagem nos permitirá avaliar a usabilidade dos parâmetros LS e TR não só para a triagem de manchas, mas também como uma ferramenta clínica capaz de inferir acerca do grau evolutivo da doença.

Outra abordagem que deve ser feita é a inclusão de uma medida objetiva para o valor de TR, diminuindo sua variabilidade e aumentando a qualidade de sua avaliação conjunta com LS. No entanto, para que essa etapa possa ser realizada, faz-se necessária a modificação

do circuito de geração de estímulo elétrico do NEURO-PESS, para eliminar distorções remanescentes no canal de saída, como demostrado no Anexo 2, ou ainda, a adoção de outras técnicas de detecção dos potencias evocados que não sofram influências de pequenas distorções no estímulo, como ocorreu com a MSC.

5.3 *Trabalhos Publicados Relacionados ao Doutorado*

Durante o desenvolvimento do doutorado foram publicados: um artigo completo em periódico, um artigo completo em anais de eventos, três resumos em anais de congressos e um registro de patente.

Artigos completos publicados em periódicos:

MARTINS, H. R.; ZANETTI, R.; SANTOS, C. C.; MANZANO, G. M.; TIERRA-CRIOLLO, C. J. ***Current perception threshold and reaction time in the assessment of sensory peripheral nerve fibers through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies.*** Revista Brasileira de Engenharia Biomédica (Impresso), v. 29, p. 278-285, 2013.

Artigos completos publicados em anais de eventos:

R. ZANETTI; H. R. MARTINS; F. PROVENZANO; C. J. TIERRA-CRIOLLO. ***Aquisição de Potencial Evocado Somatossensitivo Eliciado por Corrente com Forma de Onda Arbitrária***. In: XXIII Congresso Brasileiro em Engenharia Biomédica XXIII CBEB, 2012, Porto de Galinhas/ Ipojuca. Anais do XXIII Congresso de Engenharia Biomédica. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica, 2012.

Resumos publicados em anais de congressos:

MARTINS, H. R.; TIERRA-CRIOLLO, C. J.; SANTOS, C. C. ***Curva do Limiar de sensibilidade a Corrente Elétrica Senoidal entre 1 e 3.000Hz.*** In: VI Congreso del CLA-IFCN; Congreso da SBNC y Reuniao Anual da LBE, 2011, Punta del Este. Anais del VI Congreso del CLA-IFCN; Congreso da SBNC y Reuniao Anual da LBE, 2011.

SANTOS, T.; MARTINS, H. R.; ABDO, Filipe; TIERRA-CRIOLLO, C. J. ***Tempo de Varredura para Monitorar Múltiplas Respostas Auditivas em Regime Permanente Utilizando o Teste F Espectral.*** In: VI Congreso del CLA-IFCN; XXIII Congresso da SBNC y Reuniao Anual da LBE, 2011, Punta Del Este. Anais do XXIII Congresso da SBNC e LBE, 2011. p. 31-31.

WARNERT, E.; GONCALVES, D. U.; MARTINS, H. R.; PROVENZANO, F.; CUNHA, L. C. M.; VILLARROEL, M. F.; TIERRA-CRIOLLO, C. J. ***Comparação dos Potenciais Evocados Miogênicos Vestibulares Auditivo e Galvânico em Sujeitos Normais.*** In: 40o Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia, 2010, Natal. Anais do 40o Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia, 2010. v. 76. p. 5-5.

Registros De Patentes

MARTINS, H.R.; TIERRA-CRIOLLO, C.J.; AVELAR, B.S.; PROVEZANO, F.; SOUZA-CRUZ, A.A.; MASSESSINI, M.; ROMÃO, M. W. ***Dispositivo e Processo para a Detecção de Potencias Evocados Somato-Sensitivos em Regime Permanente***. 2012.

Referências Bibliográficas

BARON, G.C.; IRVING, G.A. **Effects of tourniquet ischemia on current perception thresholds in healthy volunteers.** Pain Practice, v. 2, n. 2, p. 129-133, 2002.

BEAR, F.M.; CONNORS, W.B.; PARADISO, A.M. **NEUROCIÊNCIA - Desvendando o Sistema Nervoso**. São Paulo: ARTMED, 2002.

BELL-KROTOSKI, J.A. **Light touch-deep pressure testing using Semmes-Weinstein monofilaments**. In: Hunter JM *et al.*, editors; Rehabilitation of Hand, 3ª ed. St. Louis, CV Mosby Co; 1989. p. 585-593.

BELL-KROTOSKI, J.; TOMANCIK E. **The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments.** J Hand Surg 1987;12:155-161.120.

BELL-KROTOSKI, J. **Advances in sensibility evaluation.** Hand Clinic 1991; 7: 527-546.121.

BELL-KROTOSKI, J.; WEINSTEIN, S.; WEINSTEIN, C. **Testing sensibility, including touch-pressure, two-point discrimination, point localization, and vibration**. J Hand Ther 1993; 6:114-123.122.

BELL-KROTOSKI, J.A., BUFORD Jr, W.L. **The force/time relationship of clinically used sensory testing instruments**. J Hand Ther 1997;10: 297-309.

BERTOLUCI, P.E.A. **O Mini exame do Estado Mental em uma população geral: O impacto da escolaridade.** Arquivos de Neuropsiquiatria, v. 52, p. 1-7, 1994.

BRAGA, E. **Estimacão da resposta evocada somato-sensorial utilizando wavelets e análise em componentes independentes**. 100 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, PPGEE, Belo Horizonte-MG, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de Saúde. Departamento de atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Hanseníase. **Atividades de controle e manual de procedimentos**. Brasília: 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da Hanseníase. Cadernos de Atenção Básica n° 10.** Brasília: 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em http:// portal.saude.gov.br. [Online.]. Acessado em Janeiro de 2013.

BRODAL, A. **Anatomia Neurológica com Correlações Clinicas**. São Paulo: ROCA, 1984.

BURR-BROWN CORPORATION. **ISO122 - Precision Lowest Cost ISOLATION AMPLIFIER**. [S.l.], p. 14. 1993.

CHIAPPA, K. H. **Evoked Potencials in Clinical Medicine**. 2ª ed. New York: Raven Press, 1997.

COCHRANE, R.G.; DAVEY, T.F. Em: **Leprosy in theory and practise**. 2ª ed. Bristol, John Wright; 1964. p. 274.

DASTUR DK, RAMAMOHAN Y, SHAH JS. **Ultrastructure of lepromatous nerves.** Neural pathogenesis in leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1973;41:47-80.

DUFFY, F. H.; IYER, V. G.; SURVILLO, W. W. **Clinical Eectroencephalography and Tropographic Brain Mapping:** Technology and Practice. 1. ed. New York: Springer-Verlag, 1989.

FÉLIX, E.P.V.; GIULIANO L.M.; TIERRA-CRIOLLO, C.J. et al. **Sensations and reaction times evoked by electrical sinusoidal stimulation.** Elsevier Mansson - Clinical Neurophysiology, v. 39, p. 283-290, Outubro 2009. ISSN DOI: 10.1016/j.neucli. 2009.10.001.

FLEURY, R. N. **Patologia e Manifestações Viscerais**. In: Opromolla DVA, editor. Noções de Hansenologia. 2ª ed. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.63-71.

FRANÇOIS-BENOÎT, V.; *et al.* **Steady-state visually evoked potentials: Focus on essential paradigms and future perspectives.** Elsevier - Progress in Neurobiology, n. 90, p. 418-438, novembro 2010.

FREEDMAN VH, WEINSTEIN DE, KAPLAN G. **How Mycobacterium leprae infects peripheral nerves.** Lepr Rev 1999;70:136-139.

GALVÃO M.L.; MANZANO G.M.; Braga N.I.O; *et al.* **Determination of electric current perception threshold in a sample of normal volunteers**. Arq. Neuropsiquiatr. 2005; 63(2A):289-293. PubMed: PMID 16100976.

GARDNER EP, KANDEL ER. **Touch**. Em: Kandel ER, Schuwarts JH, Jessel TM. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill; 2000a. p. 430-450.

GARDNER E.P., MARTIN J.H., JESSELL T.M. **The Bodily Senses**. Em: Kandel ER, Schuwarts JH, Jessel TM. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill; 2000b. p. 451-472.

GARDNER E.P., MARTIN J.H. **Coding of Sensory Information**. Em: Kandel ER, Schwarts JH, Jessell TM. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill; 2000c. p. 412-428.

GRIMNES S.; MARTINSEN O.G. **Electrical properties of tissue**. Em: Grimnes S., Martinsen O.G. Bioimpedance and Bioelectricity Bases. London: Academic Press, 2000. p. 87-125.

HASTINGS RC. **Report of the International Leprosy Association Technical Forum**. France 2002. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2002; 70(Suppl):S23 and S39.

KATAYAMA, T.; SUPPA, A.; ROTHWELL, J.C. **Somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations are differently modulated by theta burst**

stimulation over primary somatosensory cortex in humans. Clinical Neurophysiology, 2010. ISSN doi:10.1016/j.clinph.2010.05.014.

KATIMS, J. J. . E. A. **New screening device for assessment of peripheral neuropathy.** Journal of Occupational Medicine, v. 28, n. 12, p. 1219-1221, 1986-a.

KATIMS, J. J.; LONG, D. M.; LKY, N. **Transcutaneous nerve stimulation. Frequency and waveform specificity in humans.** Appl Neurophysiol, n. 49, p. 86-91, 1986-b.

KATIMS, J. J. . E. A. **Constant current sine wave transcutaneous nerve stimulation for evaluation of peripheral neuropathy.** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, v. 68, n. 4, p. 210-213, 1987.

KHEMCHANDANI, R.; Jayadeva, C.S. **Learning the optimal kernel for Fisher discriminant analysis via second order cone programming.** European Journal of Operational Research. 2010; 203: 692-697. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejor. 2009.09.020.

KISO, T. *et al.* **Neurometer Measurement of Current Stimulus Threshold in Rats.** The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 297, n. 1, p. 352-356, 2001.

KOESTER J.; SIEGELBAUM S.A. **Local Signaling Passive Electrical Properties of the Neuron.** Em: Kandel ER, Schwarts JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill; 2000c. p. 140 - 149.

LAGO, P.; BROICH, G.; CECCHINI, A. P. **Trigeminal Evoked Potentials in Man: A New Olfactory Stimulation Device.** Funtional Neurology, v. 13, n. 2, p. 135-140, Junho 1998.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** Biometrics. 1977; 33(1):159-174.

LEHMAN LF, ORSINI MB, GROSSI MA, VILLARROEL MF. **A mão na hanseníase.** In: Freitas PP, editora. Reabilitação da mão. 1° ed. Editora Atheneu. São Paulo; 2005. p. 301-336.

LIU S.S.; GERANCHER J.C.; BAINTON B.G. *et al*. **The Effects of Electrical Stimulation at Different Frequencies on Perception and Pain in Human Volunteers: Epidural Versus Intravenous Administration of Fentanyl.** Anesth Analg. 1996; 82(1):98-102. PubMed: PMID 8712434.

LOWENSTEIN, L.; JESSE, K.; KENTON, K. **Comparison of perception threshold testing and thermal-vibratory testing.** Muscle & Nerve, n. 37, p. 514-517, 2008.

MANZANO, G.M.; GIULIANO, l.M.P.; NÓBREGA, J.A.M. **A brief historical note on the classification of nerve fibers.** Arq Neuropsiquiatr, v. 1, n. 66, p. 117-119, 2008.

MARTINS, H. R. **Sistema para o estudo do limiar de percepção de corrente elétrica com forma de onda arbitrária**. Dissertação [Mestrado em Engenhria] - Universidade Federal de Minas Gerais, PPGEE, Belo Horizonte, 2008. 120 p.

MASSON, E. A. . E. A. **Current Percption Threshold: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus**. Diabetologia, v. 32, n. 10, p. 724-728, 1989.

MATHWORKS. MATLAB: **The Language of Technical Computing**, 2010. Disponivel em: <http://www.mathworks.com/products/matlab>. Acesso em: 26 set. 2010.

MATSUTOMO, R.; TAKEBAYASHI, K.; ASO, Y. **Assessment of Peripheral Neuropathy Using Measurement of the Current Perception Threshold with the Neurometer® in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.** The Journal of International Medical Research, v. 33, p. 442-453, 2005. PubMed: PMID 16104448.

MIN, B. C.; SAKAMOTO, K. **Influence of Sweet Supressing Agent on Gustatory Brain Evoked Potentials Generated by Taste Stimuli.** Appl. Human Science, v. 17, n. 1, p. 9-17, Janeiro 1998.

MISHRA B, MUKHERJEE A, GIRDHAR A, HUSAIN S, MALAVIYA GN, GIRDHAR BK. **Neuritic leprosy: further progression and significance**. Acta Leprol 1995;9:187 - 194.

MISULIS, K. E. **Spehlmann's Evoked Potential Primer:** Visual, Auditory and Somatosensory. 2. ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994.

MOURAUX, A.; GUÉRIT, J.M.; PLAGHKI, L. **Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO2 laser skin stimulations may reflect central interactions between A[delta]- and C-fiber afferent volleys.** Clin Neurophysiol 2003; 114:710-722.

NEUROTRON Inc. **Normative Neuroselective Current Perception Threshold (CPT) Values.** Data - Site da Neurotron Incorporated. – acesso: 15 de maio de 2012. http://neurotron.com/ Normative__Current_Perception_Threshold_CPT_Values.html

NISHIMURA, A.; Oguraa, T.; Hasea, H. **A correlative electrophysiologic study of nerve fiber involvement in carpal tunnel syndrome using current perception thresholds.** Clinical Neurophysiology. 2004; 115(8):1921-1924. PubMed: PMID 15261871.

NOSS, R.S.; BOLES, C.D.; YINGLING, C.D. **Steady-state analysis of somatosensory evoked potentials.** Elsiver - Electroencephalography and clinical Neurophysiology, n. 100, p. 453-461, 1996.

OPROMOLLA, D.V.A. **Manifestações Clinicas e Reações**. Em: Opromolla, D.V.A., editor. Noções de Hansenologia. 2ª ed. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p. 51-58.

PFALTZGRAFF, RE, BRYCESON A. **Clinical Leprosy.** In: Hastings RC, editor. Leprosy, 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1985. p 134-176.

PIMENTEL, J.M.; PETRILLO, R.; VIEIRA, M.M., *et al*. **Perceptions and electric senoidal current.** Arq Neuropsiq. 2006; 64(1):10-13. PubMed: PMID 16622545.

PURVES D. **The Somatic Sensory System**. Em: FITZPATRICK, D., editor. Neuroscience. 3ª ed. Sunderland, Massachussetts: Sinauer Associates, Inc.; 2004. p.189-195.

RAMADAN W, MOURAD B, FADEL W, GHORABA E. **Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease.** Lepr Rev 2001;72:35-49.

RAMESH V, SAXENA V, MISRA RS. **How to detect leprosy in some patients with only localized sensory loss**. Lepr Rev 1990;61:79 -80.

RENDELL, M.S.; KATIMS, J.J.; RICHTER, R., *et al*. **A comparasion of nerve conduction velocities and current perception thresholds as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy**. Journal Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 52, p. 502-511, 1989.

RICHERSON, S.J.; ROBINSON, C.J.; SHUM, J. **A comparative study of reaction times between type II diabetics and non-diabetics.** BioMedical Engineering On Line. 2005; 4:12. doi: http://dx.doi.org/10.1186/1475-925X-4-12

ROMÃO, M. W. **Sistema para detecção de limiar auditivo fisiológico com base no potencial evocado em regime permanente**. 2009. 111 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais - CPDEE, Belo Horizonte - MG.

SAUNDERSON P, GROENEN G. **Which physical signs help most in the diagnosis of leprosy? A proposal based on experience in the AMFES project**, ALERT, Ethiopia. Lepr Rev 2000;71:34-42.

SORRI-BAURU, **Manual de Usuário: KIT para teste de sensibilidade cutânea**. Estesiômetro SORRI. Bauru – SP, 2014, 19p. http://www.sorribauru.com.br

SRINIVASAN H., STUMP, B. **Leprosy diagnosis: a device for testing thermal sensibility of skin lesions in the field.** Bull World Health Organ 1998; 67:635-641.

TACK, C.; NETTEN, P.M.; SCHEEPERS, M.H., *et al*. **Comparison of clinical examination, current and vibratory perception threshold in diabetic polyneuropathy**. Neth J Med. 1994; 44(2):41-49. PubMed: PMID 8208323.

TIERRA-CRIOLLO, C.J. **Monitorização Objetiva da Resposta à Estimulação Somato-sensitiva.** 140 p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Rio de Janeiro, 2001.

TIERRA-CRIOLLO, C. *et al*. **Clustering of somatosensory sensations during sinusoidal current stimulation**. Revista Brasileira Eng. Biomedica, v. 22, p. 105-113, 2006.

THOMAS, T.G.; SEKHAR, S.C. "**Amplitude Modulation**", In: **Communication Theory**, New Delhi: Tata, McGraw-Hill, p. 29-45, 2006.

VILLARROEL, M.F.; ORSINI, M.B.; LIMA, R.C., *et al.* **Comparative study of the cutaneous sensation of leprosy-suspected lesions using Semmes-Weinstein monofilaments and quantitative thermal testing.** Lepr Rev. 2007; 78(2):102-109. PubMed: PMID 17824480.

VILLARROEL, M.F.; COLLINA, D.D.; ORSINI, M.B.; TIERRA-CRIOLLO, C.J. **Sensibilidade térmica em hanseníase.** In: Duerksen, Frank. (Org.). Cirurgia Reparadora e Reabilitação em Hanseníase. 2ª ed. Greenville, SC - USA: American Leprosy Missions, 2010.

VILLARROEL, M.F. **Estudo comparativo entre os limiares de dor e percepção do calor e frio e o limiar tato-pressão em lesões de pele sugestivas de hanseníase, no período de 2000 a 2005, em Belo Horizonte**. Tese [Doutorado em Infectologia e Medicina Tropical] – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, 2012.

VINIK, A.I.; SUWANWALAIKORN, S.; STANSBERRY, K.B., *et al*. **Quantitation measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy**. Muscle & Nerve. 1995; 18(6): 574-584. PubMed: PMID 7753119.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leprosy.** Disponível em: http:// www.who.int/lep/. Acesso em: fevereiro de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Expert Committee on Leprosy**, 7th report. Technical Report series 874. Geneva: WHO; 1998. Disponível em: http://apps.who.int/iris/handle/10665/42060. Acesso em: mar. 2014

YARNITSKY, D.; OCHOA, J.L. **Warm and cold specific somatosensory systems: Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities.** Brain. 1991; 114: 1819-26.

ANEXO 1 – Depósito de Patente

462

INPI 014120001589
12/07/2012 15:15 DEMG
BR 10 2012 017232 1

< Uso exclusivo do INPI >

Espaço reservado ao protocolo | Espaço para etiqueta

DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:
O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas

1. Depositante (71):

1.1 Nome: Universidade Federal de Minas Gerais
1.2 Qualificação: Instit. de.Ensino e Pesquisa
1.3 CNPJ/CPF: 17217985000104
1.4 Endereço Completo: Av. Antonio Carlos, 6627 - Pampulha, Belo Horizonte - MG, Brasil
1.5 CEP: 31270-901 1.6 Telefone: (31) 3409-4774 1.7 Fax: (31) 3409-6430
1.8 E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

☐ continua em folha anexa

2. Natureza: ◉ Invenção ○ Modelo de Utilidade ○ Certificado de Adição

Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: Patente de Invenção

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição(54):
DISPOSITIVO E PROCESSO PARA A DETECÇÃO DE POTENCIAIS EVOCADOS SOMATO-SENSITIVO EM REGIME PERMANENTE

☐ continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão: do pedido Nº Data de Depósito:

5. Prioridade: ☐ interna ☐ unionista
O depositante reivindica a(s) seguinte(s):

País ou organização de origem	Número de depósito	Data do depósito

INPI 014120001589 15:15 DEMG 12/07/2012 52400.044958/2012-45

6. Inventor (72):

☐ Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)

6.1 Nome: HENRIQUE RESENDE MARTINS
6.2 Qualificação: PESQUISADOR 6.3 CPF: 898.757.453-91
6.4 Endereço completo: RUA DEPUTADO ANDRÉ DE ALMEIDA, 361, APTO. 102, BAIRRO OURO PRETO, BELO HORIZONTE, MG
6.5 CEP: 31.330-530 6.6 Telefone: 31 3409-4774 6.7 Fax: 31 - 3409-6430
6.8 E-Mail: patentes@ctit.ufmg.br

☒ continua em folha anexa

ANEXO DE INVENTORES
Título: DISPOSITIVO E PROCESSO PARA A DETECÇÃO DE POTENCIAIS EVOCADOS SOMATO-SENSITIVO EM REGIME PERMANENTE

Nome: CARLOS JULIO TIERRA CRIOLLO
Qualificação: PESQUISADOR
CPF: V073378-G
Endereço Completo: RUA NORALDINO DE LIMA, 405, APTO. 402, BLOCO 2, BAIRRO LIBERDADE, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 31.270-650
Telefone: 31 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

Nome: BRUNO SILVEIRA AVELAR
Qualificação: PESQUISADOR
CPF: 063.065.426-39
Endereço Completo: RUA RESEDÁ, 191, APTO. 101, BAIRRO SANTA EFIGENIA, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 30.240-410
Telefone: 31 - 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

Nome: FELIPE PROVENZANO
Qualificação: PESQUISADOR
CPF: 069+855.656-97
Endereço Completo: RUA PEDROGÃO PEQUENO, 273, APTO. 102, BAIRRO ITAMARATI, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 31.340-300
Telefone: 31 - 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

Nome: ARMANDO AGUIAR DE SOUZA CRUZ NETO
Qualificação: PESQUISADOR
CPF: 095.652.357-94
Endereço Completo: RUA DESEMBARGADOR PAULA MOTA, 880, APTO. 302, BAIRRO OURO PRETO, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 31.310-340
Telefone: 31 - 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

Nome: MICHELLE MASSESSINI FARIA FREITAS
Qualificação: PESQUISADORA
CPF: 072.254-926-16
Endereço Completo: AV. OLINTO MEIRELES, 2196 - APTO. 202, BAIRRO SANTA HELENA, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 30.620-330
Telefone: 31 - 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br
FUNDAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA - UFMG

Nome: MATHEUS WANDERLEY ROMÃO
Qualificação: PESQUISASDOR
CPF: 059.776.136-10
Endereço Completo: RUA CEARÁ, 1620, APTO. 802, BAIRRO FUNCIONÁRIOS, BELO HORIZONTE, MG
CEP: 30.150-311
Telefone: 31 - 3409-4774
FAX: 31 - 3409-6430
E-mail: patentes@ctit.ufmg.br

ANEXO 2 - Potenciais Evocados Somato-sensitivos em regime permanente (PESSp)

Segundo Misulis (1994), o PESSp pode ser eliciado por pulsos de corrente a taxas de repetição maiores que 12 Hz. No entanto, existem poucos trabalhos que abordam PESSp gerados por estímulo com outras formas de onda. O único trabalho encontrado na literatura foi Noss *et al.* (1995) que utilizaram estímulos AM com portadora de 150 Hz e modulantes entre 7,4 Hz e 41,2 Hz. Segundo os autores, esses valores foram escolhidos a partir de trabalhos de PESSp com estímulo vibratório (SNYDER, 1992). Assim, justifica-se investigar os PESSp eliciados por estímulo AM com diferentes portadoras e modulantes. Ademais, como apresentado nos Capítulos 3 e 4, a avaliação subjetiva do parâmetro Tempo de Reação (TR) configura-se em informação questionável, tendo em vista principalmente a grande variabilidade inter-indivíduo observada em nossos resultados. A avaliação objetiva por meio de PESSp poderia trazer grandes benefícios à técnica de diagnóstico da integridade das fibras periféricas por meio de estímulos de corrente senoidal. Desta forma, este anexo tem como objetivo apresentar os métodos utilizados para tentar identificar os PESSp quando o sujeito era estimulado em diferentes frequências de modulantes.

Optou-se por usar estímulos AM ao invés de senoidais puros para que fosse facilitada a remoção do artefato ao estímulo por meio de um filtro passa-baixa, tendo em vista que a energia do estímulo estaria concentrada na frequência da portadora e bandas laterais, como pode ser visto na Figura 44 (THOMAS *et al.*, 2006). Nesse caso, espera-se resposta cortical na frequência da modulante (NOSS, *et al.*, 1996).

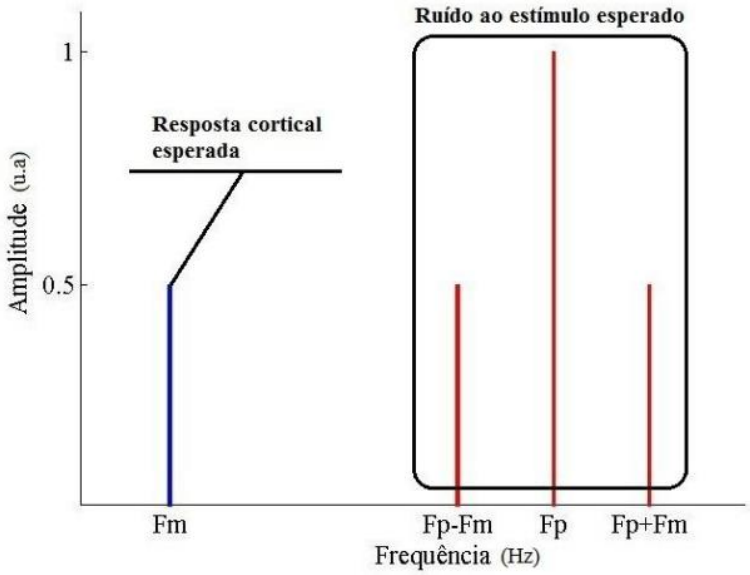


Figura 44 - Resposta em frequência esperada para os sinais coletados, na qual Fp é a frequência da portadora e Fm a frequência da modulante.

Procedimentos de Estimulação e Coleta

Os procedimentos foram realizados no NEPEB-UFMG (COEP/UFMG do Capítulo 3 - nº 0722.0.203.000-11), em uma cabina com isolamento acústico, luminosidade reduzida, em uma poltrona confortável, sendo o voluntário orientado a permanecer relaxado durante toda a coleta. Os eletrodos de estimulação (discos de ouro com 10 mm de diâmetro) foram posicionados sobre o nervo mediano esquerdo (na porção lateral distal do punho, paralelamente ao tendão dos flexores do carpo), separados por 2 cm entre os centros.

Para a detecção do PESSp foram coletados sinais de EEG provenientes de 17 canais (F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 e O2) posicionados no padrão internacional 10-20, com referencia biauricular, enquanto o voluntário era submetido à estimulação elétrica com corrente controlada e amplitude modulada, de intensidade igual a 90% do Limiar Motor[10]. As frequências das modulantes foram 7 Hz, 17 Hz e 41 Hz e da portadora foi 1.000 Hz. O eletrodo de terra foi posicionado na região proximal da clavícula esquerda do voluntário. Além disso, para se avaliar

[10] Limiar Motor – Intensidade de corrente elétrica aplicada no limiar do movimento involuntário dos músculos intrínsecos do polegar.

eventuais artefatos ao estímulo, posicionou-se um 18º eletrodo sobre o ombro contralateral ao estímulo, com distância ao ponto de estimulação, aproximadamente igual à distância média dos eletrodos de EEG e mesma referência de amplificação. Foram realizadas 100 estimulações com duração de 3s intercaladas por 1s de repouso. Coletou-se com taxa de amostragem de 600 Hz, filtro passa-alta em 0,1 Hz, filtro passa-baixa em 100 Hz e filtro notch de 60 Hz.

Processamento dos Dados

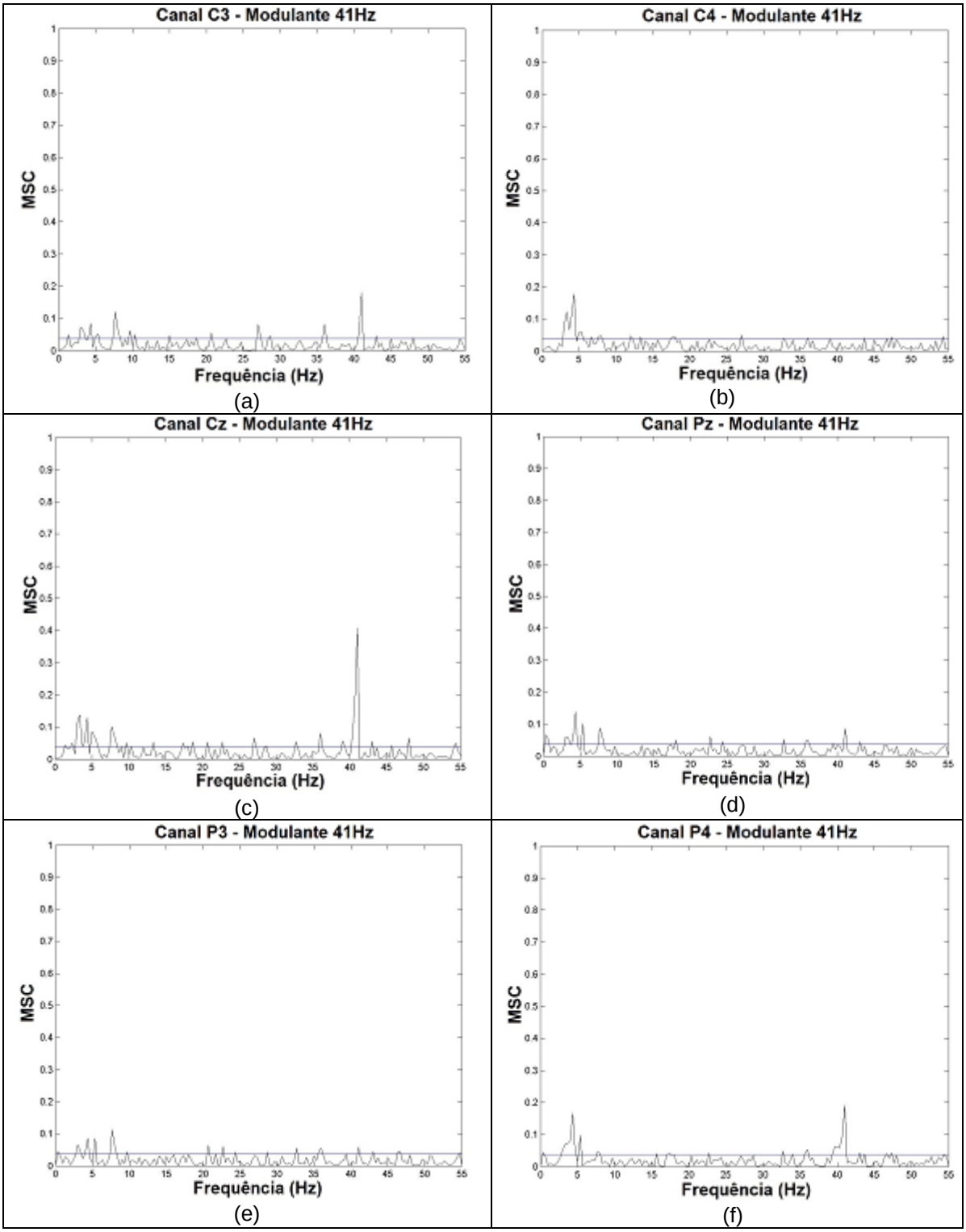
O processamento dos sinais EEG tem como objetivo detectar o PESSp em meio ao sinal de EEG coletado.

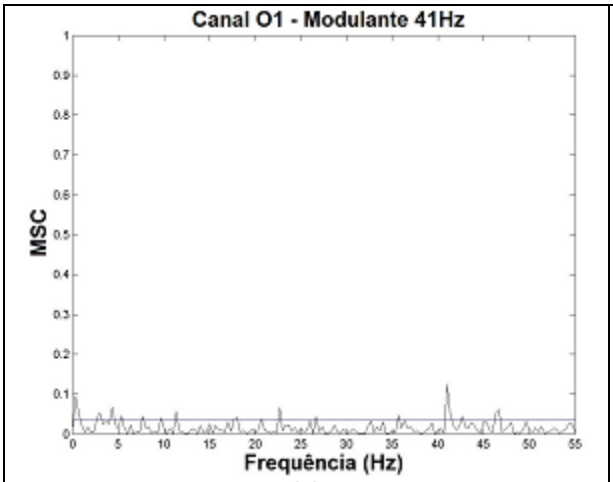
Inicialmente, os 100 trechos de cada sessão de coleta, para cada modulante, foram separados em séries temporais fazendo-se uso dos sinais de sincronismo (trigger). Em seguida, foi utilizado um algoritmo para efetuar a detecção e rejeição automática de artefatos conforme o método descrito por Tierra-Criollo (2001) e descartados os trechos equivalentes.

A avaliação do PESSp foi realizada no domínio da frequência por meio da Magnitude Quadrática Coerente (MSC – *Magnitude Squared Coherence*) dos sinais coletados.

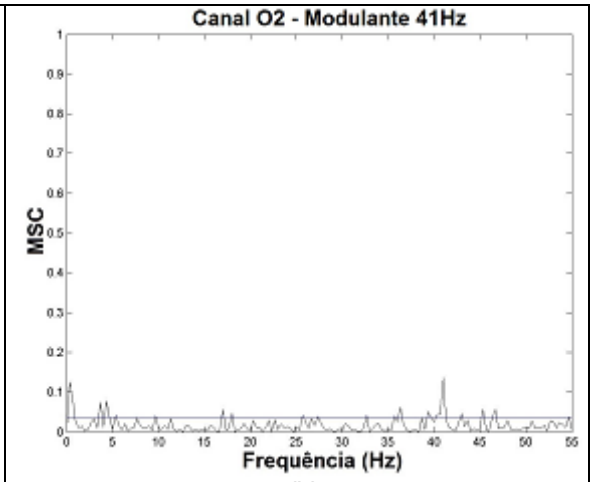
Resultados

Aplicando-se a MSC (α=5%) aos sinais filtrados e promediados, coletados durante a estimulação com modulante igual a 41 Hz, foi possível detectar resposta nas derivações C3, Cz, P4, O1, O2, F3, F4 e Fz (Figura 45 -a, -c, -f, -g, -h, -n, -o e -r)

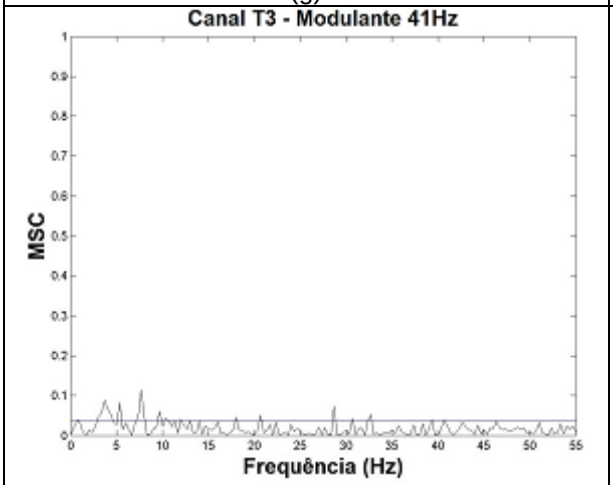

Canal C3 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(a)
Canal C4 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(b)
Canal Cz - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(c)
Canal Pz - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(d)
Canal P3 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(e)
Canal P4 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)
(f)


Canal O1 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

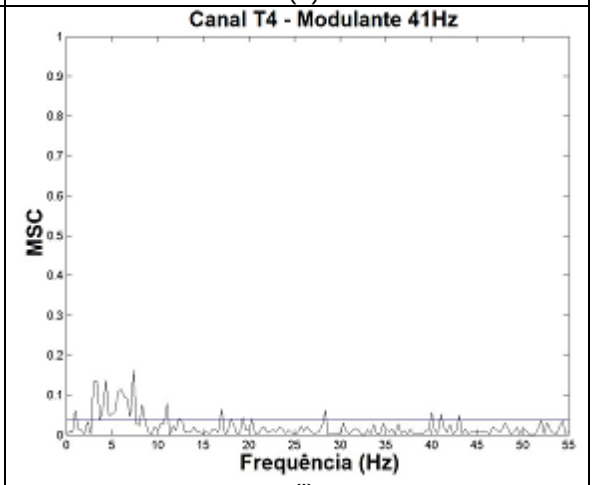
(g)


Canal O2 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

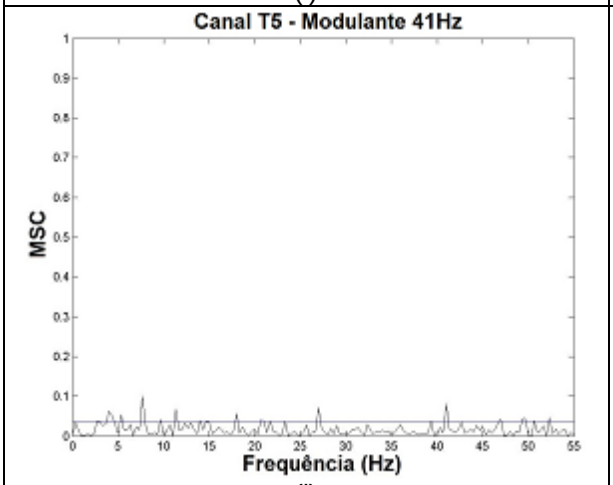
(h)


Canal T3 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

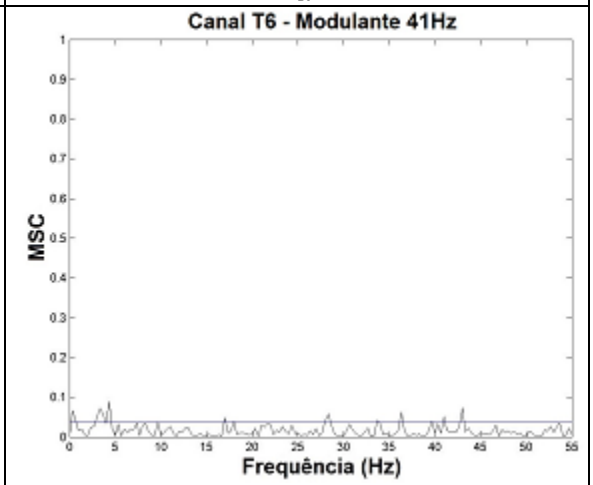
(i)


Canal T4 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

(j)


Canal T5 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

(l)


Canal T6 - Modulante 41Hz
MSC
Frequência (Hz)

(m)

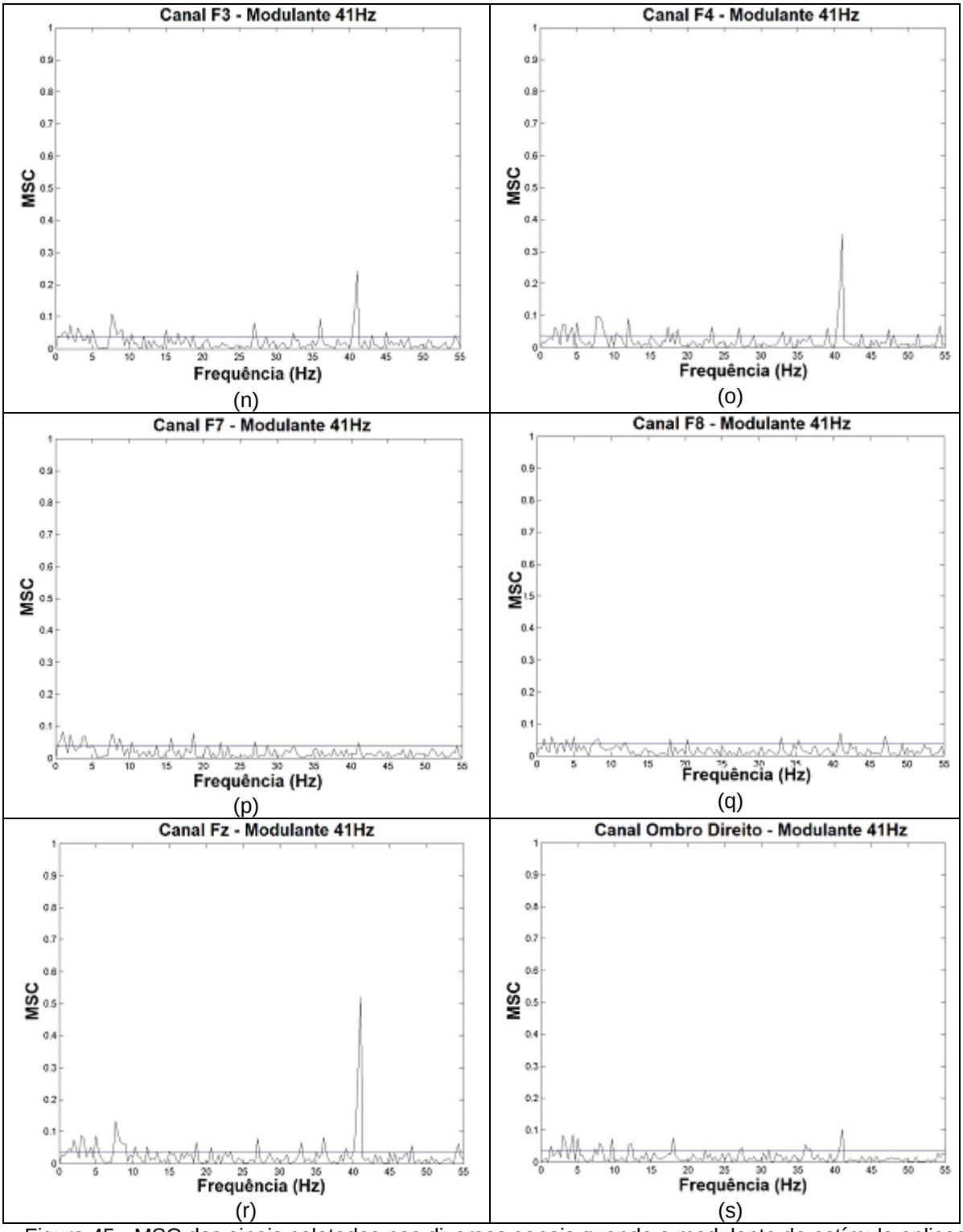


Figura 45 - MSC dos sinais coletados nos diversos canais quando a modulante do estímulo aplicado foi igual a 41 Hz.

Mesmo que questionável, o aparecimento de resposta nas diversas derivações ainda seria discutível. No entanto, a resposta detectada no eletrodo posicionado no ombro direito, mesmo que pequena (Figura 45-s), indica que o artefato ao estímulo contém energia tanto na frequência da portadora, quanto na modulante. Tal resultado acaba

por invalidar todos os demais, impedindo que qualquer inferência acerca dos dados seja feita com o mínimo de segurança.

Identificação do Problema

Tendo em vista a inconsistência dos dados encontrados, foi desenvolvido um novo arranjo de teste para verificar a origem do sinal detectado no ombro do voluntário. Utilizando o NEURO-PESS, foi aplicado e coletado, em um resistor de 10kΩ com 1% de precisão, um estímulo AM com frequência de modulante e portadora igual a 17 e 1.000 Hz, respectivamente.

As análises no domínio do tempo e da frequência do sinal adquirido são apresentadas nas Figura 46 e Figura 47, respectivamente.

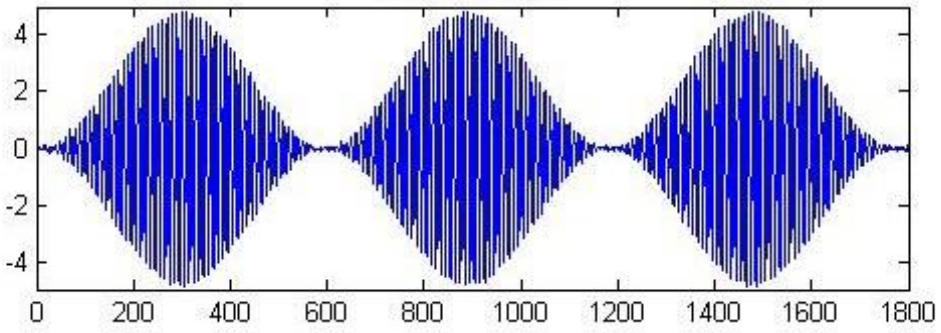


Figura 46 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp utilizando como carga um resistor – Análise do domínio do tempo.

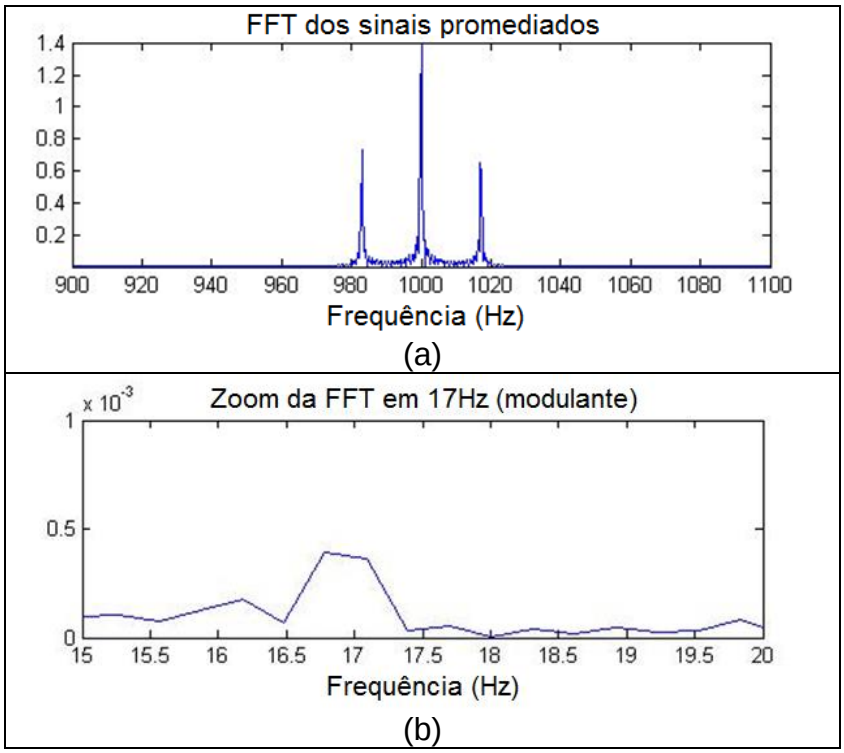


Figura 47 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp, utilizando uma carga resistiva – Análise do domínio da frequência. (a) destaque para a frequência da portadora (1.000 Hz) e bandas laterais e (b) destaque para a frequência da modulante (17 Hz).

Apesar de não apresentar distorção aparente na forma de onda (Figura 46), é possível observar uma pequena energia, anteriormente desprezada, na frequência de 17 Hz (Figura 47-b).

Aplicando a MSC aos sinais coletados é possível verificar resposta na frequência da modulante e também em um de seus harmônicos (Figura 48).

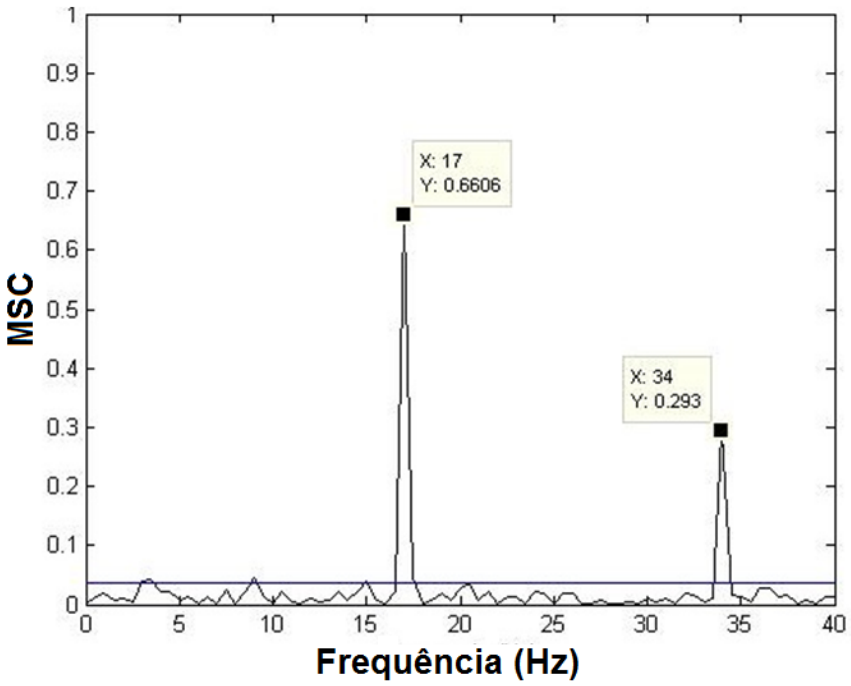


Figura 48 - Teste do NEURO-PESS configurado para coleta de PESSp utilizando como carga um resistor – Magnitude Quadrática da Coerência. Destaque para o valor das frequências detectadas (17 e 34 Hz).

Considerações Finais

Neste cenário, não foi possível a aplicação desta técnica tendo em vista que parte da resposta poderia estar relacionada ao artefato e não à resposta cortical esperada.

É necessária a adoção de modificações tanto no circuito de estimulação, buscando minimizar ainda mais a distorção harmônica no canal de saída, quanto na técnica de detecção aplicada.

ANEXO 3 – Resultados dos Testes com Voluntários Acometidos pelo Mal de Hansen

Voluntário 4

Sexo: Feminino. Idade: 49 anos.

Observações: Paciente diagnosticado com Mal de Hansen a menos de 1 mês. Encontrava-se em tratamento.

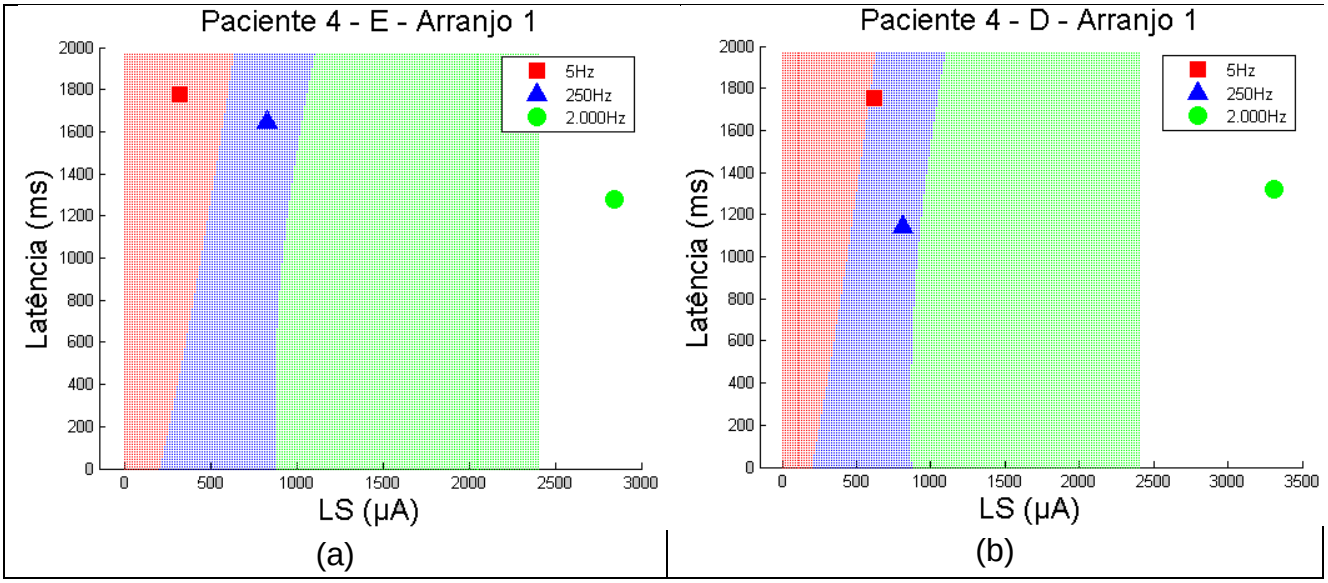
Classificação: Paucibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
violeta	violeta

- MSW violeta – indica perdas principalmente nas fibras grossas, mas já com alterações nas fibras finas.

A Figura 49 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher do Grupo Controle:



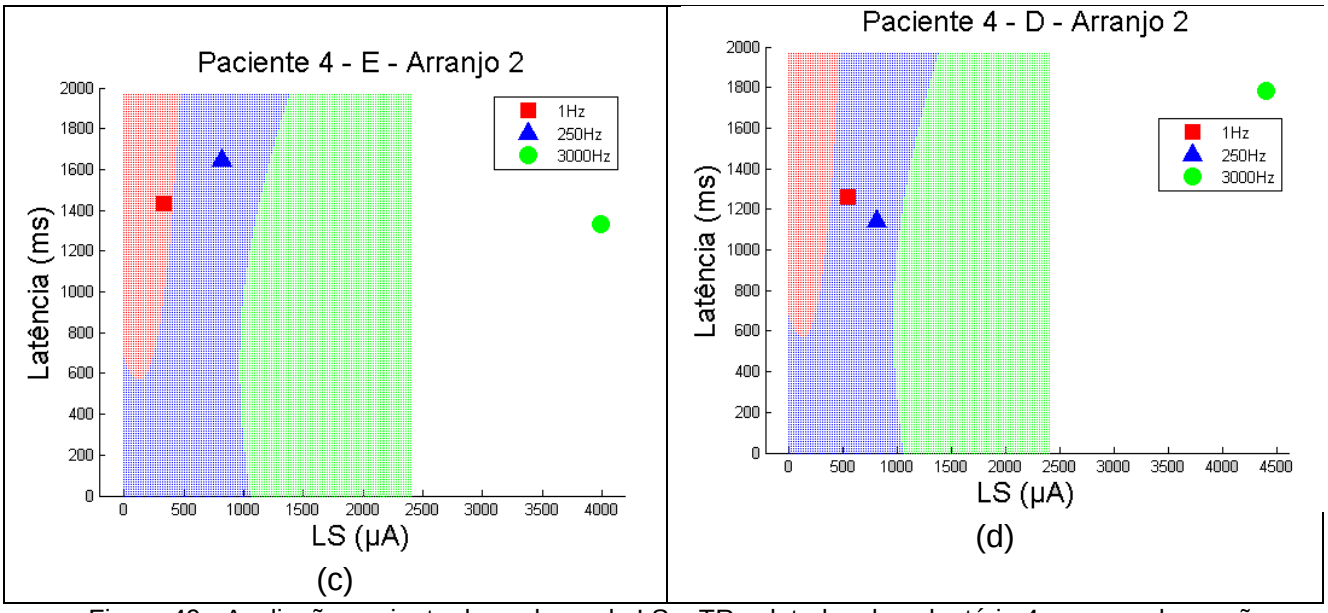


Figura 49 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 4, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

De acordo com a avaliação conjunta de LS e TR para esse voluntário (Figura 49), é possível observar, para as duas mãos e nos dois arranjos, uma perda considerável de sensibilidade para os estímulos de alta frequência. Já para os estímulos de baixa frequência (1 e 5 Hz), apenas o lado direito se mostrou alterado (Figura 49-b e -d). Comparando os resultados dos arranjos 1 e 2 verificamos que a alteração em alta frequência é mais evidente nesse último.

As alterações nas fibras finas, acusadas pelo teste com os monofilamentos, somente foram confirmadas pelos testes com os estímulos elétricos de 1 Hz (do Arranjo 2) da mão direita.

Voluntário 5

Sexo: Masculino. Idade: 61 anos.

Observações: Já terminou o tratamento há 7 anos. Possui manchas por todo o corpo. Foi realizado teste em mancha. Local da lesão testada: região escapular direita.

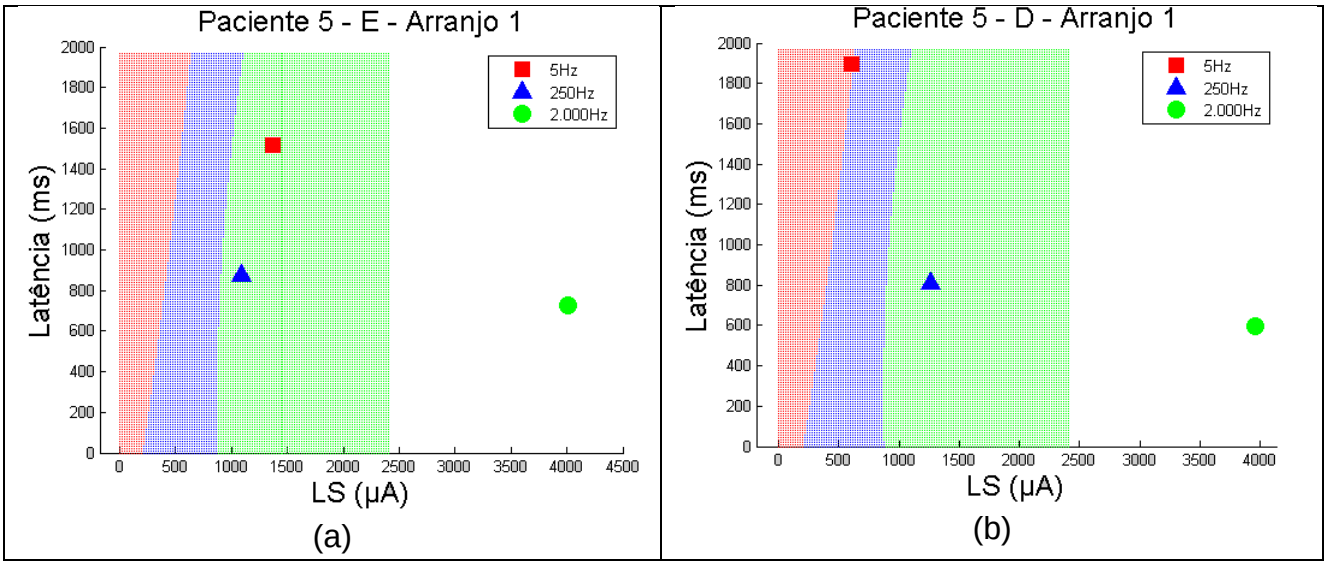
Classificação: Multibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
azul	violeta

- MSW Azul – indica perda de sensibilidade associada às fibras grossas.
- MSW Violeta – indica perdas principalmente nas fibras grossas, mas já com alterações nas fibras finas.

A Figura 50 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher do Grupo Controle:



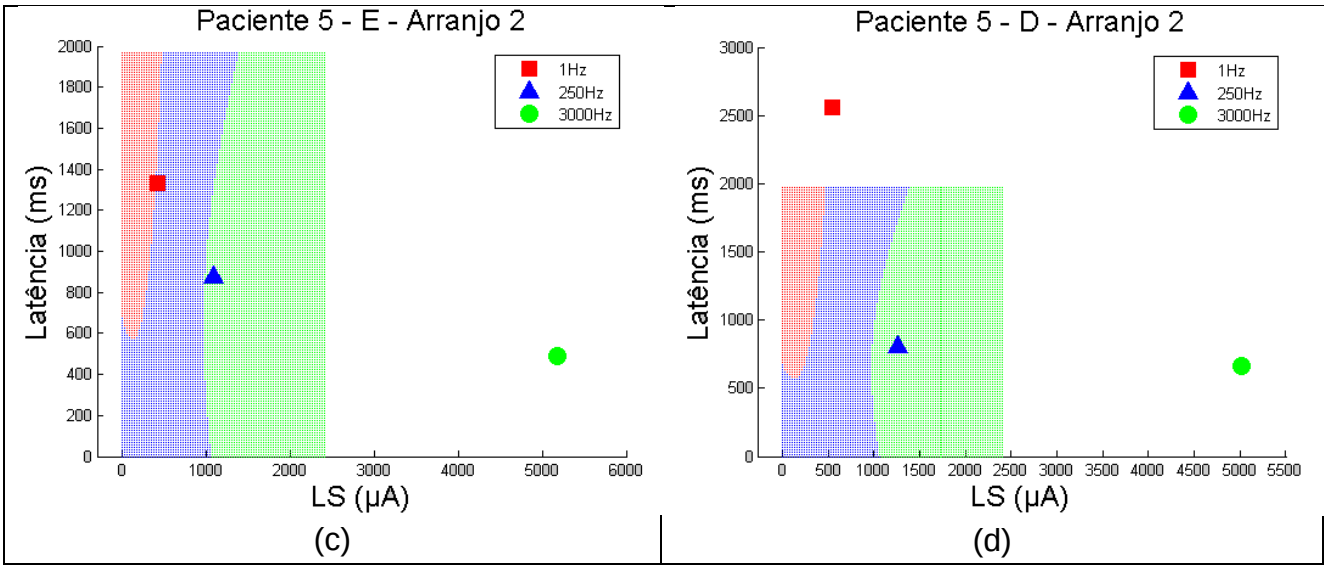


Figura 50 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 5, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

De acordo com a Tabela 4, o monofilamento de cor azul indica uma diminuição do tato e dificuldade para discriminar textura. Esse tipo de perda estaria associado exclusivamente às fibras grossas, não sendo esperadas alterações nas baixas e médias frequências do teste elétrico da mão esquerda. No entanto, de acordo com a Figura 50-a e -c é possível observar alterações nas fibras finas (frequências de 1, 5 e 250 Hz). Este achado indica a necessidade de maiores estudos a cerca da capacidade dos MSW em avaliar a integridade dessas fibras.

No caso da mão direita, o sujeito foi capaz de identificar o toque com o estesiômetro apenas na cor violeta. Esse resultado está de acordo com o encontrado nos testes elétricos que indica alterações em todas as frequências (Figura 50-b e -d).

Voluntário 8

Sexo: Masculino. Idade: 26 anos.

Observações: Terminou o tratamento há 1 ano.

Foi realizado Teste de Rampa em mancha. Local da lesão: região torácica esquerda.

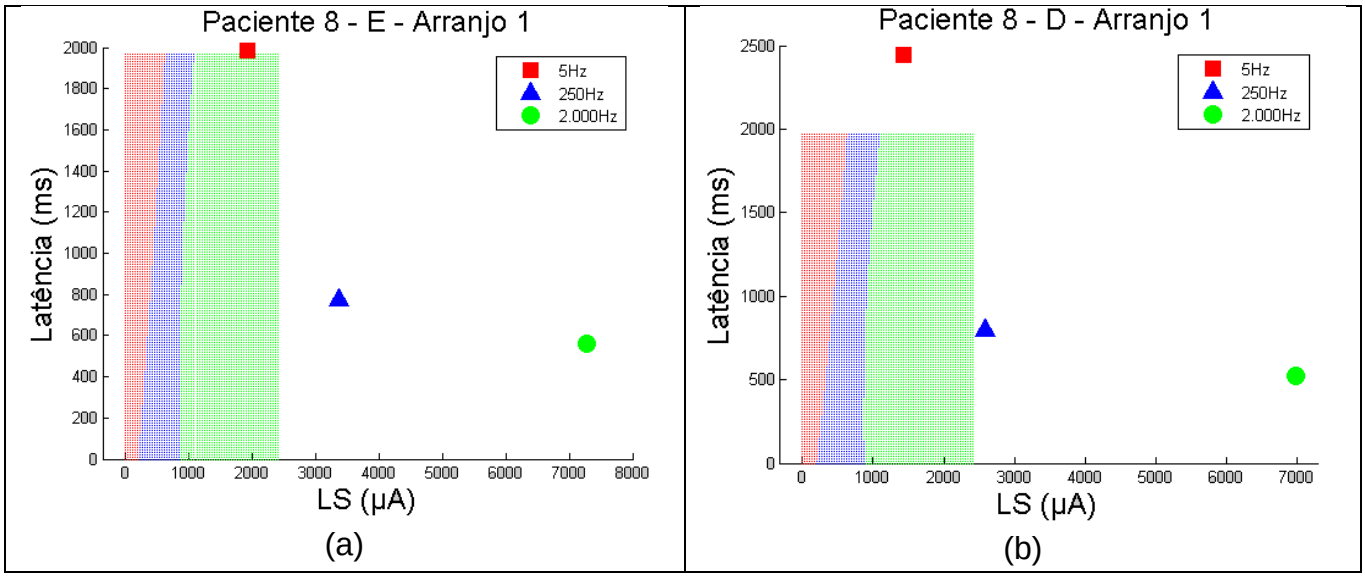
Classificação: Multibacilar.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
violeta	violeta

- MSW violeta – indica perdas principalmente nas fibras grossas, mas já com alterações nas fibras finas.

A Figura 51 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher do Grupo Controle:



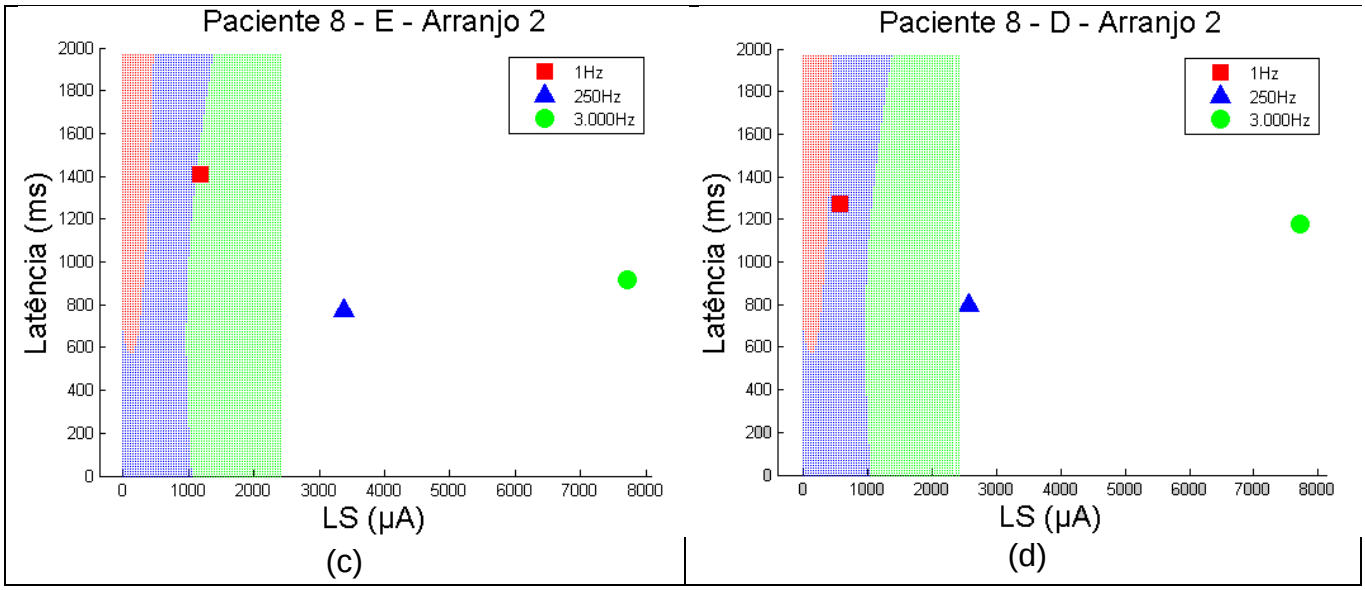


Figura 51 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 8, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Os testes com os MSW e estimulação elétrica deste sujeito apontam para alterações consideráveis de fibra grossa, mas já com alterações nas fibras finas.

Voluntário 9

Sexo: Feminino. Idade: 34 anos.

Observações: Terminou o tratamento há pouco mais de 6 meses. Foi diagnosticada precocemente.

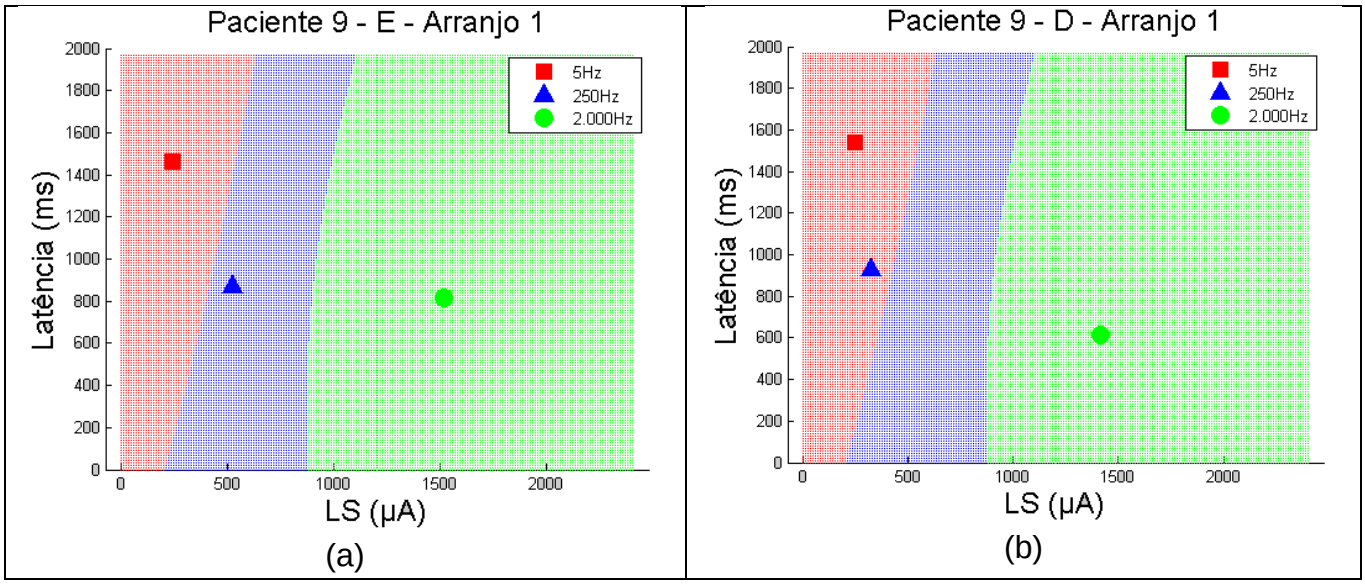
Classificação: Não informada.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
verde	verde

- MSW verde – indica sensibilidade normal.

A Figura 52 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



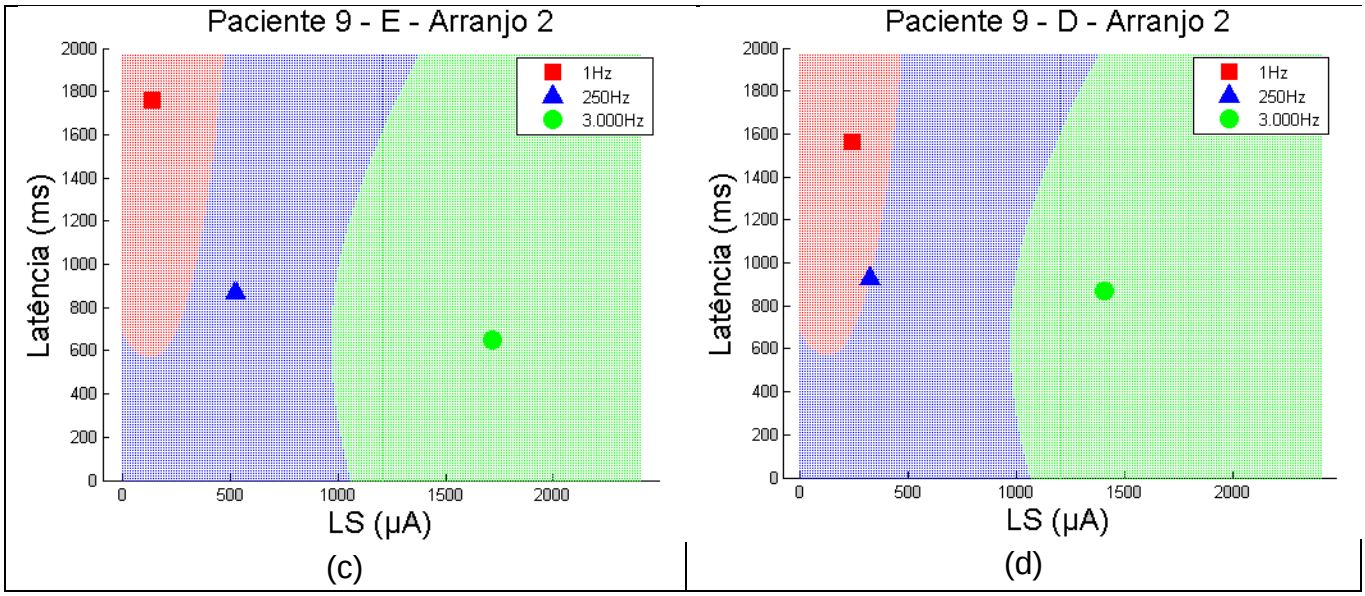


Figura 52 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 9, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher não foi possível verificar alterações nos valores de LS e TR coletados na mão esquerda (Figura 52-a e -c). Já para a mão direita é possível observar uma pequena alteração em 250 Hz, tanto para o Arranjo 1, quanto para o Arranjo 2 (Figura 52-b e -d). No teste com os MSW, o voluntário foi capaz de identificar o toque com o monofilamento de cor verde nas duas mãos, indicando, de acordo com a Tabela 4, sensibilidade normal.

Do ponto de vista das fibras grossas, que medeiam percepções sensoriais táteis, os dados dos dois tipos de testes (elétrico e com os MSW) estão em concordância, não havendo alterações em nenhum deles. Este resultado é particularmente interessante porque pode apontar para um possível diagnóstico precoce, em que são observadas alterações apenas em médias frequências.

Voluntário 11

Sexo: Masculino. Idade: 65 anos.

Observações: Diagnóstico não concluído. Suspeita de polineuropatia.

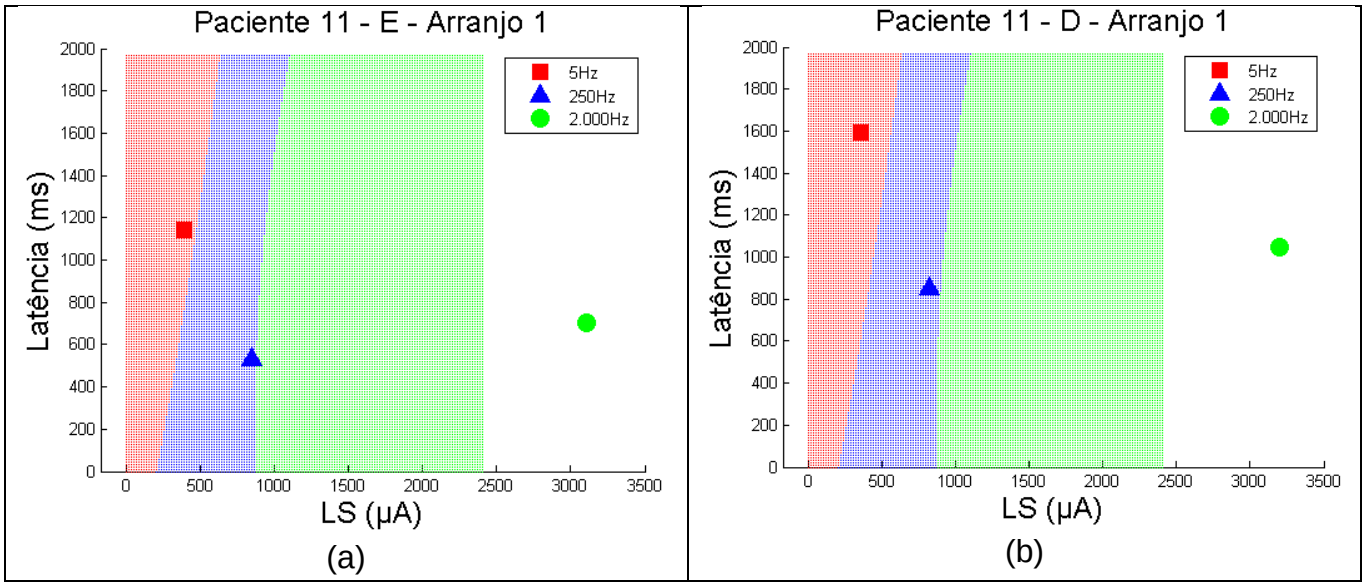
Classificação: Não informada.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
azul	azul

- MSW Azul – indica perda de sensibilidade associada às fibras grossas.

A Figura 53 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



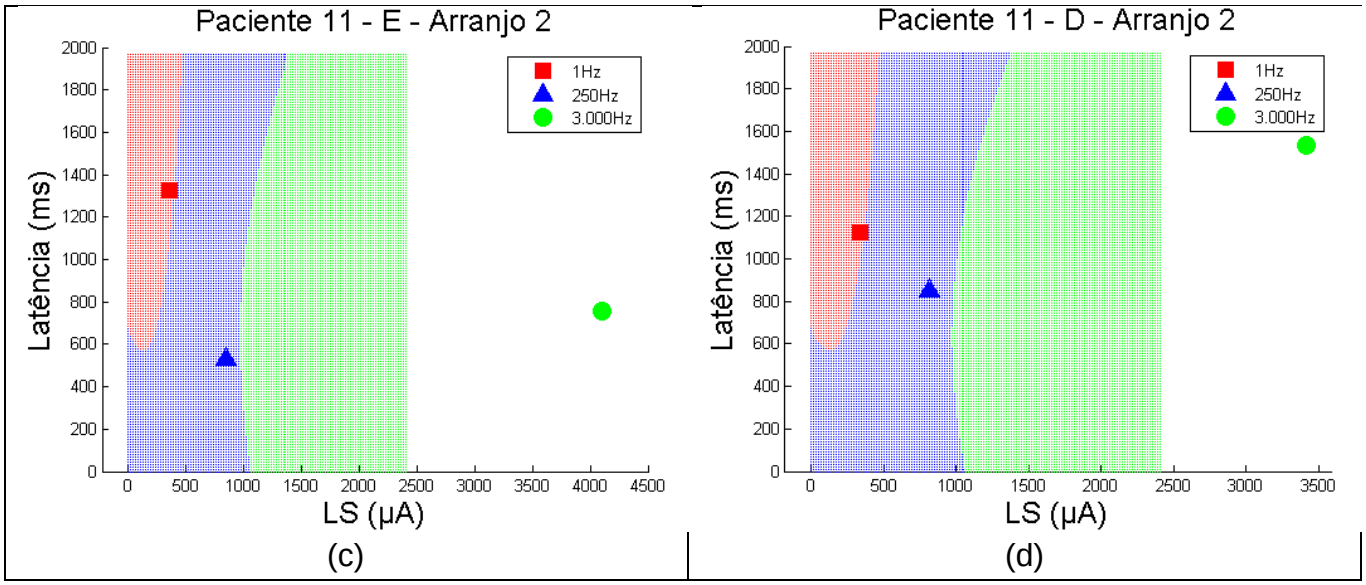


Figura 53 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 11, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Da mesma forma que o voluntário 10, este indivíduo também apresentou perda sensorial tátil leve (monofilamento azul) nas duas mãos, de acordo com o teste com os MSW. Esse resultado está de acordo com os dados apresentados pelos arranjos 1 e 2 dos testes com corrente elétrica, em que observa-se alteração significativa apenas em 2.000 e 3.000 Hz (Figura 53), frequências associadas às fibras grossas.

Voluntário 12

Sexo: Masculino. Idade: 29 anos.

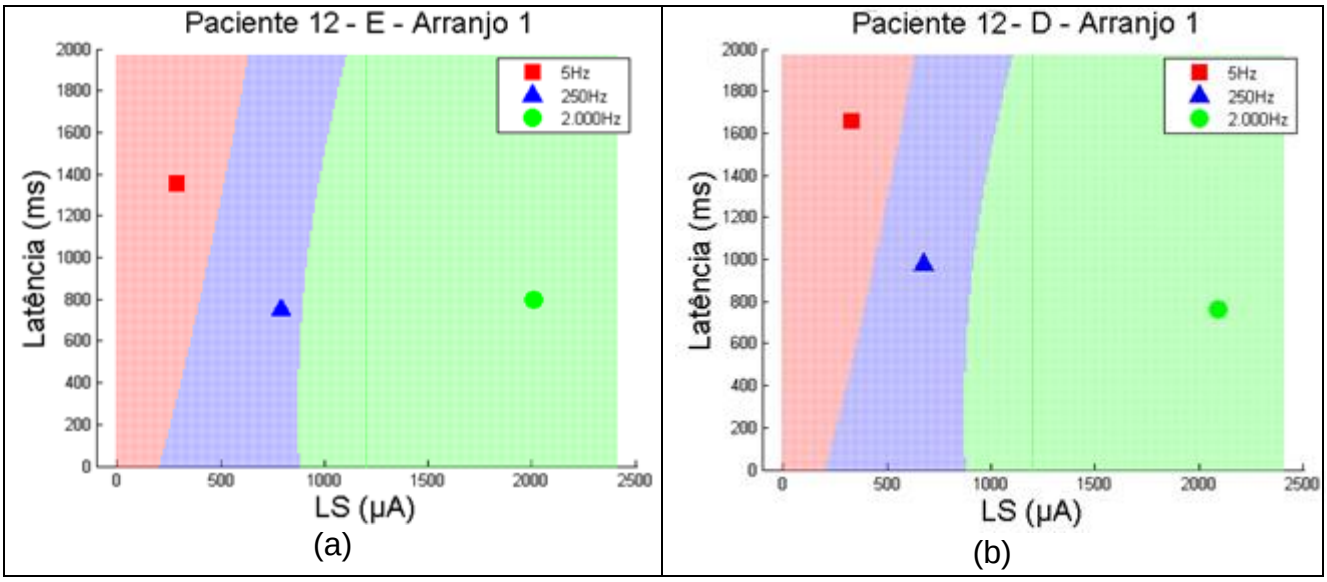
Observações: Diagnóstico não concluído. Apresenta manchas hipocrômicas características de hanseníase. Tem contato com sujeitos acometidos pelo Mal de Hansen.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
verde	verde

- MSW verde – indica sensibilidade normal.

A Figura 54 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



(a) (b)

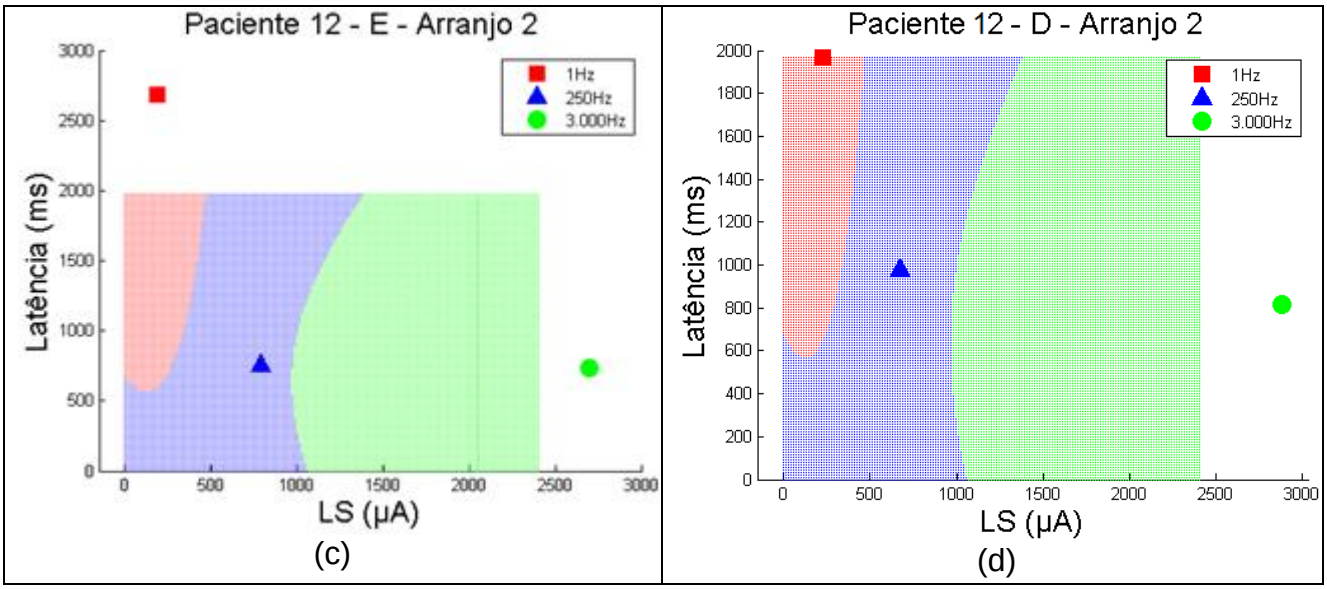


Figura 54 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 12, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher não é possível verificar nenhuma anormalidade nas frequências do Arranjo 1 (Figura 54-a e -b). O que está de acordo com o apresentado pelo teste com os MSW, em que o sujeito foi capaz de perceber o toque do monofilamento verde nas duas mãos. Já para o Arranjo 2 (Figura **54**-c e -d) é possível verificar alterações em 3.000 Hz nas duas mãos e em 1 Hz na mão esquerda. Vale ressaltar que o sujeito 12 não tinha seu diagnóstico determinado até o encerramento do trabalho.

Voluntário 14

Sexo: Masculino. Idade: 34 anos.

Observações: Diagnóstico não concluído. Contato com dois sujeitos acometidos pelo Mal de Hansen do tipo Multibacilar.

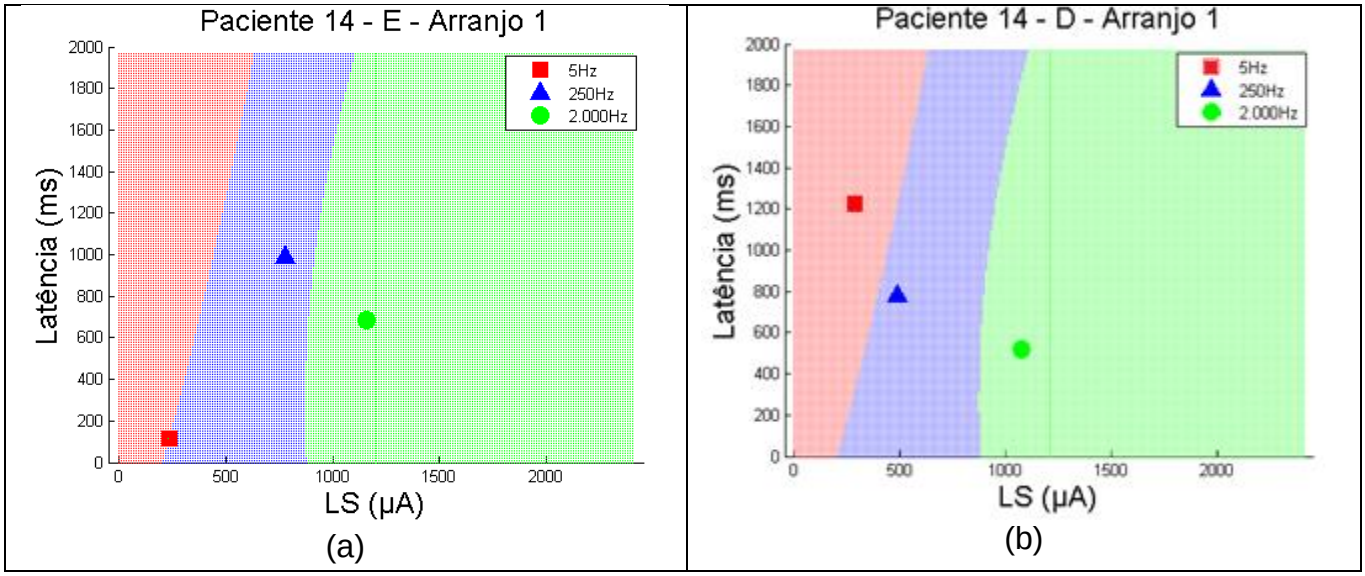
Classificação: Não se aplica.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
verde	verde

- MSW verde – indica sensibilidade normal.

A Figura 55 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



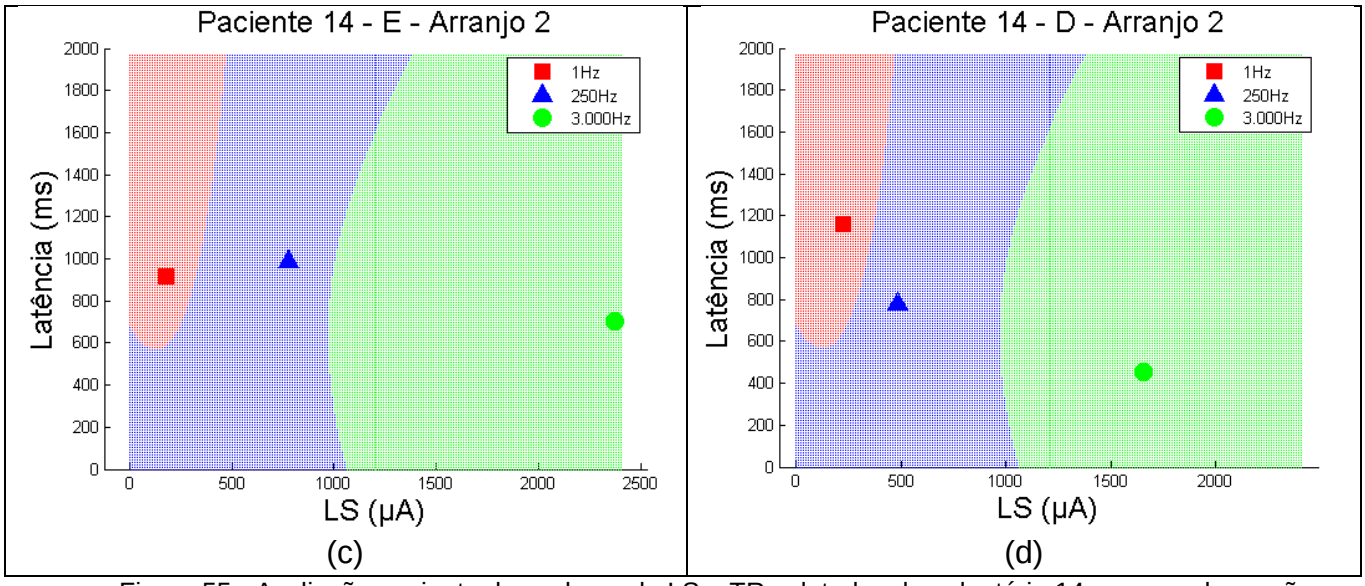


Figura 55 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 14, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher não foi possível verificar nenhuma alteração nos valores de LS e TR (Figura 55). No teste com os MSW o sujeito foi capaz de identificar o toque com o monofilamento de cor verde, indicando, de acordo com a Tabela 4, sensibilidade normal nas duas mãos.

Nesse caso, os dados dos dois tipos de testes (elétrico e MSW) estão de acordo, não havendo alterações em nenhum deles.

A inexistência de alteração na percepção sensorial nos dois testes pode estar relacionado a um diagnóstico negativo para o Mal de Hansen (tendo em vista que o diagnóstico ainda não havia sido fechado antes do final da pesquisa), ou ainda, pelo fato de se tratar de um diagnóstico precoce e assintomática, em que as perdas sensoriais ainda eram muito discretas ou inexistentes.

Voluntário 15

Sexo: Masculino. Idade: 40 anos.

Observações: Diagnóstico não concluído. Contato com paciente já diagnosticado.

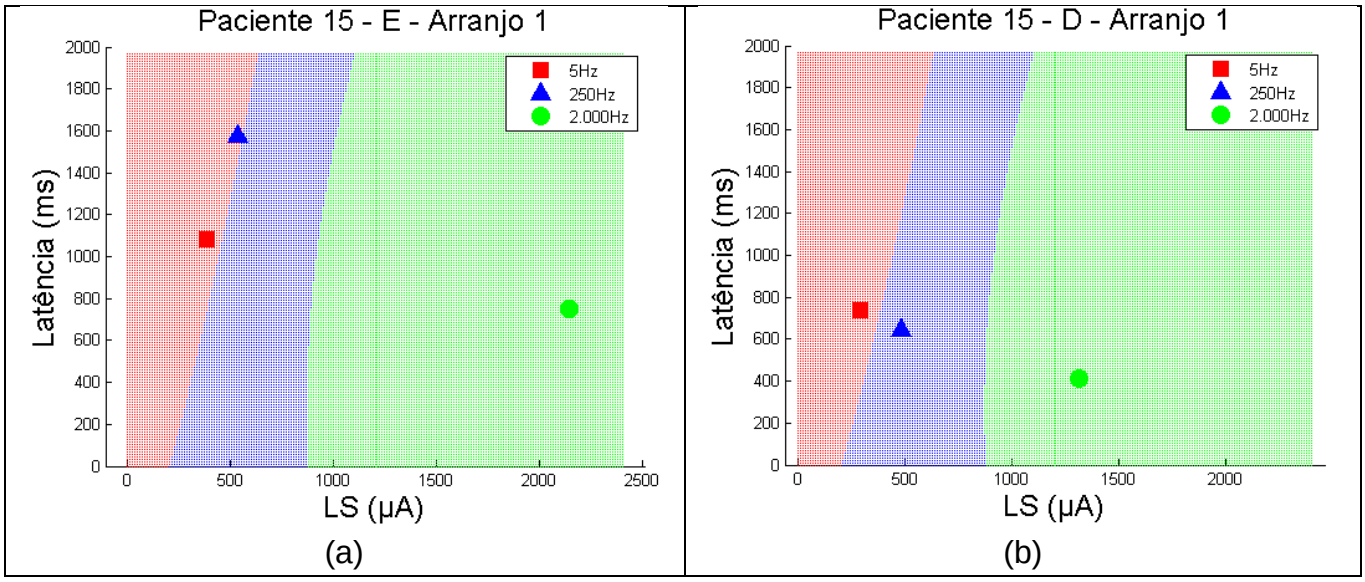
Classificação: Não se aplica.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
verde	azul

- MSW Verde – indica sensibilidade normal.
- MSW Azul – indica perda de sensibilidade associada às fibras grossas.

A Figura 56 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



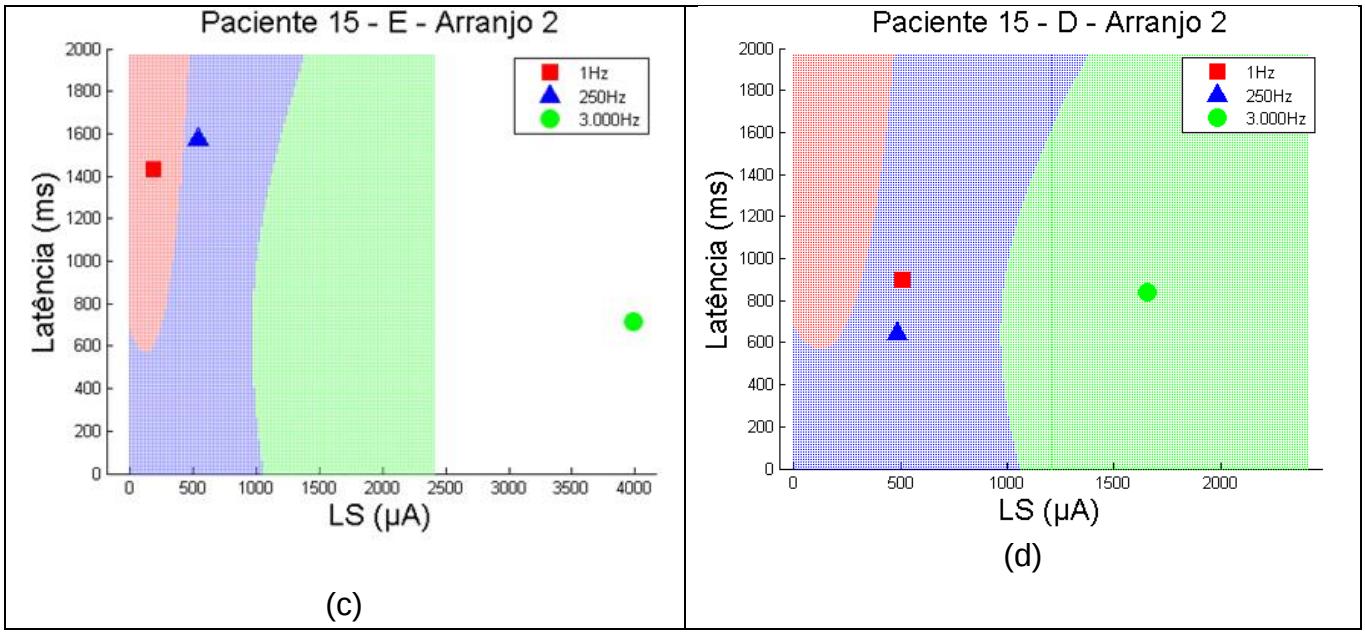


Figura 56 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 15, para as duas mãos avaliadas (Direita – D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

O resultado obtido com os MSW indica uma diminuição do tato na mão direita (monofilamento azul), que está associado exclusivamente com as fibras grossas. Tal resultado deveria representar alterações somente nas altas frequências dos testes com estímulos elétricos. No entanto, analisando as regiões do Discriminante Quadrático de Fisher foi possível verificar, para a mão direita, alterações nos valores de LS e TR tanto em 3.000 quanto em 5 Hz (Figura 56-c), indicando comprometimento de fibras grossas e finas, respectivamente. Para a mão esquerda, a única alteração observada está em 1 Hz (Figura 56-d), o que pode indicar um comprometimento inicial das fibras finas, o que não é indicado pelos MSW (cor verde).

Voluntário 16

Sexo: Masculino. Idade: 45 anos.

Observações: Já terminou um primeiro tratamento há 2 anos.

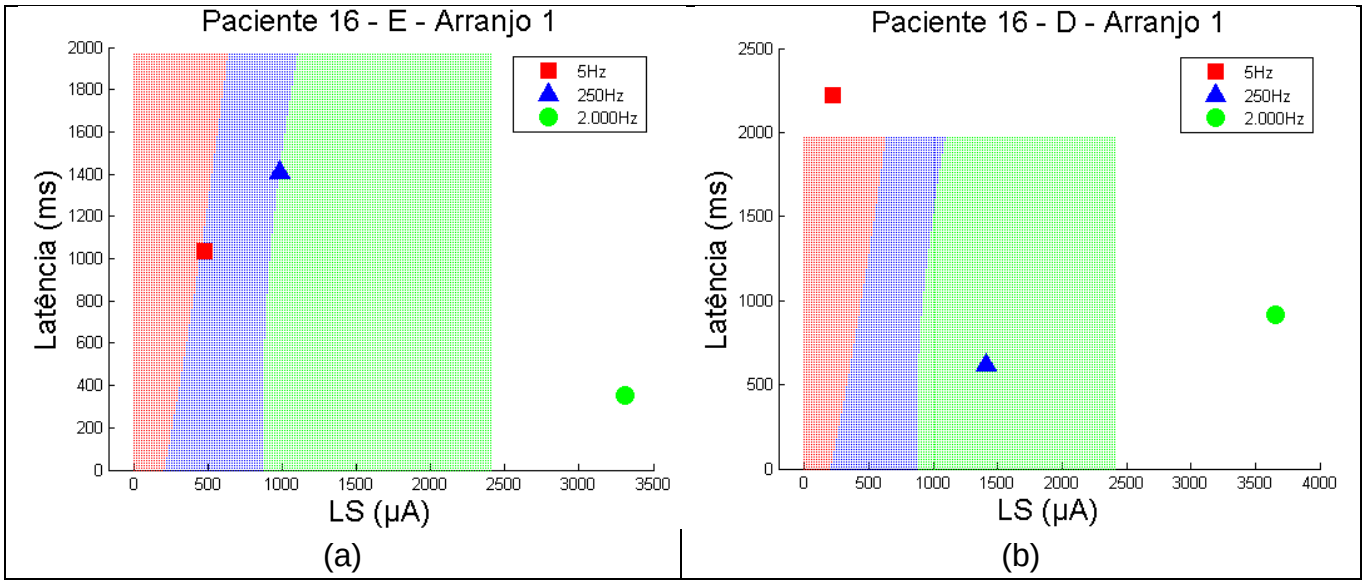
Classificação: Não informada.

Monofilamentos:

Nervo Radial – Cor do MSW	
Mão Esquerda	Mão Direita
azul	azul

- MSW Azul – indica perda de sensibilidade associada às fibras grossas.

A Figura 57 apresenta os gráficos de dispersão para este sujeito, plotados sobre as regiões referentes às baixas (vermelho), médias (azul) e altas (verde) frequências delimitadas pelo discriminante Quadrático de Fisher dos sujeitos saudáveis (Grupo Controle):



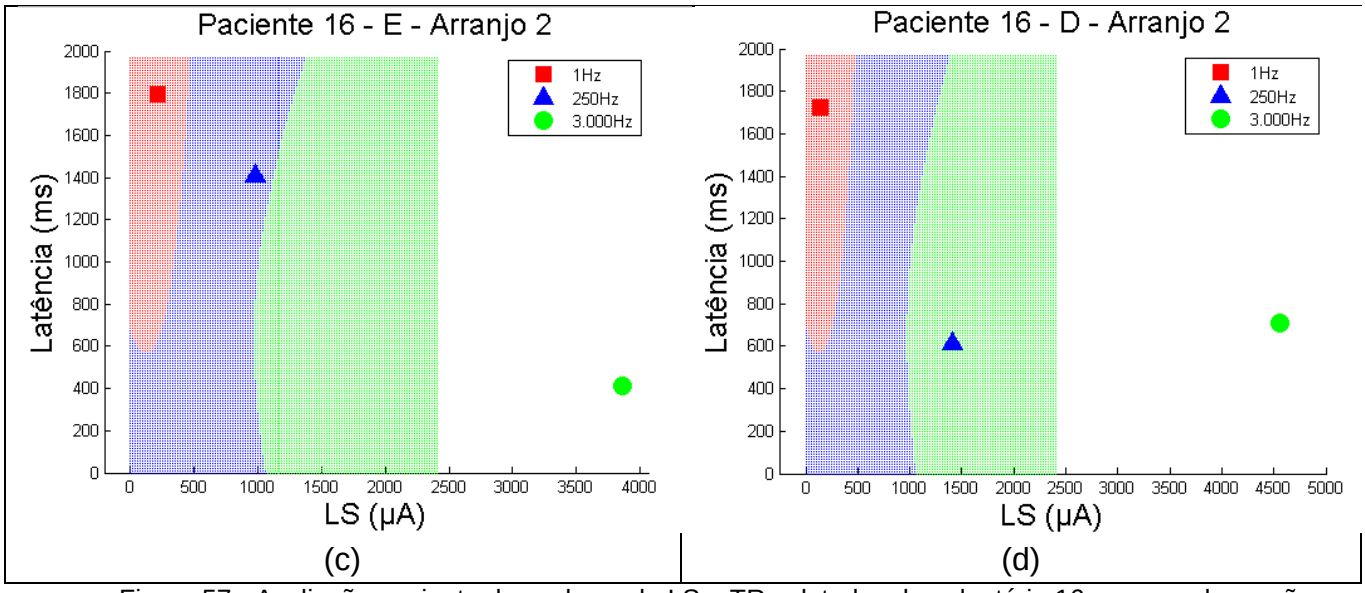


Figura 57 - Avaliação conjunta dos valores de LS e TR coletados do voluntário 16, para as duas mãos avaliadas (Direita –D e Esquerda – E), nas frequências dos arranjos 1 e 2.

Este sujeito apresentou uma perda sensorial tátil leve (monofilamento azul) nas duas mãos testadas. Tal comportamento também pode ser observado nos testes com estímulos elétricos, em que as altas frequências (2.000 e 3.000 Hz) se mostraram alteradas (Figura 57). No entanto, apesar dos testes com os MSW não indicarem perdas sensoriais que envolvessem fibras finas, foram observadas alterações nas baixas e médias frequências no teste elétrico, indicando uma possível perda sensorial associada a fibras finas.