LEONARDO ABDALA ELIAS

**Modelagem e simulação do sistema neuromuscular
responsável pelo controle do torque gerado na
articulação do tornozelo**

Tese apresentada à Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. André Fabio Kohn

SÃO PAULO
2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Processamento Técnico
Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Elias, Leonardo Abdala

Modelagem e simulação do sistema neuromuscular responsável pelo controle do torque gerado na articulação do tornozelo / L.A. Elias. -- São Paulo, 2013.

122 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle.

1.Neurociências (Modelagem computacional) I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle II.t.

ELIAS, L. A. **Modelagem e simulação do sistema neuromuscular responsável pelo controle do torque gerado na articulação do tornozelo.** Tese apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica (Área de concentração: Engenharia Biomédica).

Aprovado em _____ de _____ de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Fabio Kohn (presidente)

Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Arturo Forner-Cordero

Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Luciano Luporini Menegaldo

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marcos Duarte

Universidade Federal do ABC (UFABC)

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Rinaldo André Mezzarane

Universidade de Brasília (UnB)

Julgamento: _____

Assinatura: _____

*À minha esposa, meu amor, Luciana, pelo carinho, companheirismo e
paciência ao longo destes quase 10 anos juntos.
Aos meus pais, João Elias e Eliza, e minha irmã, Sarah, por estarem
sempre ao meu lado (mesmo que fisicamente distantes...) e pelo apoio
incondicional à minha carreira científica que se inicia.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao Prof. André por estes quase 6 anos de parceria. Agradeço imensamente todo minuto que se dedicou à orientação deste e de outros projetos que desenvolvemos juntos.

A todos os colegas do LEB, em especial: Fernando Magalhães, Fernando Rangel, Renato, Rinaldo e Vitor. O auxílio de vocês em diferentes fases do desenvolvimento deste projeto foi fundamental!

Aos professores que tive ao longo de minha pós-graduação na Poli-USP, em especial: Prof. Arturo, Profa. Cinthia, Prof. Henrique, Prof. José Carlos, Profa. Maria e Prof. Sérgio.

À todos que de certa forma tiveram participação em algum ou vários momentos desta fase de minha vida.

Por fim, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento integral deste projeto por meio da bolsa de doutorado e reserva técnica (processo número 2009/15802-0).

RESUMO

O estudo do controle neurofisiológico do movimento tem sido realizado sob várias perspectivas. Experimentos com seres humanos são realizados durante a execução de uma dada tarefa motora e, frequentemente, mediante a aplicação de estímulos externos (elétrico, magnético ou mecânico) ao sistema neuromuscular. Estes experimentos fornecem uma grande quantidade de dados referentes ao funcionamento das redes neuronais e dos atuadores biomecânicos envolvidos nos procedimentos. Entretanto, alguns achados experimentais permanecem incompreensíveis, requerendo a utilização de outros recursos para elucidar quais mecanismos estão por trás dos resultados. Neste sentido, a modelagem matemática e a simulação computacional servem como parte importante destas ferramentas que são imprescindíveis para uma melhor compreensão dos mecanismos neurofisiológicos e biomecânicos por trás do controle do movimento. A presente tese de doutorado teve como objetivo prover um modelo neuromusculoesquelético biologicamente plausível capaz de investigar diferentes mecanismos responsáveis pelo controle do torque gerado na articulação do tornozelo. Este modelo teve como base um modelo neuromuscular previamente proposto, porém, que não incorporava uma série de elementos fundamentais para um estudo mais amplo do sistema motor. O novo modelo proposto contempla modelos de motoneurônios com dendritos ativos, proprioceptores musculares responsáveis pelas vias reflexas de curta e média latência, modelos que representam as características viscoelásticas dos músculos e um modelo biomecânico do ser humano durante a postura ereta quieta. O modelo foi aplicado a diferentes problemas relacionados ao funcionamento do sistema neuromusculoesquelético, que são tipicamente explorados por experimentos com seres humanos, e forneceu bases teóricas importantes para estes achados.

Palavras-chave: Biomecânica; Controle motor; Medula espinhal; Neurociência computacional; Neurofisiologia; Sistema neuromuscular.

ABSTRACT

ELIAS, L. A. **Modeling and simulation of the neuromuscular system involved in the control of the ankle joint torque.** PhD Thesis. University of São Paulo, São Paulo, Brazil. 2013

The neurophysiological control of movement has been studied from several standpoints. Human experiments are performed during the execution of a given motor task and, frequently, by applying an external stimulation (electrical, magnetic, or mechanical) to the neuromuscular system. These experiments provide a large amount of data concerning the functioning of the neuronal networks and biomechanical actuators involved in the procedures. Nonetheless, some experimental findings remain puzzling, so that other available resources should be used to clarify what mechanisms are behind these results. In this vein, the mathematical modeling and computer simulations are invaluable tools that may be used to better understand the neurophysiological and biomechanical mechanisms underlying the motor control. The present PhD thesis aimed at providing a biologically plausible neuromusculoskeletal model that was used to study different mechanisms involved in the control of the ankle joint torque. This model was based on a previous neuromuscular model, which did not employ several elements that are fundamental to a comprehensive evaluation of the motor system. The novel proposed model encompasses motor neuron models with active dendrites, muscle proprioceptors responsible for the short- and medium-latency reflex pathways, muscle models with the main viscoelastic features, and a biomechanical model of the human body during upright stance. It was applied to a series of problems frequently related to the functioning of the neuromusculoskeletal system and its main outcomes provided important theoretical bases for a set of experimental findings.

Keywords: Biomechanics; Computational neuroscience; Motor control; Neuromuscular system; Neurophysiology; Spinal cord.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO SIMULADOR. ESTA FIGURA MOSTRA SOMENTE DOIS DOS QUATRO NÚCLEOS MOTORES, UM PARA O MÚSCULO SÓLEO (SOL) E OUTRO PARA O MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR (TA). OS COMANDOS DESCENDENTES, RESPONSÁVEIS PELA EXTENSÃO E FLEXÃO DO TORNOZELO, ATIVAM A POPULAÇÃO DE MNs E INs ESPINHAIS: CÉLULAS DE RENSHAW (RC), IN INIBITÓRIO IA (IAIn) E IN INIBITÓRIO IB (IBIn). VALORES ENTRE PARÊNTESIS MOSTRAM O NÚMERO PADRÃO DE CADA ELEMENTO NA REDE. AFERENTES IA E IB VÊM DOS NERVOS TIBIAL POSTERIOR (PTN) E FIBULAR (CPN), QUE PODEM SER ELETRICAMENTE ESTIMULADOS SEPARADAMENTE OU SIMULTANEAMENTE.....11

FIGURA 2. TELAS DE DIFERENTES PARTES DO SIMULADOR ReMOTO. A INTERFACE GRÁFICA COM O USUÁRIO (GUI) FOI INTEIRAMENTE REDESENHADA EM RELAÇÃO À PRIMEIRA VERSÃO DO SIMULADOR (CISI; KOHN, 2008). (A) SELEÇÃO DE ELEMENTOS NEURONAIS. NESTA TELA O USUÁRIO PODE SELECIONAR OS ELEMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS EM UMA SIMULAÇÃO ESPECÍFICA. (B) CONFIGURAÇÃO DA CORRENTE INJETADA EM UM DADO NEURÔNIO. O GRÁFICO ILUSTRA A FORMA DE ONDA DA CORRENTE QUE ESTÁ SENDO INJETADA NO SOMA DO NEURÔNIO (UMA CORRENTE SENOIDAL SOMADA A UM NÍVEL DC). (C) NA PÁGINA DE “RESULTADOS DA SIMULAÇÃO” (*SIMULATION RESULTS*) VÁRIAS VARIÁVEIS DE SAÍDA PODEM SER VISUALIZADAS E, COMO FERRAMENTAS ADICIONAIS, O USUÁRIO PODE VISUALIZAR OS DADOS EM GRÁFICOS INTERATIVOS, BEM COMO EXPORTAR OS DADOS NO FORMATO ASCII.14

FIGURA 3. (A) SOMAÇÃO TEMPORAL DOS POTENCIAIS EXCITATÓRIOS PÓS-SINÁPTICOS (PEPS OU EPSPs, DO INGLÊS *Excitatory Post-Synaptic Potentials*) LEVANDO À GERAÇÃO DE UM POTENCIAL DE AÇÃO QUANDO O POTENCIAL DE MEMBRANA DO SOMA ATINGE O LIMIAR DE DISPARO (*THRESHOLD*). O DISPARO DE UM POTENCIAL DE AÇÃO DEPENDE DAS CONDUTÂNCIAS IÔNICAS ATIVAS (SUBGRÁFICO). A DESPOLARIZAÇÃO DEPENDE DA CONDUTÂNCIA DE Na^+ (G_{Na}) E A REPOLARIZAÇÃO TANTO DA G_{Na} QUANTO DA CONDUTÂNCIA RÁPIDA DE K^+ (G_{Kr}). UMA CONDUTÂNCIA LENTA DE K^+ (G_{Kl}) GERA A AHP. TODAS ESTAS VARIÁVEIS ESTÃO FACILMENTE DISPONÍVEIS NO SIMULADOR. (B) DECURSO TEMPORAL DO POTENCIAL DE MEMBRANA SOMÁTICO EM DUAS CONDIÇÕES: SEM E COM FACILITAÇÃO SINÁPTICA. NOTE O AUMENTO DA AMPLITUDE DOS PEPS DURANTE A FACILITAÇÃO, QUE FAZ COM QUE O POTENCIAL DE MEMBRANA ATINJA O LIMIAR MAIS RAPIDAMENTE, LEVANDO A UM DISPARO DE POTENCIAL DE AÇÃO (O POTENCIAL DE AÇÃO FOI TRUNCADO PARA FACILITAR A VISUALIZAÇÃO DOS PEPS).15

FIGURA 4. PARADIGMA DO “DUPLO PULSO” USADO PARA AVALIAR O PERÍODO REFRACTÁRIO (T_R) DE UM NEURÔNIO. QUANDO O INTERVALO ENTRE PULSOS É APROXIMADAMENTE IGUAL OU MAIOR QUE 55 MS (DIFERENÇA ENTRE AS BARRAS AZUL E VERMELHA) O NEURÔNIO DISPARA UM SEGUNDO POTENCIAL DE AÇÃO. NO ENTANTO, PARA INTERVALOS ENTRE ESTÍMULOS MENORES (COM AMPLITUDES LIGEIRAMENTE SUPRALIMIAR) O SEGUNDO POTENCIAL DE AÇÃO NÃO É GERADO DEVIDO AO PERÍODO REFRACTÁRIO DO NEURÔNIO (VIDE PEPS GERADO PELO ESTÍMULO REPRESENTADO PELA BARRA PRETA).16

FIGURA 5. (A) UMA CORRENTE CONTÍNUA INJETADA NO SOMA DO NEURÔNIO EVOCA DISPAROS REPETITIVOS COM UMA CERTA FREQUÊNCIA (TAXA DE DISPARO). QUANTO MAIOR A AMPLITUDE DA CORRENTE INJETADA, MAIOR SERÁ A TAXA DE DISPARO DO NEURÔNIO. (B) RELAÇÃO ENTRE A CORRENTE INJETADA E A TAXA DE DISPARO PARA UM MODELO INDIVIDUAL DE NEURÔNIO. ESTA RELAÇÃO APROXIMADAMENTE LINEAR É CARACTERÍSTICA DE NEURÔNIOS MOTORES DE ANIMAIS ANESTESIADOS E DE VÁRIOS OUTROS NEURÔNIOS DENTRO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC).17

FIGURA 6. MODULAÇÃO EM FREQUÊNCIA E SINCRONISMO DE FASE ENTRE A ENTRADA E SAÍDA DE UM MODELO DE NEURÔNIO INDIVIDUAL. (A) PARA UMA ENTRADA SENOIDAL DE BAIXA FREQUÊNCIA A TAXA DE DISPARO DO NEURÔNIO SEGUE APROXIMADAMENTE O SINAL IMPOSTO AO NEURÔNIO. (B) SINCRONISMO 3:1 É OBTIDO QUANDO A FREQUÊNCIA DA ENTRADA SENOIDAL É IGUAL A 6 HZ. ESTA FREQUÊNCIA É MENOR QUE A FREQUÊNCIA NATURAL DE DISPARO DO NEURÔNIO (~20 HZ). NOTE QUE O DISPARO TRIPLO OCORRE SEMPRE NA MESMA FASE DE CADA CICLO DA SENÓIDE. (C) QUANDO A FREQUÊNCIA DE ENTRADA É PRÓXIMA À FREQUÊNCIA NATURAL DO NEURÔNIO OBSERVA-SE UM SINCRONISMO 1:1. (D) PARA UMA ENTRADA DE 100 HZ, UM DISPARO OCORRE A CADA 4 CICLOS DO SINAL DE ENTRADA (SINCRONISMO 1:4).18

FIGURA 7. (A) CURVA DE RECRUTAMENTO DO REFLEXO H. CÍRCULOS PRETOS REPRESENTAM A AMPLITUDE PICO-À-PICO DA ONDA MOTORA DIRETA (ONDA M), ENQUANTO OS CÍRCULOS VAZIOS CORRESPONDEM À AMPLITUDE PICO-À-PICO DO REFLEXO H (EM PORCENTAGEM DA ONDA M MÁXIMA). (B) EFEITO DA INIBIÇÃO RECÍPROCA SOBRE O REFLEXO H. O PAINEL SUPERIOR MOSTRA OS EMGS SIMULADOS ($N = 5$) EVIDENCIANDO UMA PEQUENA ONDA M E OS REFLEXOS H. CURVAS EM CINZA REPRESENTAM A CONDIÇÃO CONTROLE EM QUE A VIA DE INIBIÇÃO RECÍPROCA NÃO É ATIVADA. CURVAS PRETAS MOSTRAM QUE O REFLEXO H FOI REDUZIDO DEVIDO AO ESTÍMULO CONDICIONANTE APLICADO AO CPN. OS PAINÉIS INFERIORES MOSTRAM DOIS GRÁFICOS COM OS DISPAROS DAS MÚS PARA UMA CONDIÇÃO CONTROLE E UMA CONDIÇÃO COM INIBIÇÃO RECÍPROCA. NOTE QUE UM MENOR NÚMERO DE MNS É RECRUTADO NA CONDIÇÃO DE INIBIÇÃO RECÍPROCA.20

FIGURA 8. EXEMPLO DE GÊNESE DA ONDA V DURANTE A REALIZAÇÃO DE UMA CONTRAÇÃO ISOMÉTRICA VOLUNTÁRIA. UM ESTÍMULO SUPRAMÁXIMO É APLICADO NO NERVO PERIFÉRICO MISTO E GERA UMA ONDA M MÁXIMA (M_{MAX}) PELOS AXÔNIOS DOS MNS ALFA (1). UM SINAL ANTIDRÔMICO VAI PARA A POPULAÇÃO DE MNS ESPINHAIS (1') E UM SINAL ATRASADO SOBE PELAS FIBRAS AFERENTES Ia (2). DURANTE UMA CONTRAÇÃO SUSTENTADA, UM COMANDO DESCENDENTE (4) ATIVA ALGUNS MNS ESPINHAIS QUE DISPARAM POTENCIAIS DE AÇÃO ORTODRÔMICOS (3). ESTES POTENCIAIS ORTODRÔMICOS COLIDEM COM OS POTENCIAIS ANTIDRÔMICOS E SE ANIQUILAM (1' E 3), POSSIBILITANDO A PASSAGEM DO COMANDO AFERENTE DAS FIBRAS Ia PARA A POPULAÇÃO DOS MNS, CONSEQUENTEMENTE GERANDO A ONDA V. À MEDIDA QUE O COMANDO DESCENDENTE AUMENTA, MAIS MNS ESPINHAIS ESTARÃO ATIVOS E MAIS COLISÃO IRÁ OCORRER NA VIA EFERENTE, AUMENTANDO A AMPLITUDE DA ONDA V. REPRODUZIDO DE AAGAARD *ET AL.* (2002).22

FIGURA 9. ONDAS V (SETAS), PRECEDIDAS POR ONDAS M, GERADAS NO SIMULADOR REMOTO. OS GRÁFICOS SUPERIORES MOSTRAM O EMG DO SOL, ENQUANTO QUE OS GRÁFICOS INFERIORES MOSTRAM OS INSTANTES DE DISPARO DAS MÚS ATIVAS. (A) COMANDO DESCENDENTE DE BAIXA INTENSIDADE. (B) COMANDO DESCENDENTE DE ALTA INTENSIDADE.....23

FIGURA 10. RECRUTAMENTO E CODIFICAÇÃO POR TAXA DE DISPAROS NO CONTROLE DA FORÇA MUSCULAR. DURANTE UMA CONTRAÇÃO COM INTENSIDADE LENTAMENTE CRESCENTE, NOVAS MÚS SÃO RECRUTADAS ATÉ APROXIMADAMENTE 80% DA CONTRAÇÃO VOLUNTÁRIA MÁXIMA (MVC). A ÁREA SOMBREADA EM AZUL DEFINE A FAIXA DE RECRUTAMENTO NESTE CASO. O AUMENTO DA FORÇA MUSCULAR OBSERVADO APÓS O RECRUTAMENTO DE TODAS AS MÚS (À DIREITA DA ÁREA SOMBREADA) É DEVIDO SOMENTE AO AUMENTO DA TAXA DE DISPAROS DAS MÚS (CODIFICAÇÃO POR TAXA DE DISPAROS).....24

FIGURA 11. (A) DECURSO TEMPORAL DE 2 s DE FORÇA MUSCULAR SIMULADA PARA UMA CONECTIVIDADE CORTICOMOTORA IGUAL A 75%. A MÉDIA E O COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (CV) DA FORÇA SÃO INDICADOS NA LEGENDA. (B) INSTANTES DE DISPAROS DAS MÚS ATIVAS DURANTE A GERAÇÃO DA FORÇA MOSTRADA EM (A). CADA PONTO INDICA UM POTENCIAL DE AÇÃO OCORRENDO NA PLACA MOTORA. (C) O MESMO QUE EM (A), MAS PARA UMA CONECTIVIDADE CORTICOMOTORA IGUAL A 20%. (D) INSTANTES DE DISPAROS DAS MÚS ATIVAS DURANTE A GERAÇÃO DA FORÇA MOSTRADA EM (C).25

FIGURA 12. RESULTADOS DA PESQUISA. (A) PERCENTUAL OBTIDOS PARA AS QUESTÕES DO BLOCO A. (B) PERCENTUAL PARA QUESTÕES DO BLOCO B. AS QUESTÕES SÃO MOSTRADAS NA TABELA 1.....27

FIGURA 13. ARQUITETURA DO SIMULADOR REMOTO UTILIZADA PARA O ESTUDO REPORTADO NESTE CAPÍTULO. (A) VISÃO EXPANDIDA DO MÚSCULO TRÍCEPS SURAL E SEUS ELEMENTOS NEURAIS, MUSCULARES E BIOMECÂNICOS. (B) VISÃO DETALHADA DAS MÚS. CADA MU (MN E SUA RESPECTIVA UNIDADE MUSCULAR) RECEBE UMA FRAÇÃO DAS ENTRADAS ALEATÓRIAS E GERAM *TWITCHES* E MUAPS QUE SOMADOS PRODUZEM A FORÇA E O EMG MUSCULAR, RESPECTIVAMENTE. (C) CIRCUITO ELÉTRICO EQUIVALENTE USADO PARA REPRESENTAR OS MODELOS DE MNS. OS SÍMBOLOS ESTÃO DEFINIDOS NO TEXTO.....33

FIGURA 14. RELAÇÕES ENTRADA/SAÍDA PARA O MÚSCULO SOL PARA DIFERENTES GRAUS DE NEUROMODULAÇÃO (r) AGINDO SOBRE A POPULAÇÃO DE MNS. A ENTRADA FOI UMA CORRENTE INJETADA LENTAMENTE NO COMPARTIMENTO SOMÁTICO DE CADA MN E A SAÍDA FOI CALCULADA COMO A FORÇA RESULTANTE DO MÚSCULO SOL NORMALIZADA PELA FORÇA MÁXIMA DO MÚSCULO (F_{MAX}). AS SETAS INDICAM OS LIMIARES DE RECRUTAMENTO PARA CADA CURVA (MÍNIMA CORRENTE SUFICIENTE PARA GERAR FORÇA). O GANHO É DEFINIDO COMO A INCLINAÇÃO DA REGIÃO LINEAR DE CADA CURVA.....40

FIGURA 15. ANÁLISE DE VARIABILIDADE DA FORÇA. GRÁFICO SUPERIOR: DECURSO TEMPORAL DA FORÇA PARA DIFERENTES GRAUS DE NEUROMODULAÇÃO. GRÁFICO INFERIOR: DESVIO PADRÃO DA FORÇA (Σ_F) EM FUNÇÃO DO NÍVEL DE NEUROMODULAÇÃO. O VALOR CONTROLE FOI ADOTADO QUANDO A NEUROMODULAÇÃO É AUSENTE (I.E., REDE PASSIVA).41

FIGURA 16. PLATÔ DO TORQUE E MEDIDAS DO TORQUE EXTRA (ET). (A) GRÁFICO INFERIOR: VARIAÇÃO NA TAXA MÉDIA DOS PROCESSOS PONTUAIS DE POISSON. O VALOR BASAL (SUBTRAÍDO PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO), TANTO NO CASO PASSIVO QUANTO NO CASO ATIVO FORAM AJUSTADOS (95,20 Hz NA REDE PASSIVA E 18,20 Hz NA REDE ATIVA) COM O

INTUITO DE GERAR UM TORQUE BASAL (BT) DE $\sim 5\%$ MT. GRÁFICO DO MEIO: DECURSO TEMPORAL DA PIC (VALORES NEGATIVOS INDICAM QUE A CORRENTE É DE ENTRADA) E FREQUÊNCIA INSTANTÂNEA DE DISPAROS (A CURVA PRETA REPRESENTA UMA MÉDIA MÓVEL) DO MN #150 DA POPULAÇÃO DO MÚSCULO GM. GRÁFICO SUPERIOR: TORQUES DE FLEXÃO PLANTAR (NORMALIZADOS PELO TORQUE MÁXIMO, MT) CALCULADOS PARA AS REDES MOTONEURONAIS PASSIVA (CURVA PONTILHADA) E ATIVA (CURVA CONTÍNUA). AS REGIÕES SOMBREADAS INDICAM O TORQUE BASAL (BT) E AS MEDIDAS DE ETs (ET₁ e ET₂). (B) MEDIDAS DE ETs APÓS O PRIMEIRO (ET₁) E SEGUNDO (ET₂) PULSOS.....42

FIGURA 17. (A) RELAÇÕES ENTRE O TORQUE DE FLEXÃO PLANTAR E O NÍVEL DE MODULAÇÃO DA ENTRADA (VARIAÇÃO DA TAXA MÉDIA DOS PROCESSOS ALEATÓRIOS) APLICADA AO CONJUNTO DE MNs. QUANDO A TAXA MÉDIA DA ENTRADA (PROCESSOS PONTOUAIS DE POISSON) FOI MODULADA POR UMA CORRENTE COM FORMA DE ONDA TRIANGULAR COM 15 HZ DE AMPLITUDE (AS SETAS INDICAM AS FASES DE SUBIDA E DE DESCIDA), A REDE ATIVA (CURVA CHEIA) GEROU UMA HISTERESE NO TORQUE. NENHUMA HISTERESE EVIDENTE FOI OBSERVADA NO TORQUE GERADO PELA REDE PASSIVA (CURVA PONTILHADA). A MODULAÇÃO DA ENTRADA TEM A MESMA AMPLITUDE TANTO PARA A REDE PASSIVA QUANTO PARA A REDE ATIVA, MAS OS VALORES BASAIS EM CADA CONDIÇÃO FORAM AJUSTADOS (88,50 HZ NO CASO PASSIVO E 16,70 HZ NO CASO ATIVO) TAL QUE O TORQUE INICIAL FOSSE O MESMO EM CADA SITUAÇÃO. (B) FREQUÊNCIA DE DISPARO (MÉDIA MÓVEL) PARA TRÊS MNs COM DENDRITOS ATIVOS. AS SETAS MAIS FINAS INDICAM AS FASES DE SUBIDA E DE DESCIDA DA TAXA DE DISPARO, CORRESPONDENDO À MODULAÇÃO TRIANGULAR IMPOSTA NA ENTRADA SINÁPTICA. AS SETAS VERTICAIS INDICAM O RECRUTAMENTO DE CADA MN.....43

FIGURA 18. PAPEL DOS DISPAROS AUTOSSUSTENTADOS DA POPULAÇÃO DE MNs NA HISTERESE DO TORQUE. AS COLUNAS DA DIREITA E DA ESQUERDA MOSTRAM OS RESULTADOS PARA AS REDES ATIVA ($\gamma = 0,60$) E PASSIVA ($\gamma = 0$), RESPECTIVAMENTE. (A) E (B): DISPAROS DOS MOTONEURÓNIOS RECRUTADOS E FORÇA GERADA PELO MÚSCULO SOL (LINHA CONTÍNUA). (C) E (D): TAXAS DE DISPARO (MÉDIA MÓVEL) DE DOIS MNs REPRESENTATIVOS. (E) E (F): SINAL DE MODULAÇÃO DA ENTRADA.....44

FIGURA 19. EFEITO DAS PICs NO EMG. (A) REDE ATIVA ($\gamma = 0,60$) E (B) REDE PASSIVA ($\gamma = 0,60$). PAINEL SUPERIOR: RELAÇÃO ENTRE ENVOLTÓRIA DO EMG E MODULAÇÃO DA ENTRADA. AS SETAS INDICAM AS REGIÕES DE SUBIDA E DESCIDA DA ENTRADA TRIANGULAR (SIMILAR À FIGURA 17 E FIGURA 18). PAINEL INFERIOR: EMG BRUTO (CURVAS NEGRAS) DOS MÚSCULOS FLEXORES PLANTARES E SUAS ENVOLTÓRIAS CORRESPONDENTES (CURVAS CINZA, QUE FORAM MULTIPLICADAS POR 3 PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO).....45

FIGURA 20. EFEITO DE UMA ENTRADA INIBITÓRIA NA GERAÇÃO DE UM TORQUE RESULTANTE PELOS GRUPOS MUSCULARES DO TRÍCEPS SURAL E TA. POPULAÇÃO DE MNs DO TRÍCEPS SURAL SEM (A) E COM (B) APLICAÇÃO DE ENTRADAS INIBITÓRIAS. GRÁFICOS SUPERIORES: FLEXÃO PLANTAR (CINZA CLARO), DORSIFLEXÃO (CINZA ESCURO) E TORQUE RESULTANTE (FLEXÃO PLANTAR + DORSIFLEXÃO, PRETO). AS BARRAS HORIZONTAIS INDICAM A EXCITAÇÃO DOS MÚSCULOS TRÍCEPS SURAL E TA, BEM COMO A ENTRADA INIBITÓRIA QUE FOI IMPOSTA À POPULAÇÃO DE MNs DO TRÍCEPS SURAL (BARRA CINZA HORIZONTAL NO GRÁFICO DA DIREITA). GRÁFICO INFERIOR: EMGs BRUTOS DOS MÚSCULOS SOL E TA.....47

FIGURA 21. CONTRIBUIÇÃO DAS PICs PARA A GÊNESE DA ONDA V. (A) E (B) MOSTRAM TRECHOS DO EMG DO SOL REGISTRADOS ANTES E APÓS O ESTÍMULO VIBRATÓRIO, RESPECTIVAMENTE, PARA A REDE ATIVA (I.E., COM A ATIVAÇÃO DE PICs DENDRÍTICAS). ANTES E APÓS O ESTÍMULO VIBRATÓRIO, NOTA-SE UMA ONDA M_{max} (TRUNCADA PARA

- FACILITAR A VISUALIZAÇÃO DA ONDA V), PORÉM, A ONDA V É OBSERVADA APENAS APÓS O ESTÍMULO VIBRATÓRIO. (C) E (D) REPRESENTAM O MESMO QUE (A) E (B), PORÉM, PARA A REDE PASSIVA. NOTE QUE NÃO HÁ ONDA V EM NENHUM CASO.....51
- FIGURA 22. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO SISTEMA NEUROMUSCULAR PARA UM DOS MÚSCULOS DO TRÍCEPS SURAL. O MODELO CONTEMPLA A POPULAÇÃO DE MNS E INs DO GRUPO II, COMANDOS DESCENDENTES, FIBRAS AFERENTES IA E II, MÚSCULO E FUSO NEUROMUSCULAR (VIDE TEXTO PARA UMA DESCRIÇÃO MAIS DETALHADA).....56
- FIGURA 23. CURVA FORÇA ($\tilde{F}^T$) *VS.* COMPRIMENTO ($\tilde{L}^T$) PARA O ELEMENTO ELÁSTICO EM SÉRIE (TENDÃO). A CURVA É COMPOSTA DE UMA REGIÃO NÃO-LINEAR (TOE) CUJA CURVATURA É DADA PELO PARÂMETRO c^T (VIDE TEXTO PARA DESCRIÇÃO DO PARÂMETRO). O COMPRIMENTO L_r^T É AQUELE NO QUAL SE INICIA A TRANSIÇÃO PARA A REGIÃO LINEAR DA CURVA. O COMPRIMENTO L_0^T É AQUELE NO QUAL A FORÇA DO TENDÃO É MÁXIMA (F_0).....62
- FIGURA 24. REFLEXO DE ESTIRAMENTO DO TRÍCEPS SURAL SIMULADO PELO MODELO COMPLETO DO SISTEMA NEUROMUSCULAR. (A) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO SOL. AS CAIXAS COM BORDAS TRACEJADAS INDICAM AS REGIÕES RELATIVAS AOS REFLEXOS SLR E MLR. (B) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GM. NOVAMENTE, AS CAIXAS COM BORDAS TRACEJADAS INDICAM AS REGIÕES RELATIVAS AOS REFLEXOS SLR E MLR. (C) TORQUE DE FLEXÃO PLANTAR NORMALIZADO PELA MVC. (D) VARIAÇÃO ANGULAR APLICADA À ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO (9° DE AMPLITUDE E VELOCIDADE DE 150°/s).68
- FIGURA 25. VISÃO GLOBAL DE VARIÁVEIS NEURONAIS, MUSCULARES E BIOMECÂNICAS ENVOLVIDAS NA GERAÇÃO DO REFLEXO DE ESTIRAMENTO DO MÚSCULO SOL. (A) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO SOL. (B) DISPAROS DOS MNS ATIVOS NO POOL QUE COMANDA O MÚSCULO SOL. CADA PONTO REPRESENTA UM POTENCIAL DE AÇÃO DE UM DADO MN SENDO GERADO NA PLACA MOTORA. (C) DISPAROS DOS INs DO GRUPO II. CADA PONTO REPRESENTA UM POTENCIAL DE AÇÃO SENDO GERADO NO TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO DA CONEXÃO IN-MN NA MEDULA ESPINHAL. (D) DISPAROS DAS AFERENTES IA DO FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO SOL. CADA PONTO REPRESENTA UM POTENCIAL DE AÇÃO SENDO GERADO NO TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO DA CONEXÃO IA-MN NA MEDULA ESPINHAL. (E) DISPAROS DAS AFERENTES DO TIPO II DO FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO SOL. CADA PONTO REPRESENTA UM POTENCIAL DE AÇÃO SENDO GERADO NO TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO DA CONEXÃO II-IN NA MEDULA ESPINHAL. (F) VARIAÇÃO ANGULAR APLICADA À ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO.69
- FIGURA 26. COMPARAÇÃO DO REFLEXO DE ESTIRAMENTO DO MÚSCULO SOL NA CONDIÇÃO DE REPOUSO (CURVA VERMELHA) E DURANTE UMA CONTRAÇÃO ISOMÉTRICA DE 10% MVC (CURVA PRETA). A SETA INDICA A DIFERENÇA QUE HÁ NA LATÊNCIA DO SLR ENTRE AS DUAS CONDIÇÕES. PODE-SE OBSERVAR TAMBÉM A DIFERENÇA QUE HÁ NA AMPLITUDE TANTO DO SLR QUANTO DO MLR. O GRÁFICO INFERIOR MOSTRA A VARIAÇÃO ANGULAR APLICADA À ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO.70
- FIGURA 27. EFEITO DO REFLEXO SOBRE O COMPRIMENTO MUSCULAR E O TORQUE ARTICULAR. (A) COMPRIMENTO DO MÚSCULO SOL MOSTRANDO A CONDIÇÃO EM QUE A VIA REFLEXA ESTÁ LIGADA (CURVA PRETA) E QUANDO NÃO HÁ REFLEXO (CURVA VERMELHA), OU SEJA, EVIDENCIANDO O COMPORTAMENTO INTRÍNSECO MUSCULAR (A SETA DUPLA REALÇA ESTA DIFERENÇA). (B) TORQUE MEDIDO NA ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO PARA AS CONDIÇÕES DE REFLEXO LIGADO (CURVA PRETA) E DESLIGADO (CURVA VERMELHA). A SETA DUPLA INDICA A DIFERENÇA QUE HÁ ENTRE O TORQUE INTRÍNSECO E O TORQUE REFLEXO. (C) VARIAÇÃO ANGULAR APLICADA À ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO.71

- FIGURA 28. REFLEXOS DE ESTIRAMENTO (ENVOLTÓRIA DO EMG) DO MÚSCULO SOL DURANTE CONTRAÇÕES ISOMÉTRICAS DE 10% MVC PARA DIFERENTES ESTRUTURAS NEURONAIS ADOTADAS NO MODELO DO SISTEMA NEUROMUSCULAR. A CURVA PRETA REPRESENTA O CASO-PADRÃO EM QUE O MODELO COMPLETO FOI UTILIZADO. JÁ AS CURVAS EM VERMELHO E AZUL REPRESENTAM AS CONDIÇÕES EM QUE AS AFERENTES TIPO II OU Ia FORAM EXCLUÍDAS DO MODELO, RESPECTIVAMENTE. O GRÁFICO INFERIOR MOSTRA A VARIAÇÃO ANGULAR APLICADA À ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO. NOTE QUE A ATIVIDADE BASAL NOS TRÊS CASOS É MUITO SIMILAR (INTERVALO ENTRE -20 E 40 MS), INDICANDO QUE A EXCITABILIDADE MEDULAR ERA SIMILAR NOS TRÊS CASOS (VIDE TEXTO PARA DETALHES METODOLÓGICOS).....72
- FIGURA 29. ESTÍMULO ELÉTRICO COM ISIS ALEATÓRIOS APLICADO AO MODELO DO MÚSCULO SOL (PAINEL INFERIOR) E TORQUE RESULTANTE NA ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO DEVIDO À ATIVAÇÃO EXCLUSIVA DO SOL (PAINEL SUPERIOR). PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO FOI MOSTRADO NESTA FIGURA APENAS UM TRECHO DOS SINAIS (6 s), PORÉM, A SIMULAÇÃO FOI LONGA O SUFICIENTE PARA PERMITIR UMA BOA ESTIMATIVA DA RESPOSTA EM FREQUÊNCIA DO MODELO.....76
- FIGURA 30. (A) MÓDULO DA RESPOSTA EM FREQUÊNCIA OBTIDA PELA ANÁLISE ESPECTRAL DO MODELO DO MÚSCULO SOL (CURVA PRETA) E ESTIMADA PELA RESPOSTA EM FREQUÊNCIA DE UM SISTEMA LINEAR DE SEGUNDA ORDEM COM AMORTECIMENTO CRÍTICO (CURVA VERMELHA). (B) FUNÇÃO DE COERÊNCIA OBTIDA PARA OS DADOS SIMULADOS INDICANDO QUE A RELAÇÃO ENTRADA-SAÍDA É APROXIMADAMENTE LINEAR (COERÊNCIA ~ 1) PARA A FAIXA DE FREQUÊNCIAS AVALIADA.76
- FIGURA 31. (A) DIAGRAMA DE BLOCOS COM AS PARTES CONSTITUINTES DO MODELO DO SISTEMA DE CONTROLE POSTURAL ADOTADO NO PRESENTE TRABALHO. AS CAIXAS EM CINZA REPRESENTAM AS VIAS RESPONSÁVEIS PELOS REFLEXOS MEDULARES E OS *PREFLEXES*. (B) REPRESENTAÇÃO MECÂNICA (PÊNDULO INVERTIDO) DO SER HUMANO EM POSTURA ERETA QUIETA. AS SETAS INDICAM O SENTIDO POSITIVO DE CADA UMA DAS VARIÁVEIS REPRESENTADAS NO DIGRAMA. AS VARIÁVEIS MOSTRADAS NOS DESENHOS ESTÃO DESCRITAS NO CORPO DO TEXTO.81
- FIGURA 32. RETRATO DE FASE BIDIMENSIONAL DO SISTEMA DE CONTROLE POSTURAL NAS DUAS CONDIÇÕES SIMULADAS. OS EIXOS DAS ABCISSAS E DAS ORDENADAS MOSTRAM OS ÂNGULOS DA ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO E AS VELOCIDADES ANGULARES (AMBAS VARIÁVEIS DE ESTADO DO MODELO BIOMECÂNICO), RESPECTIVAMENTE. AS SETAS REPRESENTAM O CAMPO VETORIAL DO SISTEMA OBTIDO PELO GRADIENTE DAS VARIÁVEIS DE ESTADO REPRESENTADAS NOS GRÁFICOS. (A) MODELO COMPLETO (I.E. REALIMENTAÇÃO SENSORIAL PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES E GTOs). (B) MODELO CUJA REALIMENTAÇÃO SENSORIAL FOI FORNECIDA APENAS PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES...87
- FIGURA 33. EXEMPLO DAS RESPOSTAS BIOMECÂNICAS E NEUROFISIOLÓGICAS OBTIDAS A PARTIR DO MODELO DE CONTROLE POSTURAL COMPLETO. (A) DESLOCAMENTO AP DO COM (LINHA PRETA) E DO COP (LINHA TRACEJADA VERMELHA). (B) TORQUE MUSCULAR RESULTANTE ($T_M(t)$). (C) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO SOL. (D) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GM. (C) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GL.88
- FIGURA 34. EXEMPLO DAS RESPOSTAS BIOMECÂNICAS E NEUROFISIOLÓGICAS OBTIDAS A PARTIR DO MODELO DE CONTROLE POSTURAL COM REALIMENTAÇÃO SENSORIAL FORNECIDA APENAS PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES. (A) DESLOCAMENTO AP DO COM (LINHA PRETA) E DO COP (LINHA TRACEJADA VERMELHA). (B) TORQUE MUSCULAR RESULTANTE

($T_M(t)$). (C) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO SOL. (D) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GM. (C) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GL.89

FIGURA 35. EXEMPLOS DE FUNÇÕES DE CORRELAÇÃO CRUZADA PARA AS VARIÁVEIS COM-COP (À ESQUERDA) E COP-EMG (À DIREITA). AS SETAS NOS GRÁFICOS À DIREITA INDICAM OS PICOS DA FUNÇÃO DE CORRELAÇÃO CRUZADA PARA CADA UM DOS MÚSCULOS DO TRÍCEPS SURAL. (A) E (B) FORAM CALCULADOS A PARTIR DE RESPOSTAS OBTIDAS DO MODELO COMPLETO. (C) E (D) FORAM CALCULADOS A PARTIR DE RESPOSTAS OBTIDAS DO MODELO CUJA REALIMENTAÇÃO SENSORIAL FOI FORNECIDA APENAS PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES.....90

FIGURA 36. EXEMPLOS DE ESPECTROS DE POTÊNCIA DO COM (LINHA PRETA) E DO COP (LINHA TRACEJADA VERMELHA) OBTIDOS A PARTIR DOS MODELOS COMPLETO (A) E COM REALIMENTAÇÃO SENSORIAL FORNECIDA APENAS PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES (B). ..91

FIGURA 37. EFEITO DAS MODULAÇÕES DAS ATIVIDADES NEURONAIS SOBRE AS VARIAÇÕES DO COM E COP OBTIDOS A PARTIR DO MODELO COMPLETO. (A) DESLOCAMENTO AP DO COM (LINHA PRETA) E COP (LINHA TRACEJADA VERMELHA). (B) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GM. (C) DISPAROS DOS MNs QUE COMANDAM O MÚSCULO GM. (D) DISPAROS DAS AFERENTES Ia PROVENIENTES DO MODELO DE FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO GM. (E) DISPAROS DOS INs EXCITATÓRIOS DO GRUPO II. (F) DISPAROS DAS AFERENTES TIPO II PROVENIENTES DO MODELO DE FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO GM. (G) DISPAROS DOS INs INIBITÓRIOS DO GRUPO Ib. (H) DISPAROS DAS AFERENTES Ib PROVENIENTES DO MODELO DE GTO DO MÚSCULO GM.92

FIGURA 38. EFEITO DAS MODULAÇÕES DAS ATIVIDADES NEURONAIS SOBRE AS VARIAÇÕES DO COM E COP OBTIDOS A PARTIR DO MODELO CUJA REALIMENTAÇÃO SENSORIAL FOI FORNECIDA APENAS PELOS FUSOS NEUROMUSCULARES. (A) DESLOCAMENTO AP DO COM (LINHA PRETA) E COP (LINHA TRACEJADA VERMELHA). (B) ENVOLTÓRIA DO EMG DO MÚSCULO GM. (C) DISPAROS DOS MNs QUE COMANDAM O MÚSCULO GM. (D) DISPAROS DAS AFERENTES Ia PROVENIENTES DO MODELO DE FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO GM. (E) DISPAROS DOS INs EXCITATÓRIOS DO GRUPO II. (F) DISPAROS DAS AFERENTES TIPO II PROVENIENTES DO MODELO DE FUSO NEUROMUSCULAR DO MÚSCULO GM.....93

FIGURA 39. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO PARA DOIS NÚCLEOS MOTORES (ANTAGONISTAS) QUE ESTÃO REPRESENTADOS NO SISTEMA NEUROMUSCULOESQUELÉTICO DO SIMULADOR REMOTO. PERCEBA O INCREMENTO DOS ELEMENTOS CONSTITUINTES EM COMPARAÇÃO COM A FIGURA 1 APRESENTADA NO CAPÍTULO II. 101

FIGURA 40. TELAS DA VERSÃO 2.2 BETA DO SIMULADOR REMOTO INDICANDO PARTE DOS ELEMENTOS QUE FORAM INCLUÍDOS DURANTE A REALIZAÇÃO DESTES TRABALHOS DE DOUTORADO. (A) ELEMENTOS NEURAIS MOSTRANDO A POSSIBILIDADE DE SELECIONAR OS INs DO GRUPO II E AS FIBRAS AFERENTES TIPO II DOS FUSOS DE CADA MÚSCULO (CAIXA AZUL). (B) TELA PARA AJUSTE DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS E ELETROTÔNICOS RELATIVOS AOS INs. O RETÂNGULO AZUL E A SETA VERMELHA INDICAM A ADIÇÃO DOS INs DO GRUPO II À ESTRUTURA DO SIMULADOR. (C) TELA PARA AJUSTE DOS PARÂMETROS RELATIVOS ÀS FIBRAS AFERENTES. O RETÂNGULO AZUL E A SETA INDICAM A ADIÇÃO DAS FIBRAS AFERENTES TIPO II DOS FUSOS NEUROMUSCULARES. (D) TELA PARA A SELEÇÃO DOS MODELOS DE MÚSCULO (MODELOS “TIPO HILL”, MODELOS DE ABALOS LINEAR E NÃO-LINEAR) E DA BIOMECÂNICA REPRESENTATIVA DA ARTICULAÇÃO DO TORNOZELO (MODELO ISOMÉTRICO, PÊNDULO INVERTIDO E PÉ LIVRE). 102

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA A PESQUISA REALIZADA COM OS ESTUDANTES. AS QUESTÕES FORAM SEPARADAS EM DOIS BLOCOS: NO BLOCO A OS ESTUDANTES CLASSIFICARAM O SIMULADOR REMOTO COMO “EXCELENTE”, “BOM”, “IRRELEVANTE”, “RUIM” E “PÉSSIMO”; O BLOCO B É COMPOSTO DE PERGUNTAS DO TIPO “SIM/NÃO”.....	26
TABELA 2. VALORES DOS PARÂMETROS ADOTADOS NA MODELAGEM DOS CANAIS IÔNIOS DEPENDENTES DO POTENCIAL DE MEMBRANA PARA OS MODELOS DE MNS DOS TIPOS S, FR E FF. SÃO FORNECIDAS AS FAIXAS DE VALORES (COM UMA DISTRIBUIÇÃO LINEAR), EXCETO PARA AQUELES PARÂMETROS QUE FORAM MANTIDOS CONSTANTES AO LONGO DA POPULAÇÃO.....	37
TABELA 3. CONECTIVIDADE ENTRE AS AFERENTES Ia DOS MÚSCULOS-FONTE E OS MNS DOS MÚSCULOS-ALVO. DADOS BASEADOS EM ESTIMATIVAS PARA SERES HUMANOS (PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2012).	59
TABELA 4. VALORES DOS PARÂMETROS DOS MODELOS DE MÚSCULO. VIDE TEXTO PARA DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS. OS VALORES SÃO BASEADOS EM DIFERENTES TRABALHOS JÁ REPORTADOS NA LITERATURA (ARNOLD <i>ET AL.</i> , 2010; BROWN <i>ET AL.</i> , 1996; CHENG <i>ET AL.</i> , 2000; DE VLUGT <i>ET AL.</i> , 2012; DELP <i>ET AL.</i> , 2007; THELEN, 2003)	63
TABELA 5. VALORES DOS PARÂMETROS ADOTADOS NAS CURVAS FORÇA-COMPIMENTO (FL) E FORÇA-VELOCIDADE (FV) PARA OS DIFERENTES TIPOS DE FIBRAS. OS VALORES SÃO OS MESMOS JÁ REPORTADOS EM OUTROS ESTUDOS (BROWN <i>ET AL.</i> , 1999; CHENG <i>ET AL.</i> , 2000).	64
TABELA 6. VALORES DOS PARÂMETROS DAS CURVAS QUE SE AJUSTAM AOS DADOS DE CINEMÁTICA INVERSA QUE RELACIONAM $LMT-\theta_A$ (EQUAÇÃO (17)) E $M_x-\theta_A$ (EQUAÇÃO (18)).	65
TABELA 7. VALORES DOS PARÂMETROS RELATIVOS ÀS VIAS DE REALIMENTAÇÃO SENSORIAL ADOTADAS NO MODELO DE CONTROLE POSTURAL.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

A

AHP · *Hiperpolarização pós-potencial de ação*
(*Afterhyperpolarization*)
AP · *Direção anteroposterior*

B

BT · *Torque basal* (*Basal torque*)

C

Ca⁺⁺ · *Íon cálcio*
CE · *Elemento contrátil* (*Contractile element*)
COM · *Centro de massa* (*Center of mass*)
COP · *Centro de pressão* (*Center of pressure*)
CPN · *Nervo Fibular* (*Common Peroneal Nerve*)
CV · *Coefficiente de variação*

E

EMG · *Eletromiograma*
ET · *Torque extra* (*Extra torque*)

F

F · *Unidade motora rápida* (*Fast*)
FCR · *Músculo flexor radial do carpo* (*Flexor carpi radialis*)
FF · *Unidade motora rápida e fatigável* (*Fast Fatigable*)

FR · *Unidade motora rápida e resistente à fadiga*
(*Fatigue Resistant*)

G

GL · *Músculo Gastrocnêmio Lateral*
GM · *Músculo Gastrocnêmio Medial*
GTO · *Órgão tendinoso de Golgi* (*Golgi tendon organ*)
GUI · *Interface gráfica com o usuário* (*Graphical user interface*)

I

IN · *Interneurônio*
ISI · *Intervalo entre disparos* (*Interspike interval*)

K

K⁺ · *Íon potássio*

L

LEB · *Laboratório de Engenharia Biomédica*
LLR · *Reflexo de longa latência* (*Long latency reflex*)

M

MLR · *Reflexo de média latência* (*Medium latency reflex*)

MN · *Motoneurônio*
 MT · *Torque máximo (Maximum torque)*
 MTU · *Unidade musculotendínea (Musculotendon unit)*
 MU · *Unidade motora (Motor unit)*
 MUAP · *Potencial de ação de unidade motora (Motor unit action potential)*
 MVC · *Contração voluntária máxima (Maximum voluntary contraction)*

N

Na⁺ · *Íon sódio*

P

PBL · *Aprendizagem baseada em problemas (Problem-based learning)*
 PEPS · *Potencial excitatório pós-sináptico*
 PIC · *Corrente de entrada persistente (Persistent Inward Current)*
 PID · *Proporcional-integral-derivativo*
 PIPS · *Potencial inibitório pós-sináptico*
 PTN · *Nervo Tibial Posterior (Posterior Tibial Nerve)*

R

RC · *Célula de Renshaw*
 RMS · *Raiz quadrada do valor quadrático médio (Root mean square)*

S

S · *Unidade motora lenta (Slow)*
 SEP · *Potenciais evocados somatossensitivos (Somatosensory evoked potentials)*
 SLR · *Reflexo de curta latência (Short latency reflex)*
 SNC · *Sistema nervoso central*
 SOL · *Músculo Sóleo*

T

TA · *Músculo Tibial Anterior*
 TMS · *Estimulação magnética transcraniana (Transcranial magnetic stimulation)*

U

USP · *Universidade de São Paulo*

LISTA DE SÍMBOLOS*

g_{Na}	Condutância de Na^+ (μS)	β_Φ	Taxa constante reversa (-)
g_{Kf}	Condutância rápida de K^+ (μS)	t_{on}	Instante de ligação da condutância (ms)
g_{Ks}	Condutância lenta de K^+ (μS)	t_{off}	Instante de desligamento da condutância (ms)
T_r	Período refratário (ms)	Φ_a^0	Variável de ativação na transição (-)
f	Frequência (Hz)	Φ_i^0	Variável de inativação na transição (-)
I	Corrente (mA)	V_{th}	Limiar de disparo (mV)
M_{MAX}	Onda M máxima (mV)	$V_{th,Ca}$	Limiar de ativação do Ca^{++} tipo L (mV)
m_x	Braço de momento (m)	N_e	Número de sinapses excitatórias
V_x	Potencial de membrana (mV)	N_i	Número de sinapses inibitórias
C_x	Capacitância de membrana (nF)	E_e	Potencial de reversão da sinapse excitatória (mV)
$g_{L,x}$	Condutância de fuga (μS)	E_i	Potencial de reversão da sinapse inibitória (mV)
g_c	Condutância de acoplamento (μS)	$g_e(t)$	Condutância sináptica excitatória (μS)
E_L	Potencial de Nernst (mV)	$g_i(t)$	Condutância sináptica inibitória (μS)
$I_{ion,x}$	Corrente iônica (nA)	F_{max}	Força muscular máxima (N)
$I_{syn,x}$	Corrente sináptica (nA)	μ	Média de uma dada variável
$\bar{g}_{Na}$	Condutância máxima de Na^+ (μS)	σ	Desvio-padrão de uma dada variável
$\bar{g}_{Kf}$	Condutância máxima de K^+ rápido (μS)	γ_s	Atividade fusimotora estática
$\bar{g}_{Ks}$	Condutância máxima de K^+ lento (μS)	γ_d	Atividade fusimotora dinâmica
E_{Na}	Potencial de equilíbrio do Na^+ (mV)	K^{SE}	Elasticidade do tendão (F_0/L_0^T)
E_K	Potencial de equilíbrio do K^+ (mV)	K^{PE}	Elasticidade da fibra muscular (F_0/L_0)
$m(t)$	Variável de ativação do Na^+ (-)	b	Viscosidade da fibra muscular ($F_0.s/L_0$)
$n(t)$	Variável de ativação do K^+ rápido (-)	$\alpha(\tilde{L}^M)$	Ângulo de penetração (rad)
$q(t)$	Variável de ativação K^+ lento (-)	m	Massa do músculo (kg)
$h(t)$	Variável de inativação do Na^+ (-)	$a_I(t)$	Sinal de ativação das fibras tipo I (-)
$\bar{g}_{Ca}$	Condutância máxima do Ca^{++} tipo L (μS)	$a_{II}(t)$	Sinal de ativação das fibras tipo II (-)
E_{Ca}	Potencial de equilíbrio do Ca^{++} (mV)	F_0	Força isométrica máxima (N)
$p(t)$	Variável de ativação do Ca^{++} tipo L (-)	L^M	Comprimento do músculo (m)
γ	Nível de atividade neuromodulatória (-)	V	Velocidade de estiramento (m/s)
α_Φ	Taxa constante direta (-)	L_0	Comprimento ótimo do fascículo (m)
$\tilde{F}^{PE}$	Força passiva normalizada dos elementos em paralelo (F_0)	$\tilde{L}^M$	Comprimento normalizado do músculo (L_0)
$\tilde{V}$	Velocidade muscular normalizada (L_0/s)	$T_A(t)$	Torque resultante no tornozelo (Nm)
ϵ_0^M	Deformação normalizada do músculo (-)	K_A	Constante elástica (rigidez) do tornozelo (Nm/rad)
$\tilde{F}^{SE}$	Força passiva normalizada do elemento em série (F_0)	B_A	Coefficiente viscoso do tornozelo (Nms/rad)

*Organizados por ordem de citação no texto.

L_0^T	Comprimento do tendão na força isométrica máxima (m)	J_b	Momento de inércia (kg.m^2)
c^T	Constante de ajuste da curvatura da curva $\tilde{\mathbf{F}}^{SE}$ vs. $\tilde{\mathbf{L}}^T$ (-)	m_b	Massa do corpo rígido (kg)
L_r^T	Comprimento do tendão no início da região linear da curva $\tilde{\mathbf{F}}^{SE}$ vs. $\tilde{\mathbf{L}}^T$ (L_0^T)	h_b	Altura do COM em relação ao tornozelo (m)
$\tilde{\mathbf{L}}^T$	Comprimento normalizado do tendão (L_0^T)	g	Constante gravitacional (m/s^2)
L^T	Comprimento do tendão (m)	F50	Frequência até a qual 50% da potência total do espectro de um sinal está confinada
L^{MT}	Comprimento da MTU (m)		
α_0	Ângulo de penetração inicial (rad)		
$\tilde{\mathbf{F}}^{CE}$	Força normalizada do CE (F_0)		
$fL(\tilde{\mathbf{L}}^M)$	Curva força-comprimento (-)		
$fV(\tilde{\mathbf{L}}^M, \tilde{\mathbf{V}})$	Curva força-velocidade (-)		
β	Parâmetro da curva fL (-)		
ρ	Parâmetro da curva fL (-)		
ω	Parâmetro da curva fL (-)		
a_{r0}	Parâmetro da curva fV (-)		
a_{r1}	Parâmetro da curva fV (-)		
a_{r2}	Parâmetro da curva fV (-)		
b_r	Parâmetro da curva fV (-)		
c_{r0}	Parâmetro da curva fV (-)		
c_{r1}	Parâmetro da curva fV (-)		
V_{max}	Velocidade máxima do músculo (L_0/s)		
θ_A	Ângulo da articulação do tornozelo ($^\circ$)		
A_K	Parâmetro da curva $L^{MT}-\theta_A$ (m/deg^K), $K = 0, \dots, 4$		
B_K	Parâmetro da curva $m_x-\theta_A$ (m/deg^K), $K = 0, \dots, 4$		
$s(t)$	Atividade descendente global (-)		
$v(t)$	Atividade proprioceptiva global (-)		
$a(t)$	Atividade dos MNs (-)		
$T_m(t)$	Torque muscular (Nm)		
$y_G(t)$	Deslocamento AP do COM (mm)		
$y_P(t)$	Deslocamento AP do COP (mm)		
$f_{Ib}(t)$	Taxa de disparo das aferentes Ib (Hz)		
G_1	Constante de ajuste da função não-linear do modelo de GTO (Hz)		
G_2	Constante de ajuste da função não-linear do modelo de GTO (N)		
$R(t)$	Saída da função não-linear do modelo de GTO (Hz)		
b_i e a_i	Coefficientes do filtro digital do modelo de GTO (-)		
$f_{Ib}(z)$	Transformada Z da função $f_{Ib}(t)$		
$R(z)$	Transformada Z da função $R(t)$		
T	Passo de integração (ms)		

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	I
RESUMO	II
ABSTRACT	III
LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XII
LISTA DE SÍMBOLOS	XIV
SUMÁRIO	XVI
INTRODUÇÃO	1
1. OBJETIVOS	4
2. ORGANIZAÇÃO DA TESE.....	5
SIMULADOR NEUROMUSCULAR REMOTO.....	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. DESCRIÇÃO DO SIMULADOR NEUROMUSCULAR.....	10
2.1. <i>Estrutura geral</i>	10
2.2. <i>Interface gráfica</i>	13
2.3. <i>Visualização e exportação de dados</i>	13
3. APLICAÇÕES.....	14
3.1. <i>Respostas de um neurônio individual: potencial de ação, facilitação sináptica, período refratário e relação frequência-corrente</i>	14
3.2. <i>Modulação em frequência e sincronismo de fase</i>	17
3.3. <i>Reflexo H e inibição recíproca</i>	19
3.4. <i>Onda V</i>	21
3.5. <i>Recrutamento e codificação por taxa de disparos na geração da força</i>	23
3.6. <i>Sincronismo de unidades motoras e variabilidade da força</i>	24
4. PESQUISA SOBRE O USO DO REMOTO NO ENSINO DE FUNDAMENTOS DE NEUROCIÊNCIA	26
5. DISCUSSÃO	27
EFEITO DE CORRENTES PERSISTENTES NA GERAÇÃO DO TORQUE MUSCULAR.....	30
1. INTRODUÇÃO	31
2. METODOLOGIA.....	32

2.1. <i>Modelo da população de motoneurônios</i>	33
2.2. <i>Protocolos de simulação</i>	37
2.2.1. Curva força vs. estímulo	37
2.2.2. Variabilidade da força.....	38
2.2.3. Platô de torque	38
2.2.4. Histereses no torque e eletromiogramas	39
2.2.5. Efeitos de entradas inibitórias no controle do torque.....	39
3. RESULTADOS	40
3.1. <i>Torque extra e histereses no torque e eletromiogramas</i>	41
3.2. <i>Efeitos de entradas inibitórias</i>	46
4. DISCUSSÃO	46
4.1. <i>Efeitos das correntes persistentes no torque extra e histereses no torque e eletromiogramas</i>	48
4.2. <i>Efeitos da inibição no controle do torque</i>	50
APÊNDICE: CONTRIBUIÇÃO DE CORRENTES PERSISTENTES PARA A GÊNESE DA ONDA V	50
SIMULAÇÃO DE REFLEXOS DE ESTIRAMENTO DO TRÍCEPS SURAL	53
1. INTRODUÇÃO	54
2. METODOLOGIA.....	56
2.1. <i>Modelagem da dinâmica muscular</i>	59
2.1.1. Dinâmica de ativação.....	60
2.1.2. Propriedades passivas da unidade musculotendínea	60
2.1.3. Dinâmica de contração.....	63
2.1.4. Cálculo do comprimento da unidade musculotendínea e braço de momento.....	64
2.2. <i>Modelagem da via de realimentação sensorial</i>	65
2.3. <i>Protocolos de simulação</i>	65
3. RESULTADOS	67
4. DISCUSSÃO	72
APÊNDICE: RESPOSTA EM FREQUÊNCIA DO MODELO DO MÚSCULO SOL	75
PAPEL DOS PROPRIOCEPTORES MUSCULARES NO CONTROLE MEDULAR DA POSTURA ERETA QUIETA	77
1. INTRODUÇÃO	78
2. METODOLOGIA.....	80
2.1. <i>Modelo dinâmico do ser humano em postura ereta quieta</i>	84
2.1.1. Modelo para geração do centro de massa e centro de pressão	85
2.2. <i>Protocolos de simulação</i>	85
3. RESULTADOS	86
4. DISCUSSÃO	94
COMENTÁRIOS FINAIS.....	99
1. NOVA VERSÃO DO SIMULADOR REMOTO (2.2 BETA)	100
2. PUBLICAÇÕES DECORRENTES	103
2.1. <i>Capítulo de livro</i>	103
2.2. <i>Artigos completos em periódicos</i>	103
2.3. <i>Artigos completos em eventos científicos</i>	103
2.4. <i>Resumos em eventos científicos</i>	103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105

Capítulo I

INTRODUÇÃO

Entender como o sistema nervoso central (SNC) controla os movimentos é uma tarefa que requer o uso de diferentes abordagens, tanto de cunho experimental quanto teórico/computacional, para se conseguir uma melhor compreensão dos diferentes mecanismos neurofisiológicos e/ou biomecânicos que estão envolvidos nos comportamentos motores observados. Nas diferentes abordagens experimentais um grande volume de dados tem sido gerado sem que contudo se consiga um entendimento definitivo de alguns mecanismos fundamentais do controle motor. Para suprir parte desta deficiência, cada vez mais os grupos de pesquisa têm se apoiado na modelagem matemática e na simulação computacional, que são de grande importância para a validação de hipóteses que são levantadas pelas pesquisas experimentais, ao mesmo tempo que lançam novas ideias que poderão ser avaliadas em novos protocolos.

No entanto, diversos estudos que se propõem a avaliar o funcionamento do sistema de controle motor sob a perspectiva da modelagem matemática têm segmentado suas análises ora ao sistema musculoesquelético ora ao sistema neuromuscular, restringindo em algum grau o campo de aplicação dos resultados, uma vez que durante um dado comportamento motor, em geral, há uma integração entre estes sistemas (sistema neuromusculoesquelético). Estudos que lidam essencialmente com a modelagem do sistema musculoesquelético são provenientes de diversos grupos especializados em Engenharia Biomecânica. Por exemplo, os estudos de Delp e colaboradores (2010; 2007; 1990) apresentam um *software* capaz de investigar como os músculos, representados por unidades musculotendíneas (MTUs, do inglês *Musculotendon units*) “tipo Hill” (Zajac, 1989), atuam sobre o sistema esquelético em resposta a um sinal de ativação arbitrário. Vários estudos têm utilizado os eletromiogramas (EMGs) captados em diferentes músculos ativos durante uma dada tarefa motora para representar este sinal de ativação que é aplicado na

entrada das MTUs com o intuito de se estimar a força (ou torque) gerada (o) por cada músculo que atua uma articulação (De Oliveira; Menegaldo, 2010; Lloyd; Besier, 2003; Menegaldo; De Oliveira, 2009; Sartori *et al.*, 2012). Além de esta ser uma simplificação do sinal proveniente do SNC (Farina *et al.*, 2010), esta abordagem não permite uma maior compreensão de como alterações na estrutura biomecânica dos músculos e das articulações modificam os sinais neuronais provenientes da medula espinhal.

Do ponto de vista da modelagem do sistema neuromuscular também há uma grande diversidade de trabalhos que buscam entender como as redes neuronais ativam os músculos gerando força e EMG (Dideriksen *et al.*, 2012; Farina *et al.*, 2013; Jesunathadas *et al.*, 2012; Jesunathadas *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2002; Moritz *et al.*, 2005; Negro; Farina, 2011; Taylor *et al.*, 2003; Williams; Baker, 2009b; Williams *et al.*, 2010). Neste caso, há uma significativa simplificação dos músculos e, em geral, representam condições isométricas na qual o sistema esquelético se torna relativamente desnecessário para a análise. Entretanto, mesmo modificações na estrutura biomecânica das MTUs decorrentes de uma contração (e.g., variações no comprimento das fibras musculares) podem alterar os sinais que trafegam nas aferentes sensoriais provenientes dos proprioceptores musculares (Burke *et al.*, 1978; Edin; Vallbo, 1990b), o que pode contribuir para mudanças nos padrões de disparo dos MNs e consequentemente nas flutuações da saída motora (Negro *et al.*, 2009). Portanto, conclui-se que o fundamental para uma efetiva integração das duas abordagens mencionadas acima é a adoção de modelos de receptores sensoriais que vão fornecer às redes neuronais informações sobre variáveis biomecânicas (e.g., posição, velocidade angular, força).

Outros estudos tiveram como objetivo avaliar o comportamento individualizado de elementos constituintes do sistema neuromusculoesquelético. Por exemplo, modelos biofísicos de motoneurônios (MNs) (Elbasiouny *et al.*, 2005; 2006; Jones; Bawa, 1997; Powers *et al.*, 2012; Traub, 1977; Vieira; Elias, 2009; Vieira; Kohn, 2007), músculos (El Makssoud *et al.*, 2011; Goroso, 2004; Otazu *et al.*, 2001; Zahalak, 1981) e proprioceptores (Mileusnic *et al.*, 2006; Mileusnic; Loeb, 2006) têm sido desenvolvidos para se investigar quais mecanismos estão por trás das respostas destes elementos a estímulos que tentam mimetizar sinais típicos que trafegam nas diferentes partes do sistema neuromuscular. Esta abordagem é valiosa para se ter uma ideia reducionista do sistema e permitir que sejam conhecidas as propriedades básicas que cada elemento deve possuir para ser devidamente representado em modelos mais complexos de toda a estrutura neuromusculoesquelética. Porém, fica evidente que não há como se extrapolar os

resultados obtidos a partir das simulações destes modelos individuais para interpretar achados experimentais em nível sistêmico no controle motor.

Alguns grupos têm se esforçado para desenvolver modelos que integram cada um dos elementos do sistema neuromusculoesquelético discutidos acima. Os estudos de Stienen *et al.* (2007) e Schuurmans *et al.* (2010) são exemplos de esforços neste sentido. Nestes trabalhos uma rede neuronal biologicamente realista com realimentação proveniente dos proprioceptores musculares (Bashor, 1998) é integrada a um sistema musculoesquelético, permitindo o estudo do controle do torque gerado na articulação do ombro. Outros trabalhos utilizam uma representação mais simplificada dos circuitos neuronais, embora o sistema musculoesquelético tenha, por vezes, uma representação relativamente complexa (He *et al.*, 1991; Lan *et al.*, 2005; Lin; Crago, 2002; Raphael *et al.*, 2010; Winters, 1995). O que se perde neste último caso são as estatísticas dos trens de disparos dos neurônios, bem como não-linearidades que eventualmente ocorrem no processamento da informação nas redes neuronais. Embora possa se ter uma ideia global do comportamento motor, algumas propriedades estatísticas da saída motora são negligenciadas neste último caso. Além disso, fenômenos emergentes que estão relacionados à estrutura e organização das redes neuronais medulares (Jesunathadas *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2002) passam a não exercer influência quando estas simplificações são realizadas.

Estudos que utilizam modelos mais abstratos do sistema neuromuscular também são frequentemente utilizados nos estudos de controle do movimento (Gawthrop; Wang, 2006; Harris; Wolpert, 1998; Kuo, 2005; Maurer; Peterka, 2005; Peterka, 2000; Scott, 2004; Van Der Kooij *et al.*, 1999). Nestes modelos a grande desvantagem consiste em representar todo o SNC por leis baseadas nas teorias de Engenharia de Controle, sendo que grande parte dos parâmetros não possuem significado biológico, tornando difícil uma interpretação direta dos resultados no intuito de fornecer as bases neurofisiológicas do controle motor.

No Laboratório de Engenharia Biomédica (LEB) da Universidade de São Paulo (USP) um esforço recente (Cisi; Kohn, 2008) foi feito para desenvolver um sistema neuromuscular capaz de investigar o controle da força gerada por cada um dos músculos do Tríceps Sural e o Tibial Anterior (TA). Os circuitos neuronais que comandam estes músculos são formados por neurônios individuais cujas características dinâmicas foram baseadas nos fenômenos biofísicos elementares já reportados na literatura experimental para gatos anestesiados (Cullheim *et al.*, 1987; Zengel *et al.*, 1985). A estrutura e organização das redes de MNs e interneurônios (INs) medulares foram modeladas com base em dados anatômicos e fisiológicos também conhecidos. Embora este modelo tenha representado parte das vias de realimentação necessárias para se

estudar a gênese do reflexo H mediante um estímulo elétrico aplicado no nervo periférico (vide (Cisi; Kohn, 2008) e Capítulo II a seguir), ele ainda carece de qualquer representação mais fidedigna das propriedades viscoelásticas dos músculos, bem como uma representação dos receptores sensoriais necessários para se investigar comportamentos motores mais complexos, como por exemplo, o controle da postura ereta quieta ou a gênese de reflexos devidos ao estiramento de um músculo. Mediante esta característica e dos dados expostos acima acerca de estudos prévios sobre modelagem do sistema neuromusculoesquelético, surgem os objetivos da presente tese de doutorado que serão expostos na seção que segue.

1. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é apresentar um modelo matemático do sistema neuromusculoesquelético que foi desenvolvido com o intuito de investigar uma série de comportamentos observados experimentalmente em estudos de controle motor em seres humanos. Especificamente, o modelo terá como foco a representação biologicamente plausível do sistema envolvido no controle do torque gerado na articulação do tornozelo, uma vez que esta articulação é fundamental para diversas tarefas motoras, como por exemplo, a marcha e a manutenção da postura ortostática. Este novo modelo terá como base o simulador neuromuscular previamente desenvolvido por Cisi e Kohn (2008). Novos elementos foram acrescentados a este modelo preliminar com o objetivo de avançar no entendimento de comportamentos motores mais complexos. Em especial, neste trabalho serão apresentados estudos cujos objetivos foram: *i)* investigar o papel da atividade neuromodulatória, capaz de alterar as propriedades intrínsecas dos MNs, na geração do torque de flexão plantar; *ii)* avaliar quais as vias reflexas estão envolvidas na geração de reflexos de estiramento de curta (SLR, do inglês *Short Latency Reflex*) e média latência (MLR, do inglês *Medium Latency Reflex*); e *iii)* estudar qual o papel dos proprioceptores musculares e das vias de realimentação sensorial por eles ativadas no controle da postura ereta quieta de seres humanos. Com isto pretende-se fornecer subsídios neurofisiológicos e biomecânicos importantes para tópicos que têm sido atualmente debatidos na literatura especializada. Além disso, devido a utilização de tecnologias de código aberto e a disponibilização irrestrita do modelo, ele poderá servir à comunidade científica para novas aplicações que visem investigar outros fenômenos que emergem da estrutura que será aqui apresentada.

2. Organização da tese

O modelo e os resultados de simulações computacionais serão apresentados ao longo dos próximos capítulos. Inicialmente, no Capítulo II será apresentado brevemente o simulador neuromuscular ReMoto, seus elementos constituintes básicos decorrentes do estudo de Cisi e Kohn (2008) e uma série de exemplos inéditos de uso do simulador tanto no estudo do sistema neuromuscular quanto no ensino/aprendizado de disciplinas como Neurociência, Engenharia Neural e Controle Motor. Em seguida serão mostradas as diferentes expansões que foram realizadas no simulador e que compreendem os tópicos específicos a serem abordados nesta tese de doutorado, por exemplo: *i)* inclusão de modelos de MNs com dendritos ativos (Capítulo III); *ii)* inclusão de proprioceptores musculares (fuso neuromuscular e órgão tendinoso de Golgi – GTO, do inglês *Golgi tendon organ*) e de vias de realimentação sensorial de curta e média latência; *iii)* inclusão de modelos de músculos “tipo Hill”, considerando os aspectos viscoelásticos e biomecânicos; e *iv)* inclusão de um modelo biomecânico do ser humano visto no plano sagital durante a manutenção da postura ereta quieta. Os três últimos itens permitiram estudos de reflexos de estiramento do Tríceps Sural (Capítulo IV) e do controle da postura ereta quieta (Capítulo V) por meio de um complexo modelo do sistema neuromusculoesquelético humano. O último capítulo (Capítulo VI) faz um breve comentário sobre os avanços conseguidos com o modelo aqui proposto, além de apresentar as características de uma nova versão beta (ainda em desenvolvimento) do simulador ReMoto que contempla todas as inclusões apresentadas ao longo da tese. Por fim, é fornecida uma lista de artigos decorrentes deste trabalho que já foram ou estão aceitos para publicação em capítulo de livro, periódicos e conferências.

Capítulo II

SIMULADOR NEUROMUSCULAR REMOTO

Resumo: O objetivo deste capítulo é descrever de forma geral e simplificada a primeira versão do simulador neuromuscular ReMoto (Cisi; Kohn, 2008). Esta versão do simulador contempla diferentes elementos neuronais (e.g., neurônios motores, interneurônios inibitórios e fibras aferentes Ia e Ib) e é capaz de gerar a força e o eletromiograma dos principais músculos que atuam na articulação do tornozelo (i.e., Sóleo, Gastrocnêmios e Tibial Anterior), porém, sem contemplar todos os aspectos biomecânicos dos músculos e da articulação, nem a realimentação sensorial proveniente dos proprioceptores musculares. Serão apresentadas algumas aplicações básicas de uso do simulador no campo da neurociência computacional e no ensino dos fundamentos de neurociências. Com isso, pretende-se situar o leitor quanto às estruturas fundamentais previamente desenvolvidas e que serão utilizadas como base nos capítulos subsequentes deste trabalho. Algumas melhorias no que diz respeito à interface gráfica do simulador foram realizadas como parte do presente estudo e as mesmas serão apresentadas também neste capítulo.

1. Introdução

A simulação computacional tem sido uma importante ferramenta para as ciências biomédicas devido à possibilidade de se obter soluções numéricas para as equações que descrevem o comportamento de um dado sistema complexo. A complexidade pode estar associada a *i*) não linearidades nos elementos que compõe o sistema, *ii*) número grande de elementos interconectados e *iii*) existência de processos aleatórios em diferentes partes do sistema. Em decorrência da complexidade, na enorme maioria das vezes não se consegue obter soluções analíticas que consigam representar uma série de situações de operação do sistema, e, com isto, adquire grande importância a simulação computacional. Em neurociências, é desejável que ferramentas sejam desenvolvidas para melhor compreender o comportamento de um sistema complexo composto por um grande número de neurônios, sinapses, sensores e atuadores que, por vezes, são descritos isoladamente em termos de dinâmica de canais iônicos e eventuais outras estruturas moleculares. Para tanto, simuladores multiescala orientados aos problemas da neurociência fazem parte das ferramentas necessárias para o progresso desta área de estudo (Markram, 2006). Como já acontece com bancos de dados de acesso livre (Akil *et al.*, 2011; Morse, 2008), é também fundamental que tais simuladores multiescala estejam livremente disponibilizados para todos os pesquisadores interessados. Este último princípio foi um dos adotados no desenvolvimento do simulador neuromuscular que será apresentado neste capítulo, sendo que a usabilidade por pesquisadores das áreas médica e biológica também foi um requerimento importante para a sua difusão.

Além das aplicações científicas no campo das neurociências, ferramentas computacionais têm sido frequentemente aplicadas ao ensino das neurociências (Illert *et al.*, 1992; Mcgrath *et al.*, 2003; Touretzky *et al.*, 2003). Isso tem permitido que o aprendizado do conteúdo frequentemente abordado apenas em livros-texto e sala de aula seja aprimorado por meio de uma abordagem na qual o aluno participa ativamente de experimentos que podem ser simulados por estes sistemas computacionais. A vantagem desta abordagem frente aos experimentos clássicos em laboratório é que não são necessários equipamentos e estruturas dispendiosas financeiramente, nem tampouco o uso de animais durante a experimentação.

Existem diversos simuladores de domínio público que podem ser utilizados para o estudo do comportamento de neurônios isolados e de redes neuronais (Bower; Beeman, 1998; Brette *et al.*, 2007; Carnevale; Hines, 2006), entretanto, tais simuladores apresentam certa limitação quando se deseja estudar especificamente como os sinais neuronais controlam os músculos, ou seja,

como o comportamento muscular (i.e., geração de força e EMG) é afetado pelos diferentes padrões de disparo dos neurônios. Estes neurônios medulares, por sua vez, dependem das características dinâmicas dos canais iônicos que estão presentes na estrutura neuronal. Por outro lado, alguns simuladores possuem uma boa representação do sistema musculoesquelético (Cofer *et al.*, 2010; Delp *et al.*, 2007), com dinâmicas apropriadas para a contração muscular e/ou para o movimento de membros baseados nos torques gerados em torno de uma dada articulação. No entanto, nestes simuladores o sistema neuronal que controla a ativação muscular é demasiadamente simplificado, o que dificulta a compreensão dos mecanismos neurais fundamentais que estão por trás dos comportamentos motores gerados.

Do ponto de vista do ensino de neurociências os simuladores supracitados também têm uma aplicabilidade limitada, pois exigem que tanto o aluno quanto o professor/tutor tenham experiência prévia em linguagem de programação e certo esforço é necessário para se desenvolver a estrutura que será estudada, tirando o foco do principal objetivo que é o ensino/aprendizagem dos conceitos básicos de neurociência e controle motor.

Um projeto recentemente desenvolvido no LEB da USP teve como objetivo criar um ambiente de simulação de acesso livre que permitisse estudar tanto as redes neuronais medulares quanto os músculos por elas inervados (Cisi; Kohn, 2008). Este simulador (chamado ReMoto) permite estudar diferentes níveis de organização do sistema neuromuscular, partindo dos canais iônicos neuronais até o controle da força muscular. Como será visto adiante neste texto, este simulador está em constante desenvolvimento e sua intenção é atingir um grande público por meio de seu fácil acesso e interface gráfica amigável. O ReMoto foi desenvolvido como uma aplicação web e pode ser usado em qualquer navegador de internet (*browser*) disponível nos diferentes sistemas operacionais, incluindo os de dispositivos móveis (e.g., *tablets* e celulares). Isso tem possibilitado também a aplicação do ReMoto como uma ferramenta de apoio ao ensino dos fundamentos de neurociências e dos mecanismos fundamentais do controle motor.

Algumas das questões expostas acima são fundamentais no estudo do controle motor humano, tanto em indivíduos saudáveis quanto em patologias. Na verdade, patologias ou o envelhecimento do sistema motor refletem mudanças que ocorrem em diferentes níveis de organização do sistema neuromuscular. Várias técnicas de neurofisiologia clínica são utilizadas para se tentar descobrir quais subsistemas e os correspondentes mecanismos neuronais estão produzindo um dado comportamento motor que é diferente daquele apresentado por uma população normal (Daube; Rubin, 2009). A neurofisiologia clínica lida fundamentalmente com a compreensão de fenômenos que ocorrem em uma escala mais elementar (e.g., patologias de

canais iônicos) para diagnosticar doenças cujos sinais são quantificados em uma escala mais elevada de complexidade (e.g., por meio do EMG muscular). Portanto, há um grande potencial para futuras expansões do simulador visando permitir o estudo de patologias do sistema neuromuscular, tanto por parte de pesquisadores em geral, quanto, especificamente, de médicos envolvidos com treinamento de neurofisiologia clínica.

A ligação entre os níveis elementares e mais complexos de comportamento muscular incluem dinâmicas de canais iônicos, sinapses, neurônios, conjunto de neurônios, condução nervosa, conjunto de fibras musculares e músculo, que interligados formam o sistema neuromuscular. O simulador ReMoto que será descrito a seguir é baseado na descrição matemática dos componentes individuais citados anteriormente e suas interações, resultando em força muscular e EMG que podem ser visualizados em um nível macroscópico. Uma característica adicional é a possibilidade de se estimular os nervos, como feito em neurofisiologia clínica, para analisar as respostas nervosa e muscular, reflexos H e inibições recíproca e recorrente na medula espinhal (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012).

A possibilidade de cruzar diferentes níveis de organização dá ao simulador o potencial de se estudar fenômenos em cada nível separadamente, mas também estudar fenômenos associados à toda estrutura neuromuscular, por exemplo, patologias de canais iônicos (Cannon, 2006), doenças neurodegenerativas (Rowland; Shneider, 2001) e envelhecimento (Vandervoort, 2002). No caso do envelhecimento, por exemplo, algumas mudanças que ocorrem no sistema neuromuscular são: *i*) diminuição no número de fibras musculares e atrofia de fibras rápidas, ou seja, perda de unidades motoras (MU, do inglês *motor unit*) do tipo F (Deschenes, 2004); *ii*) aumento na taxa de inervação das MUs mais lentas (i.e. tipo S) (Enoka, 1997); *iii*) aumento na duração da hiperpolarização pós-potencial de ação (AHP, do inglês *Afterhyperpolarization*) (Piotrkiewicz *et al.*, 2007); *iv*) diminuição na taxa máxima de disparo das MUs do tipo S (Christie; Kamen, 2010); *v*) diminuição na amplitude do reflexo H (Kallio *et al.*, 2010); *vi*) diminuição na inibição recíproca na medula espinhal (Kido *et al.*, 2004); *vii*) diminuição na velocidade de condução nervosa (Rivner *et al.*, 2001); e *viii*) mudanças nos comandos descendentes (Enoka, 1997). Todas estas alterações que ocorrem com o envelhecimento levam a um aumento na variabilidade da força (Vaillancourt *et al.*, 2003) e uma diminuição na velocidade e precisão dos movimentos, aumentando assim a possibilidade de quedas e outros acidentes. Essas características podem ser estudadas usando o simulador ReMoto, bastando para isso alterar os valores dos parâmetros dos modelos individuais dos elementos de forma condizente com os

conhecimentos fisiopatológicos e utilizar entradas correspondentes para a produção de um dado comportamento motor.

Neste capítulo inicial, a estrutura geral do simulador neuromuscular ReMoto será brevemente apresentada focando nas suas características fundamentais e apontando para suas potenciais aplicações em simulação multiescala do sistema neuromuscular. A primeira fase de desenvolvimento do simulador foi focada na modelagem matemática de parte dos elementos do sistema neuromuscular com base em dados biofísicos e fisiológicos. Recentemente, um forte esforço conjunto entre o autor do presente trabalho e o doutorando Vitor M. Chaud foi feito para melhorar a interface gráfica do simulador, que era um grande gargalo na versão original (Cisi; Kohn, 2008). Isso tem permitido que o simulador seja também aplicado ao ensino dos fundamentos de neurociência e controle motor. Aqui serão apresentados exemplos de aplicação do simulador tanto em pesquisa como também no ensino, sendo que parte dos exemplos aqui apresentados são originais e não foram publicados previamente por nosso grupo. Além disso, serão apresentados resultados de uma pesquisa preliminar realizada com alunos de pós-graduação de um curso de Fundamentos de Neurociências ministrado na Escola Politécnica da USP que utilizaram o simulador ReMoto como uma ferramenta de apoio ao aprendizado. Outros trabalhos, que serão descritos nos capítulos subsequentes, buscaram ampliar o escopo do simulador, principalmente aplicando-o ao estudo de reflexos de estiramento muscular (vide Capítulo III) e ao estudo do controle da postura ereta quieta de seres humanos (vide Capítulo IV).

2. Descrição do simulador neuromuscular

2.1. Estrutura geral

Uma completa descrição do simulador pode ser encontrada no trabalho que descreve sua primeira versão (Cisi; Kohn, 2008). Brevemente, o simulador tem uma modelagem detalhada de quatro núcleos motores que comandam os músculos responsáveis pela extensão (Sóleo – SOL, Gastrocnêmio Medial – GM e Gastrocnêmio Lateral - GL) e flexão (Tibial Anterior - TA) do tornozelo. Cada núcleo tem um conjunto de MNs e INs espinhais que medeiam inibição recorrente (células de Renshaw - RC), inibição recíproca (INs inibitórios Ia que recebem entradas dos músculos antagonistas) e inibição Ib. As aferentes Ia e Ib estão presentes no ReMoto para possibilitar estudos de reflexos medulares (e.g. reflexo H) gerado pela estimulação elétrica aplicada aos nervos (nervo Tibial Posterior – PTN do inglês *Posterior Tibial Nerve* – para o SOL, GM e GL; nervo Fibular – CPN do inglês *Common Peroneal Nerve* – para o TA). O número padrão

de neurônios espinhais e axônios aferentes se basearam em estimativas da literatura experimental para humanos e gatos. O conjunto de MNs comanda as unidades musculares, que geram tanto atividade elétrica (potenciais de ação de unidades motoras – MUAPs, do inglês *Motor unit action potentials*) e mecânica (abalos, ou *twitches*, musculares). Cada músculo tem como saída o EMG, calculado como a soma de todos os MUAPs que ocorrem aleatoriamente no tempo, e a força, que é calculada como a soma de todos os *twitches*. A Figura 1 mostra um exemplo da estrutura da rede para dois núcleos motores (SOL e TA) e as vias que medeiam a excitação Ia, inibição recíproca, recorrente e Ib.

Figura 1. Diagrama esquemático do simulador. Esta figura mostra somente dois dos quatro núcleos motores, um para o músculo Sóleo (SOL) e outro para o músculo Tibial Anterior (TA). Os comandos descendentes, responsáveis pela extensão e flexão do tornozelo, ativam a população de MNs e INs espinhais: células de Renshaw (RC), IN inibitório Ia (IaIn) e IN inibitório Ib (IbIn). Valores entre parêntesis mostram o número padrão de cada elemento na rede. Aferentes Ia e Ib vêm dos nervos Tibial Posterior (PTN) e Fibular (CPN), que podem ser eletricamente estimulados separadamente ou simultaneamente.

Cada modelo de MN de diferentes tipos (i.e., tipos S, FR e FF) é representado por dois compartimentos cilíndricos, representando o soma e a árvore dendrítica. O compartimento somático possui canais de Na^+ e rápido de K^+ , responsáveis pela gênese do potencial de ação, e um canal lento de K^+ que gera a AHP. O compartimento dendríticos é modelado como uma estrutura passiva contendo condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias. Cada IN é modelado como um único compartimento contendo os mesmos canais iônicos presentes no soma dos

MNs. O comportamento dinâmico de cada canal iônico é uma simplificação do formalismo proposto por Hodgkin e Huxley (1952) que foi usado para diminuir a complexidade computacional do sistema e acelerar as simulações (Destexhe, 1997). Os valores de parâmetros foram escolhidos para que os modelos individuais de neurônios apresentassem comportamentos similares aos apresentados pelas mesmas células de gatos (e.g., ganho da relação frequência-corrente). Os neurônios recebem contatos sinápticos que foram representados por um modelo cinético (Destexhe *et al.*, 1994) cuja amplitude dos potenciais pós-sinápticos pode aumentar ou diminuir após ativações repetitivas, representando a facilitação e a depressão sináptica, respectivamente. Após o disparo de um potencial de ação no MN, há um atraso dependente da velocidade de condução axonal (que tem uma distribuição aleatória ao longo da população) até o mesmo atingir a placa motora. De forma similar, há um atraso de transmissão sináptica dos comandos descendentes e das fibras aferentes para os neurônios espinhais.

Os MUAPs são modelados por funções de primeira e segunda ordem de Hermite-Rodriguez (Lo Conte *et al.*, 1994) que são atribuídas aleatoriamente à cada MU. Cada MUAP sofre uma atenuação da amplitude e dispersão temporal dependendo de sua posição no músculo (a posição é atribuída aleatoriamente para um músculo de seção transversal circular). Isso representa a filtragem espaço-temporal sofrida pelos MUAPs devido ao volume condutor (Mcgill, 2004). A soma dos MUAPs gerados pelas MUs ativas gera o EMG de um dado músculo. Um filtro passa-baixas e ruído branco Gaussiano são aplicados ao sinal de EMG para reproduzir no simulador o que ocorre na aquisição de um EMG real. Já o *twitch* de cada MU é modelado como a resposta impulsiva de um sistema criticamente amortecido (Fuglevand *et al.*, 1993; Milner-Brown *et al.*, 1973). A força muscular global é dada pela soma dos *twitches* das MUs ativas.

Dois nervos que suprem o Tríceps Sural (SOL, GM e GL) e o TA podem ser eletricamente estimulados (breves pulsos de corrente), como é frequentemente feito em neurofisiologia clínica, para se obter ondas M e reflexos H, que são úteis para se estudar a medula espinhal humana de forma não-invasiva, tanto em indivíduos sãos quanto em patologias (Daube; Rubin, 2009; Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). Exemplos de aplicação utilizando ondas M e reflexos H são os estudos sobre alterações da excitabilidade dos MNs, depressão sináptica e inibição recíproca decorrentes de diferentes desordens neurológicas (Elbasiouny *et al.*, 2010a). As propriedades dos MNs e a depressão sináptica podem ser alteradas no ReMoto simplesmente mudando os valores dos parâmetros que aparecem em cada página web relacionada ao modelo em questão.

Além do exposto acima, é possível se estimular intracelularmente os neurônios espinhais com diferentes formas de onda (degrau, rampa, pulso, senóides e sinais aleatórios) com o intuito de se estudar o comportamento dinâmico individual de cada célula. Por fim, a população de MNs pode ser ativada por comandos descendentes cujos trens de disparo de potenciais de ação são modelados como processos pontuais estocásticos, cujas intensidades podem ser moduladas para gerar um dado comportamento motor dinâmico (e.g. mimetizando ativações cíclicas compatíveis com a locomoção).

O simulador foi desenvolvido como um aplicativo web em linguagem de programação Java™ (Oracle). O simulador pode ser acessado pelo endereço <http://remoto.leb.usp.br/>. No desenvolvimento foram utilizadas tecnologias de acesso livre, incluindo: *i)* ambiente de desenvolvimento Eclipse; *ii)* servidor Tomcat; *iii)* banco de dados HSQL; *iv)* framework Struts; e *v)* biblioteca gráfica JFreeChart. O ReMoto é um aplicativo multiplataforma que pode ser acessado de qualquer *browser* com suporte à máquina virtual Java™, incluindo os presentes em equipamentos móveis (e.g., *tablets* e celulares). O usuário pode também trabalhar em “modo registrado” no qual ele/ela pode criar um cenário de simulação específico que permanece disponível para futuros estudos. Uma série de cenários-padrão são fornecidos para auxiliar os usuários iniciantes.

2.2. Interface gráfica

Houve uma grande modificação na interface gráfica com o usuário (GUI, do inglês *Graphical User Interface*) em relação à versão original do simulador ReMoto (Cisi; Kohn, 2008). A nova GUI foi desenvolvida com menus interativos representando estruturas mais gerais (e.g., número de elementos neurais como mostrado na Figura 2A) e menus mais internos permitindo acesso a elementos mais específicos. Além disso, durante o processo de configuração de uma simulação o usuário pode também visualizar a forma de onda da entrada selecionada e/ou as características estatísticas destes sinais (vide Figura 2B). Isso possibilita um maior controle daquilo que se deseja simular. Todas estas novas características, que foram desenvolvidas entre o autor do presente trabalho e o doutorando Vitor M. Chaud, aumentaram o potencial de uso do ReMoto como uma ferramenta de apoio ao ensino.

2.3. Visualização e exportação de dados

Vários dados de saída podem ser visualizados diretamente no ambiente do simulador (vide Figura 2C). Uma interessante característica que foi adicionada em relação à versão original é a possibilidade de visualizar as variáveis de saída em um gráfico interativo (por meio de um

Applet, que é um programa Java™ implementado diretamente no código HTML), com capacidade de *zoom* e movimentação com o mouse. No entanto, se o usuário desejar fazer análises mais complexas com os dados simulados (e.g., histogramas, envoltória dos EMGs, etc.) é possível se exportar os dados no formato ASCII, que pode ser facilmente lido por programas matemáticos (MatLab®) ou planilha de dados (e.g., MS Excel®).

Figura 2. Telas de diferentes partes do simulador ReMoto. A interface gráfica com o usuário (GUI) foi inteiramente redesenhada em relação à primeira versão do simulador (Cisi; Kohn, 2008). **(A)** Seleção de elementos neuronais. Nesta tela o usuário pode selecionar os elementos que serão utilizados em uma simulação específica. **(B)** Configuração da corrente injetada em um dado neurônio. O gráfico ilustra a forma de onda da corrente que está sendo injetada no soma do neurônio (uma corrente senoidal somada a um nível DC). **(C)** Na página de “Resultados da Simulação” (*Simulation Results*) várias variáveis de saída podem ser visualizadas e, como ferramentas adicionais, o usuário pode visualizar os dados em gráficos interativos, bem como exportar os dados no formato ASCII.

3. Aplicações

3.1. Respostas de um neurônio individual: potencial de ação, facilitação sináptica, período refratário e relação frequência-corrente

O primeiro conjunto de exemplos irá mostrar como o simulador neuromuscular ReMoto pode ser utilizado para reproduzir comportamentos básicos de um neurônio individual em resposta a diferentes tipos de estímulos. A Figura 3A mostra os resultados de uma simulação com um neurônio individual (MN tipo S do núcleo motor do SOL) que recebe entradas sinápticas de aferentes Ia do PTN. Cinco pulsos elétricos estimulam este nervo de forma que a entrada pré-sináptica gera potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) no neurônio-alvo. A somação

temporal dos PEPS faz com que o potencial de membrana se despolarize até um dado nível (conhecido como limiar) a partir do qual um potencial de ação é gerado pela dinâmica dos canais iônicos (vide subgráfico na Figura 3). A fase de subida (ou despolarização) do potencial de ação ocorre devido à abertura de canais de Na^+ , enquanto que a fase de descida (ou repolarização) é devida à abertura de canais de K^+ , bem como fechamento de canais de Na^+ . Este é o mecanismo básico de geração do potencial de ação que foi descrito no trabalho seminal de Hodgkin e Huxley (1952). No entanto, para uma grande variedade de neurônios (e.g., MNs) observa-se uma hiperpolarização que segue o potencial de ação (conhecida como AHP), que é devida principalmente a uma canal lento de K^+ , e é funcionalmente significativa na regulação da taxa de disparos do neurônio durante uma atividade sustentada (Kernell, 2006). Todos estes mecanismos podem ser facilmente explorados usando o simulador e, além do potencial de membrana somático, pode-se também monitorar o potencial de membrana no dendrito, que é a principal localização das entradas sinápticas (vide curva vermelha na Figura 3A).

Figura 3. (A) Somação temporal dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS ou EPSPs, do inglês *Excitatory Post-Synaptic Potentials*) levando à geração de um potencial de ação quando o potencial de membrana do soma atinge o limiar de disparo (*threshold*). O disparo de um potencial de ação depende das condutâncias iônicas ativas (subgráfico). A despolarização depende da condutância de Na^+ (g_{Na}) e a repolarização tanto da g_{Na} quanto da condutância rápida de K^+ (g_{Kf}). Uma condutância lenta de K^+ (g_{Ks}) gera a AHP. Todas estas variáveis estão facilmente disponíveis no simulador. **(B)** Decurso temporal do potencial de membrana somático em duas condições: sem e com facilitação sináptica. Note o aumento da amplitude dos PEPS durante a facilitação, que faz com que o potencial de membrana atinja o limiar mais rapidamente, levando a um disparo de potencial de ação (o potencial de ação foi truncado para facilitar a visualização dos PEPS).

Um tópico bastante interessante que é frequentemente abordado em cursos de Fundamentos de Neurociências diz respeito à plasticidade sináptica (Kandel *et al.*, 2013). Um tipo de plasticidade sináptica de curto prazo é a facilitação sináptica, que é um aumento na amplitude dos PEPS durante a atividade repetitiva pré-sináptica. A principal causa deste fenômeno é um excesso (ou resíduo) de íons Ca^{++} dentro da membrana pré-sináptica, levando a um aumento na

liberação de neurotransmissores. Usando o simulador, é possível se investigar como o decurso temporal da facilitação sináptica (que pode ser facilmente modificada) influencia a gênese de um potencial de ação. A Figura 3B mostra este efeito. À medida que a amplitude dos PEPS aumenta após cada disparo pré-sináptico, o limiar de disparo do potencial de ação tende a ser atingido mais rapidamente. Pode-se ainda simular o efeito oposto, ou seja, depressão sináptica (não será mostrado aqui) que ocorre durante atividade pré-sináptica de longa duração (Kandel *et al.*, 2013; Kohn *et al.*, 1997).

Após a gênese de um potencial de ação, um segundo potencial de ação poderá ser gerado somente após um certo intervalo de tempo mínimo conhecido como período refratário (T_r). Este período de baixa excitabilidade do neurônio é devido à AHP e à inativação do canal de Na^+ (Kandel *et al.*, 2013). O experimento de “duplo pulso” ilustrado na Figura 4 é frequentemente usado para avaliar esta propriedade. O primeiro pulso de estímulo é injetado no soma do neurônio para gerar um potencial de ação. O segundo pulso é injetado com um certo atraso e com uma amplitude ligeiramente supralimiar. O valor de atraso mínimo que resulta em um disparo de potencial de ação pelo segundo pulso define o T_r (veja as duas barras pequenas – azul e vermelha – na Figura 4 indicando os dois pulsos de estímulo que foram capazes de disparar potenciais de ação). Se o atraso entre os dois pulsos de corrente injetados no neurônio for menor que T_r , um potencial de ação não será gerado (vide barra vertical preta na Figura 4), a menos que a amplitude da corrente seja aumentada (representando o período refratário relativo). Entretanto, dentro do período refratário absoluto, que é devido principalmente à inativação do canal de Na^+ , nenhum potencial de ação será gerado mesmo para pulsos de intensidade elevada (não mostrado).

Figura 4. Paradigma do “duplo pulso” usado para avaliar o período refratário (T_r) de um neurônio. Quando o intervalo entre pulsos é aproximadamente igual ou maior que 55 ms (diferença entre as barras azul e vermelha) o neurônio dispara um segundo potencial de ação. No entanto, para intervalos entre estímulos menores (com amplitudes ligeiramente supralimiar) o segundo potencial de ação não é gerado devido ao período refratário do neurônio (vide PEPS gerado pelo estímulo representado pela barra preta).

Um exemplo final relativo aos mecanismos neurofisiológicos básicos de neurônios individuais é a resposta a correntes contínuas injetadas através da membrana celular. A Figura 5A mostra qualitativamente que quanto maior a amplitude da corrente injetada, maior será a taxa de disparo do neurônio (i.e. a quantidade de potenciais de ação disparados por segundo). Isto é válido para uma grande variedade de neurônios no SNC, incluindo neurônios motores de animais anestesiados, neurônios sensoriais e neurônios corticais, cujas relações entre frequência de disparo (f) e corrente injetada (I) é aproximadamente linear (vide Figura 5B) (Kernell, 1999; 2006). Entretanto, sob certas condições é possível se observar uma relação f - I não-linear, como por exemplo, na presença de neuromoduladores na medula espinhal que são capazes de ativar correntes persistentes nos MNs (Elias; Kohn, 2013; Lee; Heckman, 1998b).

Figura 5. (A) Uma corrente contínua injetada no soma do neurônio evoca disparos repetitivos com uma certa frequência (taxa de disparo). Quanto maior a amplitude da corrente injetada, maior será a taxa de disparo do neurônio. **(B)** Relação entre a corrente injetada e a taxa de disparo para um modelo individual de neurônio. Esta relação aproximadamente linear é característica de neurônios motores de animais anestesiados e de vários outros neurônios dentro do sistema nervoso central (SNC).

3.2. Modulação em frequência e sincronismo de fase

Esta aplicação, também ilustrada para um neurônio individual, é mais desafiadora devido ao fato de evidenciar o comportamento altamente não-linear de um neurônio como uma unidade de processamento de informações. Inicialmente, uma corrente constante é injetada no soma do neurônio fazendo-o disparar a uma taxa de ~ 20 Hz (o mais constante possível). Em seguida, uma modulação senoidal é superposta à corrente constante (vide curvas em preto na Figura 6).

Figura 6. Modulação em frequência e sincronismo de fase entre a entrada e saída de um modelo de neurônio individual. **(A)** Para uma entrada senoidal de baixa frequência a taxa de disparo do neurônio segue aproximadamente o sinal imposto ao neurônio. **(B)** Sincronismo 3:1 é obtido quando a frequência da entrada senoidal é igual a 6 Hz. Esta frequência é menor que a frequência natural de disparo do neurônio (~ 20 Hz). Note que o disparo triplo ocorre sempre na mesma fase de cada ciclo da senóide. **(C)** Quando a frequência de entrada é próxima à frequência natural do neurônio observa-se um sincronismo 1:1. **(D)** Para uma entrada de 100 Hz, um disparo ocorre a cada 4 ciclos do sinal de entrada (sincronismo 1:4).

Para uma frequência de modulação baixa (2 Hz na Figura 6A) a taxa de disparo do neurônio é modulada senoidalmente, ou seja, a taxa de disparo da saída segue aproximadamente a entrada senoidal. Esta relação entre a taxa de disparo da saída e a amplitude da corrente de entrada aplicada ao neurônio é conhecida como o princípio de codificação por taxa de disparo (*rate coding*) da neurofisiologia sensorial (Kandel *et al.*, 2013). À medida que frequência de modulação da entrada aumenta o comportamento não-linear do neurônio começa a emergir. Por exemplo, para uma frequência de modulação de 6 Hz (vide Figura 6B) a saída do neurônio é sincronizada com a entrada em uma relação 3:1, ou seja, o neurônio dispara três potenciais de

ação para cada ciclo da senóide moduladora. É importante notar que a salva de disparos ocorre sempre na mesma fase da senóide, caracterizando o fenômeno de sincronismo de fase. Para frequências de modulação na faixa em torno da frequência natural de disparo do neurônio (i.e., 20 Hz), um sincronismo 1:1 é observado (note que um potencial de ação é gerado a cada ciclo da senóide de entrada na Figura 6C). Finalmente, para frequências bem acima da frequência natural um sincronismo 1:K (com K representando o número de ciclos da senóide de entrada) é observado. Por exemplo, se a frequência de modulação é fixada em 100 Hz (Figura 6D), para o neurônio usado neste exemplo, observa-se um sincronismo 1:4. Este fenômeno intrincado, cujos mecanismos estão fora do escopo deste trabalho, tem sido descrito para muitos sistemas neuronais, tal como neurônios sensoriais de invertebrados (Martinez *et al.*, 1983) e neurônios do sistema auditivo (fibras nervosas da cóclea) que codificam a informação sonora que chega até os receptores (Kandel *et al.*, 2013).

3.3. Reflexo H e inibição recíproca

O reflexo H é uma resposta elétrica comumente utilizada em neurofisiologia clínica e em pesquisas com seres humanos para se estimar o grau de excitabilidade da medula espinhal (Daube; Rubin, 2009; Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). Basicamente, o reflexo H é gerado pela ativação da via monossináptica que compreende as fibras aferentes Ia, MNs espinhais e o músculo. Nesta técnica, o nervo periférico é estimulado eletricamente por um pulso retangular (duração típica de 1 ms) que evoca disparos síncronos nas fibras. Devido ao maior diâmetro das fibras Ia em comparação com os axônios dos MNs (axônios motores), uma fração destas fibras irá responder a um estímulo de intensidade mais fraca, gerando uma onda reflexa que pode ser registrada pelo EMG muscular. Para uma dada intensidade de estímulo, alguns poucos axônios motores serão ativados gerando uma onda motora direta (chamada de onda M e que ocorre a uma menor latência em relação ao reflexo H), enquanto a amplitude do reflexo H aproxima-se de seu valor máximo. Para intensidades de estímulo maiores do que a suficiente para gerar um reflexo H máximo, potenciais de ação antidrômicos gerados nos axônios motores vão aniquilar os potenciais de ação ortodrômicos gerados pelo reflexo. Isto leva a uma diminuição da amplitude do reflexo H. Este mecanismo brevemente explicitado pode ser observado na curva de recrutamento do reflexo H, cujos resultados de simulação estão representados na Figura 7A, em que a ordenada é a amplitude normalizada do reflexo H (ou da onda M) e a abcissa é a intensidade do estímulo elétrico aplicado ao nervo. Os pontos deste gráfico foram obtidos usando o simulador neuromuscular ReMoto para o músculo SOL e estimulação do nervo PTN por pulsos individuais com diferentes amplitudes. As curvas de recrutamento do reflexo H e da

onda M representam aproximadamente aquelas obtidas em experimentos de seres humanos (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012).

Figura 7. (A) Curva de recrutamento do reflexo H. Círculos pretos representam a amplitude pico-à-pico da onda motora direta (onda M), enquanto os círculos vazios correspondem à amplitude pico-à-pico do reflexo H (em porcentagem da onda M máxima). **(B)** Efeito da inibição recíproca sobre o reflexo H. O painel superior mostra os EMGs simulados ($n = 5$) evidenciando uma pequena onda M e os reflexos H. Curvas em cinza representam a condição controle em que a via de inibição recíproca não é ativada. Curvas pretas mostram que o reflexo H foi reduzido devido ao estímulo condicionante aplicado ao CPN. Os painéis inferiores mostram dois gráficos com os disparos das MUs para uma condição controle e uma condição com inibição recíproca. Note que um menor número de MNs é recrutado na condição de inibição recíproca.

Frequentemente o reflexo H de um dado músculo (reflexo teste) é condicionado por um estímulo aplicado no nervo do músculo antagonista com o objetivo de avaliar a influência da via de inibição recíproca (Crone *et al.*, 1987; Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). Usando o simulador é possível se estudar o efeito condicionante da inibição recíproca no reflexo H pela aplicação de um estímulo teste no nervo PTN e um estímulo condicionante no CPN (nervo antagonista – vide

Figura 1). O pulso condicionante é aplicado 2-3 ms antes do estímulo teste. As curvas em cinza na Figura 7B representam cinco EMGs simulados nos quais a amplitude do reflexo H teste foram de aproximadamente 20% da onda M máxima (M_{MAX}). Quando o estímulo condicionante é aplicado no nervo CPN o reflexo H diminui em aproximadamente 40% do valor controle (vide curvas pretas na Figura 7B). Este nível de inibição é compatível com o observado experimentalmente para humanos (Morita *et al.*, 1998). Os painéis inferiores da Figura 7B mostram os instantes de disparo dos MNs para uma simulação controle (gráfico à esquerda) e na condição de inibição recíproca (gráfico à direita). É possível observar que na condição de inibição recíproca uma menor quantidade de MNs está disparando, principalmente aqueles de maior limiar, indicando que os potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS) gerados pela inibição recíproca são mais efetivos em MNs maiores. Esta última informação (indisponível em estudos experimentais com seres humanos) é bastante útil para ilustrar o que ocorre na população neuronal durante estudos de reflexos medulares.

3.4. Onda V

Estudos em que se pretende avaliar a plasticidade neural após um treinamento de resistência ou protocolo de tratamento, utiliza-se frequentemente a onda V como uma estimativa do nível dos comandos descendentes que atingem uma dada população de MNs espinhais que, por sua vez, ativam um dado músculo (Aagaard *et al.*, 2002; Gondin *et al.*, 2006). Em um estudo recente (Magalhaes *et al.*, 2013), observou-se que a onda V também pode ser utilizada como uma medida indireta do grau de excitabilidade da medula espinhal devido à ativação de correntes persistentes nos MNs que, por sua vez, passam a produzir disparos autossustentados (para maiores detalhes sobre correntes persistentes e disparos autossustentados vide Capítulo III). Basicamente, essa onda reflexa surge após a aplicação de um estímulo supramáximo no nervo periférico enquanto o sujeito realiza uma contração voluntária. Os MNs que estão disparando devido à atividade descendente (e.g., vide Figura 8), ou simplesmente devido à ativação de correntes persistentes que evocam disparos autossustentados, terão seus disparos aniquilados (colisão na via eferente) pelo potencial de ação que surge devido ao estímulo elétrico aplicado ao nervo periférico, liberando seus axônios para gerar potenciais de ação de origem reflexa e, consequentemente, evocar a onda V no músculo. Quanto maior for o grau de excitabilidade da medula espinhal mais MNs estarão disparando antes do estímulo, mais colisão ocorrerá na via eferente e maior será a amplitude da onda V.

Figura 8. Exemplo de gênese da onda V durante a realização de uma contração isométrica voluntária. Um estímulo supramáximo é aplicado no nervo periférico misto e gera uma onda M máxima (M_{MAX}) pelos axônios dos MNs alfa (1). Um sinal antidrômico vai para a população de MNs espinhais (1') e um sinal atrasado sobe pelas fibras aferentes Ia (2). Durante uma contração sustentada, um comando descendente (4) ativa alguns MNs espinhais que disparam potenciais de ação ortodrômicos (3). Estes potenciais ortodrômicos colidem com os potenciais antidrômicos e se aniquilam (1' e 3), possibilitando a passagem do comando aferente das fibras Ia para a população dos MNs, consequentemente gerando a onda V. À medida que o comando descendente aumenta, mais MNs espinhais estarão ativos e mais colisão irá ocorrer na via eferente, aumentando a amplitude da onda V. Reproduzido de Aagaard *et al.* (2002).

Neste exemplo de aplicação do ReMoto, utilizou-se 900 MNs do SOL que foram comandados por 100 axônios descendentes, cujos trens de disparo foram modelados como processos pontuais de Poisson independentes e homogêneos. A taxa de conectividade entre os axônios descendentes e a população de MNs foi fixada em 30%. Após 1 s de simulação em que os MNs foram ativados somente pela via descendente, aplicou-se um estímulo supramáximo no nervo PTN, evocando uma onda M_{MAX} e uma subsequente onda V. Para avaliar as mudanças na amplitude da onda V, duas intensidades médias de processo Poisson foram utilizadas: uma pequena, em que os ISIs tinham uma média de 3,8 ms; e outra alta, com média dos ISIs igual a 3 ms. As amplitudes das ondas M e V foram medidas por meio do EMG simulado e as relações V/M_{MAX} foram calculadas para cada uma das condições descritas acima.

Os parâmetros da simulação foram ajustados de forma que as relações V/M_{MAX} fossem compatíveis com os dados experimentais reportados na literatura (Aagaard *et al.*, 2002) antes e após um treinamento de força (vide painéis superiores da Figura 9). Um resultado interessante foi que o aumento da força (~20%) observado quando o comando descendente teve sua intensidade aumentada foi similar aos achados experimentais (Aagaard *et al.*, 2002), em que a força aumentou em 23% após o treinamento. Pela simulação é possível observar que houve um aumento no número de MNs recrutados (de 233 para 426 – vide painéis inferiores da Figura 9) de um caso para o outro. Esses resultados confirmam que a onda V indiretamente representa o número médio de MNs ativos durante uma dada contração voluntária e, portanto, é uma ferramenta neurofisiológica útil para se estudar a plasticidade neural que ocorre após protocolos de

treinamento ou tratamento. No ReMoto a onda V é uma propriedade emergente, que surgiu pelas propriedades biofísicas de cada elemento modelado matematicamente.

Figura 9. Ondas V (setas), precedidas por ondas M, geradas no simulador ReMoto. Os gráficos superiores mostram o EMG do SOL, enquanto que os gráficos inferiores mostram os instantes de disparo das MUs ativas. **(a)** Comando descendente de baixa intensidade. **(b)** Comando descendente de alta intensidade.

3.5. Recrutamento e codificação por taxa de disparos na geração da força

Durante uma dada tarefa motora dois mecanismos fundamentais estão envolvidos no controle da força gerada (Heckman; Enoka, 2012): *i)* o recrutamento de novas MUs; e *ii)* o aumento da taxa de disparos de MUs previamente recrutadas, conhecido como codificação por taxa de disparos (*rate coding*). Ambos mecanismos podem ser facilmente estudados no simulador neuromuscular ReMoto.

A Figura 10 mostra o efeito de um aumento linear (com duração de 1500 ms) do comando descendente imposto sobre o conjunto de MNs do GM e a força resultante (painel superior). A região sombreada representa a faixa de recrutamento, i.e., a faixa de força na qual novas MUs de maior limiar vão sendo recrutadas à medida que a intensidade da contração aumenta. Após o fim da faixa de recrutamento, o aumento da força é devido simplesmente ao aumento da taxa de disparos das MUs. É importante notar que para este músculo novas MUs vão sendo recrutadas até ~80% da contração “voluntária” máxima (MVC, do inglês *Maximum Voluntary Contraction*). O gráfico no painel intermediário da Figura 10 mostra o EMG simulado do

GM. Note que há um aumento na intensidade do EMG à medida que a intensidade da contração aumenta.

Figura 10. Recrutamento e codificação por taxa de disparos no controle da força muscular. Durante uma contração com intensidade lentamente crescente, novas MUs são recrutadas até aproximadamente 80% da contração voluntária máxima (MVC). A área sombreada em azul define a faixa de recrutamento neste caso. O aumento da força muscular observado após o recrutamento de todas as MUs (à direita da área sombreada) é devido somente ao aumento da taxa de disparos das MUs (codificação por taxa de disparos).

3.6. Sincronismo de unidades motoras e variabilidade da força

Durante uma contração isométrica, frequentemente se observa que as MUs apresentam um certo grau de sincronismo (Mochizuki *et al.*, 2005), o que influencia a forma como a força será gerada (Yao *et al.*, 2000) e consequentemente o comportamento motor como um todo. Para ilustrar o uso do ReMoto neste tipo de estudo, foram feitas simulações para se estudar como o sincronismo das MUs influencia a variabilidade da força muscular gerada.

Este estudo foi realizado usando-se 900 MNs do núcleo motor do SOL e suas fibras musculares correspondentes. Esse conjunto de MNs foi ativado por comandos descendentes representados por 100 axônios disparando aleatoriamente seguindo processos pontuais de Poisson independentes e homogêneos, com uma dada intensidade média. Diferentes níveis de sincronismo entre MUs podem ser obtidos usando-se diferentes graus de conectividade entre os axônios descendentes e os MNs espinhais. Um alto grau de conectividade foi adotado como 75% e, neste caso, o valor médio dos intervalos entre disparos (ISIs, do inglês *Interspike intervals*) dos

comandos descendentes foi ajustado em 15 ms, gerando uma força média igual a 9,10 kgf (~ 90 N). Por outro lado, um nível de conectividade baixo (20%) foi usado com um comando descendente cuja média dos ISIs é igual a 5 ms, gerando o mesmo nível médio de força do caso anterior.

A Figura 11 mostra o decurso temporal da força muscular e os instantes de disparo das MUs. Com um alto grau de conectividade a variabilidade da força (Figura 11a) é relativamente alta devido ao alto grau de sincronismo (Figura 11b). Por outro lado, quando adotou-se um baixo grau de conectividade, o coeficiente de variação (CV) da força diminuiu em aproximadamente 60% em comparação com o caso anterior (Figura 11c). Essa diminuição na variabilidade é devida ao menor sincronismo das MUs, que é facilmente observado na Figura 11d.

Figura 11. (a) Decurso temporal de 2 s de força muscular simulada para uma conectividade corticomotora igual a 75%. A média e o coeficiente de variação (CV) da força são indicados na legenda. (b) Instantes de disparos das MUs ativas durante a geração da força mostrada em (a). Cada ponto indica um potencial de ação ocorrendo na placa motora. (c) O mesmo que em (a), mas para uma conectividade corticomotora igual a 20%. (d) Instantes de disparos das MUs ativas durante a geração da força mostrada em (c).

Estes resultados são consistentes com os achados experimentais para o SOL de seres humanos (Mochizuki *et al.*, 2005). O grau de sincronismo das MUs pode ser facilmente modificado no ReMoto (e com base na neurofisiologia) produzindo diferentes níveis de variabilidade da força, o que altera significativamente o comportamento motor. De um ponto de vista funcional, um alto grau de sincronismo leva a comportamentos motores imprecisos (e.g.,

maiores oscilações posturais durante a manutenção da postura ortostática), enquanto que menores níveis de sincronismo permitem a geração de uma saída motora mais precisa.

4. Pesquisa sobre o uso do ReMoto no ensino de Fundamentos de Neurociência

Uma das potencialidades de uso do simulador neuromuscular ReMoto é no ensino/aprendizagem de conceitos fundamentais de neurociências. Na USP, a disciplina de pós-graduação de Fundamentos de Neurociências, vinculada tanto ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (Escola Politécnica) quanto ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências (Instituto de Psicologia) e ministrada pelo Prof. André Fabio Kohn, orientador da presente tese de doutorado, têm utilizado o simulador ReMoto há alguns anos para ilustrar conceitos vistos durante as aulas. No ano de 2012, após o aperfeiçoamento da GUI e a inclusão de novos exemplos no simulador, elaboramos uma lista de exercícios computacionais que exploravam conceitos básicos relativos à geração de reflexo H e ao controle de força (similar aos exemplos mostrados nas subseções 3.3 e 3.5). Esta lista de exercícios domiciliares optativa foi passada aos alunos e foi solicitado que os mesmos tentassem fazê-la com o auxílio do ReMoto. Solicitou-se ainda àqueles interessados que após a realização individual dos exercícios respondessem um questionário (vide Tabela 1) contendo perguntas sobre suas opiniões acerca do simulador ReMoto que acabaram de utilizar. Não era solicitado que o aluno se identificasse no formulário contendo as perguntas, pois isto de certo modo evita um viés nas respostas.

Tabela 1. Questionário utilizado para a pesquisa realizada com os estudantes. As questões foram separadas em dois blocos: no bloco A os estudantes classificaram o simulador ReMoto como “Excelente”, “Bom”, “Irrelevante”, “Ruim” e “Péssimo”; o bloco B é composto de perguntas do tipo “Sim/Não”.

Bloco (#)	Questão
A(1)	Qual sua opinião acerca da interface gráfica com o usuário (GUI) do simulador?
A(2)	Qual sua opinião acerca do ReMoto como uma ferramenta de apoio ao ensino?
A(3)	Como você classifica o ReMoto em comparação com outras ferramentas de aprendizado de neurociências (e.g., HHSim)?
A(4)	Qual a sua opinião acerca da forma como os resultados são apresentados?
B(1)	É possível usar o ReMoto com as informações fornecidas no site?
B(2)	Você recomendaria o ReMoto para outro estudante de neurociências?
B(3)	Você achou que as demonstrações presentes no simulador são úteis?
B(4)	Você pensa em usar o ReMoto no futuro, para o ensino/aprendizado ou para a pesquisa?

Um total de oito alunos participaram da pesquisa, cujos resultados estão mostrados na Figura 12. Praticamente todos os estudantes avaliaram o simulador como uma ferramenta “Boa” ou “Excelente” para o aprendizado de neurociências, inclusive em comparação com outros

simuladores frequentemente utilizados (os alunos tiveram um contato prévio com o simulador HHSim (Touretzky *et al.*, 2003) em um outro exercício domiciliar). Eles consideraram a GUI adequada para ser usada por um estudante, mas alguns alunos (três) recomendaram um tutorial sobre o uso do simulador ou mais dicas nas telas de forma a auxiliar o usuário na configuração de uma dada simulação.

Figura 12. Resultados da pesquisa. **(A)** Percentual obtidos para as questões do bloco A. **(B)** Percentual para questões do bloco B. As questões são mostradas na **Tabela 1**.

5. Discussão

Este capítulo apresentou brevemente o simulador neuromuscular ReMoto que será utilizado como base para o restante desta tese. Dos exemplos mostrados aqui é possível concluir que a estrutura multiescala do simulador permite explorar conceitos que vão desde a dinâmica de neurônios individuais até o controle do músculo, gerando força e EMG. Devido à nova GUI a configuração das simulações, bem como a visualização das variáveis de saída dos modelos se tornaram mais fáceis do que a versão anterior reportada em Cisi e Kohn (2008). Além disso, a disponibilidade do simulador como uma aplicação web torna-o distinto de outros pacotes de simulação neuronal e/ou musculares disponíveis (Bower; Beeman, 1998; Brette *et al.*, 2007; Carnevale; Hines, 2006; Cofer *et al.*, 2010; Delp *et al.*, 2007), inclusive do ponto de vista didático.

Um dos pilares do desenvolvimento do *software* foi o seu uso por pessoas sem experiência prévia em modelagem matemática e/ou programação computacional. A vantagem deste paradigma é que toda a estrutura necessária para a simulação de uma dada aplicação neurofisiológica já está inteiramente implementada no sistema. O usuário necessita apenas selecionar os elementos necessários para representar a circuitaria neuronal que ele deseja simular e, então, configurar as entradas a serem aplicadas ao(s) modelo(s). Usuários mais avançados

podem modificar os valores dos parâmetros biofísicos de cada elemento neuronal (e.g., para estudar o efeito na dinâmica neuronal ou no comportamento motor), ou mesmo realizar o *download* do código-fonte (livremente disponível no site do simulador) para modificar o que for necessário dentro da estrutura do simulador. A programação orientada à objetos inerente à linguagem de programação Java™ torna esta tarefa relativamente simples.

Como mencionado anteriormente, o simulador tem sido aplicado satisfatoriamente como uma ferramenta adicional de apoio ao ensino na disciplina de Fundamentos de Neurociências ministrada na USP. Devido às suas características o simulador pode ser aplicado em cursos de Engenharia Neural, Controle Motor ou Neurociência Computacional, bem como em pesquisas específicas (Cisi; Kohn, 2008). Do ponto de vista educacional, o professor poderá utilizar o ReMoto *online* durante as aulas para ilustrar um tópico específico que está sendo abordado (isto já foi feito em anos anteriores na disciplina de Fundamentos de Neurociências mencionada acima). Do mesmo modo, o estudante pode utilizar o ReMoto como uma ferramenta adjunta no aprendizado, tanto em sala de aula como em casa. O simulador pode ser usado como um laboratório virtual em que o tutor (professor) provê experimentos desafiadores e o estudante tenta descobrir a melhor forma de resolver e interpretar o problema usando os conhecimentos adquiridos na teoria. De fato, várias disciplinas, incluindo neurociências, estão sendo ensinadas utilizando-se o paradigma baseado em problemas (PBL, do inglês *Problem-based learning*) (Deslauriers *et al.*, 2011; Hosseinzadeh; Hesamzadeh, 2012; Wiznia *et al.*, 2012). Tecnologias como a aqui apresentada estão de acordo com esta metodologia de ensino/aprendizagem e pode ser usada para aprimorar a educação em neurociências, engenharia neural e tópicos similares.

Os resultados da pesquisa conduzida com estudantes de pós-graduação que cursaram a disciplina de Fundamentos de Neurociências (vide subseção 4), sugerem que o ReMoto foi um recurso efetivo. As poucas críticas recebidas estão sendo utilizadas para melhorar versões futuras do simulador, bem como no desenvolvimento de material de suporte, vídeos tutoriais e documentação. Uma avaliação quantitativa mais efetiva pode ser um tópico de pesquisa futura. No entanto, estes resultados preliminares com um número reduzido de participantes foram úteis ao apontar os pontos fortes e as fraquezas do simulador.

Os exemplos mostrados aqui são apenas uma pequena fração de uma grande variedade de cenários possíveis de serem simulados no ReMoto. Vários outros exemplos podem também ser avaliados, por exemplo: *i*) efeitos de drogas sobre os canais iônicos (e.g. bloqueando-os) e suas influências na geração do potencial de ação; *ii*) efeito do treinamento na geração da força, pela modificação das propriedades dos abalos musculares (i.e., amplitude e tempo de contração); *iii*)

efeitos de patologias de canais iônicos no comportamento motor (Cannon, 2006; Tomlinson *et al.*, 2009; Vincent, 2010). Apenas alterando alguns parâmetros e/ou adicionando elementos é possível simular um sistema inteiramente novo que pode ser usado para representar o sistema neuromuscular em diferentes condições.

Capítulo III

EFEITO DE CORRENTES PERSISTENTES NA GERAÇÃO DO TORQUE MUSCULAR

Resumo: Os dendritos dos motoneurônios podem alterar seu estado de uma condição passiva para uma condição ativa dependendo do nível de neuromoduladores presentes na medula espinhal. Estes neuromoduladores são capazes de ativar correntes de entrada persistentes, que por sua vez são capazes de alterar o comportamento dos motoneurônios e, conseqüentemente, o comportamento motor tanto em condições normais quanto em patologias. Atribui-se às correntes persistentes motoneuronais o surgimento de comportamentos não-lineares na saída motora, como por exemplo, o torque extra e a histerese no torque observados durante a aplicação de estímulos elétricos percutâneos ou pela vibração do tendão. Neste capítulo, o simulador neuromuscular ReMoto foi modificado, incluindo-se modelos de motoneurônios com dendritos ativos, e, em seguida, utilizado para estudar o comportamento dinâmico da saída motora dependendo do nível de neuromodulação. Os resultados indicam que a variabilidade da força isométrica aproximadamente constante é dependente do grau de atividade neuromodulatória, sendo que uma menor variabilidade foi encontrada para níveis de neuromodulação mais altos. Isso sugere que as correntes persistentes têm um papel importante em tarefas de precisão. Além disso, quando as correntes persistentes estão ativadas nos motoneurônios, obteve-se resultados de simulação similares àqueles encontrados em seres humanos. O torque extra foi evocado devido à atividade autossustentada dos motoneurônios, ao passo que diferenças no recrutamento e desrecrutamento dos motoneurônios foi responsável pelas histereses encontradas no torque e eletromiogramas. Finalmente, os resultados de simulação mostraram a importância das entradas sinápticas inibitórias durante a geração de forças fásicas. Toda essa variedade de comportamentos motores mostra a significância funcional das correntes persistentes que podem estar ativas nos motoneurônios medulares durante diferentes tarefas.

1. Introdução

A atividade das vias neuromodulatórias provenientes do tronco encefálico (Jacobs; Fornal, 1997; Jacobs *et al.*, 2002) exerce uma grande influência sobre as propriedades intrínsecas dos MNs espinhais, o que pode modificar todo o comportamento motor (Heckman *et al.*, 2005; Heckman *et al.*, 2008; Heckman *et al.*, 2009). Uma alteração fundamental destas propriedades intrínsecas é a facilitação da ativação de canais iônicos dependentes do potencial de membrana localizados nos dendritos dos motoneurônios, em especial a ativação de canais de Ca^{++} do tipo L que geram uma corrente de entrada persistente (PIC, do inglês *Persistent Inward Current*) e potenciais platô (Hounsgaard *et al.*, 1988; Lee; Heckman, 1998a; b; Schwindt; Crill, 1980a; b). Isso aumenta a excitabilidade motoneuronal e muda a forma como as entradas sinápticas são integradas (Binder, 2002; Binder; Powers, 1999; Hyngstrom *et al.*, 2008; Lee; Heckman, 1999; 2000).

Várias evidências têm sugerido que as PICs influenciam tanto comportamentos motores normais quanto patológicos. Por exemplo, as PICs têm sido associadas com a hiperexcitabilidade motoneuronal observada em estágios crônicos de lesões medulares, bem como no desenvolvimento da esclerose lateral amiotrófica (Elbasiouny *et al.*, 2010b; Heckman *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2004). Além disso, alguns autores têm considerado as PICs e os potenciais platô nos MNs como mecanismos-chave para a produção de forças extras observadas após estimulação elétrica percutânea dos músculos ou vibração do tendão (Collins, 2007; Collins *et al.*, 2001; 2002; Dean *et al.*, 2007; Nickolls *et al.*, 2004). No entanto, os mecanismos responsáveis por estas forças extras têm sido fortemente debatido na literatura experimental.

Um estudo recente reportado por Frigon e colaboradores (2011) sugere que as forças extras em resposta a estímulos elétricos podem ser atribuídas principalmente a mecanismos periféricos (e.g., potenciação pós-tetânica e fosforilação das cadeias de miosina) e não aos mecanismos centrais (i.e., PICs e potenciais platô). No entanto, alguns autores sugerem que os resultados observados por Frigon e colaboradores (2011) somente se aplicam a comprimentos musculares mais curtos do que aqueles tipicamente utilizados em experimentos com seres humanos. Além disso, um estudo recente (Magalhaes; Kohn, 2010) mostrou um padrão similar de torque extra gerado tanto pela aplicação de estímulos elétricos no músculo quanto vibração do tendão acompanhado de um aumento na excitabilidade motoneuronal. Outros resultados experimentais também argumentam que as PICs estão envolvidas na gênese destas forças extras, sugerindo que pelo menos parte deste comportamento motor é plausível de ter origem central.

Por exemplo, Klackowicz et al. (2006) e Bergquist et al. (2011) mostram um aumento no reflexo H após um estímulo elétrico de alta frequência aplicado tanto no músculo quanto no nervo periférico.

Neste capítulo, o objetivo é avaliar o efeito das PICs na geração da força usando o modelo do Tríceps Sural implementado no simulador ReMoto (Cisi; Kohn, 2008). Um objetivo foi verificar se os padrões de força extra podem ser gerados pelo simulador em condições similares às experimentalmente utilizadas em seres humanos (Collins *et al.*, 2001; 2002; Magalhaes *et al.*, 2013; Magalhaes; Kohn, 2010). Para tanto, dois tipos de modelos de MNs foram comparados em suas ações coletivas quando uma população dos mesmos comandava o músculo. O primeiro tipo de modelo é o previamente incorporado no simulador ReMoto (vide Capítulo II para descrição), não possuindo qualquer canal iônico ativo no compartimento dendrítico (aqui chamado de modelo de dendrito passivo). Já o outro modelo possui um canal de Ca^{++} do tipo L capaz de gerar uma PIC e alterar significativamente as propriedades de disparo dos motoneurônios individualmente (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013). Outro objetivo deste estudo foi verificar as propriedades das forças extras geradas pelo músculo sob controle de um conjunto de MNs com dendrito passivo e comparar com aquelas geradas quando a população de MNs possui canais ativos nos dendritos. Particularmente, a variabilidade da força muscular foi comparada em cada caso. Finalmente, verificou-se o efeito de entradas inibitórias sobre as PICs em um paradigma de desenvolvimento de força rápida, uma vez que diversos estudos mostram que a inibição pode modular a atividade da PIC durante um comportamento motor normal (Bennett *et al.*, 1998; Hyngstrom *et al.*, 2008; Hyngstrom *et al.*, 2007; Johnson; Heckman, 2010; Kuo *et al.*, 2003).

2. Metodologia

Este estudo foi realizado utilizando-se o simulador ReMoto (Cisi; Kohn, 2008), cuja estrutura foi mantida similar à originalmente desenvolvida (vide Capítulo II), porém, um canal de Ca^{++} do tipo L, responsável pela geração de uma PIC, foi incluído no compartimento dendrítico de cada modelo de MN (vide descrição matemática abaixo). Alguns elementos presentes no simulador, por exemplo, RCs, INs inibitórios Ia e Ib, não foram considerados. A arquitetura do simulador foi restrita a um sistema neuromuscular em malha aberta (Figura 13) representando a ativação dos núcleos motores que comandam os músculos SOL, GM, GL e TA. Por conveniência, os modelos matemáticos e seus parâmetros foram adotados iguais para cada núcleo motor, embora o número de elementos (i.e. MUs) tenha uma diferenciação dependendo do tipo

de músculo (900 para o SOL, 500 para o GM, 400 para o GL e 350 para o TA). Cada conjunto de MNs foi comandado por processos pontuais aleatórios independentes, cujo objetivo foi mimetizar tanto o influxo sensorial evocado pela vibração do tendão quanto comandos descendentes voluntários (Figura 13a). Como já descrito no Capítulo II, um trem de disparos gerados por um dado MN ativa, com um dado atraso que depende da velocidade de condução axonal de cada fibra eferente, uma unidade muscular que gera um *twitch* da MU e MUAPs. A soma dos *twitches* e MUAPs de cada músculo resulta em uma força e no EMG muscular, respectivamente (Figura 13b). O torque gerado por cada músculo é obtido multiplicando-se a força pelo braço de momento (m_x) de cada músculo (Menegaldo *et al.*, 2004), que neste estudo foi mantido constante (4,13 cm para o SOL; 4,18 cm para o GM; 4,29 cm para o GL e 3,70 cm para o TA).

Figura 13. Arquitetura do simulador ReMoto utilizada para o estudo reportado neste capítulo. **(a)** Visão expandida do músculo Tríceps Sural e seus elementos neurais, musculares e biomecânicos. **(b)** Visão detalhada das MUs. Cada MU (MN e sua respectiva unidade muscular) recebe uma fração das entradas aleatórias e geram *twitches* e MUAPs que somados produzem a força e o EMG muscular, respectivamente. **(c)** Circuito elétrico equivalente usado para representar os modelos de MNs. Os símbolos estão definidos no texto.

2.1. Modelo da população de motoneurônios

Cada núcleo motor é composto por modelos de MNs de diferentes tipos (i.e., tipos S, FR e FF) que foram geometricamente representados por dois compartimentos, um para o soma e outro para a representação da arborização dendrítica. O circuito elétrico equivalente de cada modelo de MN é mostrado na Figura 13c, indicando os canais iônicos que foram incluídos nos modelos. O axônio foi simplesmente associado a uma velocidade de condução (que varia ao longo da população de MNs), que causa um atraso na transmissão dos potenciais de ação gerados pelos MNs até as unidades musculares (a distância entre a população de MNs e os músculos foi

de 0,66 m). Em cada compartimento, a Equação (1) descreve o decurso temporal do potencial de membrana, com x representando o compartimento avaliado (i.e., soma ou dendrito) e y o compartimento adjacente (i.e., dendrito quanto o compartimento avaliado é o soma ou soma caso contrário); C_x é a capacitância da membrana (em nF); $g_{L,x}$ é a condutância de fuga (em μ S); g_c é a condutância de acoplamento (em μ S); E_L é o potencial de Nernst (adotado igual ao potencial de repouso, em mV); $I_{ion,x}$ é a corrente devida aos canais iônicos dependentes do potencial de membrana (em nA); e $I_{syn,x}$ é a corrente sináptica (em nA). Os parâmetros passivos foram calculados (vide (Cisi; Kohn, 2008) para detalhe dos cálculos) com base em parâmetros geométricos e eletrotônicos baseados nos dados experimentais de (Cullheim *et al.*, 1987; Fleshman *et al.*, 1981; Fleshman *et al.*, 1988; Zengel *et al.*, 1985).

$$\dot{V}_x(t) = -\frac{1}{C_x} \left\{ g_{L,x} [E_L - V_x(t)] + g_c [V_x(t) - V_y(t)] + I_{ion,x}(t) + I_{syn,x}(t) \right\} \quad (1)$$

No compartimento somático foram modelados canais iônicos de Na^+ e rápido de K^+ , ambos responsáveis pela gênese do potencial de ação, bem como um canal lento de K^+ , responsável pela AHP. A Equação (2) representa a corrente iônica somática devida a estes canais iônicos ($I_{ion,s}$), em que $\bar{g}_{Na}$, $\bar{g}_{Kf}$ e $\bar{g}_{Ks}$ são as condutâncias máxima (em mS/cm²); E_{Na} e E_K são os potenciais de equilíbrio de Na^+ e K^+ (em mV), respectivamente; $m(t)$, $n(t)$ e $q(t)$ são as variáveis de estado para a ativação dos canais de Na^+ , rápido de K^+ e lento de K^+ , respectivamente; e $h(t)$ é a variável de estado para a inativação do canal de Na^+ .

$$I_{ion,s}(t) = \bar{g}_{Na} m^3(t) h(t) [E_{Na} - V_s(t)] + \bar{g}_{Kf} n^4(t) [E_K - V_s(t)] + \bar{g}_{Ks} q^2(t) [E_K - V_s(t)] \quad (2)$$

Diferentemente do modelo com dendrito passivo originalmente proposto por Cisi e Kohn (2008), um modelo de MN com dendrito ativo recentemente desenvolvido (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013) foi incluído na estrutura do simulador. Neste modelo, um canal iônico de Ca^{++} do tipo L foi adicionado ao compartimento dendrítico no intuito de gerar uma PIC. A Equação (3) descreve matematicamente a PIC, com $\bar{g}_{Ca}$ representando a condutância iônica máxima (em mS/cm²); E_{Ca} o potencial de equilíbrio do íon Ca^{++} (em mV); e $p(t)$ a variável de estado para a ativação do canal de Ca^{++} do tipo L. Uma variável adimensional γ , variando entre 0 e 1, representa o nível de neuromodulação imposto pelas vias descendentes monoaminérgicas (Heckman *et al.*, 2005; Heckman *et al.*, 2009), em que 0 representa um caso sem PIC e 1 representando 100% do nível da PIC. Mudando este valor é possível simular-se o efeito de diferentes graus de neuromodulação sobre a medula espinhal, e.g., abolindo-se o efeito da PIC ao

se adotar $\gamma = 0$. Este último caso irá resultar em modelos de MN com dendrito passivo igual aos anteriormente representados no simulador (Cisi; Kohn, 2008), que é válido para animais anestesiados. Este modelo foi parametrizado tal que para valores altos de γ (e.g., $\gamma \geq 0,80$) os modelos exibissem dinâmicas similares a MNs de gatos sujeitos a altos níveis de neuromodulação (Heckman; Lee, 1999), enquanto que para valores mais baixos (e.g., $\gamma \leq 0,60$) os modelos exibem dinâmicas que são compatíveis com MNs de gatos para graus de neuromodulação médios e baixos. Neste estudo, os MNs de seres humanos com um alto grau de neuromodulação foram associados a um $\gamma = 0,60$, que resulta em taxas de disparo para MNs individuais compatíveis com aquela observadas em MUs de seres humanos.

$$I_{ion,D}(t) = \gamma \left\{ \bar{g}_{Ca} p(t) [E_{Ca} - V_D(t)] \right\} \quad (3)$$

As variáveis de estado (m , h , n , q e p) foram descritas seguindo o formalismo proposto por Destexhe (1997). Brevemente, as equações diferenciais na forma $\dot{\phi} = \alpha_{\phi}(1 - \phi) - \beta_{\phi}\phi$ (com ϕ correspondendo a uma dada variável de estado) podem ser analiticamente resolvidas quando as taxas α_{ϕ} e β_{ϕ} são aproximadas por pulsos retangulares ativados quando o potencial de membrana ultrapassa um dado limiar. Quando o limiar é ultrapassado, estes pulsos retangulares ativam-se e permanecem nesta condição por um dado intervalo de tempo. Enquanto o pulso está ativo, as Equações (4) e (5) representam o decurso temporal das variáveis de ativação (m , n , q e p) e inativação (h), respectivamente. Nestas equações, α_{ϕ} e β_{ϕ} são as taxas constantes; t_{on} é o instante de ativação dos pulsos, e ϕ_a^0 e ϕ_i^0 são os valores de $\phi_a(t)$ e $\phi_i(t)$ neste instante. O potencial de limiar e a duração dos pulsos são diferentes para os canais iônicos somáticos e dendríticos. Nos canais somáticos o potencial de limiar (V_{th}) é igual ao valor do limiar de disparo de potencial de ação, que neste caso é dado pelo produto entre a corrente de reobase e a resistência de entrada do MN (Cisi; Kohn, 2008). A duração do pulso para os canais somáticos é igual a 0,60 ms. Já o canal dendrítico tem um limiar similar à ativação da PIC (V_{th-Ca}) que é reportada na literatura experimental para MNs de gatos descerebrados (Kiehn; Eken, 1998; Lee; Heckman, 1998a; 1999; Schwindt; Crill, 1980a). Neste caso, o pulso, quando ativado, permanece ligado enquanto o potencial de membrana for maior que V_{th-Ca} .

$$\phi_a(t) = \phi_a^0 e^{-\beta_{\phi}(t-t_{on})} \quad t_{on} < t \leq t_{off} \quad (4)$$

$$\phi_i(t) = 1 + (\phi_i^0 - 1) e^{-\alpha_{\phi}(t-t_{on})} \quad t_{on} < t \leq t_{off} \quad (5)$$

Antes e após os pulsos, as Equações (6) e (7) representam o decurso temporal das variáveis de ativação e inativação, respectivamente. Nestas equações, α_ϕ e β_ϕ são as taxas constantes; t_{off} é o instante de desativação do pulso e ϕ_a^0 e ϕ_i^0 são os valores de $\phi_a(t)$ e $\phi_i(t)$ neste instante.

$$\phi_a(t) = 1 + (\phi_a^0 - 1)e^{-\alpha_\phi(t-t_{off})} \quad t \leq t_{on} \quad e \quad t > t_{off} \quad (6)$$

$$\phi_i(t) = \phi_i^0 e^{-\beta_\phi(t-t_{off})} \quad t \leq t_{on} \quad e \quad t > t_{off} \quad (7)$$

Praticamente todos os parâmetros dos canais iônicos dependentes do potencial de membrana têm uma variação linear por partes ao longo da população de MNs (vide Tabela 2). Os parâmetros somáticos foram escolhidos tal que o comportamento dos modelos individuais de MNs com dendrito passivo fosse similar aos resultados experimentais de MNs de gatos anestesiados (e.g., magnitude da AHP, duração da AHP e curvas $f-I$). Além disso, os canais dendríticos foram parametrizados tal que o comportamento dos modelos isolados de MNs com dendrito ativo fosse similar aos dados experimentais de MNs totalmente e parcialmente biestáveis de gatos descerebrados (Bennett *et al.*, 1998; Heckman; Lee, 1999; Lee; Heckman, 1998a; b; 1999).

As condutâncias sinápticas foram modeladas segundo o modelo cinético proposto por Destexhe e colaboradores (1994). A corrente sináptica é dada pela soma de todas as sinapses excitatórias (N_e) e inibitórias (N_i) que chegam a um dado compartimento do MN (vide Equação (8)). Nesta equação, $g_e(t)$ e $g_i(t)$ representam as condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias, respectivamente; E_e e E_i são os potenciais de reversão para as sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente. Os valores das condutâncias máximas foram 600 nS e 500 nS para as sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente, e os potenciais de reversão foram 70 mV e -16 mV (ambos com respeito ao potencial de repouso) para as sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente. Tais valores foram adotados para que os PEPS e PIPS individuais fossem similares aos reportados experimentalmente (Finkel; Redman, 1983; Stuart; Redman, 1990). Com o objetivo de reduzir a carga computacional necessária para representar uma complexa rede neuronal, utilizou-se o algoritmo proposto por Lytton (1996) que foi usado para representar o efeito de múltiplas entradas sinápticas em um dado MN.

$$I_{syn,x}(t) = \sum_{j=0}^{N_e} g_{e,j}(t)[V_x(t) - E_e] + \sum_{k=0}^{N_i} g_{i,k}(t)[V_x(t) - E_i] \quad (8)$$

Tabela 2. Valores dos parâmetros adotados na modelagem dos canais iônicos dependentes do potencial de membrana para os modelos de MNs dos tipos S, FR e FF. São fornecidas as faixas de valores (com uma distribuição linear), exceto para aqueles parâmetros que foram mantidos constantes ao longo da população.

Parâmetro	Unidade	Tipo S	Valores Tipo FR	Tipo FF
Soma	$\bar{g}_{Na}$	mS/cm ²	30	30
	$\bar{g}_{Kf}$	mS/cm ²	4	4 – 2,25
	$\bar{g}_{Ks}$	mS/cm ²	16 – 25	2,25 – 0,50
	$E_{Na}^{(*)}$	mV	120	120
	$E_K^{(*)}$	mV	-10	-10
	α_M	ms ⁻¹	22	22
	β_M	ms ⁻¹	13	13
	α_H	ms ⁻¹	0,50	0,50 – 11,25
	β_H	ms ⁻¹	4	11,25 – 22
	α_N	ms ⁻¹	1,50	4 – 13
	β_N	ms ⁻¹	0,10	13 – 22
	α_O	ms ⁻¹	1,50	11,75 – 22
	β_Q	ms ⁻¹	0,025 – 0,038	0,038 – 11,025
			11,025	11,025 – 22
Dendrito	$\bar{g}_{Ca}$	mS/cm ²	0,038 – 0,029	0,029 – 0,016
	$E_{Ca}^{(*)}$	mV	140	0,016 – 0,012
	α_p	ms ⁻¹	0,008	0,008
	β_p	ms ⁻¹	0,014 – 0,016	0,016 – 0,019
	$V_{th-Ca}^{(**)}$	mV	-5,20 – -4,40	0,019 – 0,020
			-4,40 – -4,20	-4,20 – -4,00

(*)Com referencia ao potencial de repouso. (**)Com referencia ao limiar de disparo de potenciais de ação (V_{th}). Os valores de V_{th-Ca} foram escolhidos aleatoriamente (CV = 0,01).

2.2. Protocolos de simulação

Todas as simulações foram realizadas utilizando-se um método de integração numérica de Runge-Kutta de quarta ordem com passo fixo igual a 0,05 ms.

2.2.1. Curva força vs. estímulo

Uma corrente linear foi lentamente injetada no compartimento somático dos MNs para gradualmente recrutar a população que comanda o músculo SOL. A intensidade da corrente variou de 0 a 10 nA em 10 s, de forma que a força muscular pudesse atingir 80% de seu valor máximo (F_{max}). Quatro níveis diferentes de neuromodulação (γ) foram avaliados: *i*) neuromodulação alta ($\gamma = 0,60$); *ii*) neuromodulação média ($\gamma = 0,30$); *iii*) neuromodulação baixa ($\gamma = 0,15$); e *iv*) ausência de neuromodulação ($\gamma = 0$). Este protocolo foi útil para avaliar o efeito da neuromodulação sobre o recrutamento da população de MNs (Heckman *et al.*, 2009).

2.2.2. Variabilidade da força

Neste protocolo o nível de neuromodulação variou de 0 (rede passiva) a 0,60 (atividade neuromodulatória alta) com o objetivo de avaliar os efeitos da PIC na variabilidade da força. Para evocar uma força isométrica mantida em um nível de $\sim 20\% F_{max}$, a população de MNs do músculo SOL foi ativada por 100 entradas estocásticas independentes cujos trens de disparo foram modelados como processos pontuais de Poisson. A taxa média de cada processo foi constante em cada caso e variou de 160 Hz a 34 Hz para os diferentes valores de γ adotados. A variabilidade da força foi quantificada pela média (μ_F), o desvio padrão (σ_F) e o coeficiente de variação ($CV = \sigma_F/\mu_F$) dos últimos 5 s do decurso temporal da força, que foi previamente filtrada por um filtro passa-baixas, quarta ordem, do tipo Butterworth, com uma frequência de corte de 20 Hz.

2.2.3. Platô de torque

Este protocolo foi realizado com o músculo Tríceps Sural (SOL + GM + GL). O grau de neuromodulação sobre a população de MNs foi ausente (modelos de MNs com dendrito passivo) ou alta (modelos de MNs com dendrito ativo e $\gamma = 0,60$) em simulações independentes. Processos pontuais de Poisson (100 entradas paralelas independentes), representando entradas coletivas para a população de MNs, mantiveram um torque basal (BT, do inglês *Basal torque*) de aproximadamente 5% do torque máximo (MT, do inglês *Maximum torque*), com uma conectividade de 30% (i.e., cada entrada ativou somente 30% dos MNs, escolhidos aleatoriamente, de um dado núcleo motor). A intensidade dos processos de Poisson utilizadas para manter o BT foi maior na rede passiva em comparação com a rede ativa devido ao fato de os MNs com dendrito ativo terem uma maior excitabilidade, ou seja, requerem uma menor corrente sináptica, em comparação com um modelo passivo, para atingir o limiar de disparo de potenciais de ação (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013). Após os primeiros 2 s de simulação, as entradas dos processos pontuais foram alteradas para um processo de Poisson não-homogêneo cuja taxa foi modulada por pulsos de 2 s de duração e 15 Hz de amplitude (mostrado no painel inferior da Figura 16a). O BT foi calculado entre 1 e 2 s de simulação, enquanto que o torque extra (ET, do inglês *Extra torque*) foi calculado como a diferença entre o torque medido no último segundo de cada intervalo entre pulsos e o BT (regiões sombreadas na Figura 16a). Este protocolo é similar ao utilizado por experimentos em seres humanos ou gatos em que se utiliza estimulação elétrica ou vibração no tendão (Collins, 2007; Collins *et al.*, 2001; 2002; Dean *et al.*, 2007; Frigon *et al.*, 2011; Magalhaes; Kohn, 2010; Nickolls *et al.*, 2004).

2.2.4. Histereses no torque e eletromiogramas

O mesmo grupo muscular, bem como os mesmos graus de neuromodulação, da subseção anterior (2.2.3) foram usados nestas simulações. Um BT de $\sim 2\%$ MT foi mantido por 100 processos pontuais de Poisson e uma modulação triangular da taxa média dos processos foi realizada entre 2 e 22 s de simulação, com uma amplitude de 15 Hz (vide Figura 18e e f). Sinais de EMG dos músculos individuais foram retificados e filtrados utilizando-se um filtro passa baixas de quarta ordem do tipo Butterworth (frequência de corte de 6 Hz). As relações entre o torque de flexão plantar e a modulação da entrada sináptica, bem como a envoltória do EMG e essa modulação foram obtidas tanto para uma rede passiva ($\gamma = 0$) quanto para uma rede ativa ($\gamma = 0,60$). Este protocolo é similar ao utilizado por experimentos em seres humanos ou gatos em que se utiliza estimulação elétrica ou vibração no tendão (Collins, 2007; Collins *et al.*, 2001; 2002; Dean *et al.*, 2007; Frigon *et al.*, 2011; Magalhaes; Kohn, 2010; Nickolls *et al.*, 2004).

2.2.5. Efeitos de entradas inibitórias no controle do torque

O objetivo destas simulações foi estudar o efeito de entradas puramente inibitórias sobre o nível de torque quando PICs estão ativas na população de MNs. Esse efeito foi comparado com aquele obtido quando se gera uma força de dorsiflexão do músculo TA com o intuito de contrabalancear a flexão plantar sustentada. Inicialmente, uma força fásica de flexão plantar foi gerada durante 1,25 s por entradas excitatórias agindo sobre o conjunto de MNs do Tríceps Sural (vide barras pretas superiores na Figura 20). Em seguida, 500 ms de entradas inibitórias foram aplicadas aos núcleos motores dos flexores plantares (vide barra cinza na Figura 20b). No final das entradas excitatórias sobre os flexores plantares (concomitantemente ao início das entradas inibitórias), 1 s de entradas excitatórias foram aplicadas sobre o conjunto de MNs do dorsiflexor (vide barras pretas inferiores na Figura 20). Em outra simulação (Figura 20a), utilizou-se as entradas excitatórias agindo tanto no núcleo motor dos flexores plantares quanto do dorsiflexor, porém, sem a ação das entradas inibitórias. As entradas excitatórias foram modeladas como 100 processos pontuais de Poisson independentes com uma taxa média igual a 40 Hz, que foi suficiente para gerar um torque relativamente baixo, mimetizando um torque fásico de baixa amplitude. As entradas inibitórias foram modeladas como 100 processos pontuais de Poisson independentes com uma taxa média igual a 100 Hz, que foi suficiente para desligar as PICs dos motoneurônios pertencentes aos núcleos motores dos flexores plantares. Torques de flexão plantar e dorsiflexão foram calculados individualmente e o torque resultante é dado pela diferença linear entre ambos. Além disso, os EMGs brutos do SOL e do TA foram simulados.

3. Resultados

A inclusão de um canal responsável pela PIC dendrítica em cada modelo de MN individual alterou a dependência da força muscular com a corrente injetada lentamente na população de MNs (Figura 14). Tanto o limiar de recrutamento (mínima corrente injetada capaz de gerar força – vide setas na Figura 14) quanto o ganho (inclinação da região linear da curva) da relação entre a entrada e a saída do núcleo motor do SOL foi modificada pelo nível de neuromodulação, com um efeito mais pronunciado no ganho observado para níveis mais elevados (curva traço-ponto na Figura 14). No entanto, grandes mudanças no recrutamento da força foram observadas até mesmo para níveis de neuromodulação mais baixos. Por exemplo, há uma redução de 70% no limiar de recrutamento de uma rede ativa com nível de neuromodulação baixo (curva pontilhada na Figura 14) quando comparada com uma rede puramente passiva (linha contínua na Figura 14). Para valores de $\gamma \geq 0,30$ o limiar de recrutamento não foi significativamente alterado, enquanto que houve uma forte alteração no ganho (curvas tracejada e traço-ponto na Figura 14).

Figura 14. Relações entrada/saída para o músculo SOL para diferentes graus de neuromodulação (γ) agindo sobre a população de MNs. A entrada foi uma corrente injetada lentamente no compartimento somático de cada MN e a saída foi calculada como a força resultante do músculo SOL normalizada pela força máxima do músculo (F_{max}). As setas indicam os limiares de recrutamento para cada curva (mínima corrente suficiente para gerar força). O ganho é definido como a inclinação da região linear de cada curva.

A atividade neuromodulatória tem também um efeito significativo na variabilidade da força (Figura 15). O coeficiente de variação (CV) da força variou pouco quando se passa de uma condição passiva para um caso ativo com baixo ou médio grau de neuromodulação. Porém, para altos níveis de neuromodulação o desvio-padrão da força e o CV foram consideravelmente reduzidos. Para uma mesma força média ($\sim 18\% F_{max}$), o CV_F para $\gamma = 0,60$ foi aproximadamente três vezes menor do que o valor obtido quando $\gamma = 0$, enquanto que o valor para $\gamma = 0,30$ foi

apenas ligeiramente menor ($\sim 15\%$) do que o obtido para a condição passiva (painel inferior da Figura 15).

Figura 15. Análise de variabilidade da força. Gráfico superior: Decurso temporal da força para diferentes graus de neuromodulação. Gráfico inferior: Desvio padrão da força (σ_F) em função do nível de neuromodulação. O valor controle foi adotado quando a neuromodulação é ausente (i.e., rede passiva).

3.1. Torque extra e histereses no torque e eletromiogramas

A Figura 16a mostra o torque evocado no músculo Tríceps Sural durante a modulação por pulsos (2 s de duração) das taxas médias dos processos aleatórios da entrada. Antes do primeiro pulso o BT médio foi ajustado para ser aproximadamente igual ($\sim 5\%$ MT) tanto na rede passiva quanto na ativa. Quando a taxa média (intensidade) dos processos de Poisson foram aumentadas em 15 Hz, tanto o caso passivo quanto o caso ativo apresentaram um aumento no torque muscular, com um efeito mais pronunciado na rede ativa (linha contínua). No final do pulso, o torque do Tríceps Sural na rede passiva (linha tracejada) retornou para um valor similar ao BT, indicando um baixo efeito de torque extra evocado pela rede neuronal. Por outro lado, a rede ativa gerou um platô no torque que perdurou por alguns segundos, sendo este muito maior que o BT (Figura 16b). Este ET foi gerado pelos disparos autossustentados de alguns MNs que continuam disparando mesmo com o fim do pulso excitatório (painel do meio mostra o disparo do MN #150 do núcleo motor do GM). Um segundo pulso foi aplicado para avaliar o efeito de “warm-up” da PIC (Fuglevand *et al.*, 2006). Novamente, a rede passiva não mostrou nenhum ET e a rede ativa teve um ET muito similar ao primeiro (compare ET1 e ET2 na Figura 16b), indicando que não há um efeito significativo de “warm-up” na simulação (veja o decurso temporal da PIC para um único MN no painel do meio da Figura 16a). Os valores de ET obtidos ($\sim 10\%$ MT) foram similares aos reportados para seres humanos, e.g., Magalhães e Kohn (2010).

Figura 16. Platô do torque e medidas do torque extra (ET). **(a)** Gráfico inferior: variação na taxa média dos processos pontuais de Poisson. O valor basal (subtraído para melhor visualização), tanto no caso passivo quanto no caso ativo foram ajustados (95,20 Hz na rede passiva e 18,20 Hz na rede ativa) com o intuito de gerar um torque basal (BT) de ~5% MT. Gráfico do meio: Decurso temporal da PIC (valores negativos indicam que a corrente é de entrada) e frequência instantânea de disparos (a curva preta representa uma média móvel) do MN #150 da população do músculo GM. Gráfico superior: torques de flexão plantar (normalizados pelo torque máximo, MT) calculados para as redes motoneuronais passiva (curva pontilhada) e ativa (curva contínua). As regiões sombreadas indicam o torque basal (BT) e as medidas de ETs (ET₁ e ET₂). **(b)** Medidas de ETs após o primeiro (ET₁) e segundo (ET₂) pulsos.

Quando a entrada foi modulada lentamente por uma função de forma triangular o torque do Tríceps Sural gerado pela rede ativa apresentou uma clara histerese no sentido anti-horário (Figura 17a, linha contínua), similar àquela observada experimentalmente em humanos após a estimulação elétrica (Collins *et al.*, 2002) ou vibração do tendão (Magalhaes *et al.*, 2013). Por outro

lado, o torque do Tríceps Sural gerado pela rede passiva (Figura 17a, linha pontilhada) não apresentou nenhuma histerese. A Figura 17b mostra a taxa de disparo de três MNs com dendrito ativo do núcleo motor do SOL. Todos estes neurônios tiveram uma histerese em suas taxas de disparo em função do tempo, similar à observada nas curvas $f-I$ dos MNs com dendrito ativo (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013).

Figura 17. (a) Relações entre o torque de flexão plantar e o nível de modulação da entrada (variação da taxa média dos processos aleatórios) aplicada ao conjunto de MNs. Quando a taxa média da entrada (processos pontuais de Poisson) foi modulada por uma corrente com forma de onda triangular com 15 Hz de amplitude (as setas indicam as fases de subida e de descida), a rede ativa (curva cheia) gerou uma histerese no torque. Nenhuma histerese evidente foi observada no torque gerado pela rede passiva (curva pontilhada). A modulação da entrada tem a mesma amplitude tanto para a rede passiva quanto para a rede ativa, mas os valores basais em cada condição foram ajustados (88,50 Hz no caso passivo e 16,70 Hz no caso ativo) tal que o torque inicial fosse o mesmo em cada situação. **(b)** Frequência de disparo (média móvel) para três MNs com dendritos ativos. As setas mais finas indicam as fases de subida e de descida da taxa de disparo, correspondendo à modulação triangular imposta na entrada sináptica. As setas verticais indicam o recrutamento de cada MN.

A informação fornecida pela Figura 18 é exclusivamente obtida por meio de simulações, pois há uma grande dificuldade experimental para registrar a atividade de centenas de milhares de neurônios da medula espinhal humana. No entanto, no simulador ReMoto esta informação está prontamente disponível e pode auxiliar no entendimento de como a força muscular é influenciada pelas taxas de disparos dos MNs. A mesma variação na entrada evoca uma força grande em uma rede ativa em comparação com a rede passiva, como previamente mostrado no

caso das curvas de entrada-saída da Figura 14. Esta força maior pode ser explicada por dois fatores: *i)* um maior número de MNs foi recrutado na rede ativa (compare as Figura 18a e b) devido sua maior sensibilidade à entradas excitatórias, ou seja, menor necessidade de corrente sináptica para atingir o limiar de recrutamento; e *ii)* devido sua maior excitabilidade, a taxa média de disparos dos MNs com dendrito ativo é ligeiramente maior que as observadas nos MNs com dendrito passivo (exemplo são dados nas Figura 18c e d).

Figura 18. Papel dos disparos autossustentados da população de MNs na histerese do torque. As colunas da direita e da esquerda mostram os resultados para as redes ativa ($\gamma = 0,60$) e passiva ($\gamma = 0$), respectivamente. **(a)** e **(b)**: Disparos dos motoneurônios recrutados e força gerada pelo músculo SOL (linha contínua). **(c)** e **(d)**: Taxas de disparo (média móvel) de dois MNs representativos. **(e)** e **(f)**: Sinal de modulação da entrada.

A Figura 18a evidencia que a histerese na força (ou torque) associada à rede ativa é devido às diferenças entre o recrutamento e desrecrutamento dos MNs. Por exemplo, o último MN recrutado na rede ativa (MN #620) foi recrutado próximo ao pico do triângulo, mas uma vez recrutado ele continua disparando até níveis de corrente excitatória menor do que aquele necessário para o seu recrutamento. Como um exemplo adicional, o MN #246 na rede ativa foi recrutado e desrecrutado com diferentes níveis de entrada sináptica (Figura 18c), enquanto que na rede passiva (Figura 18d) o recrutamento e o desrecrutamento deste mesmo MN ocorreu em níveis de entrada aproximadamente iguais. Essas são características típicas de disparo autossustentados evocados por PICs que têm sido reportadas em experimentos com animais (Bennett *et al.*, 1998; Hounsgaard *et al.*, 1988; Lee; Heckman, 1996; 1998b).

Foram também simulados os EMGs dos músculos que compõem o Tríceps Sural (SOL, GM e GL) durante a modulação triangular da entrada sináptica que ativou a população de MNs. Os resultados (Figura 19) mostraram uma padrão similar de histerese na envoltória do EMG da rede ativa assim como já observado para o torque. Por outro lado, o sistema neuromuscular composto por MNs com dendrito passivo não apresentou nenhuma histerese no EMG (consistente com os achados do torque). Em ambas condições (ativa e passiva), a intensidade (e.g., potência) do EMG foi maior para o músculo SOL em comparação com os Gastrocnêmios devido sua maior importância relativa para o Tríceps Sural. Dados similares foram registrados experimentalmente durante uma modulação triangular da vibração do tendão calcâneo de seres humanos saudáveis (Magalhaes *et al.*, 2013).

Figura 19. Efeito das PICs no EMG. (a) Rede ativa ($\gamma = 0,60$) e (b) rede passiva ($\gamma = 0,60$). Painel superior: Relação entre envoltória do EMG e modulação da entrada. As setas indicam as regiões de subida e descida da entrada triangular (similar à Figura 17 e Figura 18). Painel inferior: EMG bruto (curvas negras) dos músculos flexores plantares e suas envoltórias correspondentes (curvas cinza, que foram multiplicadas por 3 para melhor visualização).

3.2. Efeitos de entradas inibitórias

Esta simulação enfatizou a importância das entradas inibitórias em uma rede neuronal operando sob efeito das PICs. Na Figura 20a, a excitação do músculo Tríceps Sural gera um torque (curva cinza claro) que permanece em um nível relativamente alto mesmo com o fim da entrada excitatória, devido fundamentalmente à atividade autossustentada dos MNs. Uma ativação do músculo TA (Figura 20a, curva cinza escuro) auxilia na diminuição do torque, mas isso ocorre bastante lentamente (Figura 20a, curva preta) e com um alto nível de co-contração, limitando a execução de uma força fásica. Os EMGs do Tríceps Sural e TA são mostrados abaixo, indicando que o último intervalo foi caracterizado por uma co-contração muscular. Por outro lado, na Figura 20b, a ativação simultânea do TA com uma atividade inibitória agindo sobre a população de MNs do Tríceps Sural leva a um decaimento rápido do torque resultante (Figura 20b, curva preta), uma vez que os disparos autossustentados dos MNs do Tríceps Sural foram “desligados” pela inibição. Os respectivos EMGs são mostrados abaixo e indicam que a atividade do Tríceps Sural foi terminada quando o músculo TA foi ativado.

4. Discussão

Os primeiros resultados, mostrados na Figura 14, ressaltam o efeito exercido pelas PICs na relação entre a força muscular e a corrente de entrada aplicada à população de MN. Diferentes saídas motoras podem ser obtidas ajustando-se o nível de neuromodulação γ , que neste estudo foi adotado igual para todos os MNs de um núcleo motor específico. Um resultado qualitativamente similar foi obtido por Heckman (1994), mas utilizando um modelo extremamente simplificado do núcleo motor do músculo GM. A região linear das relações entrada/saída estão relacionadas à modulação da taxa de disparo de cada MN recrutado e reflete a transdução entre a corrente injetada e a frequência de disparo de cada célula (curva $f-I$). Em MNs de gatos a ativação de PICs induz mudanças tanto no limiar de recrutamento quanto no ganho das relações $f-I$ (Bennett *et al.*, 1998; Hounsgaard *et al.*, 1988; Lee; Heckman, 1996; 1998b). Nos modelos com dendrito ativo introduzidos no simulador, mudanças semelhantes são observadas (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013) e a saída motora mostrada na Figura 14 é uma propriedade emergente da estrutura não-homogênea da rede neuronal. A forma sigmoidal dessas curvas é devido à saturação das forças individuais das MUs que ocorre em altas intensidades de corrente de entrada. Limitações técnicas impedem a estimação de tais relações tanto em seres humanos quanto em animais (Heckman *et al.*, 2009), o que significa que técnicas de neurociência

computacional (como as exploradas neste estudo) são as únicas ferramentas capazes de prover pistas para os parâmetros fisiológicos relevantes.

Figura 20. Efeito de uma entrada inibitória na geração de um torque resultante pelos grupos musculares do Tríceps Sural e TA. População de MNs do Tríceps Sural sem (a) e com (b) aplicação de entradas inibitórias. Gráficos superiores: Flexão plantar (cinza claro), dorsiflexão (cinza escuro) e torque resultante (flexão plantar + dorsiflexão, preto). As barras horizontais indicam a excitação dos músculos Tríceps Sural e TA, bem como a entrada inibitória que foi imposta à população de MNs do Tríceps Sural (barra cinza horizontal no gráfico da direita). Gráfico inferior: EMGs brutos dos músculos SOL e TA.

Um resultado significativo obtido neste estudo foi a influência da PIC na variabilidade da força (Figura 15). Há uma redução clara no CV_F pra níveis mais altos de neuromodulação quando comparados com níveis mais baixos. Para baixos níveis de neuromodulação a variabilidade da força é similar àquela obtida para uma rede puramente passiva. Esta similaridade pode ser devido ao pequeno número de MNs biestáveis nestas condições, apesar da ativação da PIC ao longo da população. A magnitude da PIC é pequena (ou nula) para $\gamma < 0,40$ e não induz uma mudança profunda no comportamento dinâmico dos modelos individuais de MNs, de

forma que a variabilidade dos ISIs, que neste estudo está refletida na variabilidade da força, é também similar nestas condições. Quando um alto nível de atividade neuromodulatória é imposta em uma dada MU, a variabilidade dos ISIs e da força desta MU é significativamente reduzida, pois menores níveis de corrente sináptica são suficientes para recrutar esta MU e, portanto, uma menor variabilidade é imposta na membrana do MN (Elias, 2009; Elias; Kohn, 2013). Uma diminuição na variabilidade dos ISIs também foi mostrada em estudos prévios que comparam modelos de MNs com dendrito ativo e dendrito passivo (Taylor; Enoka, 2004; Williams; Baker, 2009a). Na verdade, estes resultados servem como predições, pois não é de nosso conhecimento qualquer estudo experimental que tenha reportado tal comportamento das MUs. De um ponto de vista funcional estes achados sugerem que se a medula espinhal está sob um efeito relativamente forte de atividade neuromodulatória, uma força mais constante (menos variável) será desenvolvida, reforçando a hipótese de que as PICs são úteis em tarefas posturais (Gorassini *et al.*, 1998; Heckman *et al.*, 2009) ou movimentos em que se requer uma alta precisão.

4.1. Efeitos das correntes persistentes no torque extra e histereses no torque e eletromiogramas

Vários estudos com seres humanos têm discutido a importância das PICs na gênese do platô do torque após a aplicação de um estímulo elétrico ou de vibração no tendão (Bergquist *et al.*, 2011; Collins *et al.*, 2001; 2002; Klakowicz *et al.*, 2006; Magalhaes; Kohn, 2010; Nickolls *et al.*, 2004). Estes estudos mostram padrões de torque (ou força) que são reproduzidos pelo simulador (Figura 16 e Figura 17), tanto com modulação pulsada quanto triangular da entrada. Isso sugere que a gênese do ET e da histerese da força é totalmente compatível com mecanismos de origem central, particularmente a ativação de PICs motoneuronais que geram potenciais platô. Um aumento na amplitude das ondas F/V medidas antes e após a vibração do tendão foi descrito na literatura (vide Apêndice), sugerindo que a excitabilidade do núcleo motor é aumentada pela vibração (Magalhaes *et al.*, 2013; Magalhaes; Kohn, 2010). Um achado similar foi reportado por Klakowicz *et al.* (2006) e Bergquist *et al.* (2011) em que compararam as amplitudes dos reflexos H antes e após a estimulação elétrica de alta frequência. No entanto, todos estes achados experimentais não excluem o papel de outros mecanismos centrais, por exemplo, a potenciação pós-tetânica (Lloyd, 1949), bem como mecanismos periféricos, por exemplo, tixotropia muscular, potenciação pós-tetânica muscular e a fosforilação das cadeias de miosina. Um estudo experimental recente (Frigon *et al.*, 2011) examinou o envolvimento das PICs na gênese do ET e questionou os resultados prévios obtidos nos trabalhos reportados por Collins e colaboradores (Collins *et al.*, 2001; 2002; Klakowicz *et al.*, 2006; Nickolls *et al.*, 2004) usando estimulação elétrica. Do ponto de vista dos autores, o ET observado é devido meramente às propriedades intrínsecas

musculares. No entanto, seus resultados usando vibração no tendão, similar a outros estudos utilizando MNs de gatos (Hounsgaard *et al.*, 1988), evocaram potenciais platô e força extra (vide Figura 6 do referido artigo). Em resposta a este trabalho, Collins e Bergquist (2011) ressaltaram que diferentes protocolos experimentais foram usados nos diferentes estudos, principalmente relacionado ao ângulo articular (ou comprimento muscular) usado no estudo de Frigon *et al.* (2011). Porém, é provável que tanto os mecanismos centrais quanto os periféricos estejam envolvidos na gênese das forças extras e da histerese na força observada em seres humanos. No presente estudo computacional, mostrou-se que as PICs podem mudar as propriedades de uma rede motoneuronal, gerando comportamentos não-lineares que têm importância funcional, bem como impacto em protocolos de reabilitação (Bergquist *et al.*, 2011; Dean *et al.*, 2007; Magalhaes; Kohn, 2010).

A inclusão de uma PIC de Ca^{++} dendrítica alterou profundamente as propriedades de disparo dos MNs na medula espinhal representada no simulador. O ET (ou platô no torque) observado foi devido basicamente aos disparos autossustentados dos modelos que duram vários segundos após uma entrada excitatória. MNs silentes foram recrutados por um aumento na entrada excitatória (modulação pulsada da Figura 16) e continuaram disparando mesmo após a remoção da corrente sináptica excitatória. Estes disparos “inesperados” evocados pela ativação da PIC, origina o fenômeno observado e quando as PICs foram removidas da rede motoneuronal (rede passiva) nenhum platô foi observado. Além disso, os resultados da Figura 18c e d são semelhantes aos disparos autossustentados reportados por Gorassini *et al.* (1998) em experimentos com MUs pareadas, sugerindo que estes resultados também são compatíveis com as PICs motoneuronais.

Quando a entrada sináptica é lentamente modulada em frequência por uma forma de onda triangular, observa-se uma histerese no torque (Figura 17a) que é devida às diferenças no recrutamento e desrecrutamento dos MNs, como pode ser visto nas Figura 17b e Figura 18. Biofisicamente, esta diferença é devida à ativação das PICs, que causa uma histerese na curva $f-I$ dos MNs individuais (Figura 17b). Portanto, o valor da corrente requerida para recrutar um dado MN é maior do que aquele necessário para desligar seus disparos (Bennett *et al.*, 1998; Lee; Heckman, 1996; 1998b). É importante enfatizar que o comportamento motor observado nestas simulações é uma propriedade emergente da rede de modelos de MNs atuando sob forte influência das PICs.

Outra pista experimental para o envolvimento de mecanismos centrais (e.g., PICs em MNs) na geração da histerese no torque é a existência de um padrão similar na histerese no EMG

muscular, como é mostrado nos resultados da Figura 19. Esse achado sugere que o registro do EMG durante experimentos pode ser útil para distinguir entre as contribuições de mecanismos centrais e periféricos para o platô do torque e histerese (vide, por exemplo, (Magalhaes *et al.*, 2013)). No entanto, experimentalmente não será possível assegurar por meio disto que o mecanismo central é exclusivamente a ativação das PICs.

4.2. Efeitos da inibição no controle do torque

Resultados experimentais em gatos mostraram que a inibição é funcionalmente relevante para desligar os disparos autossustentados evocados por entradas excitatórias breves (Hounsgaard *et al.*, 1988). Além disso, vários estudos têm reportado que a magnitude da PIC e seus efeitos na taxa de disparo dos MNs podem ser modulados por entradas sinápticas inibitórias, por exemplo, pela via de inibição recíproca de músculos antagonistas, resultando em um mecanismo de controle local (Bennett *et al.*, 1998; Hyngstrom *et al.*, 2008; Hyngstrom *et al.*, 2007; Johnson; Heckman, 2010; Kuo *et al.*, 2003). Neste estudo foi apresentado um exemplo do papel funcional da inibição quando o desenvolvimento de uma força fásica foi desejado (Figura 20b). A primeira suposição foi a de que a medula espinhal estava sob forte influência das monoaminas (e.g., serotonina ou norepinefrina) de forma que os canais iônicos dendríticos (e.g., canal de Ca^{++} do tipo L) estivessem ativos nos MNs. Sob esta condição, uma breve entrada sináptica excitatória foi suficiente para ativar as PICs e isso fez com que os MNs mantivessem seus disparos por um período prolongado, gerando um platô no torque (Figura 16 e Figura 20a). Sem a inibição, o músculo TA deve ser ativado para contrabalancear o torque mantido pelo músculo agonista. Um rápido retorno do torque causado pela atividade inibitória descendente (Figura 20b) enfatiza a importância destas entradas para uma rede que possui MNs com PICs, uma vez que nesta situação a PIC pode ser um fator limitante para o comportamento motor desejado e a inibição pode ser crucial para contrabalancear seus efeitos (Heckman *et al.*, 2009; Johnson; Heckman, 2010).

Apêndice: Contribuição de correntes persistentes para a gênese da onda V

Magalhães *et al.* (2013) realizaram um protocolo experimental no qual houve uma modulação triangular da amplitude da vibração aplicada no tendão calcâneo, gerando um influxo sináptico para a medula similar ao que foi representado nos protocolos de simulação descritos na subseção 2.2.4 (resultados apresentados na seção 3.1). Além da histerese no torque de flexão plantar e nos EMGs dos músculo do Tríceps Sural, eles observaram também um aumento significativo na amplitude das ondas F/V geradas pós-estímulo em comparação com a medida

pré-estímulo vibratório. Nas simulações extras que foram realizadas no presente estudo o objetivo foi investigar se a onda V (apresentada na seção 3.4 do Capítulo I) é de fato uma ferramenta experimental útil para a mensuração do grau de influência das PICs na excitabilidade da medula espinhal. Para tanto, repetiu-se o protocolo descrito na seção 2.2.4, porém, nos instantes 1 s e 23 s (i.e., 1 s antes e 1 s após o término da modulação triangular – vide Figura 18) aplicou-se um estímulo elétrico supramáximo no nervo PTN.

A Figura 21A mostra que para a rede ativa o estímulo supramáximo aplicado antes do início da modulação triangular não é capaz de gerar uma onda V, pois o músculo está inicialmente em repouso e não há MNs sendo ativados neste instante. Entretanto, olhando a Figura 21B nota-se que uma onda V é gerada quando o estímulo elétrico é aplicado após o término da modulação triangular. Esta onda V reflete os disparos autossustentados dos MNs que estão ativos devido à ativação das PICs dendríticas. Analisando também a rede passiva (i.e., quando não há canais ativos nos dendritos dos MNs), não se observa a gênese de ondas V nem antes e nem após o fim da modulação triangular (Figura 21C e D).

Figura 21. Contribuição das PICs para a gênese da onda V. (A) e (B) mostram trechos do EMG do SOL registrados antes e após o estímulo vibratório, respectivamente, para a rede ativa (i.e., com a ativação de PICs dendríticas). Antes e após o estímulo vibratório, nota-se uma onda $M_{\max}$ (truncada para facilitar a visualização da onda V), porém, a onda V é observada apenas após o estímulo vibratório. (C) e (D) representam o mesmo que (A) e (B), porém, para a rede passiva. Note que não há onda V em nenhum caso.

Estes resultados em conjunto com os achados experimentais (Magalhaes *et al.*, 2013) sugerem que, de fato, a onda V pode ser uma importante ferramenta para a mensuração do grau de excitabilidade da medula mantida não só pela atividade descendente voluntária (como discutido no Capítulo I), mas também pela ativação das PICs motoneuronais, que efetivamente atuam no sentido de ativar uma parcela dos MNs. As ondas F observadas no estudo experimental de Magalhães *et al.* (2013) antes da aplicação do estímulo vibratório não foram observadas nas simulações aqui apresentadas, pois os mecanismos de geração das mesmas não foram incluídos no modelo ainda (e.g., ativação antidrômica dos MNs – vide (Fisher, 2002)). Entretanto, como já discutido pelo referido trabalho experimental, após o estímulo vibratório é plausível que haja uma contribuição tanto das ondas V quanto das ondas F para a geração do potencial de ação composto observado no EMG dos músculos investigados.

Capítulo IV

SIMULAÇÃO DE REFLEXOS DE ESTIRAMENTO DO TRÍCEPS SURAL

Resumo: Há ainda um certo debate na literatura especializada acerca da influência das aferentes dos tipos Ia e II dos fusos neuromusculares na gênese dos reflexos de curta e média latência que surgem após um estiramento do músculo Tríceps Sural. Este tópico será abordado neste capítulo por meio de simulações computacionais utilizando-se um modelo matemático composto por motoneurônios e interneurônios espinhais, músculos, fusos neuromusculares e axônios aferentes. Variáveis neuronais (e.g., disparos dos motoneurônios, eletromiograma, etc.) e biomecânicas (comprimento muscular, torque articular, etc.) foram simuladas e comparadas com resultados experimentais previamente reportados na literatura. Como esperado, o reflexo de curta latência é exclusivamente gerado pela atividade das aferentes Ia através de uma via monossináptica. No entanto, o reflexo de média latência foi originado pela interação entre a atividade das aferentes Ia e tipo II. Os respectivos mecanismos são: *i*) atividade sustentada das aferentes Ia que promovem uma ativação “rebote” dos MNs; e *ii*) uma menor velocidade de condução das aferentes tipo II que ativam vias excitatórias dissinápticas. Em uma condição na qual as aferentes Ia foram removidas do modelo (mimetizando neuropatias severas), apenas o reflexo de média latência foi observado; porém, se somente as aferentes Ia estão presentes no modelo ambas componentes reflexas são observadas, devido à alta sensibilidade estática e dinâmica das aferentes primárias. O modelo aqui apresentado pode ser usado para o estudo de vários mecanismos neurofisiológicos envolvidos no reflexo de estiramento de seres humanos saudáveis ou em condições patológicas.

1. Introdução

AO menos duas respostas reflexas têm sido observadas nos EMGs dos músculos que compõem o Tríceps Sural (i.e. SOL, GM e GL) após um estiramento decorrente de uma variação angular da articulação do tornozelo (dorsiflexão), tanto com o músculo relaxado quanto durante a manutenção de uma contração isométrica voluntária aproximadamente constante (Berardelli *et al.*, 1982; Cronin *et al.*, 2008; Kawashima *et al.*, 2004; Obata *et al.*, 2010; Toft *et al.*, 1991). Estas mesmas respostas são também observadas durante a manutenção da postura ereta quieta (Bove *et al.*, 2003; Nardone *et al.*, 1990; Nardone; Schieppati, 1998; 2004; Nardone *et al.*, 1995; Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1995; 1997; 1999) e durante a marcha (Grey *et al.*, 2001; Sinkjaer *et al.*, 1999), indicando que mecanismos neuronais similares estão envolvidos nas diferentes tarefas motoras realizadas. A primeira resposta reflexa, conhecida como SLR, é atribuída à atividade das aferentes Ia dos fusos neuromusculares que percorrem uma via de realimentação sensorial monossináptica (Ia-MN). Entretanto, a segunda resposta, conhecida como MLR, tem sua origem mais obscura e vários trabalhos na literatura têm discutido os prováveis mecanismos neurofisiológicos envolvidos na sua gênese.

Uma possibilidade é que o MLR seja originado pela atividade sustentada das próprias aferentes Ia que causariam uma reativação dos MNs após uma primeira salva de disparos síncrona (Berardelli *et al.*, 1982; Eklund *et al.*, 1982; Meskers *et al.*, 2010; Schuurmans *et al.*, 2009). Schuurmans e colaboradores (2009) investigaram esta possibilidade por meio de experimentos realizados em um músculo do membro superior (Flexor Radial do Carpo – FCR, do inglês *Flexor Carpi Radialis*) e também com o auxílio de um modelo matemático do sistema neuromuscular com realimentação sensorial das aferentes Ia. Eles concluíram que é possível que uma ativação “rebote” dos MNs ocorra devido à atividade sustentada das aferentes Ia e isto contribui em certo grau para o MLR.

Estudos conduzidos em seres humanos durante a manutenção da postura ereta quieta sugerem que outra possibilidade para a gênese do MLR é a atividade das aferentes do tipo II dos fusos neuromusculares, pois estas fibras sensoriais possuem uma menor velocidade de condução axonal e percorrem uma alça de realimentação mais longa, o que aumenta o atraso para a excitação dos MNs (Bove *et al.*, 2003; Nardone *et al.*, 1990; Nardone; Schieppati, 1998; Schieppati; Nardone, 1995; 1997). Indícios de que as aferentes do tipo II estão envolvidas na geração do MLR vêm de experimentos conduzidos em pacientes com neuropatias que acometem as fibras aferentes Ia, nos quais não se observa o SLR (ou o SLR é fortemente reduzido), porém, o MLR é

mantido (Nardone; Schieppati, 2004; Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1999). Outros indícios vêm de estudos nos quais se administra uma droga capaz de inibir a atividade aferente das fibras do tipo II. Tanto em músculos dos membros superiores quanto dos membros inferiores observa-se uma depressão do MLR após a administração desta droga (Grey *et al.*, 2001; Meskers *et al.*, 2010; Uysal *et al.*, 2009). Porém, Meskers *et al.* (2010) mostraram que, pelo menos para o FCR, a relação linear entre a amplitude do MLR e a duração do estiramento se mantém, sugerindo que possivelmente haja uma interação entre a atividade das aferentes Ia e II na composição do MLR.

Em músculos dos membros superiores é possível ainda que a atividade das aferentes Ia percorrendo alças de realimentação mais longas, eventualmente chegando até o córtex motor (via transcortical), possa também contribuir para o MLR (Matthews, 1989; Shemmell *et al.*, 2009; Shemmell *et al.*, 2010). Porém, para músculos dos membros inferiores esta hipótese é menos plausível devido às estimativas de latências obtidas com as técnicas de estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*) e potenciais evocados somatossensitivos (SEP, do inglês *Somatosensory Evokes Potentials*). Essas estimativas indicaram valores por volta de 80 ms para o caso da via de realimentação ser de longa latência, enquanto que o início do MLR observado experimentalmente ocorre aproximadamente a 70 ms (Christensen *et al.*, 2000). No entanto, é bastante plausível que a atividade descendente proveniente de regiões supraespinhais atuem no controle da excitabilidade medular e seja responsável pelas modulações dos reflexos de estiramento observados em diferentes tarefas motoras (Schieppati; Nardone, 1995; Sinkjaer *et al.*, 1999).

Neste capítulo será apresentado um modelo do sistema neuromuscular que permite estudar os mecanismos de geração dos reflexos de estiramento do músculo Tríceps Sural. Um avanço do modelo aqui apresentado em relação a outros previamente descritos na literatura (e.g., (Schuurmans *et al.*, 2009)) é a inclusão de uma via de realimentação para as aferentes tipo II dos fusos neuromusculares, bem como modelos que representam as características viscoelásticas dos músculos. A estrutura do modelo do sistema neuromuscular com realimentação proprioceptiva foi baseada nos diversos achados experimentais para o Tríceps Sural de seres humanos e as principais vias que vêm sendo discutidas foram incluídas. Em seguida, serão apresentados resultados de simulações computacionais nas quais foram avaliados quais os mecanismos neurofisiológicos e as vias de realimentação sensoriais que podem estar envolvidas na gênese do SLR e MLR, que são fundamentais para o controle do torque e da rigidez articular (Mirbagheri *et al.*, 2000).

2. Metodologia

A Figura 22 mostra o diagrama esquemático do modelo do sistema neuromuscular de um dos músculos do Tríceps Sural utilizado no presente estudo. A rede neuronal é composta por três núcleos motores (SOL, GM e GL) contendo populações de MNs, cuja descrição matemática dos elementos individuais e a distribuição dos parâmetros ao longo da população foram as mesmas adotadas em estudos prévios (Cisi; Kohn, 2008; Elias *et al.*, 2012) e também já apresentadas em capítulos anteriores (vide Capítulo II e Capítulo III). O número de MNs e as proporções dos diferentes tipos (i.e., S, FR e FF) em cada núcleo motor foram baseadas em estimativas de seres humanos (Johnson *et al.*, 1973; Mccomas, 1991): no SOL adotou-se 900 MNs (800 tipo S, 50 tipo FR e 50 tipo FF); no GM adotou-se 600 MNs (300 tipo S, 150 tipo FR e 150 tipo FF); e no GL adotou-se 260 MNs (130 tipo S, 65 tipo FR e 65 tipo FF). Não foram utilizados modelos de MNs com dendrito ativo (Elias; Kohn, 2013), uma vez que não há indícios do envolvimento das PICs na geração dos reflexos de estiramento em condições normais. Portanto, condições patológicas, em que há um aumento da excitabilidade motoneuronal, como por exemplo, espasticidade devida a lesão medular ou acidente vascular encefálico (Elbasiouny *et al.*, 2010a; Elbasiouny *et al.*, 2010b), estão fora do escopo do presente estudo.

Figura 22. Diagrama esquemático do sistema neuromuscular para um dos músculos do Tríceps Sural. O modelo contempla a população de MNs e INs do grupo II, comandos descendentes, fibras aferentes Ia e II, músculo e fuso neuromuscular (vide texto para uma descrição mais detalhada).

Uma população de 350 INs (INs do grupo II) foi adicionada à rede neuronal como forma de representar parte da via dissináptica excitatória comandada pela atividade das aferentes tipo II dos fusos neuromusculares (Edgley; Jankowska, 1987; Jankowska, 1992; Windhorst, 2007). Devido à escassez de dados biofísicos e morfológicos relativos à este tipo de célula nervosa, os modelos individuais de INs do grupo II foram adotados iguais aos modelos de INs inibitórios Ia/Ib reportados por Cisi e Kohn (2008), exceto por uma dispersão linear adotada para o limiar de disparo de potenciais de ação ao longo da população (faixa: 10-20 mV). Cada IN foi geometricamente representado por um único compartimento cilíndrico contendo condutâncias de Na^+ , rápida de K^+ e lenta de K^+ , capazes de representar a geração de potenciais de ação e o decurso temporal da AHP, além de condutâncias sinápticas excitatórias que são ativadas pelas aferentes tipo II. Como forma de aumentar a eficiência computacional, tanto as condutâncias iônicas quanto sinápticas foram simplificadas pelas abordagens propostas por Destexhe e colaboradores (1997; 1994). A conectividade entre os INs do grupo II e os MNs dos três núcleos motores foi igual a 15%, sendo que as condutâncias sinápticas máximas tiveram um valor igual a 200 nS. Adotou-se também um atraso extra de 5 ms para as sinapses entre INs do grupo II e os MNs para representar a localização mais rostral destas células dentro da medula espinhal (Edgley; Jankowska, 1987; Jankowska, 1992), o que justifica em parte o atraso central extra observado em seres humanos (Nardone; Schieppati, 1998).

A atividade dos MNs foi utilizada tanto como entrada para o modelo da dinâmica de contração muscular (vide descrição matemática na seção 2.1) quanto para a geração dos EMGs, cujo modelo é igual ao reportado em outros trabalhos (Cisi; Kohn, 2008; Elias *et al.*, 2012). Um atraso de condução foi utilizado para representar o tempo gasto para um disparo gerado na medula espinhal chegar até a placa motora. A distância entre a medula espinhal e a placa motora foi adotada igual a 90 cm e as velocidades de condução dos axônios das diferentes MUs seguiram uma distribuição linear por partes (vide (Cisi; Kohn, 2008)) com uma variabilidade (variável aleatória com distribuição Gaussiana) que representa a aleatoriedade intrínseca ao sistema nervoso.

Modelos de fusos neuromusculares (*spindle*) reportados por Mileusnic *et al.* (2006) foram adicionados em paralelo aos elementos contráteis de cada um dos modelos de músculo (vide Figura 22) (Chaud *et al.*, 2012). Basicamente, o modelo de fuso neuromuscular proposto por Mileusnic *et al.* (2006) representa o comportamento dinâmico das fibras intrafusais dos tipos *bag1*, *bag2*, e *chain* (Rothwell, 1986), sendo que as frequências médias de disparos das aferentes Ia e II são proporcionais à tensão e ao estiramento sofrido por cada uma das fibras. A atividade das

aferentes Ia (primárias) é obtida por uma combinação não-linear dos três tipos de fibras, conferindo à estas aferentes tanto uma característica dinâmica quanto estática. Ao contrário, a atividade das aferentes do tipo II (secundárias) são devidas a uma combinação das fibras *bag2* e *chain* que possuem essencialmente características estáticas (Matthews; Stein, 1969b; Mileusnic *et al.*, 2006; Prochazka; Gorassini, 1998a; Rothwell, 1986). O comprimento normalizado da fibra muscular é utilizado como entrada para o modelo. Além disso, o modelo é sensível à atividade fusimotora proveniente dos MNs gama estáticos (γ_s) e dinâmicos (γ_d), o que aumenta sua fidedignidade biológica em relação a outros modelos propostos (e.g., (Prochazka; Gorassini, 1998b)). No presente estudo não foram incluídos modelos específicos para os MNs gama, sendo que as atividades fusimotora estática e dinâmica foram simplesmente adotadas como valores constantes dependendo da simulação (vide protocolos na seção 2.3). Os parâmetros do modelo foram os mesmos reportados pela publicação original (vide Tabela 1 em (Mileusnic *et al.*, 2006)), entretanto, os ganhos relacionados a cada tipo de fibra (*bag1*, *bag2* e *chain*) e ao tipo de aferente (Ia e II) foram alterados para adequar as taxas de disparo médias das aferentes aos dados disponíveis para seres humanos (Aniss *et al.*, 1990a; Aniss *et al.*, 1990b; Burke *et al.*, 1983; Burke *et al.*, 1978; Edin; Vallbo, 1990a; b; Ribot-Ciscar *et al.*, 2003; Ribot-Ciscar *et al.*, 1998).

A atividade das aferentes Ia e II dos fusos neuromusculares dos três músculos do Tríceps Sural foram convertidas em múltiplos trens de disparos de potenciais de ação para representar o feixe de fibras aferentes que comandam os MNs e INs na medula (vide descrição na seção 2.2). De forma a simplificar a estrutura e a parametrização do modelo, apenas as vias monossináptica Ia-MN e dissináptica II-IN-MN foram representadas (vide Figura 22), embora hajam indícios de que as aferentes Ia também realizam sinapses com INs do grupo II (Edgley; Jankowska, 1987; Jankowska, 1992; Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). No entanto, a intrincada rede de interconexões entre aferentes, INs e MNs de músculos homônimos/sinergistas foi representada no modelo (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). Assim, as aferentes de um dado músculo também são compartilhadas (com diferentes graus de conectividade) com os MNs e INs dos demais músculos, fazendo com que o reflexo de estiramento de um músculo seja parcialmente devido à atividade proprioceptiva de seu sinergista. Os números de aferentes Ia (400 para o SOL, 160 para o GM e 160 para o GL) e II (500 para o SOL, 200 para o GM e 200 para o GL) adotados no modelo foram baseados em estimativas para seres humanos (Banks, 2006). A Tabela 3 mostra a conectividade entre as aferentes Ia dos músculos-fonte e os MNs dos músculos-alvo. Estes dados são baseados em estimativas para seres humanos (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). A conectividade entre as aferentes tipo II e os INs do grupo II foi adotada igual a 30% para todos os músculos e as condutâncias sinápticas excitatórias máximas para as entradas provenientes das

aferentes Ia (todos os músculos) e aferentes tipo II (todos os músculos) foram iguais a 400 nS e 300 nS, respectivamente.

Tabela 3. Conectividade entre as aferentes Ia dos músculos-fonte e os MNs dos músculos-alvo. Dados baseados em estimativas para seres humanos (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012).

		Músculo-alvo		
		SOL	GM	GL
Músculo-fonte	SOL	80%	15%	15%
	GM	0%	80%	15%
	GL	15%	15%	80%

Além de entradas sinápticas provenientes das aferentes Ia e dos INs do grupo II, os MNs também recebem um influxo sináptico de axônios que representam a resultante de comandos descendentes ativados durante uma contração voluntária e de uma atividade basal proveniente de diversas fontes que não foram especificamente representadas no modelo. A atividade de 400 axônios foi modelada por processos pontuais de Poisson homogêneos e independentes entre si, cuja intensidade média foi ajustada para cada protocolo simulado (vide seção 2.3). Os comandos são comuns aos três músculos que compõem o Tríceps Sural e adotou-se uma conectividade igual a 30% entre estes comandos e os MNs medulares. A condutância sináptica excitatória máxima foi de 600 nS.

Todos os novos modelos (i.e., INs do grupo II, músculos, fusos neuromusculares e realimentação proprioceptiva) foram implementados em linguagem de programação Java™ (Oracle) e adicionados à estrutura do simulador neuromuscular ReMoto (Cisi; Kohn, 2008) brevemente descrito no Capítulo II.

2.1. Modelagem da dinâmica muscular

Modelos “tipo Hill” (Zajac, 1989) foram utilizados para descrever o comportamento dinâmico das MTUs. Além dos três músculos que representam o Tríceps Sural, foi incluído também um modelo para o músculo TA, porém, apenas seu comportamento passivo foi considerado, uma vez que durante os protocolos experimentais utilizados como base para o presente estudo este músculo permanece silente (Berardelli *et al.*, 1982). Como ilustrado no diagrama esquemático da Figura 22, cada MTU foi representada por um elemento elástico não-

linear em série (K^{SE}), representando o tendão e a aponeurose muscular, e um conjunto de elementos em paralelo, representando as fibras musculares. As fibras musculares são representadas por elementos viscoelásticos passivos (K^{PE} e b) e um elemento contrátil ativo (CE, do inglês *Contractile element*) que recebe o sinal de ativação proveniente dos MNs (exceto TA). Este elemento contrátil foi subdividido em duas unidades (vide subseção 2.1.1 para maiores detalhes), uma representando o CE das fibras musculares tipo I (lentas) e outro o CE das fibras musculares tipo II (rápidas). Além disso, considerou-se o ângulo de penação $\alpha(\tilde{L}^M)$ que há entre as fibras musculares e o tendão, bem como uma massa (m), cujo objetivo é prover uma maior estabilidade computacional ao modelo (He *et al.*, 1991; Loeb *et al.*, 1999; Mileusnic *et al.*, 2006). No Apêndice do presente capítulo são apresentados os resultados de resposta em frequência estimada para o modelo do músculo SOL como forma de validar a modelagem que será apresentada nas subseções que seguem.

2.1.1. Dinâmica de ativação

A dinâmica de ativação da MTU seguiu a proposta de Watanabe (2012), na qual os instantes de disparo de cada MU passam por uma dinâmica linear de segunda ordem com amortecimento crítico e, em seguida, por uma saturação não-linear. Cada função de saturação não-linear foi ajustada para que uma dada MU atingisse sua ativação tetânica quando a frequência de disparos dos MNs atingisse um dado nível, ou seja, MUs de limiar mais baixo (alto) atingiam ativações tetânicas com frequências de disparo menores (maiores) (Burke, 1967; Fuglevand *et al.*, 1993). Além disso, houve uma ponderação no valor das ativações geradas por cada tipo de MU, sendo que MUs do tipo S geram ativações relativamente menores que MUs do tipo F. O sinal de ativação do CE que representa as fibras musculares tipo I ($a_I(t)$) é obtido pela soma algébrica das ativações geradas pelas MUs do tipo S, normalizada pela ativação muscular máxima, que é obtida pela soma das ativações tetânicas de todas as MUs presentes em um dado músculo. De forma análoga, o sinal de ativação do CE que representa as fibras musculares tipo II ($a_{II}(t)$) é obtido pela soma das ativações geradas pelas MUs dos tipos FR e FF, normalizada pela ativação máxima. Esse procedimento de normalização é similar ao adotado por Cheng *et al.* (2000).

2.1.2. Propriedades passivas da unidade musculotendínea

A força passiva gerada pelos elementos elástico e viscoso da fibra muscular (elementos em paralelo) é calculada pela Equação (9). Esta força é normalizada (note a ênfase $\sim$ sobre as variáveis normalizadas) pela força isométrica máxima (F_0), que é uma medida proporcional à área de seção transversal fisiológica do músculo (Cheng *et al.*, 2000). Além disso, o comprimento (L^M)

e a velocidade ($\dot{L}$) muscular são ambos normalizados pelo comprimento ótimo do fascículo (L_0), que é o comprimento muscular no qual a força isométrica é máxima (Zajac, 1989). Adotou-se positiva a velocidade com que o músculo é estirado.

$$\tilde{F}^{PE} = \frac{e^{K^{PE} \frac{(\tilde{L}^M - 1)}{\epsilon_0^M}}}{e^{K^{PE}}} + b\tilde{V} \quad (9)$$

sendo, K^{PE} e b são os coeficientes elástico (em F_0/L_0) e viscoso (em $F_0 \cdot s/L_0$), respectivamente, $\tilde{L}^M$ é o comprimento normalizado do músculo (em L_0), $\tilde{V}$ é a velocidade muscular normalizada (em L_0/s) e ϵ_0^M é a deformação normalizada do músculo (Thelen, 2003).

Para representar a força passiva do elemento elástico em série com a fibra muscular (i.e., tendão) adotou-se uma função não-linear já reportada na literatura (Brown *et al.*, 1996; Cheng *et al.*, 2000) (Equação (10)). Nesta função, a força do elemento série é normalizada por F_0 e o comprimento (L^T) é normalizado pelo comprimento do tendão no qual a força isométrica é máxima (L_0^T). Esta abordagem é preferível à normalização pelo comprimento *slack* do tendão (Zajac, 1989) por minimizar os erros na obtenção da força devido à variabilidade na estimação dos parâmetros (Brown *et al.*, 1996).

$$\tilde{F}^{SE} = K^{SE} c^T \log \left(e^{\frac{(\tilde{L}^T - L_r^T)}{c^T}} + 1 \right) \quad (10)$$

em que, K^{SE} é o coeficiente elástico do tendão (em F_0/L_0^T), c^T é uma constante que ajusta a curvatura da região não-linear da curva força ($\tilde{F}^{SE}$) vs. comprimento ($\tilde{L}^T$) e L_r^T é o comprimento no qual se inicia a região linear da curva $\tilde{F}^{SE}$ vs. $\tilde{L}^T$ (em L_0^T). A Figura 23 ilustra o significado de cada parâmetro na obtenção da curva $\tilde{F}^{SE}$ vs. $\tilde{L}^T$.

O comprimento do tendão (L^T) e da fibra muscular (L^M) estão relacionados pela Equação (11). O ângulo de penetração varia com o comprimento do músculo (Equação (12)) de forma a manter a espessura do músculo constante durante uma dada contração (Lloyd; Besier, 2003; Maganaris *et al.*, 1998; Sartori *et al.*, 2012).

$$L^{MT} = L^T + L^M \cos(\alpha(\tilde{L}^M)) \quad (11)$$

em que, L^{MT} é o comprimento da MTU (em m), obtido pelos dados de cinemática inversa (vide subseção 2.1.4), e $\alpha(\tilde{L}^M)$ é o ângulo de penação em função do comprimento normalizado do músculo (em rad).

$$\alpha(\tilde{L}^M) = \sin^{-1}\left(\frac{\sin(\alpha_0)}{\tilde{L}^M}\right) \quad (12)$$

em que, α_0 é o ângulo de penação inicial (em rad).

Figura 23. Curva força ($\tilde{F}^T$) vs. comprimento ($\tilde{L}^T$) para o elemento elástico em série (tendão). A curva é composta de uma região não-linear (*toe*) cuja curvatura é dada pelo parâmetro ϵ^T (vide texto para descrição do parâmetro). O comprimento L_r^T é aquele no qual se inicia a transição para a região linear da curva. O comprimento L_0^T é aquele no qual a força do tendão é máxima (F_0).

A Tabela 4 mostra os valores dos parâmetros para os quatro músculos representados no sistema neuromuscular. Estes dados são baseados em diferentes estudos prévios (Arnold *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 1996; Cheng *et al.*, 2000; De Vlugt *et al.*, 2012; Delp *et al.*, 2007; Thelen, 2003).

Tabela 4. Valores dos parâmetros dos modelos de músculo. Vide texto para descrição dos parâmetros. Os valores são baseados em diferentes trabalhos já reportados na literatura (Arnold *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 1996; Cheng *et al.*, 2000; De Vlugt *et al.*, 2012; Delp *et al.*, 2007; Thelen, 2003).

Parâmetro	Unidade	Músculo			
		SOL	GM	GL	TA
F_0	N	3586	1306	606	674
L_0	m	0,049	0,057	0,064	0,068
m	kg	0,526	0,222	0,119	0,153
K^{PE}	F_0/L_0	5	5	5	5
b	$F_0 \cdot s/L_0$	0,005	0,005	0,005	0,005
ϵ_0^M	-	0,500	0,500	0,500	0,500
α_0	rad	0,494	0,173	0,209	0,168
L_0^T	m	0,289	0,424	0,413	0,249
K^{SE}	F_0/L_0^T	27,800	27,800	27,800	27,800
c^T	-	0,0047	0,0047	0,0047	0,0047
L_r^T	L_0^T	0,964	0,964	0,964	0,964

2.1.3. Dinâmica de contração

A força gerada pelo CE de cada MTU é dada pela Equação (13). Como já mencionado anteriormente, esta força possui duas parcelas, uma devida à contração das fibras musculares lentas (tipo I) e outra devida à contração das fibras musculares rápidas (tipo II). Além do sinal proveniente da dinâmica de ativação (vide subseção 2.1.1), a força do CE tem uma dependência explícita com as curvas força-comprimento (fL) e força-velocidade (fV) de cada tipo de fibra, sendo que as funções que descrevem cada uma destas curvas (vide Equações (14) e (15)) foram baseadas nos estudos de Brown e colaboradores (1999; 1996) e estão também reportadas no estudo de Cheng *et al.* (2000). Os valores dos parâmetros destas funções para cada tipo específico de fibra é mostrado na Tabela 5.

$$\tilde{F}^{CE} = a_l(t) \cdot fL_l(\tilde{L}^M) \cdot fV_l(\tilde{L}^M, \tilde{V}) + a_{II}(t) \cdot fL_{II}(\tilde{L}^M) \cdot fV_{II}(\tilde{L}^M, \tilde{V}) \quad (13)$$

$$fL(\tilde{L}^M) = e^{-\left| \frac{(\tilde{L}^M)^\beta - 1}{\omega} \right|^p} \quad (14)$$

$$fV(\tilde{L}^M, \tilde{V}) = \begin{cases} \frac{b_v - \tilde{V} [a_{v0} + a_{v1} \tilde{L}^M + a_{v2} (\tilde{L}^M)]}{b_v + \tilde{V}}, & \tilde{V} > 0 \\ \frac{V_{\max} - \tilde{V}}{V_{\max} + \tilde{V} (c_{v0} + c_{v1} \tilde{L}^M)}, & \tilde{V} < 0 \end{cases} \quad (15)$$

em que os parâmetros β , ρ , ω , a_{v0} , a_{v1} , a_{v2} , b_v , c_{v0} e c_{v1} ajustam as curvas aos dados experimentais (vide (Brown *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 1996)) e V_{max} é a velocidade máxima do músculo.

Tabela 5. Valores dos parâmetros adotados nas curvas força-comprimento (fL) e força-velocidade (fV) para os diferentes tipos de fibras. Os valores são os mesmos já reportados em outros estudos (Brown *et al.*, 1999; Cheng *et al.*, 2000).

	Parâmetro	Fibras tipo I	Fibras tipo II
fL	β	2,30	1,55
	ω	1,12	0,75
	ρ	1,62	2,12
fV	V_{max}	-7,88	-9,15
	a_{v0}	-4,70	-1,53
	a_{v1}	8,41	0
	a_{v2}	-5,34	0
	b_v	0,35	0,69
	c_{v0}	5,88	5,70
	c_{v1}	0	9,18

Aplicando as leis de Newton no sistema mecânico que descreve a MTU chega-se que a aceleração da fibra muscular é dada pela Equação (16), que pode ser integrada com o objetivo de se obter V . Por consequência, L^M é obtido pela integração numérica de V .

$$\dot{V} = \frac{F_0}{m} \left\{ \tilde{F}^{SE} \cos[\alpha(\tilde{L}^M)] - (\tilde{F}^{CE} + \tilde{F}^{PE}) \cos^2[\alpha(\tilde{L}^M)] \right\} \quad (16)$$

2.1.4. Cálculo do comprimento da unidade musculotendínea e braço de momento

Utilizou-se um procedimento similar ao reportado por Menegaldo *et al.* (2004) para se obter as funções que relacionam o comprimento da MTU (L^{MT}) e o ângulo da articulação do tornozelo (θ_A), bem como o braço de momento de cada músculo (m_x) e θ_A . Estas funções foram obtidas por um ajuste de curvas polinomiais (vide Equações (17) e (18)), cujo critério foi a minimização do erro quadrático médio em relação aos dados de cinemática inversa fornecidos por um modelo biomecânico da perna humana (Arnold *et al.*, 2010). Os coeficientes A_K e B_K para cada músculo são apresentados na Tabela 6. Valores de θ_A positivos indicam uma dorsiflexão, negativos indicam flexão plantar, e um valor nulo indica que o tornozelo está em posição neutra (i.e., o pé está perpendicular em relação à perna). Vale ressaltar ainda que neste estudo adotou-se o joelho em completa extensão.

$$L^{MT} = \sum_{K=0}^4 A_K \theta_A^K \quad (17)$$

$$m_x = \sum_{K=0}^4 B_K \theta_A^K \quad (18)$$

Tabela 6. Valores dos parâmetros das curvas que se ajustam aos dados de cinemática inversa que relacionam LMT- θ_A (Equação (17)) e m_x - θ_A (Equação (18)).

Parâmetro	Unidade	Músculo			
		SOL	GM	GL	TA
A_0	m	0,323	0,464	0,455	0,306
A_1	m/deg	$7,219 \cdot 10^{-4}$	$7,479 \cdot 10^{-4}$	$7,623 \cdot 10^{-4}$	$-7,441 \cdot 10^{-4}$
A_2	m/deg ²	$-2,243 \cdot 10^{-6}$	$-1,133 \cdot 10^{-6}$	$-1,249 \cdot 10^{-6}$	$-1,411 \cdot 10^{-6}$
A_3	m/deg ³	$-3,148 \cdot 10^{-8}$	$-3,496 \cdot 10^{-8}$	$-3,553 \cdot 10^{-8}$	$2,422 \cdot 10^{-8}$
A_4	m/deg ⁴	$9,274 \cdot 10^{-11}$	$7,349 \cdot 10^{-11}$	$7,645 \cdot 10^{-11}$	$1,500 \cdot 10^{-10}$
B_0	m	-0,041	-0,043	-0,044	0,043
B_1	m/deg	$2,574 \cdot 10^{-4}$	$1,305 \cdot 10^{-4}$	$1,439 \cdot 10^{-4}$	$1,657 \cdot 10^{-4}$
B_2	m/deg ²	$5,451 \cdot 10^{-6}$	$6,083 \cdot 10^{-6}$	$6,180 \cdot 10^{-6}$	$-3,888 \cdot 10^{-6}$
B_3	m/deg ³	$-2,219 \cdot 10^{-8}$	$-1,866 \cdot 10^{-8}$	$-1,935 \cdot 10^{-8}$	$-4,446 \cdot 10^{-8}$
B_4	m/deg ⁴	$-5,494 \cdot 10^{-11}$	$-1,021 \cdot 10^{-10}$	$-1,023 \cdot 10^{-10}$	$-4,339 \cdot 10^{-10}$

2.2. Modelagem da via de realimentação sensorial

Como já foi mencionado anteriormente, a via de realimentação sensorial proveniente das aferentes Ia e II dos fusos neuromusculares foi modelada como um feixe de axônios ligando os fusos de cada um dos músculos à rede neuronal. Cada aferente possui uma velocidade de condução axonal, cujos valores estão na faixa de 63-65 m/s para as aferentes primárias e de 28-30 m/s para as aferentes secundárias (Nardone; Schieppati, 1998; Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). A atividade em cada fibra aferente foi modelada por processos pontuais estocásticos não-homogêneos com ISIs seguindo uma distribuição Gama. A ordem (fator de forma) da distribuição foi ajustada para que cada tipo de aferente tivesse uma aleatoriedade compatível com dados experimentais (Matthews; Stein, 1969a). As taxas de disparos das aferentes foram moduladas pelas saídas produzidas pelo modelo de fuso neuromuscular. Além disso, adotou-se um modelo de recrutamento das aferentes que foi baseado na proposta de Chaud *et al.* (2012), em que uma dada aferente será recrutada somente quando a taxa de disparo média fornecida pelo fuso neuromuscular for maior que um dado limiar. Para as aferentes Ia a faixa de limiares de recrutamento variou de 0-150 Hz e de 0-50 Hz para as aferentes do tipo II.

2.3. Protocolos de simulação

O reflexo de estiramento do Tríceps Sural foi simulado pela variação em rampa de θ_A , similar ao realizado em protocolos experimentais em seres humanos (Bove *et al.*, 2003; Cronin *et al.*, 2008; Kawashima *et al.*, 2004; Nardone *et al.*, 1990; Nardone; Schieppati, 1998; Nardone *et al.*,

2000; Obata *et al.*, 2010; Schieppati; Nardone, 1995; 1997; 1999; Sinkjaer *et al.*, 1999; Toft *et al.*, 1991). O ângulo inicial foi mantido em 0° e adotou-se uma amplitude de 9° com velocidade de estiramento de $150^\circ/\text{s}$. Ao final da rampa, θ_A foi mantido em 9° por mais 190 ms com o objetivo de visualizar o efeito de longo-prazo do reflexo tanto sobre L^M quanto sobre o torque articular. O torque articular foi definido como sendo a soma algébrica dos torques gerados pelos músculos do Tríceps Sural e subtraiu-se o torque passivo gerado pelo TA. Como o protocolo simula o estiramento sendo realizado durante uma condição isométrica, não há uma equação dinâmica para descrever o comportamento da articulação. O EMG dos músculos foi retificado (onda completa) e filtrado por um filtro Butterworth com fase nula, quarta ordem e frequência de corte de 100 Hz.

Foram simulados casos em que não havia contração muscular pré-estiramento, ou seja, músculo relaxado, e durante a realização de uma contração isométrica de 10% MVC com os flexores plantares. A contração isométrica foi gerada pela imposição de comandos descendentes aleatórios com uma média de ISIs igual a 12,50 ms. Durante o repouso, a atividade descendente pode ser suposta nula, porém, os MNs na medula espinhal recebem bombardeamento sináptico de várias outras vias provenientes de centros superiores e da periferia, que não foram especificamente incluídas no modelo (Lemon, 2008; Windhorst, 2007). Portanto, mesmo na condição de repouso definiu-se que os axônios descendentes tinham uma certa atividade (média de ISIs igual a 21 ms) capazes de despolarizar minimamente os MNs medulares (sem a capacidade de ativá-los efetivamente, i.e., gerar potenciais de ação).

Inicialmente simulou-se o reflexo de estiramento com o modelo completo descrito nas seções anteriores, porém, duas outras estruturas neuronais foram simuladas com o objetivo de investigar a contribuição de cada um dos tipos de aferentes provenientes dos fusos neuromusculares para a geração do reflexo. A primeira estrutura visou testar a hipótese de que apenas as aferentes Ia dos fusos são capazes de gerar tanto SLR quanto MLR (Berardelli *et al.*, 1982; Eklund *et al.*, 1982; Schuurmans *et al.*, 2009). Neste caso, excluiu-se do modelo tanto as aferentes tipo II quanto os INs do grupo II. A segunda estrutura alternativa foi utilizada para mimetizar a geração de reflexos de estiramento durante uma neuropatia que acomete as fibras aferentes Ia (Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1999). Neste caso, manteve-se a via de realimentação das aferentes tipo II e excluiu-se do modelo as aferentes Ia.

Os ganhos das fibras *bag1: Ia*, *bag2/chain: Ia* e *bag2/chain: II* foram 6500, 3250 e 3500, respectivamente, quando simulou-se o modelo completo. Quando as fibras tipo II foram excluídas do modelo, os ganhos *bag1: Ia* e *bag2/chain: Ia* foram aumentados para 7000 e 3750,

respectivamente, para compensar a falta da informação sensorial das aferentes secundárias. Estes ganhos foram ajustados empiricamente para que as respostas do modelo fossem compatíveis com dados de experimentos com seres humanos saudáveis previamente reportados na literatura. De forma similar, o ganho *bag2/chain: II* foi aumentado para 4500 quando as aferentes tipo II foram excluídas do modelo completo. Além disso, neste último caso, alterou-se a conectividade II-IN de 30% para 40% e também a conectividade e a condutância sináptica máxima da sinapse IN-MN (conectividade de 15% para 30% e condutância máxima de 200 nS para 400 nS). Estas últimas mudanças foram feitas para mimetizar as adaptações sofridas pelo SNC durante a patologia estudada (Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1999). As atividades fusimotoras estática e dinâmica foram ambas iguais a 50 Hz durante as simulações em repouso inicial. Para simular a condição de contração isométrica as atividades foram aumentadas para 100 Hz, pois há indícios de que a atividade dos MNs gama aumenta com a intensidade de contração (co-ativação alfa-gama) (Burke *et al.*, 1978; Edin; Vallbo, 1990b).

Cada condição (repouso e contração) e estrutura (modelo completo, apenas realimentação Ia e apenas realimentação do tipo II) foi simulada por três vezes com um intervalo de simulação de 1250 ms. Para evitar o transitório inicial dos modelos, o estiramento foi aplicado no instante 1000 ms. A latência do SLR foi definida como sendo o instante no qual o EMG de um dado músculo ultrapassa 3 desvios-padrão da atividade pré-estiramento (calculada em uma janela de 500 ms) (Kawashima *et al.*, 2004; Schuurmans *et al.*, 2009). Definiu-se o início do MLR como sendo 20 ms após o início do SLR (Kawashima *et al.*, 2004), exceto para os casos em que apenas o MLR fosse observado (neste caso a latência foi definida pelo critério dos 3 desvios-padrão). Mediu-se o valor do pico do SLR, do pico do MLR e a relação entre os valores dos picos das duas ondas reflexas (MLR/SLR). Todas as simulações foram feitas utilizando um método de integração de Runge-Kutta de quarta ordem com passo fixo igual a 0,05 ms.

3. Resultados

A Figura 24 mostra um exemplo de geração do reflexo de estiramento do Tríceps Sural após a aplicação de uma variação angular da articulação do tornozelo. Nesta simulação havia um comando descendente imposto aos MNs medulares para gerar um torque basal de aproximadamente 10% MVC (vide gráfico C), simulando uma condição na qual o sujeito realiza uma contração isométrica voluntária (flexão plantar).

Os gráficos A e B da Figura 24 mostram as envoltórias dos EMGs dos músculos SOL e GM. O músculo GL não foi mostrado (e não foi incluído nas análises subsequentes) devido à sua baixa atividade durante a geração do reflexo nesta intensidade de contração. É possível observar claramente duas ondas reflexas ocorrendo em ambos os músculos: uma onda de curta latência (SLR) e outra de mais longa latência (MLR). Nas três simulações realizadas nesta condição, para o SOL a latência do SLR foi de ~ 48 ms e, de acordo com o critério adotado no presente estudo (vide subseção 2.3), o MLR iniciou-se em ~ 68 ms com um pico ocorrendo por volta de 80 ms. No GM, o MLR tem um pico próximo do MLR do SOL, porém, devido à estrutura menos homogênea no que diz respeito aos limiares de recrutamento dos MNs, há um atraso maior para a geração do SLR (~ 55 ms). Para ambos os músculos a relação entre a amplitude de pico do MLR e SLR (MLR/SLR) foi de $\sim 0,50$ (média: $96,62 \mu\text{V}/202,70 \mu\text{V}$ para o SOL e para o $35,01 \mu\text{V}/68,65 \mu\text{V}$ GM).

Figura 24. Reflexo de estiramento do Tríceps Sural simulado pelo modelo completo do sistema neuromuscular. **(A)** Envoltória do EMG do músculo SOL. As caixas com bordas tracejadas indicam as regiões relativas aos reflexos SLR e MLR. **(B)** Envoltória do EMG do músculo GM. Novamente, as caixas com bordas tracejadas indicam as regiões relativas aos reflexos SLR e MLR. **(C)** Torque de flexão plantar normalizado pela MVC. **(D)** Variação angular aplicada à articulação do tornozelo (9° de amplitude e velocidade de $150^\circ/\text{s}$).

A Figura 25 mostra os detalhes da geração do reflexo de estiramento do músculo SOL (envoltória do EMG mostrado no gráfico A). Várias informações desta figura não são possíveis de serem obtidas por meio de experimentos com seres humanos, devido limitações tecnológicas e éticas, porém, são facilmente obtidas no modelo neuromuscular proposto neste estudo. Observa-se que há duas salvas de disparos dos MNs que comandam o músculo SOL e estas são as

responsáveis pela geração das ondas SLR e MLR (vide gráfico B). Pode-se observar claramente que a primeira excitação é gerada pela salva de disparos das aferentes Ia que chega à medula ~25 ms após o início do estiramento (vide gráfico D). De forma similar, chega-se à conclusão de que a segunda salva de excitação dos MNs tem duas fontes. A primeira é a atividade mantida das aferentes Ia que ocorre devido à mescla de sensibilidade estática e dinâmica destas aferentes. Nota-se que esta atividade se mantém até ~80 ms, contemplando boa parte da MLR. A segunda fonte é a atividade tardia das aferentes tipo II (vide gráfico E) que excitam os INs do grupo II (vide gráfico C). Note que uma salva síncrona de ativação dos INs do grupo II ocorre em ~55 ms e, portanto, contribui também para a fase mais tardia do reflexo de estiramento (i.e. MLR).

Figura 25. Visão global de variáveis neuronais, musculares e biomecânicas envolvidas na geração do reflexo de estiramento do músculo SOL. **(A)** Envoltória do EMG do músculo SOL. **(B)** Disparos dos MNs ativos no *pool* que comanda o músculo SOL. Cada ponto representa um potencial de ação de um dado MN sendo gerado na placa motora. **(C)** Disparos dos INs do grupo II. Cada ponto representa um potencial de ação sendo gerado no terminal pré-sináptico da conexão IN-MN na medula espinhal. **(D)** Disparos das aferentes Ia do fuso neuromuscular do músculo SOL. Cada ponto representa um potencial de ação sendo gerado no terminal pré-sináptico da conexão Ia-MN na medula espinhal. **(E)** Disparos das aferentes do tipo II do fuso neuromuscular do músculo SOL. Cada ponto representa um potencial de ação sendo gerado no terminal pré-sináptico da conexão II-IN na medula espinhal. **(F)** Variação angular aplicada à articulação do tornozelo.

A Figura 26 mostra uma comparação entre os reflexos de estiramento do músculo SOL gerados em uma condição em que há uma atividade basal, simulando uma contração voluntária de 10% MVC, e uma condição de repouso inicial. É possível notar que há uma diminuição tanto da SLR quanto da MLR quando o músculo está inicialmente em repouso, sendo que há também uma diminuição na relação MLR/SLR ($\sim 0,30$), indicando que há uma diminuição relativa maior

da MLR quando o músculo está relaxado. Além disso, há um atraso maior no início do SLR na condição de repouso (~ 57 ms) em comparação com a contração em 10% MVC.

Figura 26. Comparação do reflexo de estiramento do músculo SOL na condição de repouso (curva vermelha) e durante uma contração isométrica de 10% MVC (curva preta). A seta indica a diferença que há na latência do SLR entre as duas condições. Pode-se observar também a diferença que há na amplitude tanto do SLR quanto do MLR. O gráfico inferior mostra a variação angular aplicada à articulação do tornozelo.

A Figura 27 mostra a contribuição do reflexo de estiramento para o comprimento muscular e para o torque gerado na articulação do tornozelo. Note que a escala de tempo foi expandida até 250 ms pós-estiramento para que o efeito do reflexo fosse observado aproximadamente no regime permanente. As curvas vermelhas mostram o comprimento do SOL (gráfico A) e o torque intrínseco da articulação (gráfico B) gerados pela simples variação angular do tornozelo. Nota-se que devido aos componentes passivos da MTU há um torque de resistência que é gerado logo no início do estiramento. Essa contribuição passiva também é observada no modelo quando a via reflexa está ativada (vide curva preta no intervalo 0-50 ms). Entretanto, no caso passivo (sem reflexo) após este aumento inicial do torque há um retorno relativamente rápido do mesmo para um valor aproximadamente igual ao valor pré-estiramento (gráfico B), ao passo que o comprimento do músculo passa a ser maior do que o inicial (gráfico A). Já quando a via reflexa está ativa (curvas pretas), observa-se que há um ligeiro encurtamento do músculo ($\sim 5\%$ em relação à condição sem reflexo) e a produção de um torque reflexo com amplitude de $\sim 15\%$ MVC. Esse aumento do torque e diminuição do comprimento, ambos causados pela atividade reflexa dos MNs, promovem um efetivo aumento da rigidez muscular (F^{SE}/L^M) e também na rigidez articular (Torque/θ_A), que é um dos papéis funcionais que se atribui ao reflexo de estiramento (vide Discussão). A rigidez articular medida no instante 200 ms é de $\sim 1,65 \text{ Nm}/^\circ$.

Figura 27. Efeito do reflexo sobre o comprimento muscular e o torque articular. **(A)** Comprimento do músculo SOL mostrando a condição em que a via reflexa está ligada (curva preta) e quando não há reflexo (curva vermelha), ou seja, evidenciando o comportamento intrínseco muscular (a seta dupla realça esta diferença). **(B)** Torque medido na articulação do tornozelo para as condições de reflexo ligado (curva preta) e desligado (curva vermelha). A seta dupla indica a diferença que há entre o torque intrínseco e o torque reflexo. **(C)** Variação angular aplicada à articulação do tornozelo.

Avaliou-se também duas estruturas neuronais distintas para investigar o efeito individual de cada tipo de aferente na geração do reflexo de estiramento do Tríceps Sural. O primeiro modelo alternativo não contemplou a via de realimentação das fibras aferentes do tipo II (vide subseção 2.3). A curva vermelha na Figura 28 mostra o reflexo de estiramento (envoltória do EMG) do músculo SOL. Nota-se que apenas com as aferentes Ia é possível obter tanto a onda reflexa SLR quanto a MLR, sendo que a latência do SLR foi de ~ 50 ms e a relação MLR/SLR média foi igual a 0,53, similar ao modelo completo. O torque reflexo gerado foi também similar ao modelo completo ($\sim 15\%$ MVC). Em outro modelo alternativo, as fibras aferentes Ia foram excluídas do modelo completo, mantendo-se apenas a via de realimentação das aferentes do tipo II (vide subseção 2.3). Nesta condição, observou-se que nenhuma onda de curta latência foi gerada, porém, a MLR é gerada com uma latência de ~ 76 ms (curva azul na Figura 28). A amplitude média da MLR foi igual a $192 \mu\text{V}$, i.e., $\sim 40\%$ maior do que nos casos descritos anteriormente. O torque reflexo gerado nesta última condição foi de $\sim 5\%$ MVC.

Figura 28. Reflexos de estiramento (envoltória do EMG) do músculo SOL durante contrações isométricas de 10% MVC para diferentes estruturas neuronais adotadas no modelo do sistema neuromuscular. A curva preta representa o caso-padrão em que o modelo completo foi utilizado. Já as curvas em vermelho e azul representam as condições em que as aferentes tipo II ou Ia foram excluídas do modelo, respectivamente. O gráfico inferior mostra a variação angular aplicada à articulação do tornozelo. Note que a atividade basal nos três casos é muito similar (intervalo entre -20 e 40 ms), indicando que a excitabilidade medular era similar nos três casos (vide texto para detalhes metodológicos).

4. Discussão

Neste capítulo foi apresentado um modelo multiescala e biologicamente plausível do sistema neuromuscular, com realimentação proprioceptiva proveniente dos fusos neuromusculares, capaz de reproduzir alguns dos principais achados experimentais relativos à gênese dos reflexos de curta (SLR) e média (MLR) latência devido ao estiramento fásico do Tríceps Sural. Os resultados mostraram que a atividade das aferentes primárias (Ia) dos fusos é responsável pelo SLR (vide Figura 25), devido à maior velocidade de condução destas aferentes e sua via predominantemente monossináptica. Já o MLR foi gerado por uma combinação entre a atividade sustentada das aferentes Ia, promovendo uma reativação dos MNs, e a atividade das aferentes tipo II dos fusos, que percorrem uma via dissinápica excitatória. Estes achados com base em simulações computacionais são compatíveis com a visão mais recente reportada na literatura de que o MLR é gerado por uma combinação de efeitos (Bove *et al.*, 2003; Meskers *et al.*, 2010) e não somente por um mecanismo específico, como por exemplo, a menor velocidade de condução das aferentes do tipo II (Nardone; Schieppati, 1998; 2004; Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1997; 1999). Schuurmans *et al.* (2009) utilizaram um modelo do sistema neuromuscular para mostrar que o MLR pode ser gerado apenas com a presença de uma via de realimentação proveniente das aferentes Ia dos fusos. Isto também foi mostrado no presente trabalho e a causa principal é o fato de as aferentes Ia terem tanto uma sensibilidade estática quanto dinâmica (Matthews; Stein, 1969b; Mileusnic *et al.*, 2006; Raphael *et al.*, 2010; Rothwell, 1986). Entretanto, não é do nosso conhecimento outro estudo por simulação computacional que tenha mostrado o efeito das aferentes do tipo II dos fusos na geração do reflexo de estiramento.

Nas simulações em que as aferentes primárias foram excluídas do modelo, observou-se apenas o MLR no EMG do músculo SOL (Figura 28). Esta condição teve como objetivo mimetizar os achados experimentais de reflexos de estiramento evocados em pacientes com neuropatias severas que acometem as fibras aferentes Ia (Nardone; Schieppati, 2004; Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1999). O modelo foi capaz de reproduzir os resultados experimentais, sendo que o aumento da amplitude do MLR nos sujeitos com neuropatias em relação ao grupo controle (sujeitos saudáveis) é muito provavelmente devido a adaptações neurais que levam a um aumento da eficácia da via de realimentação dissináptica comandada pelas aferentes tipo II dos fusos. De fato, no modelo foi necessário um aumento do ganho da via de realimentação (aumento da conectividade II-IN, aumento da condutância sináptica máxima e aumento do ganho das fibras *bag2/chain*) para que a amplitude do MLR fosse maior do que nos casos em que o objetivo era simular a condição controle. Na situação exploratória em que se retirou as aferentes do tipo II, também foi necessário um reajuste dos parâmetros da via monossináptica Ia-MN para se conseguir simular a gênese do SLR e MLR. Isso sugere que em situações normais o SNC ajusta os ganhos de cada uma das vias para que o comportamento motor seja obtido.

Uma das significâncias funcionais atribuída aos reflexos de estiramento é controlar de forma involuntária o torque gerado em uma dada articulação e, conseqüentemente, a rigidez desta articulação após uma perturbação mecânica externa (Berardelli *et al.*, 1982; Kearney *et al.*, 1997; Krutky *et al.*, 2010; Mirbagheri *et al.*, 2000; Shemmell *et al.*, 2010). Os resultados da Figura 27 mostram o efeito que o SLR e o MLR têm no torque gerado na articulação do tornozelo e no comprimento do músculo SOL (estes achados podem ser estendidos para os demais músculos do Tríceps Sural). Nota-se que os reflexos são responsáveis pela geração de um torque da ordem de 15% MVC, que é compatível com dados experimentais de seres humanos (Toft *et al.*, 1991). Esse aumento do torque (e na força muscular – não mostrada) em conjunto com uma diminuição do comprimento muscular (encurtamento devido à contração) representam tanto um aumento na rigidez do músculo (F^M/L^M) quanto na rigidez da articulação (Torque/θ_A), sendo que o valor obtido neste último caso para o modelo foi compatível com os valores reportados por Toft *et al.* (1991) para sujeitos saudáveis ($\sim 1,70 \text{ Nm}/^\circ$). No caso em que as aferentes Ia não estão presentes no modelo, o aumento do torque é menor ($\sim 5\%$ MVC), o que sugere que mesmo com o aumento da amplitude da MLR nas neuropatias não é possível se conseguir um torque reflexo compatível com as condições normais, embora isso pareça não ser relevante para tarefas motoras menos desafiadoras, como por exemplo, a manutenção da postura ereta quieta (Nardone; Schieppati, 2004; Nardone *et al.*, 2000; Schieppati; Nardone, 1999).

Embora grande parte dos conhecimentos neurofisiológicos até o momento permitam avaliar o reflexo de estiramento do Tríceps Sural apenas com a presença dos fusos neuromusculares e as vias de realimentação provenientes das aferentes Ia e II, é importante ressaltar que diversas outras vias de realimentação sensorial ou mecanismos de controle da excitabilidade da medula conhecidos não foram representados no presente modelo. Por exemplo, não se incluiu a atividade das aferentes Ib dos GTOs, das aferentes provenientes de receptores cutâneos e articulares, a via de inibição recíproca dos músculos antagonistas, inibição recorrente proveniente da atividade das RCs e inibição pré-sináptica.

Alguns estudos experimentais descartam a influência de receptores cutâneos e articulares no reflexo de estiramento uma vez que mesmo após a isquemia no nível do tornozelo do membro avaliado o reflexo de mais longa latência se mantém com as mesmas características pré-isquemia (Berardelli *et al.*, 1982; Schieppati; Nardone, 1997). Entretanto, um estudo que utilizou outras formas de perturbação mecânica (e.g., perturbação na sola do pé e estimulação mecânica do tendão de Aquiles) mostrou que apenas o MLR é gerado quando o estiramento do músculo é restringido (Corden *et al.*, 2000). Portanto, os efeitos das aferentes cutâneas e articulares na gênese ou modulação dos reflexos de estiramento do Tríceps Sural precisam ser melhor estudados tanto do ponto de vista experimental quanto em simulações computacionais, sendo que neste último caso é importante elucidar primeiramente como são os circuitos medulares envolvidos nas ações destas aferentes.

Morita *et al.* (1998) mostraram que o reflexo de estiramento é praticamente insensível tanto à inibição recíproca quanto à inibição pré-sináptica. Porém, não se pode descartar que um certo grau de inibição “basal” esteja atuando sobre o *pool* de MNs durante os protocolos experimentais que se pretendeu mimetizar nas simulações aqui apresentadas. No modelo isso foi de certa forma compensado pelo ajuste das condutâncias sinápticas máximas para as vias Ia-MN e II-IN-MN. Em relação à inibição recorrente, é factível que após a primeira salva de disparos dos MNs haja uma inibição devido à atividade das RCs, porém, com base em dados experimentais de gatos sabe-se que as RCs atuam mais fortemente quando excitadas por MNs do tipo F (Uchiyama *et al.*, 2003). Pode-se notar na Figura 25 que o SLR ocorre principalmente pela atividade síncrona dos MNs tipo S o que causaria uma inibição recorrente, porém em menor grau. Esta é uma outra área que necessita mais estudos tanto experimentais quanto por simulação computacional para investigar o papel efetivo das RCs na modulação do reflexo de estiramento.

Por fim, a realimentação sensorial das aferentes Ib proveniente dos GTOs são também responsáveis em certo grau pelo controle neuronal do torque gerado em uma dada articulação

(Windhorst, 2007). Entretanto, sabe-se que os GTOs são menos sensíveis ao estiramento muscular em comparação com o caso em que o músculo se contrai (Pierrot-Deseilligny; Burke, 2012). Tendo isto em vista, parece improvável que os GTOs tenham alguma influência na amplitude e no decurso temporal dos SLR e MLR, pois o aumento de força muscular causado por uma contração das fibras ocorre com uma latência bastante longa (~150 ms, c.f. Figura 27). No modelo a falta da atividade das aferentes Ib devido à contração basal foi compensada por ajustes na taxa de disparos dos comandos excitatórios pré-sinápticos.

O presente modelo do sistema neuromuscular abre a possibilidade de serem realizados diversos novos estudos relativos à geração de reflexos de estiramento do Tríceps Sural. Alguns destes estudos são consequência direta dos resultados apresentados neste trabalho, por exemplo: *i)* qual o efeito de diferentes amplitudes e velocidades de estiramento na gênese dos reflexos SLR e MLR? *ii)* qual a influência de diferentes níveis de atividade fusimotora? *iii)* qual o efeito da intensidade de contração basal pré-estiramento? Esta última pergunta foi em parte investigada por um estudo prévio (Chaud *et al.*, 2012) desenvolvido com um modelo do sistema neuromuscular similar ao aqui apresentado, porém, investigou-se apenas o efeito da contração sobre o SLR. Novos avanços no modelo podem responder ainda questões levantadas experimentalmente, como por exemplo, o papel das aferentes cutâneas/articulares e o efeito de eventuais vias de realimentação de longa latência.

Apêndice: Resposta em frequência do modelo do músculo SOL

O objetivo desta simulação extra é mostrar que o comportamento dinâmico do modelo do músculo SOL é similar ao observado experimentalmente em seres humanos (Bawa; Stein, 1976). Devido à indisponibilidade de dados experimentais para os demais músculos constituintes do modelo completo do sistema neuromuscular, realizou-se este estudo apenas com o músculo SOL, para o qual há dados experimentais disponíveis. O protocolo de simulação é compatível com o protocolo experimental, no qual se levantou a resposta em frequência do músculo mediante a aplicação de estímulo elétrico intramuscular. O estímulo consiste em pulsos elétricos de curta duração (1 ms) e com os intervalos entre estímulos seguindo uma distribuição Gama de ordem 4 e taxa média constante igual a 7 Hz. O músculo foi mantido em condição isométrica com θ_A igual a 0° e a intensidade do estímulo foi ajustada para que o músculo produzisse uma força média de aproximadamente 10% MVC.

A Figura 29 mostra um trecho de 6 s do estímulo, que foi aplicado durante 30 s, e do torque devido à ativação exclusiva do músculo SOL. A resposta em frequência foi estimada por meio da análise espectral dos sinais de entrada (estímulo elétrico) e saída (força), bem como o espectro cruzado (Bawa; Stein, 1976; French, 1973; Mannard; Stein, 1973). Os resultados estão mostrados na Figura 30. Nota-se que a resposta em frequência do modelo de músculo (linha preta na Figura 30A) pode ser ajustada por um sistema linear de segunda ordem criticamente amortecido com uma frequência de corte de ~ 2 Hz (curva vermelha na Figura 30A). A função de coerência (Figura 30B) mostra que para a faixa de frequências avaliada (0-20 Hz) o modelo tem um comportamento aproximadamente linear, indicado pelos valores de coerência sempre próximos a 1. Esse comportamento é bastante similar ao reportado por Bawa e Stein (1976) para o músculo SOL de seres humanos. Desta forma, pode-se dizer que o modelo de músculo aqui apresentado tem um comportamento dinâmico similar a um músculo SOL de seres humanos.

Figura 29. Estímulo elétrico com ISIs aleatórios aplicado ao modelo do músculo SOL (painel inferior) e torque resultante na articulação do tornozelo devido à ativação exclusiva do SOL (painel superior). Para melhor visualização foi mostrado nesta figura apenas um trecho dos sinais (6 s), porém, a simulação foi longa o suficiente para permitir uma boa estimativa da resposta em frequência do modelo.

Figura 30. (A) Módulo da resposta em frequência obtida pela análise espectral do modelo do músculo SOL (curva preta) e estimada pela resposta em frequência de um sistema linear de segunda ordem com amortecimento crítico (curva vermelha). **(B)** Função de coerência obtida para os dados simulados indicando que a relação entrada-saída é aproximadamente linear (coerência ~ 1) para a faixa de frequências avaliada.

Capítulo V

PAPEL DOS PROPRIOCEPTORES MUSCULARES NO CONTROLE MEDULAR DA POSTURA ERETA QUIETA

Resumo: Neste capítulo o objetivo é apresentar um modelo multiescala e biologicamente plausível do sistema neuromusculoesquelético que foi concebido com o intuito de investigar o problema de controle da postura ereta quieta a partir de um ponto de vista mais neurofisiológico. Alguns componentes deste modelo são: *i)* modelos individuais de neurônios espinhais (MNs e INs) organizados em três núcleos motores (SOL, GM e GL); *ii)* modelo de fuso neuromuscular para prover realimentação sensorial por meio das aferentes Ia e II; *iii)* modelo de GTO para prover realimentação de força por meio das aferentes Ib; *iv)* modelos de músculo “tipo Hill”; *v)* modelo de pêndulo invertido, que é uma primeira aproximação para a biomecânica do corpo humano durante a manutenção da postura ereta. Os resultados mostraram que o sistema mecânico intrinsecamente instável pode ser equilibrado por um ajuste apropriado do nível de atividade fusimotora que chega aos fusos neuromusculares. Os valores resultantes do RMS e da velocidade média do centro de pressão são compatíveis com dados reportados na literatura para sujeitos com deficiência do sistema vestibular durante a manutenção da postura ereta sobre uma superfície estável e com os olhos fechados. Além disso, há um pequeno pico de correlação cruzada com um atraso da ordem de 300 ms entre o centro de pressão e os EMGs dos músculos do Tríceps Sural. O achado mais interessante foi que um padrão intermitente de ativação muscular emergiu deste modelo de controle postural, sugerindo que a arquitetura e a organização medular, bem como a modulação da atividade proprioceptiva, podem contribuir para o controle aparentemente intermitente que tem sido postulado por alguns pesquisadores. Vários outros estudos podem ser realizados com o modelo proposto, como por exemplo, a investigação de como mudanças neuromusculares associadas ao envelhecimento e patologias específicas influenciam no controle postural.

1. Introdução

A manutenção da postura ereta quieta é uma tarefa desafiadora para o SNC uma vez que o objetivo é se obter o controle de um sistema biomecânico intrinsecamente instável. Este é basicamente um problema de controle de posição, no qual a projeção horizontal do centro de massa (COM, do inglês *Center of Mass*) deve ser mantida dentro de uma restrita região delimitada pela base de suporte do corpo (Duarte, 2000; Kandel *et al.*, 2013). Para a realização desta tarefa motora diversos sistemas sensoriais são ativados para fornecer as informações necessárias para que os músculos atuem no sentido de gerar um torque restaurador do equilíbrio do corpo, principalmente em oposição à ação da força gravitacional. Dentre os principais sistemas envolvidos no controle da postura estão os sistemas vestibular, visual e somatossensitivo, sendo que a deficiência em qualquer um destes promove alterações significativas no equilíbrio postural (Simoneau *et al.*, 1995). Entretanto, estudos experimentais com pacientes que sofrem de desordem do sistema vestibular durante a manutenção da postura ereta quieta com olhos fechados (Baloh *et al.*, 1998; Goodworth; Peterka, 2010; Horak, 2010; Mergner *et al.*, 2009) sugerem que o controle postural pode ser obtido em grande parte pela atuação dos proprioceptores musculares, receptores cutâneos e articulares. De fato, Simoneau *et al.* (1995) mostrou que déficits apenas do sistema somatossensitivo aumentam em ~70% as oscilações posturais durante a manutenção da postura ereta quieta. Similarmente, um elegante estudo realizado por Fitzpatrick e McCloskey (1994) mostrou que um sistema mecânico instável (pêndulo invertido) pode ser controlado utilizando somente informações proprioceptivas do movimento da articulação do tornozelo.

Uma questão conceitual que vem sendo debatida na literatura diz respeito à forma pela qual o SNC controla a postura ereta nos seres humanos. Uma parte dos pesquisadores advoga a favor de um controle contínuo por realimentação sensorial negativa em que o músculo é ativado reflexamente em resposta às perturbações do equilíbrio (Maurer; Peterka, 2005; Peterka, 2000; 2002). Por outro lado, alguns autores sugerem que um mecanismo antecipatório (*feedforward*) é necessário para um efetivo controle da postura devido aos baixos ganhos observados experimentalmente para via de realimentação negativa (Fitzpatrick *et al.*, 1996; Morasso *et al.*, 1999). Mais recentemente, a visão de que a postura ereta é controlada por um mecanismo preditivo e intermitente tem ganhado força na literatura especializada (Gawthrop *et al.*, 2011; Gawthrop; Wang, 2006; Gollee *et al.*, 2012; Loram *et al.*, 2011; Suzuki *et al.*, 2012; Vieira *et al.*, 2012). Isso se deve em parte aos achados experimentais que mostram que o controle de um

pêndulo invertido pode ser otimizado por ações intermitentes do controlador (Loram *et al.*, 2011). Outros resultados (Vieira *et al.*, 2012) mostram que as MUs do músculo GM apresentam um padrão intermitente de recrutamento durante a manutenção da postura que está diretamente associado às flutuações do COM e do centro de pressão (COP, do inglês *Center of Pressure*), sugerindo uma possível base neurofisiológica para este tipo de ação do SNC durante a tarefa de controle postural.

Do ponto de vista teórico, modelos matemáticos para descrever o controle da postura ereta quieta têm sido desenvolvidos sob as diferentes perspectivas discutidas acima, ou seja, modelos que utilizam um controle por *feedback* negativo contínuo (Alexandrov *et al.*, 2005; Goodworth; Peterka, 2010; Kohn, 2005; Masani *et al.*, 2006; Maurer; Peterka, 2005; Peterka, 2000; Peterka *et al.*, 2011), modelos que utilizam um controle preditivo contínuo (Van Der Kooij *et al.*, 1999; Van Der Kooij *et al.*, 2001) e modelos que utilizam um controle preditivo intermitente (Gawthrop *et al.*, 2011; Gawthrop; Wang, 2006; Gollee *et al.*, 2012). Entretanto, o ponto comum de todos estes modelos têm sido a abordagem baseada em teorias de Engenharia de Controle, nos quais, em geral, todo o sistema é linearizado e o SNC é representado por um simples controlador proporcional-integral-derivativo (PID) ou um controle baseado na teoria de controle ótimo (e.g., regulador linear quadrático). Sob certo aspecto estas abordagens são mais simples e intuitivas para se entender o problema de controle de um ponto de vista teórico, entretanto, carecem de uma realidade biológica e não conseguem fornecer informações diretamente relacionadas com as bases neurofisiológicas que estão por trás do controle desta importante tarefa motora.

Neste sentido, o presente estudo tem por objetivo investigar por meio de modelagem matemática e simulações computacionais o problema do controle postural a partir de um ponto de vista mais neurofisiológico. O modelo do sistema neuromuscular previamente descrito nos capítulos anteriores, que conta com uma rede de MNs e INs medulares, modelos de músculo “tipo Hill” e realimentação proveniente das aferentes Ia e II dos fusos neuromusculares, foi incrementado pela adição de uma via de realimentação negativa de força proveniente da atividade dos GTOs. Em seguida, este modelo neuromuscular biologicamente plausível foi utilizado para controlar um pêndulo invertido, que é um sistema mecânico simples capaz de representar as características básicas do ser humano durante a manutenção da postura ereta quieta (Gage *et al.*, 2004; Winter *et al.*, 1998). Num primeiro momento o foco será dado exclusivamente à realimentação proveniente dos proprioceptores musculares, uma vez que estes parecem ser em grande parte os responsáveis por “sentir” a posição de um dado membro (Scott; Loeb, 1994).

Embora outros estudos tenham utilizado modelos reducionistas e biologicamente plausíveis do sistema neuromusculoesquelético para investigar o controle do torque gerado em uma dada articulação durante uma tarefa motora (Schuurmans *et al.*, 2010; Stienen *et al.*, 2007), não é de nosso conhecimento nenhum estudo anterior que tenha aplicado esta abordagem ao problema específico do controle da postura ereta quieta de seres humanos.

2. Metodologia

A Figura 31A mostra o diagrama de blocos do modelo do sistema de controle postural humano desenvolvido no presente estudo. Simplificadamente, a rede neuronal, composta por MNs e INs espinhais, é comandada por um sinal $s(t)$, que representa todos os trens de disparos de potenciais de ação provenientes das vias descendentes (e.g., córtex motor), juntamente com um sinal $v(t)$, que representa os trens de disparos das aferentes sensoriais provenientes dos proprioceptores musculares (i.e., fusos neuromusculares e GTOs). Os MNs dos respectivos núcleos motores comandam as MTUs por meio dos trens de disparos ($a(t)$) que trafegam até as placas motoras. As MTUs, por sua vez, geram o torque muscular resultante ($T_m(t)$) e os EMGs. O comprimento normalizado ($\tilde{L}^M$), a velocidade de estiramento normalizada ($\tilde{V}$) e a força de cada MTU (F^T) são “monitoradas” pelos fusos neuromusculares ($\tilde{L}^M$ e $\tilde{V}$) e GTOs (F^T), como forma de prover os sinais que modulam as atividades das aferentes Ia, II e Ib (que compõem o sinal $v(t)$ descrito anteriormente). Um modelo mecânico de pêndulo invertido foi utilizado para representar o ser humano durante a manutenção da postura ereta quieta visto no plano sagital (Morasso; Schieppati, 1999; Peterka, 2000; Winter *et al.*, 1998). Este modelo (vide descrição completa na subseção 2.1) é comandado por $T_m(t)$ e, como resposta, fornece o ângulo que o sujeito faz com a linha vertical que passa pela articulação do tornozelo ($\theta_A(t)$), bem como o deslocamento horizontal do COM e o deslocamento horizontal do COP. As últimas duas variáveis ($y_G(t)$ e $y_P(t)$, respectivamente) são relativas aos movimentos do pêndulo na direção anteroposterior (AP), conforme ilustrado na Figura 31B. O ângulo $\theta_A(t)$ é realimentado para ajustar tanto o comprimento (L^{MT}) quanto os braços de momento ($m_x(t)$) das MTUs (vide descrição na subseção 2.1.4 no Capítulo IV). Além disso, adotou-se um torque viscoelástico passivo para a articulação do tornozelo, que também é controlado pelo $\theta_A(t)$. Este controle do torque (ou da rigidez) articular por uma simples mudança do ângulo da articulação (i.e., sem atraso de transmissão neural) é conhecido como *preflexes* (Loeb *et al.*, 1999).

Figura 31. (A) Diagrama de blocos com as partes constituintes do modelo do sistema de controle postural adotado no presente trabalho. As caixas em cinza representam as vias responsáveis pelos reflexos medulares e os *preflexes*. **(B)** Representação mecânica (pêndulo invertido) do ser humano em postura ereta quieta. As setas indicam o sentido positivo de cada uma das variáveis representadas no digrama. As variáveis mostradas nos desenhos estão descritas no corpo do texto.

A rede neuronal foi representada da mesma maneira que em outros estudos (Cisi; Kohn, 2008; Elias *et al.*, 2012), cuja descrição já foi apresentada nos capítulos anteriores. Novamente, representou-se somente os núcleos motores dos músculos constituintes do Tríceps Sural, uma vez que o TA é minimamente solicitado durante o controle postural (Di Giulio *et al.*, 2009; Mezzarane; Kohn, 2007). Os MNs recebem comandos de 400 axônios que foram representados por processos pontuais homogêneos com ISIs seguindo uma distribuição Gama. A taxa média foi ajustada para fornecer um valor basal de ativação muscular (*setpoint*) e a ordem do processo foi definida em 25 (CV de 20%). Esse valor de CV para os comandos foi ajustado para reduzir o ruído introduzido no controlador (rede neuronal), minimizando a possibilidade de instabilidades do sistema.

Para este estudo, foi acrescentada uma população de 350 INs inibitórios do grupo Ib, cuja descrição matemática foi reportada por Cisi e Kohn (2008). Estes INs inibitórios recebem comandos excitatórios das fibras aferentes Ib provenientes dos GTOs de cada músculo e

realizam sinapses inibitórias com os MNs dos diferentes núcleos motores (vide Figura 1). O número de aferentes Ib (300 para o SOL, 120 para o GM e 120 para o GL) foi baseado no fato de que em gatos o número de aferentes Ib é aproximadamente a metade do número de aferentes Ia (Cisi, 2007). De forma similar às atividades aferentes Ia e II, a atividade das aferentes Ib são representadas por processos pontuais estocásticos não-homogêneos com ISIs seguindo uma distribuição Gama. A taxa média de cada fibra é obtida da saída do modelo de GTO (vide descrição abaixo) e a ordem do processo pontual Gama foi ajustada para fornecer uma aleatoriedade na atividade das aferentes Ib similar a dados experimentais (Aniss *et al.*, 1990b). A mesma função de recrutamento adotada para as aferentes Ia e II (vide subseção 2.2 no Capítulo IV) foi utilizada para o recrutamento das aferentes Ib. A Tabela 7 apresenta os valores de conectividades, condutâncias excitatórias e inibitórias máximas, velocidades de condução axonal e limiares de recrutamento (dependentes da taxa média de disparo fornecida pelos modelos de proprioceptores) para as vias de realimentação representadas no modelo. Parte destes parâmetros (e.g., conectividades, condutâncias máximas e limiares de recrutamento das aferentes) foram ajustados empiricamente com o objetivo de reproduzir no modelo comportamentos similares a resultados experimentais.

Tabela 7. Valores dos parâmetros relativos às vias de realimentação sensorial adotadas no modelo de controle postural.

Parâmetro	Valor
Conectividade entre Ia e MN (músculo homônimo)	80%
Conectividade entre Ia e MN (músculo sinergista)	15%
Conectividade entre IN (grupo II e Ib) e MN	15%
Conectividade entre aferente (II e Ib) e IN (grupo II e Ib)	30%
Condutâncias excitatórias máximas entre Ia e MN (todas)	600 nS
Condutâncias excitatórias máximas entre IN grupo II e MN	300 nS
Condutâncias inibitórias máximas entre IN grupo Ib e MN	300 nS
Condutâncias excitatórias máximas entre aferente tipo II e IN grupo II	450 nS
Condutâncias excitatórias máximas entre aferente Ib e IN grupo Ib	300 nS
Faixa de velocidades de condução axonal das aferentes Ia	62-67 m/s
Faixa de velocidades de condução axonal das aferentes tipo II	30-35 m/s
Faixa de velocidade de condução axonal das aferentes Ib	56-62 m/s
Limiares de recrutamento das aferentes Ia	0-50 Hz
Limiares de recrutamento das aferentes tipo II	0-50 Hz
Limiares de recrutamento das aferentes Ib	0-50 Hz

Para representar o comportamento do GTO, adotou-se o modelo proposto por Lin e Crago (2002), cuja saída representa a atividade global das aferentes Ib de um dado músculo em função da força gerada no tendão ($F^T(t)$). O modelo, colocado em série com tendão de cada MTU, é representado por uma não-linearidade estática (Equação (19)) em série com uma função

de transferência linear que foi representada por um filtro digital com o objetivo de aumentar a eficiência computacional do modelo (Equações (20) e (21)). A taxa média de cada aferente Ib (que é utilizada para modular os processos pontuais estocásticos; vide parágrafo anterior) é obtida dividindo a atividade aferente global ($f_{Ib}(t)$) pelo número de aferentes Ib de cada músculo. Os valores dos parâmetros G_1 e G_2 foram ajustados (60 Hz e 4 N, respectivamente) para se obter uma taxa de disparo média das aferentes Ib compatível com dados experimentais de seres humanos (Aniss *et al.*, 1990b).

$$R(t) = G_1 \ln \left[\frac{F^T(t)}{G_2} + 1 \right] \quad (19)$$

em que $R(t)$ é a saída da função não-linear; G_1 (em Hz) e G_2 (em N) são constantes de ajuste da função.

$$\frac{f_{Ib}(z)}{R(z)} = \frac{\sum_{i=0}^2 b_i z^{-i}}{1 + \sum_{i=1}^2 a_i z^{-i}} \quad (20)$$

$$\begin{aligned} b_0 &= \frac{0,40T^2 + 5,16T + 6,80}{0,40T^2 + 4,40T + 4} \\ b_1 &= \frac{0,80T^2 - 13,60}{0,40T^2 + 4,40T + 4} \\ b_2 &= \frac{0,40T^2 - 5,16T + 6,80}{0,40T^2 + 4,40T + 4} \\ a_1 &= \frac{0,80T^2 - 8}{0,40T^2 + 4,40T + 4} \\ a_2 &= \frac{0,40T^2 - 4,40T + 4}{0,40T^2 + 4,40T + 4} \end{aligned} \quad (21)$$

em que z é a variável complexa da Transformada Z; $f_{Ib}(z)$ é a Transformada Z da taxa média de disparo das aferentes Ib ($f_{Ib}(t)$); $R(z)$ é a Transformada Z da saída da função não-linear apresentada na Equação (19); b_i e a_i são os coeficientes do filtro digital obtidos pela transformação bilinear da função de transferência de tempo contínuo reportada em (Lin; Crago, 2002); e T é o passo de integração.

Os modelos de fusos neuromusculares e das MTUs são os mesmos reportados na subseção 2.1 do Capítulo IV. Os ganhos das fibras *bag1: Ia*, *bag2/chain: Ia* e *bag2/chain: II* foram 7000, 3800 e 3000, respectivamente, pois estes valores produziram atividades dos

proprioceptores provenientes dos fusos neuromusculares compatíveis com dados experimentais de seres humanos durante a manutenção da postura ereta quieta (Aniss *et al.*, 1990a; Aniss *et al.*, 1990b). Já a atividade fusimotora foi modelada como um processo aleatório Gaussiano, cujo valor médio foi ajustado com o objetivo de se obter um controle estável do sistema biomecânico (vide Resultados). A variância do processo aleatório foi definida em 3% do valor médio, pois em estudos preliminares observou-se que este valor diminuía a possibilidade de instabilidades do sistema. Novamente, apenas o comportamento passivo do TA foi considerado neste estudo. A soma algébrica dos torques gerados pelos músculos do Tríceps Sural subtraído do torque gerado pelo TA fornece o torque resultante $T_m(t)$. Como se pode notar na Figura 31B, adotou-se o torque de dorsiflexão como sendo positivo.

2.1. Modelo dinâmico do ser humano em postura ereta quieta

A Equação (22) descreve o comportamento dinâmico do sistema mecânico (pêndulo invertido) a ser controlado (Figura 31B).

$$J_b \ddot{\theta}_A(t) = T_A(t) + m_b g h_b \sin[\theta_A(t)] \quad (22)$$

em que, J_b é o momento de inércia do corpo rígido (em kg.m^2), calculado pela Equação (23) (Morasso *et al.*, 1999); m_b é a massa do indivíduo, adotada igual a 60 kg; h_b é a altura do COM medida a partir da articulação do tornozelo, adotada igual a 0,85 m; e g é a aceleração da gravidade, adotada igual a $9,81 \text{ m/s}^2$.

$$J_b = \frac{4}{3} m_b h_b^2 \quad (23)$$

Note que toda a análise está restrita ao plano sagital. Nesta equação, $T_A(t)$ representa o torque resultante na articulação do tornozelo que é composto pelo $T_m(t)$ e um torque passivo que representa a viscoelasticidade da articulação do tornozelo (vide Equação (24)).

$$T_A(t) = T_m(t) - K_A \theta_A(t) - B_A \dot{\theta}_A(t) \quad (24)$$

em que, K_A representa a rigidez passiva da articulação do tornozelo, cujo valor adotado foi igual a 325,20 Nm/rad ($\sim 0,65.m_b.g.h_b$); e B_A é o coeficiente viscoso da articulação do tornozelo, cujo valor adotado foi igual a 5,81 Nms/rad.

O torque passivo foi necessário devido ao fato de os modelos de músculo “tipo Hill” tipicamente terem uma deficiência na representação da rigidez de uma dada articulação quando sujeita a pequenas variações angulares (*short-range stiffness*) (Loram *et al.*, 2007b; Zahalak, 1981).

Neste caso, adotou-se no modelo uma rigidez passiva da articulação do tornozelo (K_A) suficiente para compensar $\sim 65\%$ do torque de queda devido ao efeito da gravidade ($m_b g h_b$). Este valor é compatível com os achados experimentais de (Casadio *et al.*, 2005; Loram *et al.*, 2007a). Acrescentou-se ainda uma viscosidade, cujo valor do coeficiente viscoso (B_A) foi obtido a partir de estimativas experimentais (Casadio *et al.*, 2005). Como uma condição de equilíbrio estático é conseguida quando a aceleração angular é nula (Winter *et al.*, 1998), fica claro que os $\sim 35\%$ restantes do torque restaurador deverá ser gerado pela atividade muscular basal e reflexa. Pela definição adotada no presente estudo, o torque de flexão plantar é negativo, ou seja, o torque restaurador será gerado pela atividade dos músculos do Tríceps Sural.

2.1.1. Modelo para geração do centro de massa e centro de pressão

Em experimentos com seres humanos, tipicamente medem-se os deslocamentos APs do COM (por meio da cinemetria) e do COP (por meio de uma plataforma de força). Para o sistema mecânico adotado pode-se deduzir facilmente que o deslocamento horizontal do COM é dado pela Equação (25). Para representar o deslocamento do COP adotou-se o modelo simplificado proposto por Peterka (2000) (Equação (26)).

$$y_G(t) = h_b \sin[\theta_A(t)] \quad (25)$$

$$y_P(t) = h_b \sin[\theta_A(t)] + \frac{J_b}{m_b g} \left\{ \sin[\theta_A(t)] \dot{\theta}_A^2(t) - \cos[\theta_A(t)] \ddot{\theta}_A(t) \right\} \quad (26)$$

2.2. Protocolos de simulação

Os modelos de pêndulo invertido e GTO descritos acima foram codificados em linguagem de programação Java™ e incorporados ao simulador ReMoto (Cisi; Kohn, 2008) juntamente com os demais avanços já reportados nos capítulos anteriores. Todas as simulações foram realizadas utilizando-se um método de integração de Runge-Kutta de quarta ordem com passo fixo e igual a 0,05 ms. Cada simulação teve um intervalo de tempo de 30 s, sendo que os primeiros e os últimos 5 s foram descartados para evitar os efeitos do transitório inicial dos modelos e da filtragem (vide abaixo). No primeiro segundo de cada simulação restringiu-se o movimento do pêndulo para que o sistema neuromuscular entrasse em regime estacionário. Isto foi feito para evitar uma instabilidade no modelo mecânico pela falta de ativação muscular.

Inicialmente foram feitas duas simulações com o modelo do sistema neuromusculoesquelético cuja realimentação sensorial foi fornecida tanto pela atividade dos fusos neuromusculares quanto pela atividade dos GTOs. Daqui para frente este modelo será chamado

de *modelo completo*, uma vez que contempla grande parte dos elementos neuronais e biomecânicos fundamentais para o controle postural no contexto específico acima apresentado. Para a ativação basal dos *pools* de MNs ajustou-se os ISIs médios dos comandos descendentes em 21,5 ms. Em seguida, cinco simulações foram feitas para testar o efeito da retirada da realimentação de força no comportamento global do modelo. Neste novo modelo, cuja realimentação sensorial foi fornecida apenas pela atividades dos fusos neuromusculares, ajustou-se os ISIs médios dos comandos descendentes em 21 ms com o objetivo de fornecer uma atividade basal do *pool* de MNs similar ao modelo completo. Em ambos os casos o torque basal gerado (sem contar o torque reflexo que entra em ação no controle do pêndulo) foi de aproximadamente 2% MVC.

Diversas variáveis de saída do modelo foram analisadas no presente estudo, por exemplo: *i*) disparos dos MNs, INs e fibras aferentes; *ii*) deslocamento AP do COM e COP; *iii*) EMGs dos músculos do Tríceps Sural; *iv*) torque muscular resultante na articulação e *v*) ângulo e velocidade angular da articulação do tornozelo. As séries temporais do COM, COP, ângulo, velocidade angular e torque foram reamostradas a uma taxa de 2 kHz e tiveram suas linhas de tendência linear e seus valores médios removidos. Em seguida, estes dados foram filtrados por um filtro passa-baixas de Butterworth com fase nula, quarta ordem e frequência de corte de 5 Hz. Mediu-se o valor RMS e a velocidade média do COP, bem como o espectro de potência do COM e COP, que foram calculados pelo método de Welch. As envoltórias dos EMGs foram obtidas pela retificação (onda completa) dos EMGs brutos e filtragem digital (filtro de Butterworth, fase nula, quarta ordem, frequência de corte de 2 Hz) dos sinais retificados. Foi feita uma análise de correlação cruzada entre o COM e o COP e entre o COP e os EMGs dos músculos do Tríceps Sural, similar ao já realizado em outros estudos (Gatev *et al.*, 1999; Kohn, 2005; Mezzarane, 2004). Todas as análises foram feitas usando o *software* Matlab® (The Mathworks, Inc.).

3. Resultados

A Figura 32 mostra dois exemplos de retratos de fase bidimensionais representados pelo ângulo da articulação do tornozelo e a velocidade angular (as duas variáveis de estado do sistema biomecânico) obtidos pela simulação de cada condição (i.e., modelo completo e modelo cuja realimentação foi fornecida somente pelos fusos neuromusculares). Nota-se que o sistema mecânico oscila com uma variação pico-a-pico do ângulo articular de $\sim 1^\circ$ para o modelo completo (Figura 32A) e $\sim 1,5^\circ$ para o modelo apenas com fuso neuromuscular (Figura 32B). Devido às aleatoriedades e às não-linearidades intrínsecas ao modelo, as trajetórias não oscilam em torno de um único ponto de equilíbrio neste espaço de estados bidimensional, que é apenas

uma projeção possível para o modelo multidimensional que representa o sistema de controle postural. Entretanto, a estabilidade do sistema pode ser observada pelo fato de as trajetórias (ou o campo vetorial) não divergirem. Este controle foi obtido após um ajuste empírico da atividade fusimotora, sendo que para o modelo completo os valores médios de γ_d e γ_s foram ajustados em 33,30 Hz e 31,20 Hz, respectivamente, ao passo que para o modelo apenas com fusos neuromusculares γ_d e γ_s foram ajustados em 33,40 Hz e 31 Hz, respectivamente. Outros valores foram testados, porém, resultaram em instabilidades no controle.

Figura 32. Retrato de fase bidimensional do sistema de controle postural nas duas condições simuladas. Os eixos das abscissas e das ordenadas mostram os ângulos da articulação do tornozelo e as velocidades angulares (ambas variáveis de estado do modelo biomecânico), respectivamente. As setas representam o campo vetorial do sistema obtido pelo gradiente das variáveis de estado representadas nos gráficos. **(A)** Modelo completo (i.e. realimentação sensorial pelos fusos neuromusculares e GTOs). **(B)** Modelo cuja realimentação sensorial foi fornecida apenas pelos fusos neuromusculares.

A Figura 33 mostra as variáveis biomecânicas e neurofisiológicas obtidas por meio da simulação do modelo completo. Observa-se que o COM e o COP oscilam em fase (Figura 33A), sendo que o COP apresenta um maior nível de ruído em comparação com o COM. Para esta condição simulada (i.e. modelo completo), o valor RMS do COP foi de $\sim 6,5$ mm e a velocidade média ~ 11 mm/s. O torque muscular global (flexão plantar) medido na articulação do tornozelo também oscila em fase em relação ao COM/COP (Figura 33B). Nota-se que para movimentos no sentido anterior (i.e. pêndulo caindo para frente) há um aumento na ativação do Tríceps Sural, ao passo que quando o pêndulo está se movimentando para trás (na direção posterior) há uma diminuição no torque muscular gerado na articulação do tornozelo. O valor médio do torque de flexão plantar (removido no processamento dos sinais) foi $\sim 8\%$ MVC. Percebe-se que grande parte do ruído observado no COP é decorrente do ruído introduzido no torque muscular pelo comando neural aleatório e pelos abalos não fundidos das MUs. Em relação aos EMGs dos

músculos do Tríceps Sural observa-se que há uma modulação que acompanha as flutuações biomecânicas do COM e COP. Para o músculo SOL observa-se uma ativação tônica durante toda simulação (Figura 33C). Entretanto, para os músculos GM e GL (Figura 33D e E) há uma maior modulação da atividade, ocorrendo, inclusive, intervalos nos quais a atividade é mínima (ou ausente).

Figura 33. Exemplo das respostas biomecânicas e neurofisiológicas obtidas a partir do modelo de controle postural completo. **(A)** Deslocamento AP do COM (linha preta) e do COP (linha tracejada vermelha). **(B)** Torque muscular resultante ($T_m(t)$). **(C)** Envoltória do EMG do músculo SOL. **(D)** Envoltória do EMG do músculo GM. **(E)** Envoltória do EMG do músculo GL.

A Figura 34 mostra resultados similares aos apresentados na Figura 33, porém, para o modelo cuja realimentação foi fornecida apenas pelos fusos neuromusculares. O valor RMS do COP e a velocidade média foram ligeiramente maiores que os valores obtidos para o modelo

completo: ~ 7 mm e ~ 12 mm/s, respectivamente. O mesmo padrão de atividade muscular foi observado no modelo que não possui realimentação negativa de força, sugerindo que grande parte desta modulação advém somente da atividade das aferentes Ia e II.

Figura 34. Exemplo das respostas biomecânicas e neurofisiológicas obtidas a partir do modelo de controle postural com realimentação sensorial fornecida apenas pelos fusos neuromusculares. **(A)** Deslocamento AP do COM (linha preta) e do COP (linha tracejada vermelha). **(B)** Torque muscular resultante ($T_m(t)$). **(C)** Envolvimento do EMG do músculo SOL. **(D)** Envolvimento do EMG do músculo GM. **(E)** Envolvimento do EMG do músculo GL.

Por meio da análise de correlação cruzada entre o COM e o COP é possível observar que há uma forte correlação (pico com atraso zero e amplitude de $\sim 0,99$) entre estas variáveis, tanto para o modelo completo quanto para o modelo apenas com fusos neuromusculares (vide Figura 35A e C). Para a correlação cruzada entre o COP e os EMGs dos músculos do Tríceps Sural observa-se que a correlação é baixa para o SOL e maior para os Gastrocnêmios. No modelo

completo as correlações foram $\sim 0,25$ para o SOL, $\sim 0,50$ para o GM e $\sim 0,45$ para o GL (Figura 35B). Já para o modelo apenas com fusos neuromusculares as correlações foram $\sim 0,35$ para o SOL, $\sim 0,58$ para o GM e $\sim 0,56$ para o GL. Isso vai de encontro ao que foi observado nos gráficos anteriores (Figura 33 e Figura 34), em que o SOL tem uma menor modulação de sua atividade em relação às flutuações do COM/COP comparativamente aos Gastrocnêmios. Da análise de correlação cruzada é possível observar ainda que há um atraso entre as flutuações dos EMGs em relação às flutuações do COP. Este atraso é da ordem de 300 ms para os Gastrocnêmios e 200 ms para o SOL, e independe do modelo avaliado.

Figura 35. Exemplos de funções de correlação cruzada para as variáveis COM-COP (à esquerda) e COP-EMG (à direita). As setas nos gráficos à direita indicam os picos da função de correlação cruzada para cada um dos músculos do Tríceps Sural. **(A)** e **(B)** foram calculados a partir de respostas obtidas do modelo completo. **(C)** e **(D)** foram calculados a partir de respostas obtidas do modelo cuja realimentação sensorial foi fornecida apenas pelos fusos neuromusculares.

Pela análise espectral do COM e do COP apresentada na Figura 36 pode-se observar que o espectro de ambas variáveis biomecânicas está confinado em frequências menores que 1 Hz para ambos os modelos avaliados. Como era de se esperar o espectro do COM tem uma menor potência nas frequências mais altas comparativamente ao espectro do COP, que é mais ruidoso (vide Figura 33 e Figura 34). Além disso, observa-se que para toda a faixa de frequências avaliada

o COP tem uma potência maior que o COM. A frequência que contém 50% da potência total do espectro ($F50$) do COM foi igual a $\sim 0,25$ Hz para o modelo completo (Figura 36A) e $\sim 0,30$ Hz para o modelo apenas com fusos neuromusculares (Figura 36B). Para o COP a $F50$ foi $\sim 0,30$ Hz para o modelo completo (Figura 36A) e $\sim 0,35$ Hz para o modelo apenas com fusos neuromusculares (Figura 36B).

Figura 36. Exemplos de espectros de potência do COM (linha preta) e do COP (linha tracejada vermelha) obtidos a partir dos modelos completo **(A)** e com realimentação sensorial fornecida apenas pelos fusos neuromusculares **(B)**.

Analisando os trens de disparo dos MNs, INs e fibras aferentes é possível se ter uma ideia das possíveis fontes que geram as oscilações observadas na ativação muscular (EMGs) e que, conseqüentemente, atuam no controle postural. Os gráficos A e B da Figura 37 mostram novamente o COM/COP e a envoltória do EMG do músculo GM, respectivamente. Esta análise foi feita somente para o músculo GM, pois como foi observado anteriormente o EMG deste músculo tem uma maior correlação com as flutuações do COP (vide Figura 35B).

A Figura 37C mostra os trens de disparos dos MNs que comandam o músculo GM. Observa-se um padrão de recrutamento intermitente para a maioria dos MNs, sendo que o recrutamento ocorre com maior probabilidade quando o pêndulo está se movendo para frente. Apenas uma pequena parcela dos MNs do núcleo motor que comanda o GM apresenta uma atividade tônica, ou seja, permanece disparando ao longo de toda simulação. Isto contrasta com o que ocorre no músculo SOL, no qual uma grande quantidade de MNs permanece ativa durante todo o intervalo analisado (dado não mostrado).

Figura 37. Efeito das modulações das atividades neuronais sobre as variações do COM e COP obtidos a partir do modelo completo. **(A)** Deslocamento AP do COM (linha preta) e COP (linha tracejada vermelha). **(B)** Envoltória do EMG do músculo GM. **(C)** Disparos dos MNs que comandam o músculo GM. **(D)** Disparos das aferentes Ia provenientes do modelo de fuso neuromuscular do músculo GM. **(E)** Disparos dos INs excitatórios do grupo II. **(F)** Disparos das aferentes tipo II provenientes do modelo de fuso neuromuscular do músculo GM. **(G)** Disparos dos INs inibitórios do grupo Ib. **(H)** Disparos das aferentes Ib provenientes do modelo de GTO do músculo GM.

Figura 38. Efeito das modulações das atividades neuronais sobre as variações do COM e COP obtidos a partir do modelo cuja realimentação sensorial foi fornecida apenas pelos fusos neuromusculares. **(A)** Deslocamento AP do COM (linha preta) e COP (linha tracejada vermelha). **(B)** Envoltória do EMG do músculo GM. **(C)** Disparos dos MNs que comandam o músculo GM. **(D)** Disparos das aferentes Ia provenientes do modelo de fuso neuromuscular do músculo GM. **(E)** Disparos dos INs excitatórios do grupo II. **(F)** Disparos das aferentes tipo II provenientes do modelo de fuso neuromuscular do músculo GM.

Os gráficos D, E e F da Figura 37 mostram os disparos das aferentes Ia, dos INs do grupo II e das aferentes tipo II, respectivamente. Nota-se claramente uma modulação da atividade proprioceptiva proveniente dos fusos neuromusculares que acompanha o padrão de disparos dos MNs e, conseqüentemente, as flutuações do COM/COP. Com relação à realimentação negativa de força, observa-se também que as aferentes Ib (Figura 37G) e, conseqüentemente, os INs do grupo Ib (Figura 37H), apresentam uma modulação de seus disparos que acompanha tanto a atividade neural do MG (EMG) quanto as flutuações das variáveis biomecânicas. É interessante notar que as modulações das atividades das aferentes secundárias dos fusos e das aferentes Ib dos GTOs são menos intensas quando comparadas com as modulações observadas nas aferentes primárias dos fusos.

A Figura 38 mostra que para o modelo apenas com fusos neuromusculares surge um padrão de recrutamento dos MNs similar ao observado no modelo completo (Figura 38C). Neste caso, novamente é possível observar que a modulação da atividade proprioceptiva proveniente dos fusos neuromusculares (Figura 38D, E e F) acompanha as flutuações da ativação muscular e das variáveis biomecânicas. Este achado, sugere mais uma vez que a atividade dos fusos neuromusculares pode ser responsável por um efetivo controle da postura ereta quieta.

4. Discussão

Neste estudo foi apresentado um modelo neuromusculoesquelético reducionista e biologicamente plausível aplicado ao problema de controle da postura ereta quieta de seres humanos. A vantagem do presente modelo em relação às abordagens baseadas em teorias de Engenharia de Controle previamente descritas na literatura (Alexandrov *et al.*, 2005; Gawthrop *et al.*, 2011; Gawthrop; Wang, 2006; Gollee *et al.*, 2012; Goodworth; Peterka, 2010; Kohn, 2005; Masani *et al.*, 2006; Maurer; Peterka, 2005; Peterka, 2000; Peterka *et al.*, 2011; Van Der Kooij *et al.*, 1999; Van Der Kooij *et al.*, 2001) consiste no fato de toda estrutura ter sido baseada nos conhecimentos anatômicos, fisiológicos e biomecânicos de cada elemento constituinte do sistema. Desta forma, as leis de controle que descrevem a ação do SNC não foram explicitamente descritas por meios de equações abstratas cujos parâmetros, em geral, não possuem uma correspondência direta com a biologia, mas emergiram das interações não-lineares entre os diferentes elementos. Isto, sob certo aspecto, dificulta o entendimento mais matemático do problema, porém pode fornecer importantes indícios dos mecanismos neurofisiológicos por trás do controle da tarefa motora investigada.

Como pode ser observado nos resultados apresentados na seção anterior (e.g., vide Figura 32, Figura 33 e Figura 34) o sistema neuromuscular com realimentação sensorial proveniente dos proprioceptores musculares (i.e., fusos neuromusculares e GTOs) foi capaz de estabelecer o controle de um sistema mecânico intrinsecamente instável que representa o ser humano durante a manutenção da postura ereta. Isto leva à primeira contribuição do presente estudo, que é mostrar que apenas a ação da medula espinhal em resposta à atividade proprioceptiva pode ser responsável por um efetivo controle da postura ereta quieta. O estudo clássico de Sherrington (1910) com gatos descerebrados mostra que os reflexos medulares são capazes de manter o animal em uma postura quieta. Similarmente, os achados de Fitzpatrick e McCloskey (1994) também sugerem que apenas a propriocepção da articulação do tornozelo é efetiva para a manutenção do equilíbrio de um pêndulo invertido. No entanto, outros estudos sugerem que o córtex tem um papel importante nesta tarefa motora (Beloozerova *et al.*, 2003; Forner-Cordero *et al.*, 2007; Jacobs; Horak, 2007; Karayannidou *et al.*, 2009; Karayannidou *et al.*, 2008; Taube *et al.*, 2006; Zelenin *et al.*, 2010), porém, a atividade cortical estaria mais associada às respostas corretivas após perturbações da postura *quasi*-estática, que não é o foco do presente estudo.

Foram avaliadas duas estruturas de realimentação distintas: uma com realimentação fornecida pelos fusos neuromusculares em conjunto com os GTOs; e outra constituída apenas de realimentação sensorial proveniente dos fusos neuromusculares. Ambas estruturas (ou modelos) foram capazes de estabilizar o sistema mecânico, sugerindo que para a tarefa de controle da postura ereta são necessárias apenas informações sobre a posição e a velocidade angular da articulação, que estão codificadas nas atividades das aferentes sensoriais Ia e II dos fusos (Proske *et al.*, 2000; Scott; Loeb, 1994). Desta forma, mecanismos neurofisiológicos similares aos apresentados no Capítulo IV, ou seja, SLR e MLR dos músculos do Tríceps Sural em resposta a um estiramento muscular, estariam fortemente envolvidos na geração de um torque restaurador do equilíbrio em resposta ao torque gravitacional que tende a promover a queda do sistema mecânico. Isto vai ao encontro de diversos achados experimentais já reportados na literatura (Bove *et al.*, 2003; Nardone *et al.*, 2007; Nardone; Schieppati, 2004; Schieppati; Nardone, 1997; 1999).

A partir deste estudo ainda não fica claro qual o efetivo papel dos GTOs na manutenção da postura. Mesmo adotando uma realimentação negativa de força não se alterou profundamente as métricas relativas ao deslocamento do COM e COP em relação ao modelo cuja realimentação foi fornecida apenas pelos fusos neuromusculares. Alguns trabalhos sugerem que esta

realimentação negativa seria prejudicial para o controle postural uma vez que tende a diminuir a rigidez articular, e sugerem que há uma compensação de carga por meio da ativação de uma via de realimentação positiva de força (Prochazka *et al.*, 1997; Van Soest; Rozendaal, 2008). Experimentos em animais têm mostrado que durante algumas tarefas motoras (e.g., marcha) de fato há uma inversão da polaridade sináptica das aferentes Ib, tornando a via de realimentação positiva (Kandel *et al.*, 2013), mas não é de nosso conhecimento um dado semelhante na condição de controle postural. Por outro lado, com base nos resultados das simulações parece que a modulação da atividade das aferentes Ib é pequena o suficiente (vide Figura 37H) para não interferir fortemente no mecanismo de controle, e, portanto, não sendo de grande importância se a realimentação é ou não positiva para que os GTOs auxiliem na manutenção da postura. A única diferença que se nota entre o modelo completo e o modelo apenas com fusos neuromusculares é em relação ao espectro de potência do COM e COP. Aparentemente a atividade dos GTOs torna o espectro mais disperso ($\sim 0,10$ - $0,50$ Hz; vide Figura 36A), mais semelhante ao encontrado em experimento com humanos, enquanto que o controle apenas com fusos neuromusculares parece concentrar o espectro em uma região mais limitada ($\sim 0,30$ - $0,40$ Hz; vide Figura 36B), o que é menos realista quando cotejado com dados experimentais. Portanto, mais pesquisas, tanto do ponto de vista de modelagem matemática quanto do ponto de vista experimental, são necessárias para elucidar com maior clareza qual a contribuição dos GTOs no controle postural em seres humanos.

Em relação às métricas do COM/COP obtidas para o presente modelo de controle postural, foram obtidos valores compatíveis com os de sujeitos com lesão bilateral do sistema vestibular e durante a manutenção da postura em uma superfície rígida com olhos fechados (Baloh *et al.*, 1998). Nesta condição os sujeitos apresentam um maior desequilíbrio quando comparados aos sujeitos normais com olhos fechados (Baloh *et al.*, 1998; Horlings *et al.*, 2009; Simoneau *et al.*, 1995). Estes achados já eram esperados pelo fato de o modelo não ter incorporado nenhum subsistema representativo do sistema vestibular, além de outras vias de realimentação sensorial que estão sabidamente envolvidas na tarefa de controle postural, como por exemplo, a realimentação sensorial de receptores cutâneos (Kavounoudias *et al.*, 2001). Estudos futuros terão como objetivo investigar minuciosamente cada uma destas vias para permitir sua inclusão no modelo.

A contribuição mais significativa do presente estudo está apresentada na Figura 37 e Figura 38. A partir destes resultados é possível observar claramente que há um padrão de recrutamento intermitente das MUs do músculo GM que está diretamente relacionado às

flutuações observadas no COM/COP. O foco exclusivo neste músculo é devido aos resultados de correlação cruzada (Figura 35) terem mostrado que grande parte das flutuações do COM/COP estão relacionadas às flutuações na atividade dos Gastrocnêmios. Tanto o padrão de recrutamento intermitente quanto as análises de correlação cruzada são compatíveis com resultados experimentais previamente reportados em outros estudos (Gatev *et al.*, 1999; Mezzarane, 2004; Vieira *et al.*, 2012), o que sugere que o modelo aqui proposto consegue captar de certa forma o comportamento dinâmico global do sistema de controle postural humano. Vieira *et al.* (2012) monitoraram a atividade de várias MUs do músculo GM de seres humanos saudáveis durante a manutenção da postura ereta quieta e mostraram um padrão de recrutamento intermitente muito parecido com o observado no presente modelo. Na discussão do referido estudo os autores sugerem que este padrão no recrutamento das MUs seria o responsável pelo controle da postura ereta quieta e muito provavelmente estaria relacionado a um controle intermitente por parte do SNC, estando de acordo as hipóteses levantadas por outras pesquisas (Gawthrop *et al.*, 2011; Gawthrop; Wang, 2006; Gollee *et al.*, 2012; Loram *et al.*, 2011; Suzuki *et al.*, 2012). Porém, ainda não ficava evidente o que gerava tal padrão de atividades das MUs. Os resultados do presente estudo vêm preencher esta lacuna uma vez que mostram que o recrutamento e desrecrutamento das MUs são gerados por flutuações da atividade dos proprioceptores musculares atuando diretamente sobre o *pool* de MNs ou sobre INs na medula (e.g., vide gráficos D, E, F, G e H na Figura 37 e D, E e F na Figura 38). Desta forma, é bastante provável que um mecanismo no qual o SNC monitore continuamente os estados do sistema (por meio dos fusos neuromusculares e GTOs) e atue intermitentemente (por meio do recrutamento/desrecrutamento das MUs) seja o responsável pelo controle da postura ereta em seres humanos, e esta é uma propriedade emergente do modelo neuromusculoesquelético aqui apresentado. Uma diferença fundamental do ponto de vista conceitual é que alguns dos autores supracitados postulam um controle em malha aberta (*feedforward*), enquanto que o modelo aqui apresentado opera em malha fechada (*feedback*).

É importante ressaltar ainda que o efetivo controle do modelo biomecânico por meio da rede medular com realimentação proprioceptiva foi conseguido mediante um ajuste da atividade fusimotora. Valores das variáveis γ_d e γ_s distintos dos que foram aqui apresentados fizeram com que o pêndulo não se equilibrasse (mantendo-se fixos os demais parâmetros). Este achado é bastante interessante do ponto de vista de controle, pois sugere que os fusos neuromusculares precisam ter uma sensibilidade adequada para conseguir responder apropriadamente às variações do comprimento muscular causadas pelo movimento do pêndulo. Em uma publicação recente, Dimitriou e Edin (2010) sugeriram com base em dados experimentais que os fusos

neuromusculares representam uma espécie de “modelo interno” do sistema neuromuscular a ser controlado e que a atividade proprioceptiva das aferentes Ia seria uma predição de futuros estados cinemáticos do sistema biomecânico. De fato, os fusos estão continuamente monitorando os estados do sistema (comprimento e velocidade de estiramento muscular que estão relacionados às variações do ângulo articular) e possuem uma cópia eferente do comando motor que é proveniente da atividade fusimotora (Dimitriou; Edin, 2010). Os resultados apresentados no presente estudo parecem ir ao encontro desta visão, porém, estudos mais detalhados da dinâmica do fuso neuromuscular e sua propriedade preditiva devem ser realizados no futuro.

Portanto, o modelo de controle postural aqui apresentado além de fornecer importantes subsídios para achados experimentais recentes, abre novas possibilidades de se explorar, por meio de simulações computacionais, diferentes protocolos frequentemente realizados em experimentos com seres humanos saudáveis e com patologias do sistema neuromuscular. Novamente, a vantagem que este modelo apresenta em relação a outros já descritos na literatura é sua capacidade de fornecer indícios neurofisiológicos para os comportamentos motores observados e não só testar estratégias de controle específicas baseadas em teorias de Engenharia de Controle. Alguns dos estudos que futuramente poderão ser realizados consistem em investigar o que muda no controle postural com alterações nos valores dos parâmetros neuromusculoesqueléticos típicas do envelhecimento ou decorrentes de neuropatias. Além disso, futuras inclusões que estão sendo planejadas, como por exemplo, vias reflexas transcorticais e representação do sistema vestibular, possibilitarão investigações nas quais o sistema biomecânico sofre perturbações mecânicas externas.

Capítulo VI

COMENTÁRIOS FINAIS

Ao final deste trabalho fica evidente o quanto uma abordagem baseada em modelos matemáticos e simulações computacionais é útil para uma ampla compreensão dos mecanismos por trás de comportamentos motores frequentemente observados experimentalmente em seres humanos. O modelo neuromusculoesquelético aqui apresentado foi capaz não só de reproduzir uma série destes comportamentos, mas também trazer novos subsídios para questões importantes que veem sendo colocadas pela literatura experimental. Mostrou-se que mecanismos em nível celular, como a ativação de canais iônicos nos MNs dependente da ação de neuromoduladores lançados na medula, são capazes de modificar a forma como a rede neuronal controla o torque gerado na articulação do tornozelo (Capítulo III). Além disso, conseguiu-se um importante avanço na compreensão das redes medulares envolvidas na geração de reflexos de estiramento (Capítulo IV). Talvez o achado mais significativo reportado nesta tese de doutorado tenha sido os mecanismos medulares de controle da postura ereta quieta em seres humanos (Capítulo V). Este assunto tem sido foco de estudo por parte de diversos grupos sob diferentes perspectivas e, certamente, este trabalho contribuiu para um melhor entendimento de como um padrão de disparos aparentemente intermitente das MUs pode ser gerado pela intrincada rede de neurônios medulares em resposta à atividade proprioceptiva modulada pelo movimento do corpo em relação à articulação do tornozelo. Como já foi mencionado anteriormente, não é de nosso conhecimento nenhum outro modelo que tenha abordado este problema com uma visão reducionista do sistema, incluindo dinâmicas para os neurônios medulares, sinapses, redes de neurônios, músculos, proprioceptores e articulação.

Embora se tenha avançado, muitas questões ainda permanecem em aberto e podem ser melhor entendidas com o modelo aqui apresentado. Novos protocolos de simulação podem ser facilmente propostos para se investigar mecanismos em diferentes níveis, por exemplo: *i)*

investigar o efeito da atividade fusimotora e de diferentes intensidades de contração basal na gênese dos reflexos de estiramento; *ii*) investigar o que muda no controle postural quando os parâmetros do sistema neuromuscular são alterados para representar o envelhecimento ou patologias (neuropatias e/ou miopatias); *iii*) avaliar qual o papel da atividade neuromodulatória no controle da postura ereta quieta; *iv*) representar a hiperexcitabilidade medular que é observada em pacientes espásticos (após sofrerem lesão medular ou acidente vascular encefálico) e avaliar qual sua influência nos reflexos de estiramento e no controle da força. Porém, perguntas ainda mais desafiadoras vão requerer o acréscimo de novos elementos ou de vias ainda não representadas neste modelo. Um exemplo destas futuras inclusões é a representação de uma via de longa latência que permite alterar as atividades dos comandos descendentes mediante modulações da atividade proprioceptiva. Isto permitirá investigar a gênese de reflexos de longa latência (LLRs, do inglês *Long latency reflexes*) que são observados após o estiramento do músculo TA (Van Doornik *et al.*, 2004). Esta via pode também estar envolvida na restauração do equilíbrio após a aplicação de perturbações mecânicas durante a manutenção da postura (Nardone *et al.*, 1990; Nardone *et al.*, 1995; Schieppati; Nardone, 1995; Taube *et al.*, 2006). Este último caso é importante para permitir estudos mais avançados de controle postural com perturbações (Fitzpatrick *et al.*, 1996; Fitzpatrick *et al.*, 1992; Forner-Cordero *et al.*, 2007).

1. Nova versão do simulador ReMoto (2.2 beta)

Outra contribuição do presente trabalho foi no aprimoramento do simulador ReMoto, que foi originalmente descrito por Cisi e Kohn (2008). No início do projeto do qual resultou esta tese de doutorado o simulador contava com uma estrutura neuromuscular razoavelmente bem desenvolvida, porém, a GUI do sistema ainda apresentava algumas deficiências que limitavam o uso do simulador por um número maior de pesquisadores. Um primeiro avanço, que contou com uma grande contribuição do doutorando Vitor M. Chaud, foi na reestruturação do *design* do ReMoto (vide Capítulo II). Em seguida, todos os avanços que foram sendo realizados em termos de modelagem de novos elementos do sistema neuromusculoesquelético foram também incluídos no ambiente do simulador. A Figura 39 mostra a nova estrutura neuronal e biomecânica que está representada ReMoto. Pode-se compará-la à estrutura antiga apresentada na Figura 1 (Capítulo II). Os principais avanços foram: *i*) inclusão de redes de INs excitatórios do grupo II e das fibras aferentes tipo II dos fusos neuromusculares; *ii*) inclusão de proprioceptores musculares (fusos neuromusculares e GTOs); *iii*) representação das MTUs, com suas características viscoelásticas; *iv*) representação da mecânica articular.

Figura 39. Diagrama esquemático para dois núcleos motores (antagonistas) que estão representados no sistema neuromusculoesquelético do simulador ReMoto. Perceba o incremento dos elementos constituintes em comparação com a **Figura 1** apresentada no Capítulo II.

Algumas das janelas da nova versão do simulador ReMoto estão mostradas na Figura 40. Manteve-se o mesmo *design* proposto para a versão 2.0 que foi apresentada no Capítulo II, porém, agora os novos elementos adicionados podem ser ajustados, tanto em relação à quantidade (e.g., Figura 40A) quanto aos parâmetros (e.g., Figura 40B e C). O modelo da biomecânica da articulação do tornozelo pode também ser selecionado diretamente pela GUI da nova versão do simulador (vide Figura 40D). Até o final deste trabalho esta versão ainda se encontrava em desenvolvimento (versão beta), pois alguns parâmetros dos modelos ainda não estavam totalmente integrados à interface do simulador (principalmente relacionados as

proprioceptores musculares) e alguns dados ainda precisavam ser armazenados no banco de dados para que pudesse se tornar utilizável diretamente pela internet. Além disso, melhorias de estabilidade do sistema, evitando travamento do servidor e interrupção do serviço, são necessárias para que esta versão seja definitivamente disponibilizada para o público geral. Entretanto, o código-fonte está livremente disponibilizado no endereço <http://remoto.leb.usp.br/> e tão logo novas versões do simulador sejam lançadas, avisos serão colocados neste endereço. Por meio do código-fonte é possível que outros pesquisadores interessados em contribuir para o desenvolvimento deste sistema possam incluir novos modelos ou aprimorar os já existentes e que foram aqui descritos.

Figura 40. Telas da versão 2.2 beta do simulador ReMoto indicando parte dos elementos que foram incluídos durante a realização deste trabalho de doutorado. **(A)** Elementos neurais mostrando a possibilidade de selecionar os INs do grupo II e as fibras aferentes tipo II dos fusos de cada músculo (caixa azul). **(B)** Tela para ajuste dos parâmetros geométricos e eletrotônicos relativos aos INs. O retângulo azul e a seta vermelha indicam a adição dos INs do grupo II à estrutura do simulador. **(C)** Tela para ajuste dos parâmetros relativos às fibras aferentes. O retângulo azul e a seta indicam a adição das fibras aferentes tipo II dos fusos neuromusculares. **(D)** Tela para a seleção dos modelos de músculo (modelos “tipo Hill”, modelos de abalos linear e não-linear) e da biomecânica representativa da articulação do tornozelo (modelo isométrico, pêndulo invertido e pé livre).

2. Publicações decorrentes

Abaixo são apresentados algumas publicações decorrentes dos estudos desenvolvidos ao longo deste trabalho.

2.1. *Capítulo de livro*

- MEZZARANE, R. A. *et al.* Experimental and simulated EMG responses in the study of the human spinal cord. In: TURKER, H. (Ed.). **Electrodiagnosis in new frontiers of clinical research**. Rijeka: Intech, 2013. Cap.4. p. 57-87.

2.2. *Artigos completos em periódicos*

- ELIAS, L.A.; KOHN, A.F. Web-based neuromuscular simulator applied to the teaching of principles of neuroscience. **Brazilian Journal of Biomedical Engineering (Revista Brasileira de Engenharia Biomédica)**, 2013. *Aceito para publicação*
- ELIAS, L.A. *et al.* Models of passive and active dendrite motoneuron pools and their differences in muscle force control. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 33, n. 3, p. 515-531, 2012.

2.3. *Artigos completos em eventos científicos*

- ELIAS, L.A. *et al.* Geração de reflexos medulares por meio de um modelo multi-escala do sistema neuromuscular. In: **XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Porto de Galinhas. Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica, 2012. p. 2588-2592.
- ELIAS, L.A. *et al.* Estudo do controle da força muscular por meio de um modelo biologicamente plausível do sistema neuromuscular sujeito a entradas neuromodulatórias. In: **XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Porto de Galinhas. Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica, 2012. p. 2583-2587.

2.4. *Resumos em eventos científicos*

- ELIAS, L.A. *et al.* Large-scale neuromusculoskeletal model used to investigate neurophysiological mechanisms behind upright stance control. In: **43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience**, San Diego. 2013. *Aceito para apresentação (Nov. 2013)*
- ELIAS, L.A.; Kohn, A.F. Short- and medium-latency stretch reflexes studied by means of a biologically based neuromuscular model. In: **XXIV Congress of the International Society of Biomechanics**, Natal. 2013. *Aceito para apresentação (Ago. 2013)*

- ELIAS, L.A. *et al.* H and T reflexes evaluated by a biologically-realistic neuromuscular model. In: **42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience**, New Orleans. 2012. p. 300.15.
- ELIAS, L.A. *et al.* A web-based neuromuscular simulator applied to the teaching of the basics of neuroscience. In: **42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience**, New Orleans. 2012. p. 23.06SA.
- ELIAS, L.A. *et al.* Application of a web-based simulator to a study of neuromuscular training in humans. In: **BMES 2011 Annual Meeting**, Hartford. 2011. p. 2059.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAGAARD, P. *et al.* Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 6, p. 2309-18, 2002.
- AKIL, H. *et al.* Challenges and opportunities in mining neuroscience data. **Science**, v. 331, n. 6018, p. 708-712, 2011.
- ALEXANDROV, A. V. *et al.* Feedback equilibrium control during human standing. **Biological Cybernetics**, v. 93, n. 5, p. 309-322, 2005.
- ANISS, A. M. *et al.* Reflex activation of muscle-spindles in human pretibial muscles during standing. **Journal of Neurophysiology**, v. 64, n. 2, p. 671-679, 1990a.
- ANISS, A. M. *et al.* Behavior of human muscle receptors when reliant on proprioceptive feedback during standing. **Journal of Neurophysiology**, v. 64, n. 2, p. 661-670, 1990b.
- ARNOLD, E. M. *et al.* A model of the lower limb for analysis of human movement. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 38, n. 2, p. 269-79, 2010.
- BALOH, R. W. *et al.* Static and dynamic posturography in patients with vestibular and cerebellar lesions. **Archives of Neurology**, v. 55, n. 5, p. 649-54, 1998.
- BANKS, R. W. An allometric analysis of the number of muscle spindles in mammalian skeletal muscles. **Journal of Anatomy**, v. 208, n. 6, p. 753-68, 2006.
- BASHOR, D. P. A large-scale model of some spinal reflex circuits. **Biological Cybernetics**, v. 78, n. 2, p. 147-157, 1998.
- BAWA, P.; STEIN, R. B. Frequency-response of human soleus muscle. **Journal of Neurophysiology**, v. 39, n. 4, p. 788-793, 1976.
- BELOOZEROVA, I. N. *et al.* Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 21, p. 7844-7853, 2003.
- BENNETT, D. J. *et al.* Synaptic activation of plateaus in hindlimb motoneurons of decerebrate cats. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 4, p. 2023-2037, 1998.
- BERARDELLI, A. *et al.* Stretch reflexes of triceps surae in normal man. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 45, n. 6, p. 513-525, 1982.

BERGQUIST, A. J. *et al.* Motor unit recruitment when neuromuscular electrical stimulation is applied over a nerve trunk compared with a muscle belly: triceps surae. **Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 3, p. 627-37, 2011.

BINDER, M. D. Integration of synaptic and intrinsic dendritic currents in cat spinal motoneurons. **Brain Research Reviews**, v. 40, n. 1-3, p. 1-8, 2002.

BINDER, M. D.; POWERS, R. K. Synaptic integration in spinal motoneurons. **Journal of Physiology-Paris**, v. 93, n. 1-2, p. 71-79, 1999.

BOVE, M. *et al.* Effects of leg muscle tendon vibration on group Ia and group II reflex responses to stance perturbation in humans. **Journal of Physiology**, v. 550, n. Pt 2, p. 617-30, 2003.

BOWER, J. M.; BEEMAN, D. **The book of Genesis: Exploring realistic neural models with the general neural simulation system**. New York: Springer, 1998.

BRETTE, R. *et al.* Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 23, n. 3, p. 349-398, 2007.

BROWN, I. E. *et al.* Measured and modeled properties of mammalian skeletal muscle. II. The effects of stimulus frequency on force-length and force-velocity relationships. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 20, n. 7, p. 627-43, 1999.

BROWN, I. E. *et al.* Mechanics of feline soleus .2. Design and validation of a mathematical model. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 17, n. 2, p. 221-233, 1996.

BURKE, D. *et al.* The afferent volleys responsible for spinal proprioceptive reflexes in man. **Journal of Physiology-London**, v. 339, n. Jun, p. 535-552, 1983.

BURKE, D. *et al.* Recruitment order of human spindle endings in isometric voluntary contractions. **Journal of Physiology-London**, v. 285, n. Dec, p. 101-112, 1978.

BURKE, R. E. Motor unit types of cat triceps surae muscle. **Journal of Physiology-London**, v. 193, n. 1, p. 141-&, 1967.

CANNON, S. C. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 29, p. 387-415, 2006.

CARNEVALE, N. T.; HINES, M. L. **The Neuron book**. New York: Cambridge University Press, 2006.

CASADIO, M. *et al.* Direct measurement of ankle stiffness during quiet standing: implications for control modelling and clinical application. **Gait & Posture**, v. 21, n. 4, p. 410-24, 2005.

CHAUD, V. M. *et al.* A simulation study of the effects of activation-dependent muscle stiffness on proprioceptive feedback and short-latency reflex. In: **4th IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics**, Rome. IEEE, 2012. p.133-138.

CHENG, E. J. *et al.* Virtual muscle: a computational approach to understanding the effects of muscle properties on motor control. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 101, n. 2, p. 117-30, 2000.

CHRISTENSEN, L. O. *et al.* Evidence for transcortical reflex pathways in the lower limb of man. **Progress in Neurobiology**, v. 62, n. 3, p. 251-72, 2000.

CHRISTIE, A.; KAMEN, G. Short-term training adaptations in maximal motor unit firing rates and afterhyperpolarization duration. **Muscle & Nerve**, v. 41, n. 5, p. 651-60, 2010.

CISI, R. R. L. **Sistema de simulação de circuitos neuronais da medula espinhal desenvolvido em arquitetura WEB.** (2007). 202 f. Doutorado (Tese) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CISI, R. R. L.; KOHN, A. F. Simulation system of spinal cord motor nuclei and associated nerves and muscles, in a Web-based architecture. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 25, n. 3, p. 520-542, 2008.

COFER, D. *et al.* AnimatLab: A 3D graphics environment for neuromechanical simulations. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 187, n. 2, p. 280-288, 2010.

COLLINS, D. F. Central contributions to contractions evoked by tetanic neuromuscular electrical stimulation. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 35, n. 3, p. 102-9, 2007.

COLLINS, D. F.; BERGQUIST, A. J. "Extra torque" during electrically evoked contractions in humans. **Journal of Neuroscience e-Letters**, 2011. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/content/31/15/5579.long> - responses>. Acesso em: 01 August 2011.

COLLINS, D. F. *et al.* Large involuntary forces consistent with plateau-like behavior of human motoneurons. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 11, p. 4059-4065, 2001.

COLLINS, D. F. *et al.* Sustained contractions produced by plateau-like behaviour in human motoneurons. **Journal of Physiology-London**, v. 538, n. 1, p. 289-301, 2002.

CORDEN, D. M. *et al.* Long-latency component of the stretch reflex in human muscle is not mediated by intramuscular stretch receptors. **Journal of Neurophysiology**, v. 84, n. 1, p. 184-188, 2000.

CRONE, C. *et al.* Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. **Journal of Physiology-London**, v. 389, p. 163-185, 1987.

CRONIN, N. J. *et al.* Effects of contraction intensity on muscle fascicle and stretch reflex behavior in the human triceps surae. **Journal Applied Physiology**, v. 105, n. 1, p. 226-32, 2008.

CULLHEIM, S. *et al.* Membrane area and dendritic structure in type-identified triceps surae alpha-motoneurons. **Journal of Comparative Neurology**, v. 255, n. 1, p. 68-81, 1987.

DAUBE, J. R.; RUBIN, D. I. **Clinical Neurophysiology.** 3rd. ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.

- DE OLIVEIRA, L. F.; MENEGALDO, L. L. Individual-specific muscle maximum force estimation using ultrasound for ankle joint torque prediction using an EMG-driven Hill-type model. **Journal of Biomechanics**, v. 43, n. 14, p. 2816-21, 2010.
- DE VLUGT, E. *et al.* Clonus is explained from increased reflex gain and enlarged tissue viscoelasticity. **Journal of Biomechanics**, v. 45, n. 1, p. 148-55, 2012.
- DEAN, J. C. *et al.* Turning on the central contribution to contractions evoked by neuromuscular electrical stimulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 1, p. 170-176, 2007.
- DELP, S. L. *et al.* OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic Simulations of movement. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 54, n. 11, p. 1940-1950, 2007.
- DELP, S. L. *et al.* An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 37, n. 8, p. 757-67, 1990.
- DESCHENES, M. R. Effects of aging on muscle fibre type and size. **Sports Medicine**, v. 34, n. 12, p. 809-824, 2004.
- DESLAURIERS, L. *et al.* Improved learning in a large-enrollment physics class. **Science**, v. 332, n. 6031, p. 862-4, 2011.
- DESTEXHE, A. Conductance-based integrate-and-fire models. **Neural Computation**, v. 9, n. 3, p. 503-514, 1997.
- DESTEXHE, A. *et al.* An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic-model of receptor-binding. **Neural Computation**, v. 6, n. 1, p. 14-18, 1994.
- DI GIULIO, I. *et al.* The proprioceptive and agonist roles of gastrocnemius, soleus and tibialis anterior muscles in maintaining human upright posture. **The Journal of Physiology**, v. 587, n. Pt 10, p. 2399-416, 2009.
- DIDERIKSEN, J. L. *et al.* Motor unit recruitment strategies and muscle properties determine the influence of synaptic noise on force steadiness. **Journal of Neurophysiology**, v. 107, n. 12, p. 3357-69, 2012.
- DIMITRIOU, M.; EDIN, B. B. Human muscle spindles act as forward sensory models. **Current Biology**, v. 20, n. 19, p. 1763-7, 2010.
- DUARTE, M. **Análise estabiligráfica da postura ereta humana quasi-estática.** (2000). 86 f. Tese (Livre Docência) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.
- EDGLEY, S. A.; JANKOWSKA, E. An interneuronal relay for group I and II muscle afferents in the midlumbar segments of the cat spinal cord. **Journal of Physiology**, v. 389, p. 647-74, 1987.
- EDIN, B. B.; VALLBO, A. B. Dynamic response of human muscle spindle afferents to stretch. **Journal of Neurophysiology**, v. 63, n. 6, p. 1297-306, 1990a.

EDIN, B. B.; VALLBO, A. B. Muscle afferent responses to isometric contractions and relaxations in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 63, n. 6, p. 1307-1313, 1990b.

EKLUND, G. *et al.* The late reflex responses to muscle stretch - The resonance hypothesis versus the long-loop hypothesis. **Journal of Physiology-London**, v. 326, n. May, p. 79-90, 1982.

EL MAKSSOUD, H. *et al.* Multiscale modeling of skeletal muscle properties and experimental validations in isometric conditions. **Biological Cybernetics**, 2011.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Simulation of dendritic Ca(V)1.3 channels in cat lumbar motoneurons: Spatial distribution. **Journal of Neurophysiology**, v. 94, n. 6, p. 3961-3974, 2005.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Simulation of Ca²⁺ persistent inward currents in spinal motoneurons: mode of activation and integration of synaptic inputs. **Journal of Physiology-London**, v. 570, n. 2, p. 355-374, 2006.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Management of spasticity after spinal cord injury: Current techniques and future directions. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 24, n. 1, p. 23-33, 2010a.

ELBASIOUNY, S. M. *et al.* Persistent inward currents in spinal motoneurons: Important for normal function but potentially harmful after spinal cord injury and in amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 10, p. 1669-1679, 2010b.

ELIAS, L. A. **Estudo por simulação computacional de modelos de motoneurônios com dendrito ativo em resposta a entradas sinápticas.** (2009). 125 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ELIAS, L. A. *et al.* Models of passive and active dendrite motoneuron pools and their differences in muscle force control. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 33, n. 3, p. 515-531, 2012.

ELIAS, L. A.; KOHN, A. F. Individual and collective properties of computationally efficient motoneuron models of types S and F with active dendrites. **Neurocomputing**, v. 99, p. 521-533, 2013.

ENOKA, R. M. Neural adaptations with chronic physical activity. **Journal of Biomechanics**, v. 30, n. 5, p. 447-455, 1997.

FARINA, D. *et al.* Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 10, p. 1616-1623, 2010.

FARINA, D. *et al.* Identification of common synaptic inputs to motor neurons from the rectified electromyogram. **Journal of Physiology**, v. 591, n. 10, p. 2403-2418, 2013.

FINKEL, A. S.; REDMAN, S. J. The synaptic current evoked in cat spinal motoneurons by impulses in single group-1a axons. **Journal of Physiology-London**, v. 342, n. Sep, p. 615-632, 1983.

FISHER, M. A. H reflexes and F waves - Fundamentals, normal and abnormal patterns. **Neurologic Clinics**, v. 20, n. 2, p. 339-+, 2002.

FITZPATRICK, R. *et al.* Loop gain of reflexes controlling human standing measured with the use of postural and vestibular disturbances. **Journal of Neurophysiology**, v. 76, n. 6, p. 3994-4008, 1996.

FITZPATRICK, R.; MCCLOSKEY, D. I. Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. **Journal of Physiology-London**, v. 478, n. 1, p. 173-186, 1994.

FITZPATRICK, R. C. *et al.* Postural proprioceptive reflexes in standing human-subjects - Bandwidth of response and transmission characteristics. **Journal of Physiology-London**, v. 458, p. 69-83, 1992.

FLESHMAN, J. W. *et al.* Rheobase, input resistance, and motor-unit type in medial gastrocnemius moto-neurons in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 46, n. 6, p. 1326-1338, 1981.

FLESHMAN, J. W. *et al.* Electrotonic architecture of type-identified alpha-motoneurons in the cat spinal-cord. **Journal of Neurophysiology**, v. 60, n. 1, p. 60-85, 1988.

FORNER-CORDERO, A. *et al.* Posture control and complex arm coordination: Analysis of multijoint coordinative movements and stability of stance. **Journal of Motor Behavior**, v. 39, n. 3, p. 215-226, 2007.

FRENCH, A. S. Averaging of neurophysiological data prior to frequency domain analysis. **Computer Programs in Biomedicine**, v. 3, n. 3, p. 113-22, 1973.

FRIGON, A. *et al.* Extra forces evoked during electrical stimulation of the muscle or its nerve are generated and modulated by a length-dependent intrinsic property of muscle in humans and cats. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 15, p. 5579-88, 2011.

FUGLEVAND, A. J. *et al.* Evaluation of plateau-potential-mediated 'warm up' in human motor units. **Journal of Physiology-London**, v. 571, n. Pt 3, p. 683-93, 2006.

FUGLEVAND, A. J. *et al.* Models of recruitment and rate coding organization in motor-unit pools. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, n. 6, p. 2470-2488, 1993.

GAGE, W. H. *et al.* Kinematic and kinetic validity of the inverted pendulum model in quiet standing. **Gait & Posture**, v. 19, n. 2, p. 124-132, 2004.

GATEV, P. *et al.* Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. **The Journal of Physiology**, v. 514 (Pt 3), p. 915-28, 1999.

GAWTHROP, P. *et al.* Intermittent control: a computational theory of human control. **Biological Cybernetics**, v. 104, n. 1-2, p. 31-51, 2011.

GAWTHROP, P. J.; WANG, L. P. Intermittent predictive control of an inverted pendulum. **Control Engineering Practice**, v. 14, n. 11, p. 1347-1356, 2006.

GOLLEE, H. *et al.* Frequency-domain identification of the human controller. **Biological Cybernetics**, v. 106, n. 6-7, p. 359-72, 2012.

- GONDIN, J. *et al.* Soleus- and gastrocnemii-evoked V-wave responses increase after neuromuscular electrical stimulation training. **Journal of Neurophysiology**, v. 95, n. 6, p. 3328-35, 2006.
- GOODWORTH, A. D.; PETERKA, R. J. Influence of bilateral vestibular loss on spinal stabilization in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 103, n. 4, p. 1978-87, 2010.
- GORASSINI, M. A. *et al.* Self-sustained firing of human motor units. **Neuroscience Letters**, v. 247, n. 1, p. 13-16, 1998.
- GOROSO, D. G. **Novos modelos biofísicos para descrever o comportamento de fibras musculares tipo S e tipo F.** (2004). 143 f. Tese (Doutorado) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- GREY, M. J. *et al.* Group II muscle afferents probably contribute to the medium latency soleus stretch reflex during walking in humans. **Journal of Physiology**, v. 534, n. Pt 3, p. 925-33, 2001.
- HARRIS, C. M.; WOLPERT, D. M. Signal-dependent noise determines motor planning. **Nature**, v. 394, n. 6695, p. 780-4, 1998.
- HE, J. P. *et al.* Feedback gains for correcting small perturbations to standing posture. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 36, n. 3, p. 322-332, 1991.
- HECKMAN, C. J. Computer-simulations of the effects of different synaptic input systems on the steady-state input-output structure of the motoneuron pool. **Journal of Neurophysiology**, v. 71, n. 5, p. 1727-1739, 1994.
- HECKMAN, C. J.; ENOKA, R. M. Motor unit. **Comprehensive Physiology**, v. 2, p. 2629-2682, 2012.
- HECKMAN, C. J. *et al.* Persistent inward currents in motoneuron dendrites: Implications for motor output. **Muscle & Nerve**, v. 31, n. 2, p. 135-156, 2005.
- HECKMAN, C. J. *et al.* Persistent inward currents in spinal motoneurons and their influence on human motoneuron firing patterns. **Neuroscientist**, v. 14, n. 3, p. 264-275, 2008.
- HECKMAN, C. J.; LEE, R. H. Synaptic integration in bistable motoneurons. **Peripheral and Spinal Mechanisms in the Neural Control of Movement**, v. 123, p. 49-56, 1999.
- HECKMAN, C. J. *et al.* Motoneuron excitability: The importance of neuromodulatory inputs. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2040-2054, 2009.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Journal of Physiology-London**, v. 117, n. 4, p. 500-544, 1952.
- HORAK, F. B. Postural compensation for vestibular loss and implications for rehabilitation. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 28, n. 1, p. 57-68, 2010.
- HORLINGS, C. G. C. *et al.* Vestibular and proprioceptive influences on trunk movements during quiet standing. **Neuroscience**, v. 161, n. 3, p. 904-914, 2009.

HOSSEINZADEH, N.; HESAMZADEH, M. R. Application of project-based learning (PBL) to the teaching of electrical power systems engineering. **IEEE Transactions on Education**, v. 55, n. 4, p. 495-501, 2012.

HOUNSGAARD, J. *et al.* Bistability of alpha-motoneurons in the decerebrate cat and in the acute spinal cat after intravenous 5-hydroxytryptophan. **Journal of Physiology-London**, v. 405, p. 345-367, 1988.

HYNGSTROM, A. S. *et al.* Summation of excitatory and inhibitory synaptic inputs by motoneurons with highly active dendrites. **Journal of Neurophysiology**, v. 99, n. 4, p. 1643-1652, 2008.

HYNGSTROM, A. S. *et al.* Intrinsic electrical properties of spinal motoneurons vary with joint angle. **Nature Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 363-369, 2007.

ILLERT, M. *et al.* Electroencephalography and evoked potentials: a PC-based analysis program for laboratory courses in physiology. **Advances in Physiology Education**, v. 263, n. 6 Pt 3, p. S16-22, 1992.

JACOBS, B. L.; FORNAL, C. A. Serotonin and motor activity. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 7, n. 6, p. 820-5, 1997.

JACOBS, B. L. *et al.* Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. **Brain Research Reviews**, v. 40, n. 1-3, p. 45-52, 2002.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Cortical control of postural responses. **Journal of Neural Transmission**, v. 114, n. 10, p. 1339-1348, 2007.

JANKOWSKA, E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. **Progress in Neurobiology**, v. 38, n. 4, p. 335-78, 1992.

JESUNATHADAS, M. *et al.* Discharge properties of motor units during steady isometric contractions performed with the dorsiflexor muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 11, p. 1897-905, 2012.

JESUNATHADAS, M. *et al.* Recruitment and derecruitment characteristics of motor units in a hand muscle of young and old adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 6, p. 1659-1667, 2010.

JOHNSON, M. A. *et al.* Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 111-29, 1973.

JOHNSON, M. D.; HECKMAN, C. J. Interactions between focused synaptic inputs and diffuse neuromodulation in the spinal cord. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1198, p. 35-41, 2010.

JONES, K. E.; BAWA, P. Computer simulation of the responses of human motoneurons to composite 1A EPSPs: Effects of background firing rate. **Journal of Neurophysiology**, v. 77, n. 1, p. 405-420, 1997.

- JONES, K. E. *et al.* Sources of signal-dependent noise during isometric force production. **Journal of Neurophysiology**, v. 88, n. 3, p. 1533-44, 2002.
- KALLIO, J. *et al.* Effects of ageing on motor unit activation patterns and reflex sensitivity in dynamic movements. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 20, n. 4, p. 590-8, 2010.
- KANDEL, E. R. *et al.* **Principles of neural science**. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
- KARAYANNIDOU, A. *et al.* Activity of pyramidal tract neurons in the cat during standing and walking on an inclined plane. **Journal of Physiology-London**, v. 587, n. 15, p. 3795-3811, 2009.
- KARAYANNIDOU, A. *et al.* Influences of sensory input from the limbs on feline corticospinal neurons during postural responses. **Journal of Physiology-London**, v. 586, n. 1, p. 247-263, 2008.
- KAVOUNOUDIAS, A. *et al.* Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation. **Journal of Physiology-London**, v. 532, n. 3, p. 869-878, 2001.
- KAWASHIMA, N. *et al.* Stretch reflex excitability of the anti-gravity ankle extensor muscle in elderly humans. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 180, n. 1, p. 99-105, 2004.
- KEARNEY, R. E. *et al.* Identification of intrinsic and reflex contributions to human ankle stiffness dynamics. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 44, n. 6, p. 493-504, 1997.
- KERNELL, D. Repetitive impulse firing in motoneurons: facts and perspectives. **Peripheral and Spinal Mechanisms in the Neural Control of Movement**, v. 123, p. 31-37, 1999.
- KERNELL, D. **The motoneuron and its muscle fibres**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- KIDO, A. *et al.* Spinal excitation and inhibition decrease as humans age. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 82, n. 4, p. 238-248, 2004.
- KIEHN, O.; EKEN, T. Functional role of plateau potentials in vertebrate motor neurons. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 8, n. 6, p. 746-752, 1998.
- KLAKOWICZ, P. M. *et al.* Contribution of M-waves and H-reflexes to contractions evoked by tetanic nerve stimulation in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 96, n. 3, p. 1293-1302, 2006.
- KOHN, A. F. Cross-correlation between EMG and center of gravity during quiet stance: theory and simulations. **Biological Cybernetics**, v. 93, n. 5, p. 382-388, 2005.
- KOHN, A. F. *et al.* Presynaptic inhibition compared with homosynaptic depression as an explanation for soleus H-reflex depression in humans. **Experimental Brain Research**, v. 116, n. 2, p. 375-80, 1997.
- KRUTKY, M. A. *et al.* Interactions between limb and environmental mechanics influence stretch reflex sensitivity in the human arm. **Journal of Neurophysiology**, v. 103, n. 1, p. 429-440, 2010.

KUO, A. D. An optimal state estimation model of sensory integration in human postural balance. **Journal of Neural Engineering**, v. 2, n. 3, p. S235-49, 2005.

KUO, J. J. *et al.* Active dendritic integration of inhibitory synaptic inputs in vivo. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 6, p. 3617-3624, 2003.

LAN, N. *et al.* Reflex regulation of antagonist muscles for control of joint equilibrium position. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 13, n. 1, p. 60-71, 2005.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Influence of voltage-sensitive dendritic conductances on bistable firing and effective synaptic current in cat spinal motoneurons in vivo. **Journal of Neurophysiology**, v. 76, n. 3, p. 2107-2110, 1996.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Bistability in spinal motoneurons in vivo: Systematic variations in persistent inward currents. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 2, p. 583-593, 1998a.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Bistability in spinal motoneurons in vivo: Systematic variations in rhythmic firing patterns. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 2, p. 572-582, 1998b.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Enhancement of bistability in spinal motoneurons in vivo by the noradrenergic alpha(1) agonist methoxamine. **Journal of Neurophysiology**, v. 81, n. 5, p. 2164-2174, 1999.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Adjustable amplification of synaptic input in the dendrites of spinal motoneurons in vivo. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 17, p. 6734-6740, 2000.

LEMON, R. N. Descending pathways in motor control. **Annual Review of Neuroscience**, v. 31, p. 195-218, 2008.

LI, Y. R. *et al.* Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, n. 2, p. 767-783, 2004.

LIN, C. C.; CRAGO, P. E. Neural and mechanical contributions to the stretch reflex: a model synthesis. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 30, n. 1, p. 54-67, 2002.

LLOYD, D. G.; BESIER, T. F. An EMG-driven musculoskeletal model to estimate muscle forces and knee joint moments in vivo. **Journal of Biomechanics**, v. 36, n. 6, p. 765-76, 2003.

LLOYD, D. P. Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. **Journal of General Physiology**, v. 33, n. 2, p. 147-70, 1949.

LO CONTE, L. R. *et al.* Hermite expansions of compact support waveforms: applications to myoelectric signals. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 41, n. 12, p. 1147-59, 1994.

LOEB, G. E. *et al.* A hierarchical foundation for models of sensorimotor control. **Experimental Brain Research**, v. 126, n. 1, p. 1-18, 1999.

LORAM, I. D. *et al.* Human control of an inverted pendulum: is continuous control necessary? Is intermittent control effective? Is intermittent control physiological? **Journal of Physiology**, v. 589, n. Pt 2, p. 307-24, 2011.

LORAM, I. D. *et al.* The passive, human calf muscles in relation to standing: the non-linear decrease from short range to long range stiffness. **Journal of Physiology-London**, v. 584, n. 2, p. 661-675, 2007a.

LORAM, I. D. *et al.* The passive, human calf muscles in relation to standing: the short range stiffness lies in the contractile component. **Journal of Physiology-London**, v. 584, n. 2, p. 677-692, 2007b.

LYTTON, W. W. Optimizing synaptic conductance calculation for network simulations. **Neural Computation**, v. 8, n. 3, p. 501-509, 1996.

MAGALHAES, F. H. *et al.* Plantar flexion force induced by amplitude-modulated tendon vibration and associated soleus V/F-waves as an evidence of a centrally-mediated mechanism contributing to extra torque generation in humans. **Journal of Neuroengineering and Rehabilitation**, v. 10, n. 1, p. 32, 2013.

MAGALHAES, F. H.; KOHN, A. F. Vibration-induced extra torque during electrically-evoked contractions of the human calf muscles. **Journal of Neuroengineering and Rehabilitation**, v. 7, p. 26, 2010.

MAGANARIS, C. N. *et al.* In vivo measurements of the triceps surae complex architecture in man: implications for muscle function. **Journal of Physiology**, v. 512 (Pt 2), p. 603-14, 1998.

MANNARD, A.; STEIN, R. B. Determination of the frequency response of isometric soleus muscle in the cat using random nerve stimulation. **Journal of Physiology**, v. 229, n. 2, p. 275-96, 1973.

MARKRAM, H. The blue brain project. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 153-160, 2006.

MARTINEZ, O. D. *et al.* Pervasive locking, saturation, asymmetric rate sensitivity and double-valuedness in crayfish stretch receptors. **Biological Cybernetics**, v. 49, n. 1, p. 33-43, 1983.

MASANI, K. *et al.* Controlling balance during quiet standing: proportional and derivative controller generates preceding motor command to body sway position observed in experiments. **Gait & Posture**, v. 23, n. 2, p. 164-72, 2006.

MATTHEWS, P. B.; STEIN, R. B. Regularity of primary and secondary muscle spindle afferent discharges. **Journal of Physiology-London**, v. 202, n. 1, p. 59-82, 1969a.

MATTHEWS, P. B.; STEIN, R. B. The sensitivity of muscle spindle afferents to small sinusoidal changes of length. **Journal of Physiology**, v. 200, n. 3, p. 723-43, 1969b.

MATTHEWS, P. B. C. Long-latency stretch reflexes of 2 intrinsic muscles of the human hand analyzed by cooling the arm. **Journal of Physiology-London**, v. 419, p. 519-538, 1989.

- MAURER, C.; PETERKA, R. J. A new interpretation of spontaneous sway measures based on a simple model of human postural control. **Journal of Neurophysiology**, v. 93, n. 1, p. 189-200, 2005.
- MCCOMAS, A. J. Invited review: motor unit estimation: methods, results, and present status. **Muscle & Nerve**, v. 14, n. 7, p. 585-97, 1991.
- MCGILL, K. C. Surface electromyogram signal modelling. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 42, n. 4, p. 446-454, 2004.
- MCGRATH, P. *et al.* Computer simulation of introductory neurophysiology. **Advances in Physiology Education**, v. 27, n. 3, p. 120-129, 2003.
- MENEGALDO, L. L.; DE OLIVEIRA, L. F. Effect of muscle model parameter scaling for isometric plantar flexion torque prediction. **Journal of Biomechanics**, v. 42, n. 15, p. 2597-601, 2009.
- MENEGALDO, L. L. *et al.* Moment arms and musculotendon lengths estimation for a three-dimensional lower-limb model. **Journal of Biomechanics**, v. 37, n. 9, p. 1447-53, 2004.
- MERGNER, T. *et al.* Posture control in vestibular-loss patients. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 1164, p. 206-15, 2009.
- MESKERS, C. G. M. *et al.* Tizanidine does not affect the linear relation of stretch duration to the long latency M2 response of m. flexor carpi radialis. **Experimental Brain Research**, v. 201, n. 4, p. 681-688, 2010.
- MEZZARANE, R. A. **Estudo eletrofisiológico e biomecânico de oscilações posturais sobre planos inclinados.** (2004). 178 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- MEZZARANE, R. A.; KOHN, A. F. Control of upright stance over inclined surfaces. **Experimental Brain Research**, v. 180, n. 2, p. 377-388, 2007.
- MILEUSNIC, M. P. *et al.* Mathematical models of proprioceptors. I. Control and transduction in the muscle spindle. **Journal of Neurophysiology**, v. 96, n. 4, p. 1772-1788, 2006.
- MILEUSNIC, M. P.; LOEB, G. E. Mathematical models of proprioceptors. II. Structure and function of the Golgi tendon organ. **Journal of Neurophysiology**, v. 96, n. 4, p. 1789-1802, 2006.
- MILNER-BROWN, H. S. *et al.* The contractile properties of human motor units during voluntary isometric contractions. **Journal of Physiology**, v. 228, n. 2, p. 285-306, 1973.
- MIRBAGHERI, M. M. *et al.* Intrinsic and reflex contributions to human ankle stiffness: variation with activation level and position. **Experimental Brain Research**, v. 135, n. 4, p. 423-36, 2000.
- MOCHIZUKI, G. *et al.* Synchronization of motor units in human soleus muscle during standing postural tasks. **Journal of Neurophysiology**, v. 94, n. 1, p. 62-9, 2005.

- MORASSO, P. G. *et al.* Internal models in the control of posture. **Neural Networks**, v. 12, n. 7-8, p. 1173-1180, 1999.
- MORASSO, P. G.; SCHIEPPATI, M. Can muscle stiffness alone stabilize upright standing? **Journal of Neurophysiology**, v. 82, n. 3, p. 1622-6, 1999.
- MORITA, H. *et al.* Sensitivity of H-reflexes and stretch reflexes to presynaptic inhibition in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 2, p. 610-20, 1998.
- MORITZ, C. T. *et al.* Discharge rate variability influences the variation in force fluctuations across the working range of a hand muscle. **Journal of Neurophysiology**, v. 93, n. 5, p. 2449-59, 2005.
- MORSE, T. M. Neuroinformatics: from bioinformatics to databasing the brain. **Bioinformatics and Biology Insights**, v. 2, p. 253-64, 2008.
- NARDONE, A. *et al.* Balance control in Sensory Neuron Disease. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 3, p. 538-50, 2007.
- NARDONE, A. *et al.* Responses of leg muscles in humans displaced while standing. Effects of types of perturbation and of postural set. **Brain**, v. 113 (Pt 1), p. 65-84, 1990.
- NARDONE, A.; SCHIEPPATI, M. Medium-latency response to muscle stretch in human lower limb: estimation of conduction velocity of group II fibres and central delay. **Neuroscience Letters**, v. 249, n. 1, p. 29-32, 1998.
- NARDONE, A.; SCHIEPPATI, M. Group II spindle fibres and afferent control of stance. Clues from diabetic neuropathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 4, p. 779-89, 2004.
- NARDONE, A. *et al.* Influence of aging on leg muscle reflex responses to stance perturbation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 76, n. 2, p. 158-65, 1995.
- NARDONE, A. *et al.* Loss of large-diameter spindle afferent fibres is not detrimental to the control of body sway during upright stance: evidence from neuropathy. **Experimental Brain Research**, v. 135, n. 2, p. 155-62, 2000.
- NEGRO, F.; FARINA, D. Decorrelation of cortical inputs and motoneuron output. **Journal of Neurophysiology**, v. 106, n. 5, p. 2688-97, 2011.
- NEGRO, F. *et al.* Fluctuations in isometric muscle force can be described by one linear projection of low-frequency components of motor unit discharge rates. **Journal of Physiology**, v. 587, n. Pt 24, p. 5925-38, 2009.
- NICKOLLS, P. *et al.* Forces consistent with plateau-like behaviour of spinal neurons evoked in patients with spinal cord injuries. **Brain**, v. 127, p. 660-670, 2004.
- OBATA, H. *et al.* Age-related changes of the stretch reflex excitability in human ankle muscles. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 20, n. 1, p. 55-60, 2010.

OTAZU, G. H. *et al.* A muscle activation model of variable stimulation frequency response and stimulation history, based on positive feedback in calcium dynamics. **Biological Cybernetics**, v. 84, n. 3, p. 193-206, 2001.

PETERKA, R. J. Postural control model interpretation of stabilogram diffusion analysis. **Biological Cybernetics**, v. 82, n. 4, p. 335-343, 2000.

PETERKA, R. J. Sensorimotor integration in human postural control. **Journal of Neurophysiology**, v. 88, n. 3, p. 1097-1118, 2002.

PETERKA, R. J. *et al.* Postural compensation for unilateral vestibular loss. **Frontiers in Neurology**, v. 2, p. 57, 2011.

PIERROT-DESEILLIGNY, E.; BURKE, D. **The circuitry of the human spinal cord: Spinal and corticospinal mechanisms of movement**. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.

PIOTRKIEWICZ, M. *et al.* Age-related change in duration of afterhyperpolarization of human motoneurons. **The Journal of Physiology**, v. 585, n. Pt 2, p. 483-90, 2007.

POWERS, R. K. *et al.* Contribution of intrinsic properties and synaptic inputs to motoneuron discharge patterns: a simulation study. **Journal of Neurophysiology**, v. 107, n. 3, p. 808-23, 2012.

PROCHAZKA, A. *et al.* Implications of positive feedback in the control of movement. **Journal of Neurophysiology**, v. 77, n. 6, p. 3237-51, 1997.

PROCHAZKA, A.; GORASSINI, M. Ensemble firing of muscle afferents recorded during normal locomotion in cats. **Journal of Physiology-London**, v. 507, p. 293-304, 1998a.

PROCHAZKA, A.; GORASSINI, M. Models of ensemble firing of muscle spindle afferents recorded during normal locomotion in cats. **Journal of Physiology-London**, v. 507, n. 1, p. 277-291, 1998b.

PROSKE, U. *et al.* The role of muscle receptors in the detection of movements. **Progress in Neurobiology**, v. 60, n. 1, p. 85-96, 2000.

RAPHAEL, G. *et al.* Spinal-like regulator facilitates control of a two-degree-of-freedom wrist. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 28, p. 9431-9444, 2010.

RIBOT-CISCAR, E. *et al.* Proprioceptive population coding of limb position in humans. **Experimental Brain Research**, v. 149, n. 4, p. 512-519, 2003.

RIBOT-CISCAR, E. *et al.* Muscle spindle activity following muscle tendon vibration in man. **Neuroscience Letters**, v. 258, n. 3, p. 147-150, 1998.

RIVNER, M. H. *et al.* Influence of age and height on nerve conduction. **Muscle & Nerve**, v. 24, n. 9, p. 1134-1141, 2001.

ROTHWELL, J. **Control of human voluntary movement**. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1986.

ROWLAND, L. P.; SHNEIDER, N. A. Medical progress: Amyotrophic lateral sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 22, p. 1688-1700, 2001.

SARTORI, M. *et al.* EMG-driven forward-dynamic estimation of muscle force and joint moment about multiple degrees of freedom in the human lower extremity. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e52618, 2012.

SCHIEPPATI, M.; NARDONE, A. Time-course of set-related changes in muscle responses to stance perturbation in humans. **Journal of Physiology-London**, v. 487, n. 3, p. 787-796, 1995.

SCHIEPPATI, M.; NARDONE, A. Medium-latency stretch reflexes of foot and leg muscles analysed by cooling the lower limb in standing humans. **Journal of Physiology-London**, v. 503, n. 3, p. 691-698, 1997.

SCHIEPPATI, M.; NARDONE, A. Group II spindle afferent fibers in humans: their possible role in the reflex control of stance. **Peripheral and Spinal Mechanisms in the Neural Control of Movement**, v. 123, p. 461-72, 1999.

SCHUURMANS, J. *et al.* The monosynaptic Ia afferent pathway can largely explain the stretch duration effect of the long latency M2 response. **Experimental Brain Research**, v. 193, n. 4, p. 491-500, 2009.

SCHUURMANS, J. *et al.* Relating reflex gain modulation in posture control to underlying neural network properties using a neuromusculoskeletal model. **Journal of Computational Neuroscience**, 2010.

SCHWINDT, P. C.; CRILL, W. E. Properties of a persistent inward current in normal and TEA-injected moto-neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 43, n. 6, p. 1700-1724, 1980a.

SCHWINDT, P. C.; CRILL, W. E. Role of a persistent inward current in moto-neuron bursting during spinal seizures. **Journal of Neurophysiology**, v. 43, n. 5, p. 1296-1318, 1980b.

SCOTT, S. H. Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 7, p. 534-546, 2004.

SCOTT, S. H.; LOEB, G. E. The computation of position sense from spindles in monoarticular and multiarticular muscles. **Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 12, p. 7529-7540, 1994.

SHEMMELL, J. *et al.* The differential role of motor cortex in stretch reflex modulation induced by changes in environmental mechanics and verbal instruction. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 42, p. 13255-13263, 2009.

SHEMMELL, J. *et al.* Stretch sensitive reflexes as an adaptive mechanism for maintaining limb stability. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 10, p. 1680-1689, 2010.

SHERINGTON, C. S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. **Journal of Physiology**, v. 40, n. 1-2, p. 28-121, 1910.

SIMONEAU, G. G. *et al.* Role of somatosensory input in the control of human posture. **Gait & Posture**, v. 3, n. 3, p. 115-122, 1995.

SINKJAER, T. *et al.* Soleus long-latency stretch reflexes during walking in healthy and spastic humans. **Clinical Neurophysiology**, v. 110, n. 5, p. 951-9, 1999.

STIENEN, A. H. A. *et al.* Analysis of reflex modulation with a biologically realistic neural network. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 23, n. 3, p. 333-348, 2007.

STUART, G. J.; REDMAN, S. J. Voltage dependence of Ia reciprocal inhibitory currents in cat spinal motoneurons. **Journal of Physiology-London**, v. 420, p. 111-125, 1990.

SUZUKI, Y. *et al.* Intermittent control with ankle, hip, and mixed strategies during quiet standing: a theoretical proposal based on a double inverted pendulum model. **Journal of Theoretical Biology**, v. 310, p. 55-79, 2012.

TAUBE, W. *et al.* Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 2, p. 420-429, 2006.

TAYLOR, A. M. *et al.* Multiple features of motor-unit activity influence force fluctuations during isometric contractions. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 2, p. 1350-61, 2003.

TAYLOR, A. M.; ENOKA, R. M. Quantification of the factors that influence discharge correlation in model motor neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, n. 2, p. 796-814, 2004.

THELEN, D. G. Adjustment of muscle mechanics model parameters to simulate dynamic contractions in older adults. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 125, n. 1, p. 70-7, 2003.

TOFT, E. *et al.* Mechanical and electromyographic responses to stretch of the human ankle extensors. **Journal of Neurophysiology**, v. 65, n. 6, p. 1402-10, 1991.

TOMLINSON, S. E. *et al.* Clinical neurophysiology of the episodic ataxias: insights into ion channel dysfunction in vivo. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 10, p. 1768-76, 2009.

TOURETZKY, D. S. *et al.* HHsim: an open source, real-time, graphical Hodgkin-Huxley simulator. In: **33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience**, New Orleans. 2003. p.29:24.13.

TRAUB, R. D. Motoneurons of different geometry and size principle. **Biological Cybernetics**, v. 25, n. 3, p. 163-176, 1977.

UCHIYAMA, T. *et al.* A model of the feline medial gastrocnemius motoneuron-muscle system subjected to recurrent inhibition. **Biological Cybernetics**, v. 89, n. 2, p. 139-151, 2003.

UYSAL, H. *et al.* Medium-latency reflex response of soleus elicited by peroneal nerve stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 193, n. 2, p. 275-286, 2009.

VAILLANCOURT, D. E. *et al.* Effects of aging on force variability, single motor unit discharge patterns, and the structure of 10, 20, and 40 Hz EMG activity. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 1, p. 25-35, 2003.

VAN DER KOOIJ, H. *et al.* A multisensory integration model of human stance control. **Biological Cybernetics**, v. 80, n. 5, p. 299-308, 1999.

VAN DER KOOIJ, H. *et al.* An adaptive model of sensory integration in a dynamic environment applied to human stance control. **Biological Cybernetics**, v. 84, n. 2, p. 103-115, 2001.

VAN DOORNIK, J. *et al.* The suppression of the long-latency stretch reflex in the human tibialis anterior muscle by transcranial magnetic stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 157, n. 3, p. 403-6, 2004.

VAN SOEST, A. J.; ROZENDAAL, L. A. The inverted pendulum model of bipedal standing cannot be stabilized through direct feedback of force and contractile element length and velocity at realistic series elastic element stiffness. **Biological Cybernetics**, v. 99, n. 1, p. 29-41, 2008.

VANDERVOORT, A. A. Aging of the human neuromuscular system. **Muscle & Nerve**, v. 25, n. 1, p. 17-25, 2002.

VIEIRA, M. F.; ELIAS, L. A. Accommodation in motoneuron models with passive dendrite: Response to linearly rising currents. **Neurocomputing**, v. 72, n. 13-15, p. 3396-3398, 2009.

VIEIRA, M. F.; KOHN, A. F. Compartmental models of mammalian motoneurons of types S, FR and FF and their computer simulation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 37, n. 6, p. 842-860, 2007.

VIEIRA, T. M. *et al.* Recruitment of motor units in the medial gastrocnemius muscle during human quiet standing: is recruitment intermittent? What triggers recruitment? **Journal of Neurophysiology**, v. 107, n. 2, p. 666-76, 2012.

VINCENT, A. Autoimmune channelopathies: well-established and emerging immunotherapy-responsive diseases of the peripheral and central nervous systems. **Journal of Clinical Immunology**, v. 30 Suppl 1, p. S97-102, 2010.

WATANABE, R. N. **Simulação computacional do sistema neuromuscular para o estudo da variabilidade do torque exercido durante uma flexão plantar.** (2012). 75 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

WILLIAMS, E. R.; BAKER, S. N. Circuits generating corticomuscular coherence investigated using a biophysically based computational model. I. Descending systems. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 1, p. 31-41, 2009a.

WILLIAMS, E. R.; BAKER, S. N. Renshaw cell recurrent inhibition improves physiological tremor by reducing corticomuscular coupling at 10 Hz. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 20, p. 6616-6624, 2009b.

WILLIAMS, E. R. *et al.* Spinal interneuron circuits reduce approximately 10-Hz movement discontinuities by phase cancellation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 24, p. 11098-11103, 2010.

WINDHORST, U. Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. **Brain Research Bulletin**, v. 73, n. 4-6, p. 155-202, 2007.

WINTER, D. A. *et al.* Stiffness control of balance in quiet standing. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 3, p. 1211-1221, 1998.

WINTERS, J. M. An improved muscle-reflex actuator for use in large-scale neuromusculoskeletal models. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 23, n. 4, p. 359-374, 1995.

WIZNIA, D. *et al.* PBL 2.0: enhancing problem-based learning through increased student participation. **Medical Education Online**, v. 17, p. 17375, 2012.

YAO, W. *et al.* Motor-unit synchronization increases EMG amplitude and decreases force steadiness of simulated contractions. **Journal of Neurophysiology**, v. 83, n. 1, p. 441-52, 2000.

ZAHALAK, G. I. A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular-contraction. **Mathematical Biosciences**, v. 55, n. 1-2, p. 89-114, 1981.

ZAJAC, F. E. Muscle and tendon: Properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 17, n. 4, p. 359-411, 1989.

ZELENIN, P. V. *et al.* Activity of red nucleus neurons in the cat during postural corrections. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 43, p. 14533-14542, 2010.

ZENGEL, J. E. *et al.* Membrane electrical-properties and prediction of motor-unit type of medial gastrocnemius motoneurons in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 53, n. 5, p. 1323-1344, 1985.