

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS

Tiago Matheus Nordi

Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação
cerebral profunda

São Carlos

2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS

Tiago Matheus Nordi

Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação
cerebral profunda

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Pós-graduação da Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Processamento de Sinais e Instrumentação.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Pereira do Carmo

São Carlos

2021

Trata-se da versão corrigida da dissertação. A versão original se encontra disponível na EESC/USP que aloja o Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

N828s Nordi, Tiago Matheus
Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação cerebral profunda / Tiago Matheus Nordi; orientador João Paulo Pereira do Carmo. São Carlos, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Área de Concentração em Processamento de Sinais e Instrumentação -- Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2021.

1. Estimulação Cerebral Profunda. 2. Biopotenciais. 3. Instrumentação médica. I. Título.

Eduardo Graziosi Silva - CRB - 8/8907

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidato: Engenheiro **TIAGO MATHEUS NORDI**.

Título da dissertação: "Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação cerebral profunda".

Data da defesa: 07/07/2021.

Comissão Julgadora

Resultado

Prof. Associado **João Paulo Pereira do Carmo**
(Orientador)
(Escola de Engenharia de São Carlos – EESC/USP)

APROVADO

Prof. Dr. **Eduardo Colombari**
(Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"/UNESP-
Araraquara)

APROVADO

Prof. Dr. **Manuel Fernando Ribeiro da Silva**
(Universidade do Minho/Portugal)

APROVADO

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica:
Prof. Dr. **João Bosco Augusto London Junior**

Presidente da Comissão de Pós-Graduação:
Prof. Titular **Murilo Araujo Romero**

A minha família, especialmente a minha mãe
Regina Helena Aparecida Matheus e ao meu
pai Aduino Ademar Nordi *in memoriam*.

Agradecimentos

Ao Professor Associado João Paulo Pereira do Carmo. Aos colegas do Laboratório de Altas Tensões e Medidas: Msc. Melkzedekue de Moraes Alcântara Calabrese, Dr. Felipe Schiavon Inocência de Sousa e ao Eng. Vitor Martins Barbosa. A minha esposa Olga Oliveira Pereira e todos meus familiares.

Resumo

Nordi, T., M. **Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação cerebral profunda**. 2021. 128p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020.

A estimulação cerebral profunda (DBS, *Deep Brain Stimulation*) consiste em estimular eletricamente determinadas regiões do cérebro, conhecidas como regiões alvo, através de eletrodos e um circuito neuroestimulador implantados cirurgicamente. A DBS é principalmente empregada no tratamento de casos graves de distúrbio dos movimentos como a doença de Parkinson (DP) e o tremor essencial (TE), em que o tratamento farmacológico não produz o efeito necessário ao paciente. Este trabalho apresenta o projeto de um sistema para realizar a DBS e a aquisição dos biopotenciais que são os sinais de feedback, ou biomarcadores, que respondem a estimulação de determinada região do cérebro, para atuar no sistema de controle do sinal de estimulação. Para a validação do circuito de acondicionamento de biopotenciais foram construídos protótipos, posteriormente submetidos a testes para caracterizar o circuito e obter sua resposta em frequência com o auxílio de um gerador de sinais de baixa amplitude feito para produzir os sinais de entrada do circuito com uma forma de onda senoidal com características de amplitude e frequência de um biopotencial.

Palavras-chave: Estimulação Cerebral Profunda, Biopotenciais, Instrumentação médica.

Abstract

Nordi, T., M. **Sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação para estimulação cerebral profunda**. 2021. 128p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020.

Deep Brain Stimulation (DBS) consists of electrically stimulating certain brain regions, known as target regions, through electrically implanted electrodes and a surgically implanted neurostimulator circuit. DBS is mainly used to treat severe cases of movement disorder such as Parkinson's disease (PD) and essencial tremor (ET), where pharmacological treatment does not produce the necessary effect on the patient. This work presents the design of a system to perform DBS and the acquisition of biopotentials, which are the feedback signals, or biomarkers, that respond to stimulation of a given brain region to act on the stimulation signal control system. For the validation of the biopotential conditioning circuit prototypes were built, later submitted to tests to characterize the circuit and obtain its frequency response with the help of a low amplitude signal generator designed to produce the input signals of the circuit with a sinusoidal wave with amplitude and frequency characteristics of a biopotential.

Keywords: Deep Brain Stimulation, Biopotentials, Medical Instrumentation.

Lista de figuras

Figura 1.1:	Cirurgia para inserção de eletrodos de DBS visto (a) de fora e (b) por meio de uma imagem de raio-X.....	2
Figura 1.2:	(a) Ilustração de como um sistema DBS é implantado no corpo com os eléctrodos de estimulação inseridos no cérebro e o neuroestimulador mantido na zona do peito. (b) Exemplo do sistema DBS comercial Vercise System da Boston Scientific.	3
Figura 2.1:	Ilustração da divisão em lóbulos.....	11
Figura 2.2:	Forma de onda de um potencial de ação.....	13
Figura 2.3:	Anatomia do coração humano.....	16
Figura 2.4:	Formação do sinal de ECG.	17
Figura 2.5:	Posicionamento dos eletrodos no tórax.....	19
Figura 2.6:	Ritmos do sinal de EEG.	21
Figura 2.7:	Vista superior do sistema internacional 10-20.....	22
Figura 2.8:	Modelo linear para eletrodos de biopotenciais.	24
Figura 2.9:	Símbolo do amplificador operacional.	26
Figura 2.10:	Fonte de tensão controlada por tensão.	27
Figura 2.11:	Resposta em frequência de um amplificador de biopotenciais.....	28
Figura 2.12:	Conceito de realimentação negativa.	29
Figura 2.13:	Circuito esquemático do amplificador inversor.	30
Figura 2.14:	Circuito esquemático do amplificador não-inversor.....	31
Figura 2.15:	Circuito esquemático do seguidor de tensão.....	32
Figura 2.16:	Circuito esquemático do amplificador somador inversor.	33
Figura 2.17:	Circuito esquemático do amplificador de diferenças.....	34
Figura 2.18:	Circuito esquemático do amplificador de instrumentação.....	35

Figura 2.19:	Circuito esquemático do amplificador diferencial insensível aos níveis DC das entradas.....	36
Figura 2.20:	Modelo de um amplificador operacional real.....	39
Figura 2.21:	Amplificador inversor com o modelo de um amplificador operacional real.....	40
Figura 2.22:	Resposta em frequência em malha aberta (vermelho) e em malha fechada (azul) sendo representados seus respectivos ganhos na figura.	42
Figura 2.23:	Sistema de aquisição de biopotenciais sujeito a interferências da rede elétrica.....	43
Figura 2.24:	(a) Sistema sujeito a interferência magnética; e (b) uma solução para redução do entrelaçamento dos cabos que conectam os eletrodos ao amplificador de instrumentação.....	46
Figura 2.25:	Modelo de um sistema inserido em uma gaiola de Faraday..	47
Figura 2.26:	Filtro notch passivo.....	47
Figura 2.27:	Filtro notch ativo.....	48
Figura 2.28:	Resposta em frequência do filtro notch ativo com alguns valores de fator de qualidade.	48
Figura 2.29:	Sistema de aquisição de sinais de EEG sem fio.....	49
Figura 2.30:	Amplificador somador não-inversor.....	50
Figura 2.31:	Filtro passa faixa ativo.....	50
Figura 2.32:	Amplificador de biopotenciais desenvolvido em microeletrônica 0,7 μm	51
Figura 2.33:	Filtro notch implementado em microeletrônica. Adaptado de [39].	52
Figura 2.34:	Diagrama de blocos do circuito de tratamento de biopotenciais (a) LNAs dos canais de entrada (b) multiplexador (MUX) (c) seguidor de tensão (BUFFER) (d) filtro notch ativo (ANF) (e) Filtro passa baixa ativo (ALPF) (f) Microcontrolador ESP32.	53
Figura 2.35:	Filtro notch ativo (ANF), onde $R = 10 \text{ M}\Omega$ e $C = 270 \text{ pF}$	54

Figura 2.36:	Filtro passa baixa ativo. $R_1 = 100 \text{ k}\Omega$, $R_2 = 1 \text{ M}\Omega$, $R = 15 \text{ k}\Omega$ e $C = 1 \text{ nF}$	54
Figura 3.1:	Sistema implantado para DBS. Adaptado de [3].	60
Figura 3.2:	Principais regiões do cérebro usadas como alvo para DBS. Adaptado de [3].	61
Figura 3.3:	Resposta de mobilidade do paciente ao tratamento com levedopa.	64
Figura 3.4:	Resposta de mobilidade do paciente ao tratamento de levedopa e DBS do VIM.....	64
Figura 3.5:	Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente antes da DBS.....	65
Figura 3.6:	Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente com estimulação do VIM.....	66
Figura 3.7:	Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente com estimulação do cZI e do VIM.	66
Figura 3.8:	Representação dos tipos de controle da DBS.	69
Figura 3.9:	Sistema de DBS em malha fechada e os principais biomarcadores utilizados. sEEG = eletroencefalografia de superfície; iEEG = eletroencefalografia intracraniana; LFP = potenciais de campo locais; acc = acelerômetros, sEMG = eletromiografia de superfície, ECoG = eletrocorticografia; IPG = gerador de pulso implantável; LFP = potencial de campo local	74
Figura 3.10:	Controle de um sistema de DBS monitorando o ritmo beta adquirido no STN e promovendo controle responsivo do sinal de estimulação.	74
Figura 3.11:	Controle de um sistema de DBS monitorando o ritmo beta adquirido no STN e promovendo controle adaptativo do sinal de estimulação.....	75
Figura 3.12:	Pontas implantáveis da Medtronic contendo quatro eléctrodos nas extremidades com forma em anel e afastamentos (a) iguais (MDT 3389) ou (b) variáveis (MDT 3387) adaptado de [34][35]. (c) Ponta implantável	

da Boston Scientific com oito eléctrodos que completa o sistema Vercase.....	79
Figura 3.13: Ilustração de (a) neuroestimulação omidirecional e (b) neuroestimulação localizada. Adaptado de [38]. (c) Comparação da tecnologia atual de pontas com eletrodos de neuroestimulação para utilização em DBS. BSN, Boston Scientific; STJ, St. Jude Medical; MDT, Medtronic. Adaptado de [40]. Figura 4.13(c) é possível observar uma comparação da tecnologia atual de pontas com eletrodos de neuroestimulação para utilização em DBS juntamente com uma perspectiva futura em pesquisa pela Medtronic Sapiens no sentido de projetar pontas implantáveis para DBS com diâmetro menor que 1.27 mm, com comprimento de 7.41 mm, contendo até 40 contatos circulares distribuídos em 10 filas de 4 contatos por fila, com um offset entre linhas de 45° e capazes de estimular regiões alvo em oito direções radiais.	79
Figura 3.14: Circuito estimulador proposto por Ewing et al	80
Figura 3.15: Sistema de DBS proposto por Kouzani et al.....	82
Figura 3.16: Circuito de estimulação de corrente constante utilizando potenciômetros digitais para variação de amplitude.....	83
Figura 3.17: Estação local e remota para estimulação cerebral e aquisição de biopotenciais..	84
Figura 3.18: Sistema de estimulação e aquisição de sinais de EEG.	84
Figura 3.19: Sistema de estimulação de corrente constante através de um circuito do tipo ponte em H. Adaptado de [5].....	85
Figura 3.20: Circuito de estimulação usando HCP. Adaptado de [58].	86
Figura 3.21: Sistema de estimulação desenvolvido.....	87
Figura 3.22: Circuito esquemático de uma bomba de carga do tipo Howland Current Pump.	87
Figura 3.23: Circuito de gerenciamento de energia para alimentação do sistema.	89
Figura 3.24: PCB flex-rigid desenvolvida (a) vista superior (top) (b) vista inferior (bottom) (c e d) duas perspectivas da PCB dobrada.	90

Figura 3.25:	PCB flex-rigid desenvolvida (a) a vista inferior (bottom) (b) a vista superior (top) (c e d) duas perspectivas da PCB dobrada e inserida em um case impresso em 3D.	91
Figura 4.1:	Gerador de sinais de baixas amplitudes. (a) representa o dispositivo de controle, Arduino nano, responsável por receber os parâmetros de frequência e forma de onda e enviar estes dados ao (b) CI gerador de sinais, AD9233, que responderá em sua saída um sinal de amplitude de 600 mV e com forma e frequência selecionadas. Após isso (c) o sinal é entregue a um arranjo de atenuadores compostos por cinco configurações selecionáveis de divisores de tensão resistivos que fornecerão cinco possibilidades de amplitudes. Na próxima etapa (d) o circuito seguidor de tensão (ganho 1) e o amplificador inversor (ganho -1) promoveram os sinais de saída (dos terminais B e C) em modo diferencial. O último estágio se trata (e) dos amplificadores (ganho 1000) que fornecerão as saídas (terminais A e D) amplificadas.	99
Figura 4.2:	Circuitos divisores de tensão e filtro passa altas onde $C1 = 100 \text{ nF}$, $R1 = 2,2 \text{ M}\Omega$, $R2 = 4.7 \text{ k}\Omega$, $R3 = 470 \Omega$, $R4 = 220 \Omega$, $R5 = 100 \Omega$ e $R6 = 47 \Omega$. O terminal VGS representa a conexão entre a saída do AD9833 e o capacitor C1 e o terminal VDIV indica a saída dos sinais de baixas amplitudes. A chave seletora SSEL mostra a possibilidade da variação entre cinco configurações possíveis de divisores de tensão ao conectar os terminais dos resistores ao GND.	100
Figura 4.3:	Circuito seguidor de tensão e amplificador inversor com ganho igual a -1. Onde $R1 = R2 = 100 \text{ k}\Omega$	101
Figura 4.4:	Amplificadores com ganho $A = 1000$ responsáveis por disponibilizar réplicas amplificadas dos sinais (a) OUT - e (b) OUT +.	101
Figura 4.5:	Fotografia ilustrando o gerador de sinais de baixa amplitude.	102
Figura 4.6:	Circuito de tratamento de sinal para validação do gerador de sinais de baixas amplitudes. Onde $R1 = 10 \text{ M}\Omega$, $R2 = R4 = 100 \text{ k}\Omega$, $R3 = 390\text{k}\Omega$, $C1 = 10\mu\text{F}$, $C2 = 22\text{nF}$ e $C3 = 1 \text{ F}$	103
Figura 4.7:	PCB contendo o circuito de tratamento de sinais da figura 5.6.	103

Figura 4.8:	Resposta em frequência obtida a partir de uma simulação do circuito da figura 5.6.	104
Figura 4.9:	Teste realizado através do (a) gerador de sinais de baixas amplitudes fornecendo um sinal de entrada através do (b) cabo com blindagem aterrada ao (c) circuito de tratamento de sinais. Os retângulos em linha tracejada envolvendo cada um dos circuitos representada as caixas metálicas e no caso do sistema de tratamento de sinais é destaca também através de uma chave da qual é possível escolher se os GND de ambos os circuitos estarão conectados adotado uma entrada em modo comum ou uma entrada diferencial.	105
Figura 4.10:	Resposta em frequência dos ganhos do circuito de tratamento de sinais da figura 5.6 a partir de cinco amplitudes de entrada fornecidas pelo gerador de sinais de baixas amplitudes. (a) resposta a entrada com amplitude 1 (15 μV), (b) resposta a entrada com amplitude 2 (30 μV), (c) resposta a entrada com amplitude 3 (60 μV), (d) resposta a entrada com amplitude 3 (130 μV) e (e) resposta a entrada com amplitude 3 (1300 μV).	105
Figura 5.1:	Algoritmo de aquisição do sinal do ADC e transmissão dos dados adquiridos para o software de interface.	110
Figura 5.2:	Forma de onda retangular onde podemos destacar os parâmetros: AP = Amplitude positiva, LPP = Largura de pulso positivo, AN = Amplitude negativa, LPN = Largura de pulso negativo, LIP = Largura inter-pulsos, T = período.	111
Figura 5.3:	Lógica para gerar o sinal de estimulação retangular em que na região tracejada (a) é feito a atribuição dos valores dos parâmetros de estimulação a dois vetores. O vetor A que recebe os valores de amplitude na posição 1 e na posição 3, restando o valor central 127 dentro do range de 0 a 255 (8 bits). O valor L armazena os dados de larguras de pulso: na posição 1 a largura de pulso positivo, na posição 2 a largura inter-pulsos, em 3 a largura de pulso negativo e na posição 4 o valor do período menos os valores das 3 posições anteriores. A região (b) é a estrutura de repetição	

	para promover a atribuição dos valores de amplitude ao DAC e o valores de tempo ao timer e gerar o sinal de estimulação.....	112
Figura 5.4:	Interface para inserção dos parâmetros da forma de onda de estimulação retangular, onde pode-se notar as caixas para informar os valores da amplitude positiva, largura de pulso positivo, amplitude negativa, largura de pulso negativo, tempo inter-pulsos, frequência e conseqüentemente o período: $T = 1/f$	113
Figura 5.5:	aba de interface de dados, em que é possível acompanhar todos dados transmitidos ao ESP32 por meio do campo “dados transmitidos” e ter acesso a todos os pontos do biopotencial adquirido por meio do campo “dados recebidos”.	114
Figura 5.6:	Configuração da comunicação serial entre o software de interface e o ESP32.....	115
Figura 6.1:	Resposta em frequência do ganho do circuito de tratamento de biopotenciais com um ganho para médias frequências em aproximadamente 53 dB e frequência de corte entre 7 k e 10 kHz e durante a região de atenuação com aproximadamente 60 dB por década.	118
Figura 6.2:	Algoritmo de teste da taxa de aquisição do ADC interno ao ESP32. Com uma determina forma de onda com período T entregue a entrada do ADC, sendo este mesmo período usado para delimitar um tempo de aquisição.....	118
Figura 6.3:	Com o algoritmo da figura 7.2 imputando um sinal senoidal de 1 kHz, $T = 1$ ms, foi possível contar entre 115 e 116 pontos aquisitivos durante este período. O que se traduz em uma taxa de aquisição de aproximadamente 115 kSPS.....	119
Figura 6.4:	Teste do circuito de estimulação em solução fisiológica 0,9 %.	120
Figura 6.5:	Comparação entre teste com eletrodos imersos em solução salina (a) aplicando uma forma de onda senoidal em que a reta ‘a’ traçada em linha azul representa a resposta teórica do circuito de estimulação, a reta ‘b’ mostra a resposta experimental de valores de corrente colhidos com o sinal	

de estimulação entregue a solução salina mais um resistor de 1 k Ω em série, a reta 'c' retrata a resposta com um resistor de 10 k Ω em série com solução salina. (b) mostra a mesma comparação registrada em (a) porém usando uma forma de onda retangular. 120

Figura 6.6: Forma de onda retangular entregue a um resistor de 15 k Ω em que foram selecionados os seguintes parâmetros:(a) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 322 μ A, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (b) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 161 μ A, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (C) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 90 ms, amplitude negativa = 0 μ A, largura de pulso negativa = 0 ms e frequência = 10 Hz. (d) amplitude positiva = 376 μ A, largura de pulso positiva = 100 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 376 μ A, largura de pulso negativa = 100 ms e frequência = 5 Hz. 121

Figura 6.7: Forma de onda senoidal entregue a um resistor de 15 k Ω em que foram selecionados os seguintes parâmetros: (a) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 322 μ A, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (b) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 322 μ A, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (c) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 322 μ A, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 50 Hz. (a) amplitude positiva = 322 μ A, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 32 μ A, largura de pulso negativa = 20 ms e frequência = 10 Hz..... 122

Lista de tabelas

Tabela 2.1:	Características de alguns biopotenciais	14
Tabela 2.2:	Posição dos eletrodos para aquisição de ECG..	18
Tabela 2.3:	Comparações entre características construtivas de amplificadores operacionais	39
Tabela 3.1:	Relação entre os modelos dos dispositivos de DBS fabricados por <i>Boston Scientific</i> ® (B), <i>Medtronic</i> ® (M) e <i>St. Jude</i> ® (S) e suas aplicações....	76
Tabela 3.2:	Relação entre os modelos dos dispositivos de DBS fabricados por <i>Boston Scientific</i> ® (B), <i>Medtronic</i> ® (M) e <i>St. Jude</i> ® (S), os intervalos de valores de amplitude, largura de pulso e frequência e configurações de estimulação unipolar (Uni), bipolar (bi) e multipolar (multi)..	77
Tabela 4.1:	Amplitudes teóricas de saída do gerador de sinais.	100
Tabela 7.1:	Comparação entre sistemas de DBS encontrados na literatura e do sistema desenvolvido.	124

Abreviaturas

Acrônimo	Descrição
ADC	<i>Analog to Digital Converter</i> , Conversor Analógico para Digital
ARC	<i>Arcuate Nucleus</i> , Núcleo Arqueado
ALPF	<i>Active Low-Pass Filter</i> , Filtro Passa-Baixas Ativo
ANF	<i>Active Notch Filter</i> , Filtro Notch Ativo
AV	Nó atrioventricular
CM	Núcleo Centro Mediano
CMOS	<i>Complementary Metal Oxide Semiconductor</i> , Semicondutor de Metal-Óxido Complementar
CMRR	<i>Common-Mode Rejection Ratio</i> , Rejeição de Modo Comum
cZI	Zona Incerta
DAC	<i>Digital to Analog Converter</i> , Conversor Digital para Analógico
DC	<i>Direct Current</i> , Corrente Contínua
DP	Doença de Parkinson
ECAP	<i>Evoked Compound Action Potential</i> , Potencial de ação composto evocado
ECG	Eletrocardiograma
ECoG	Eletrocorticograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
FET	<i>Fild Effect Transistor</i> , Transistores de Efeito de Campo
FOG	<i>Freezing of Gait</i> , Congelamento de marcha
FPB	Filtro Passa-Baixas
FTMS	<i>Fran-Tolosa-Marin Scale</i> , Escala Fran-Tolosa-Marin
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> , Associação Internacional de estudos da dor
IoT	<i>Internet of Things</i> , Internet das Coisas
IPG	<i>Implantable Pulse Generetor</i> , Gerador de Pulsos Implantável
LFP	<i>Local Field Potentials</i>
LH	<i>Lateral Hypotalamus</i> , Hipotálamo Lateral

LNA	<i>Low-Noise Amplifier</i> , Amplificador de baixo ruído
LPF	<i>Low-Pass Filter</i>
MOSFET	<i>Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor</i> , Transistor de Efeito de Campo Metal-Óxido-Semicondutor
MUX	Multiplexador
GPI	<i>Internal Globus Pallidus</i> , Globo Pálido
PC	<i>Personal Computer</i> , Computador Pessoal
PCB	<i>Printed Circuit Board</i>
PPN	<i>Pedunculopontine Nucleus</i> , Núcleo Pedunculopontino
PVG	<i>Periventricular Gray</i> , Região Cinzenta Periventricular
RC	Resistivo-Capacitivo
SA	Nó sinoatrial
SPI	<i>Serial Peripheral Interface</i>
SW	<i>Spike-and-wave</i>
STN	<i>Subthalamic Nucleus</i> , Núcleo Subtalâmico
ST	Síndrome de Tourette
TE	Tremor Estencial
TCP/IP	<i>Transmission Control Protocol/ Internet Protocol</i>
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TES	<i>Transcranial Electrical Stimulation</i>
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TSMC	<i>Taiwan Semiconductor Manufacturing Company</i>
UART	<i>Universal Asynchronous Receiver/ Transmitter</i>
UM	Unidade Motora
VIM	<i>Ventral Intermediate Nucleus</i> , Núcleo Ventral Interno ou Tálamo
VM	<i>Ventral Medial Nucleus</i> , Núcleo Médio Ventral
VPL	<i>Ventral Posterolateral Nucleus</i> , núcleo pósterolateral ventral
YGTSS	<i>The Yale Global Tic Severity Scale</i>

Lista de símbolos

Símbolo	Descrição	Unidade
f	Frequência	Hz (hertz)
j	Operador Complexo	-
R	Resistência	Ω (ohm)
X	Reatância	Ω (ohm)
Z	Impedância	Ω (ohm)
V	Diferença de potencial elétrico	V (volt)
I	Intensidade de corrente elétrica	A (ampere)
Q	Fator de qualidade	-
C	Capacitância	F (farad)
A	Ganho em malha aberta	-
A_f	Ganho realimentado	-
β	Fator de realimentação	-

Sumário

Abstract.....	viii
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xvii
Abreviaturas.....	xviii
Lista de símbolos	xx
Introdução.....	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Estimulação cerebral profunda.....	2
1.3 Motivação.....	4
1.4 Objetivos	4
1.4.1 Objetivo geral.....	4
1.4.2 Objetivos específicos	5
1.5 Estrutura da dissertação.....	5
Referências	6
Biopotenciais e amplificadores de biopotenciais.....	9
2.1 Introdução.....	9
2.2 Biopotenciais.....	9
2.2.1 Atividade elétrica das células excitáveis.....	9
2.2.2 Neurônios e células gliais	10
2.2.3 Sistema nervoso	11
2.2.4 Potencial de repouso	12
2.2.5 Potencial de ação.....	12
2.2.6 <i>Local Field Potentials</i> (LFPs).....	13
2.2.7 Principais biopotenciais	14

2.2.8	Eletrodos para aquisição de biopotenciais	23
2.3	Amplificadores de biopotenciais.....	23
2.3.1	Aquisição de biopotenciais	23
2.3.2	Amplificador operacional	25
2.3.3	Amplificador operacional ideal.....	26
2.3.4	Arquiteturas básicas	27
2.3.5	Amplificador genérico com realimentação negativa.....	29
2.3.5	Amplificador operacional real	38
2.3.6	Arquiteturas aplicadas a aquisição de biopotenciais.....	42
2.3.7	Técnicas de redução de interferência	45
2.3.8	Estado da arte	49
2.3.9	Circuito de tratamento de biopotenciais desenvolvido	52
	Referências	55
	Estimulação cerebral profunda	59
3.1	Introdução.....	59
3.2	Estimulação cerebral profunda.....	59
3.2.1	DBS aplicada à doença de Parkinson.....	62
3.2.2	DBS aplicada ao tremor estencial	64
3.2.3	DBS aplicada à distonia	67
3.2.4	DBS aplicada à obesidade.....	67
3.2.5	DBS aplicada ao tratamento da dor crônica.....	67
3.3	Tipos de controle da DBS	68
3.3.1	Biomarcadores	70
3.4	DBS em malha fechada	73
3.5	Dispositivos comerciais usados em DBS	75

3.6	Estado da arte	80
3.7	Sistema de estimulação desenvolvido	86
3.7	PCB desenvolvida	90
	Referências	91
	Gerador de sinais de baixas amplitudes	97
4.1	Introdução.....	97
4.2	Circuito gerador de sinais.....	98
5.3	Testes laboratoriais.....	102
4.4	Considerações.....	106
	Referências	106
	<i>Software e firmware</i>	109
5.1	Especificação formal	109
5.2	Funcionalidades.....	112
5.3	Comunicação	114
	Resultados experimentais	117
6.1	Resultados do circuito de aquisição	117
6.2	Resultados do circuito de estimulação	119
	Conclusões e perspectivas futuras	123
7.1	Sistema desenvolvido	123
7.2	Trabalhos futuros.....	125
	Referências	126

Capítulo 1

Introdução

Este capítulo apresenta as considerações iniciais dos conteúdos relacionados a esta dissertação e o projeto por ela proposto. As principais motivações para o desenvolvimento desta dissertação e sua estrutura são também apresentados.

1.1 Introdução

Recentemente tem-se colocado em evidência experimentos com circuitos para a DBS. Estudos realizados por diferentes autores revelam que a DBS é um tratamento essencial para doenças de distúrbio do movimento como a DP, além de ser objetivo de várias pesquisas voltadas a aplicações psiquiátricas, como o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), estima-se que cerca de 160 mil pessoas foram submetidos ao tratamento de DBS ao redor do mundo [1]. Alguns estudos mostram que é possível obter a estimulação cerebral através de um conversor digital analógico (DAC, *Digital to Analog Converter*) que recebe informações dos parâmetros de um meio digital e entrega ao eletrodo de estimulação uma forma de onda retangular com amplitude, frequência e largura de pulso controladas [2].

Os biopotenciais são sinais elétricos produzidos por ações fisiológicas e atividades celulares. Estes sinais podem ser obtidos por meio de eletrodos colocados sobre a pele, conhecidos como eletrodos de superfície, ou em alguns casos com eletrodos inseridos por métodos incisivos como o eletrocorticograma (ECoG) em que os eletrodos são inseridos sobre o córtex cerebral [3]. Outros biopotenciais são extremamente importantes para o diagnóstico de algumas doenças, em destaque para o eletrocardiograma (ECG) [4]. Na DBS a aquisição de alguns sinais biológicos é de extrema importância, pois alguns podem atuar como a malha de realimentação do sistema de controle de estimulação, é possível dosar a estimulação do paciente por meio destes sinais ou biomarcadores [5, 3].

Esta dissertação apresenta um sistema de aquisição de biopotenciais e estimulação cerebral profunda desenvolvido a partir de um circuito de acondicionamento de biopotenciais, o qual irá entregar estes sinais a um conversor analógico para digital (ADC, *Analog to Digital Converter*) conectado a um microcontrolador integrado com tecnologia

de comunicação sem fio responsável pela aquisição e transmissão de dados dos biopotenciais a um computador pessoal (PC, *Personal Computer*), este microcontrolador também deve fazer o controle do sinal de estimulação, processamento os parâmetros de estimulação selecionados pelo usuário e os enviando a um DAC que é responsável por produzir o sinal de estimulação e entrega-lo a um eletrodo.

1.2 Estimulação cerebral profunda

A DBS é um tipo de tratamento, baseado na eletrofisiologia, que consiste em estimular uma determinada região do cérebro através de impulsos elétricos. É uma terapia que requer uma cirurgia para implantação de um eletrodo (configuração monopolar) ou mais (configuração multipolar) em uma específica região do cérebro [6].

Conforme ilustrado na figura 1.1, o procedimento consiste em inserir pontas implantáveis (com eletrodos nas extremidades) em pontos específicos do tálamo, da região subtalâmica, do globo pálido entre outras. Os eletrodos são então ligados ao neuroestimulador propriamente dito por meio de cabos de extensão contendo fios metálicos. Conforme se pode observar na figura 1.1(b), estes eletrodos encontram-se normalmente distribuídos na extremidade de uma ponta semirrígida que é inserida no cérebro, levando-os até às zonas desejadas de neuroestimulação.

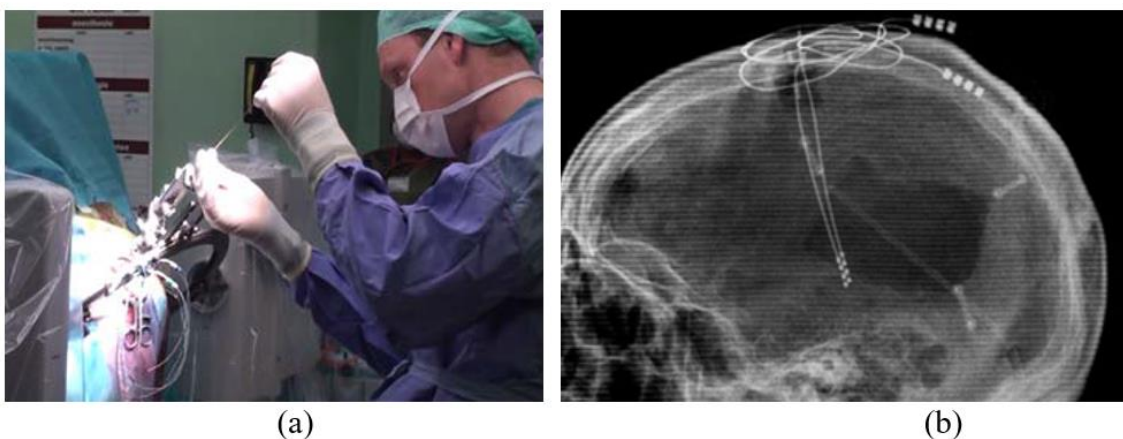


Figura 1.1: Cirurgia para inserção de eletrodos de DBS visto (a) de fora e (b) por meio de uma imagem de raio-X.

Estes eletrodos conduzem uma corrente elétrica para modular ou interromper padrões anormais de sinalização neural, chamado de mecanismo de ação da DBS. Esta corrente elétrica é fornecida por um gerador de pulsos (IPG, *Implantable Pulse Generator*) ou neuroestimulador tal como um marcapasso, inclusive é comum encontrarmos na literatura a expressão marcapasso cerebral (*brain pacemaker*), implantado cirurgicamente no tórax abaixo da clavícula, ao qual são conectados, através de um cabo, os eletrodos responsáveis pela estimulação [6].

O neuroestimulador é um dispositivo com uma bateria acoplada para prover alimentação e poder operar. Conforme ilustrado na figura 1.2(a), o neuroestimulador é normalmente implantado no peito ou na região abdominal, ficando todo o sistema sob a pele para nenhuma parte ficar exposta ou visível. Quando o sistema é ligado, a estimulação elétrica modifica o funcionamento dos neurônios em seu redor, aliviando os sintomas de diversas doenças. A figura 1.2(b) apresenta um sistema DBS comercial (com eletrodos de estimulação inseridos no cérebro e um neuroestimulador na zona do peito) da empresa *Boston Scientific* para ilustração das dimensões dos dispositivos disponíveis no mercado.

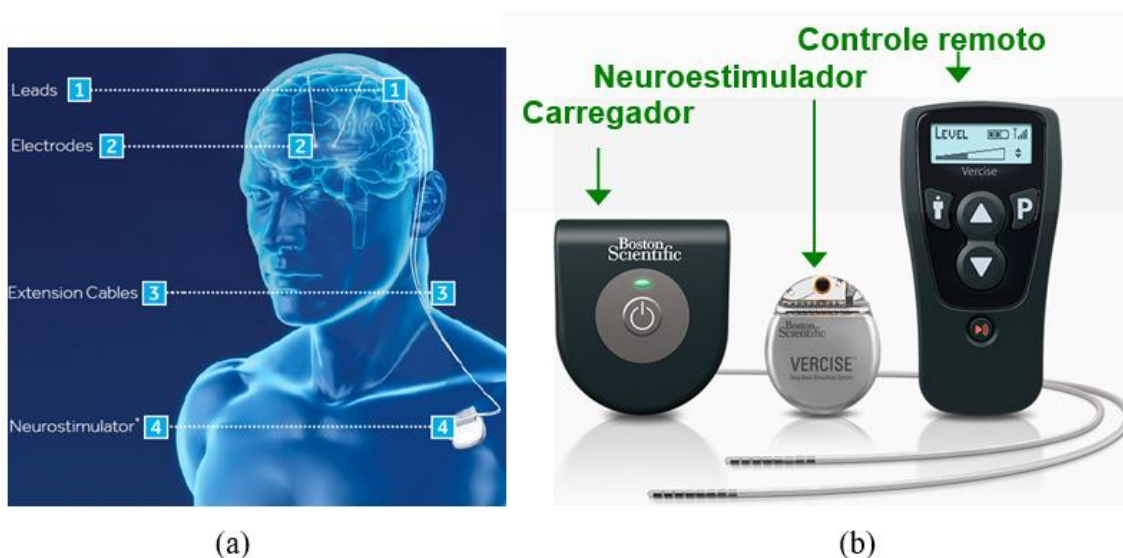


Figura 1.2: (a) Ilustração de como um sistema DBS é implantado no corpo com os eléctrodos de estimulação inseridos no cérebro e o neuroestimulador mantido na zona do peito. (b) Exemplo do sistema DBS comercial *Vercise System* da *Boston Scientific*.

1.3 Motivação

Estima-se que o controle contínuo da DBS (controle em malha aberta) tem eficácia de aproximadamente 75% no tratamento de distúrbios do movimento, no entanto nota-se que a aplicação deste tipo de controle para doenças psiquiátricas não responde assim tão bem, o que proporciona grandes perspectivas para o desenvolvimento de sistemas de controle mais sofisticados para tais aplicações. Além disso, a análise dos biomarcadores pode fornecer informações quanto a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos colaterais da DBS [3]. Algumas publicações apontam que quanto aos avanços tecnológicos de dispositivos aplicados a DBS devem-se nortear o desenvolvimento de baterias com maior vida útil, projetos de dispositivos com elevado grau de miniaturização, desenvolvimento de estimulações personalizadas e adaptativas e integração de tecnologias de comunicação sem fio [1]. Com isso, podemos notar que o desenvolvimento de um sistema de neuroestimulação que possua um circuito de aquisição de sinais fisiológicos como os empregados em sistemas de estimulação em malha fechada e que tenha a possibilidade de compartilhar as informações captadas destes biomarcadores e receber os parâmetros do sinal de estimulação por meio de uma comunicação sem fio atendem aos requisitos das perspectivas futuras de desenvolvimento de novos dispositivos aplicados na DBS.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo geral

Esta dissertação consiste em desenvolver um sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação com 2 canais de aquisição, 2 canais de estimulação e comunicação sem fio para transmitir dados de biopotenciais e receber os parâmetros de neuroestimulação.

1.4.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desta dissertação iniciam-se com as pesquisas bibliográficas sobre circuitos de tratamento de sinal e circuitos de estimulação, continuando com os projetos destes dois circuitos aplicados ao sistema proposto, passando pelo desenvolvimento de um protótipo do sistema integrando os circuitos de aquisição e neuroestimulação, posteriormente validados experimentalmente e por fim, realizar a comparação do sistema proposto nesta dissertação com outros sistemas de DBS encontrados na literatura. De forma organizada pode-se listar os seguintes objetivos definidos:

- (i) Realizar pesquisa bibliográfica de circuitos de tratamento de biopotenciais;
- (ii) Realizar pesquisa bibliográfica de circuitos de estimulação;
- (iii) Projetar um circuito de tratamento de biopotenciais;
- (iv) Projetar um circuito de estimulação;
- (v) Desenvolver um do protótipo do sistema contendo os circuitos de aquisição e estimulação;
- (vi) Validar experimentalmente o sistema desenvolvido;
- (vii) Comparar dos dados obtidos com dados da literatura.

1.5 Estrutura da dissertação

Esta dissertação possui sete capítulos. O atual capítulo, trata da introdução, em que serão enunciados os aspectos primários relacionados a DBS, posicionando a DBS como tratamento cirúrgico e comentando os seus princípios fisiológicos de atuação.

O capítulo 2 fundamenta as bases teóricas dos biopotenciais, suas principais características, locais de obtenções e eletrodos. E das questões de condicionamento de sinal voltados aos biopotenciais. Iniciando com as configurações mais básicas de amplificadores e evoluindo gradativamente até os circuitos aplicados em ampliações de biopotenciais. O capítulo encerra-se com a apresentação do circuito de tratamento de sinais proposto para o sistema de aquisição de biopotenciais que serão responsáveis por obter os sinais de realimentação para controlar a estimulação cerebral.

O capítulo 3 abordam-se as fundamentações teóricas da DBS, sendo comentadas suas principais aplicações, os tipos de controle empregados, os sinais biomarcadores mais utilizados, características de dispositivos comerciais e algumas publicações de sistemas desenvolvidos para DBS para fundamentar o estado da arte. A conclusão do capítulo dá-se com a apresentação do circuito de estimulação proposto.

O capítulo 4 é dedicado ao gerador de sinais de baixas amplitudes desenvolvido para poder fornecer sinais com características de amplitude compatível com as de um biopotencial. Este gerador de sinais que foi empregado para realização de testes e validação do circuito de aquisição de biopotenciais apresentado no capítulo 3.

O capítulo 5 é voltado ao *software* de interface de usuário desenvolvido, por meio do qual é possível selecionar os parâmetros de estimulação e também obter os dados dos biopotenciais adquiridos. Neste capítulo também é abordado o desenvolvimento do *firmware* do microcontrolador que receberá os dados de estimulação e irá proporcionar a geração do sinal de estimulação via a um DAC e que aquisitará os biopotenciais já acondicionados por meio de um ADC.

No capítulo 6 são comentados os testes aos quais o sistema foi submetido e apresentado os respectivos resultados.

Finalmente, o capítulo 7 concluí a dissertação discutindo sobre o sistema desenvolvido, apresentando as conclusões gerais de acordo com os objetivos traçados neste trabalho, comentando os resultados obtidos no capítulo 7, e fazendo a comparação do sistema aqui proposto com outros sistemas de DBS encontrados em publicações e traçadas as perspectivas para trabalhos futuros visando o aprimoramento deste sistema.

Referências

- [1] L. A.M et al., “Deep brain stimulation: current challenges and future directions,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 15, no. 3. pp. 148–160, 2019, doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>.
- [2] J. Lee, “A CLOSED - LOOP DEEP BRAIN STIMULATION DEVICE WITH A LOGARITHMIC PIPELINE ADC,” Ph. D. Dissertation, EECS, UMICH, Ann Arbor, USA, 2008, doi: <http://hdl.handle.net/2027.42/60733>.

- [3] K. B. Hoang, I. R. Cassar, W. M. Grill, and D. A. Turner, “Biomarkers and stimulation algorithms for adaptive brain stimulation,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. OCT, 2017, doi: 10.3389/fnins.2017.00564.
- [4] Arlotti, M. Rosa, S. Marceglia, S. Barbieri, and A. Priori, “The adaptive deep brain stimulation challenge,” *Park. Relat. Disord.*, vol. 28, pp. 12–17, 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.020.
- [5] W. Bouthour, P. Mégevand, J. Donoghue, C. Lüscher, N. Birbaumer, and P. Krack, “Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, no. 6, pp. 343–352, 2019, doi: 10.1038/s41582-019-0166-4.
- [6] P. Hickey and M. Stacy, “Deep brain stimulation: A paradigm shifting approach to treat Parkinson’s disease,” *Front. Neurosci.*, vol. 10, no. APR, pp. 1–11, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00173.

Capítulo 2

Biopotenciais e amplificadores de biopotenciais

No presente capítulo apresentam-se as bases teóricas que vão desde a produção de sinais elétricos a nível celular até aos principais tipos de biopotenciais e suas características e a fundamentação teórica dos amplificadores de biopotenciais, são discutidas as suas principais características e topologias.

2.1 Introdução

As análises de alguns biopotenciais por especialistas são extremamente importantes para diagnosticar alguns tipos de doenças, com isso, é essencial conhecê-los, entender suas origens e características para projetar sistemas de instrumentação precisos e que respondam com fidelidade ao sinal adquirido. Geralmente possuem amplitudes muito baixas, necessitando assim passar por algumas etapas de tratamento de sinal antes de serem entregues a um sistema de aquisição de dados ou ADC. Neste capítulo discutem-se as etapas necessárias ao condicionamento de sinal. Aqui serão evidenciados os parâmetros fundamentais de um amplificador de biopotenciais, topologias básicas e a configuração do circuito amplificador aplicado ao sistema de aquisição desenvolvido durante esta dissertação.

2.2 Biopotenciais

2.2.1 Atividade elétrica das células excitáveis

Os potenciais bioelétricos são resultados das atividades eletroquímicas das células presentes nos tecidos nervoso, muscular e glandular. Estes potenciais quando produzido pelas atividades naturais das células são conhecidos como potencial de repouso, já o potencial produzido por outras alterações das atividades eletroquímicas das células leva o nome de potencial de ação [1].

2.2.2 Neurônios e células gliais

O tecido nervoso é constituído por neurônios ao nível celular, os quais são as células eletricamente excitáveis do sistema nervoso. O sistema nervoso também é constituído por células gliais, as quais são células responsáveis por prover suporte físico e nutricional dos neurônios [2].

O neurônio de um ser humano é estruturalmente composto por três partes, sendo elas a dendrites, corpo celular (ou soma) e o axônio. As dendrites são filamentos curtos e ramificados situados nas extremidades do corpo celular que também abrigam em seu interior o núcleo celular. Os axônios são ramificações alongadas que conectam os corpos celulares dos neurônios a outros tecidos ou neurônios, é ele o responsável por conduzir o potencial de ação. A mielina é um tipo de camada com ação isolante que recobre o axônio, otimizando a condução dos impulsos nervosos [2].

Nos terminais dos axônios encontram-se as sinapses que representa a conexão entre dois neurônios, denominados de neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos o que define a direção normal da condução do potencial de ação. As sinapses podem ser químicas, quando a conexão se dá por meio de uma fenda sináptica, ou elétricas quando existe contato físico entre os neurônios [2].

O neurônio pós-sináptico após receber o potencial de ação direciona os mensageiros químicos, produzidos pela ação do sinal elétrico, a receptores específicos conduzidos pelos neurotransmissores. Os neurotransmissores são divididos em quatro grupos: colinas, aminas biogénicas, aminoácidos e neuropeptídios [2].

No grupo das colinas, destaca-se a acetilcolina, por ter ação nos sistemas nervosos central e periférico, ao ser liberada em sinapses entre neurônios motores e tecidos musculares provoca a contração dos músculos. A acetilcolina também atua nos processos de atenção e da memória, em pacientes com doenças de distúrbio de memória observam-se níveis alterados de acetilcolina.

No segundo grupo de neurotransmissores encontram-se a serotonina, a dopamina e a norepinefrina. A serotonina atua nos níveis de humor, ansiedade e agressividade, enquanto a dopamina controla estimulação e níveis de controle motor. A norepinefrina

monitora os batimentos cardíacos, a pressão arterial e a conversão de glicose em energia. Para doenças de distúrbio de movimento pode-se constatar níveis alterados de dopamina.

Nos aminoácidos, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso e é responsável pelos processos cognitivos.

Os neuropeptídios atuam na transmissão e modulação da informação neuronal.

2.2.3 Sistema nervoso

O sistema nervoso divide-se em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. No sistema nervoso central encontram-se o encéfalo e a medula espinhal. O sistema nervoso periférico é constituído por neurônios que se dividem dois grupos: aferente e eferente. Os aferentes são responsáveis por enviar informações de sensações somáticas e de sentido especial ao sistema nervoso central, já o grupo eferente faz a comunicação entre o sistema nervoso central e os órgãos periféricos, geralmente músculos e glândulas. O grupo eferente ainda é construído pelos sistemas somático e autônomo. O sistema somático controla as ações motoras voluntárias, enquanto o sistema autônomo é responsável pelo controle das funções vitais do organismo, como a respiração, o ritmo cardíaco e ação dos órgãos internos [3].

O cérebro representa o núcleo de processamento sensorial e motor, e possui um conjunto de estruturas conectadas em nível anatômico e fisiológico. Estas estruturas são conhecidas como lóbulos e são subdivididas de acordo com sua função, estes são os lóbulos frontal, parietal, occipital e temporal [4]. Esta divisão em lóbulos pode ser vista na figura 2.1.

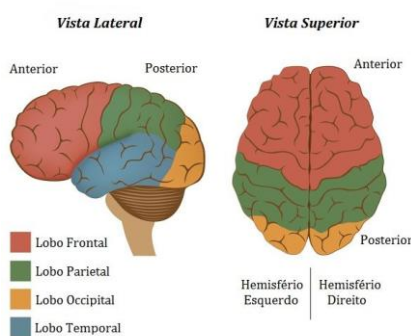


Figura 2.1: Ilustração da divisão em lóbulos. Adaptado de [5].

O lóbulo frontal está relacionado com os aspectos comportamentais humanos e controle motor do discurso. O lóbulo parietal processa informações sensoriais e produz associações de visão e espaço. Quanto ao lóbulo temporal, atua nas funções aditivas, da linguagem, a interpretação da leitura e alguns aspectos da memória. Por fim, o lóbulo occipital é responsável pelo processamento e interpretação sensorial proveniente da visão [4].

2.2.4 Potencial de repouso

A resistência à passagem de determinadas moléculas carregadas eletricamente, imposta pela membrana celular de um neurônio produz uma diferença de potencial entre o interior e o exterior da membrana. A diferença de potencial entre intracelular e extracelular recebe o nome de potencial de repouso e tipicamente pode assumir valores entre o intervalo de valores de -50 mV a 100 mV [3]. A espessura da membrana celular é bastante fina podendo ter em volta de 7 a 15 nm e é constituída por um complexo lipoprotéico que a torna impermeável às proteínas intracelulares e alguns ânions. A membrana celular em seu estado de repouso é altamente permeável aos íons de K^+ e Cl^- , porém relativamente permeável aos íons de Na^+ , isso é o que se conhece como permeabilidade relativa, garantida pelas proteínas transmembranares que atuam como transportadores iônicos especializados. Desta forma, tem-se maior acúmulo de íons K^+ no meio intracelular em comparação ao extracelular acarretando um desequilíbrio de concentrações e um gradiente de difusão através da membrana. O movimento resultante dos íons de potássio K^+ torna o potencial intracelular mais negativo que o extracelular, a diferença entre estes potenciais dá origem ao potencial de repouso da membrana [1, 6].

2.2.5 Potencial de ação

O potencial de ação é o sinal elétrico que carrega as informações do sistema nervoso, sendo que a forma de onda, frequência e amplitude deste potencial são os códigos usados pelos neurônios para as transferências de informações [1].

A produção de um potencial de ação está atrelada a estimulação de uma célula polarizada, este estímulo pode ocorrer de forma natural como os provocados pelos neurônios ou de forma externa ao organismo através de um eletrodo de estimulação [3].

O potencial de ação pode ser dividido em três etapas, nomeadamente despolarização, repolarização e hiperpolarização. Na primeira etapa, a despolarização ocorre durante um aumento repentino de tensão, que parte do nível do potencial de repouso tipicamente -70 mV até atingir um pico de aproximadamente $+30$ mV. A formação deste pico no valor do potencial representa um aumento drástico na permeabilidade do sódio na sequência de uma maior movimentação de íons de sódio para o meio intracelular, contribuindo com o gradiente eletroquímico do sódio. A segunda etapa é chamada de repolarização pois ocorre de o potencial partir do seu valor de pico até retornar ao nível do potencial de repouso, sinalizando uma diminuição no influxo de sódio e um aumento na permeabilidade do potássio. Na terceira etapa, conhecida como hiperpolarização o valor do potencial continua a diminuir ultrapassando o valor do potencial de repouso até atingir um determinado valor em que o potencial passa a aumentar levemente até atingir o nível do potencial de repouso, isso indica que a permeabilidade do potássio ainda está elevada, mas diminuindo gradativamente [3].

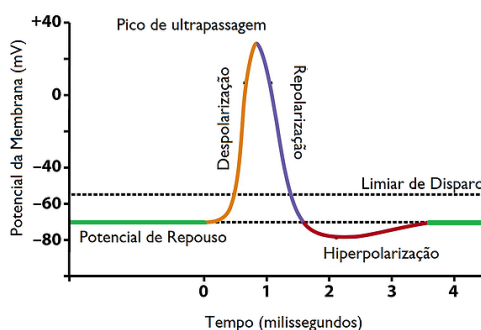


Figura 2.2: Forma de onda de um potencial de ação. Adaptado de [7].

2.2.6 Local Field Potentials (LFPs)

Os LFPs são sinais eletrofisiológicos gerados a partir dos fluxos de íons provocado pela atividade pós-sináptica dos dendritos de um conjunto de neurônios. Os LFPs

representam a atividade pós-sináptica de um grupo de neurônios em uma porção volumétrica de tecido [8].

O espectro de frequências dos LFPs é composto por uma banda de baixas frequência, tipicamente menores que 250 Hz, que ocorrem devido as correntes iônicas das atividades pós-sinápticas dos neurônios, enquanto as componentes de maior frequência ocorrem devido aos potenciais de ação, que são sinais de variações mais rápidas, e são conhecidos por ocorrerem em baixas amplitudes na ordem de algumas dezenas μV a alguns μV [8].

2.2.7 Principais biopotenciais

Os biopotenciais são sinais elétricos adquiridos no corpo humano e usados para diagnosticar diversas patologias. Estes sinais, apresentados na tabela 2.1, são classificados pelas características de amplitude, frequência e local onde foram obtidos.

Tabela 2.1: Características de alguns biopotenciais. Adaptado de [1].

Biopotenciais	Loca de aquisição	Amplitude	Frequência [Hz]
ECG	Tórax, braços ou pernas	0,6 – 3 [mV]	0,05 – 150
EEG	Superfície do couro cabeludo	10 – 150 [μV]	0,5 – 50
EMG	Superfície ou interior de um músculo	≤ 60 [mV]	45 – 2500
EOG	Superfície facial ao redor dos olhos	≤ 300 [μV]	0 – 10

Eletromiograma (EMG)

O EMG é o biopotencial que representa a atividade elétrica de um músculo, podendo este sinal ser registrado superficialmente colocando um eletrodo sobre o

musculo, EMG de superfície, ou através de uma agulha, EMG de profundidade ou intramuscular. A membrana muscular esquelética é a base dos fenômenos eletrofisiológicos que forma o sinal de EMG, fisiologicamente todas as fibras musculares de uma unidade motora (UM) que atuam em sincronia após receber um impulso nervoso e então todas são despolarizadas produzindo um potencial de ação. Uma UM é constituída por um neurônio motor e por todas as fibras musculares por ele enervadas, é ela a responsável pelos comandos de movimentos dos músculos esqueléticos [9].

O funcionamento de uma UM pode ser obtido por meio da EMG intramuscular e o sinal registrado neste processo pode indicar possíveis patologias. No sistema nervoso periférico como perda do suprimento nervoso (denervação), a capacidade de regeneração dos nervos (reinnervação) e algumas doenças fibromusculares como a distrofia muscular que provoca a degeneração progressiva da musculatura. No sistema nervoso central podem-se analisar os disparos de controle motor [9].

A EMG de superfície é amplamente aplicada quando os testes devem ser realizados com frequência, no estudo de exercícios físicos, estudos ergonômicos, reabilitações e medicina ocupacional. Esta técnica de aquisição do sinal de EMG é empregada para análise do padrão temporal de atividades ou fadigas musculares.

Eletrocardiograma (ECG)

O sistema cardiovascular é basicamente constituído pelo coração e pelos vasos sanguíneos que se expandem por todo o organismo e conectam todas as partes do corpo. A circulação sanguínea é essencialmente impulsionada pelas contrações rítmicas do coração [1].

Uma abordagem para descrever anatomicamente o coração e seus componentes é dividir longitudinalmente o coração ao meio levando em conta a aplicação de cada uma das metades que por sua vez são divididas quanto a sua cavidade superior, denominada aurícula, e sua cavidade inferior conhecida como ventrículo. O sentido do deslocamento do sangue no coração ocorre das aurículas para os ventrículos através das válvulas auriculoventriculares tricúspide e mitral, que atuam como válvulas direcionais estabelecendo que o sangue circule apenas neste sentido e não retornem as aurículas. As válvulas semilunares são responsáveis por direcionar o sangue das cavidades para as artérias aorta e pulmonar. O sangue que sai do ventrículo esquerdo, rico em oxigênio e

nutrientes, é bombeado para todos os tecidos e órgãos do corpo. E o sangue que parte do ventrículo direito em direção ao pulmão onde é oxigenado [10, 11]. A figura 2.3 mostra a representação anatômica do coração.

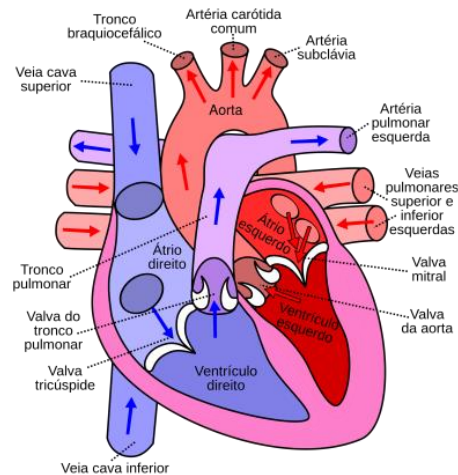


Figura 2.3: Anatomia do coração humano. Adaptado de [12].

Para que o coração seja capaz de estabelecer o fluxo sanguíneo de forma adequada para o sistema cardiovascular, as contrações do músculo cardíaco devem ocorrer de forma sincronizada, sequenciada pela excitação das células musculares cardíacas. Em que na primeira fase ocorre a contração dos dois átrios, seguida da contração dos dois ventrículos [3].

O músculo cardíaco opostos aos músculos esqueléticos e não precisa receber sinais do sistema nervoso central para realizar contrações. No caso do coração os sinais que coordenam as contrações do músculo cardíaco são gerados internamente no próprio músculo. As células que determinam o ritmo do batimento cardíaco são as células autorritmicas e estas são divididas em dois grupos: as células marca-passo que iniciam os potenciais de ação que promovem o ritmo cardíaco, e as fibras de condução que de forma coordenada conduzem os potenciais de ação pelo coração [3].

O sinal elétrico de um ciclo cardíaco normalmente inicia-se no nó sinoatrial (SA) localizado na parte alta do átrio direito o que provoca que a despolarização do átrio direito ocorra antes do átrio esquerdo, sendo a parte ascendente da onda P relacionada ao átrio

direito e a parte descendente ao átrio esquerdo. Para a onda P em condições normais tem-se até 250 μV de amplitude e duração de até 100 ms [13].

O intervalo PR começa na onda P e termina no início do complexo QRS, isso significa a condução do impulso elétrico do nó SA até o nó atrioventricular (AV). A duração normal do intervalo PR varia entre 0,12 s e 0,20 s [14].

O complexo QRS é constituído de várias ondas e podem ocorrer variações em seu formato, aqui adotaremos um padrão para estas ondas. O complexo QRS representa a despolarização dos ventrículos que ocorre praticamente ao mesmo tempo, porém a maior porção do complexo QRS é produzida pela despolarização do ventrículo esquerdo devido sua massa ser três vezes superior ao do ventrículo direito [15].

Após o complexo QRS ocorre um curto período refratário em que as células não respondem a qualquer estímulo conhecido como segmento ST.

As ondas T representam a repolarização ventricular, ela acontece na mesma direção e sentido de despolarização, porém é um processo mais lento tornando o formato da onda T mais largo. A figura 2.4 mostra as diversas ondas que compõe um sinal de ECG [16].

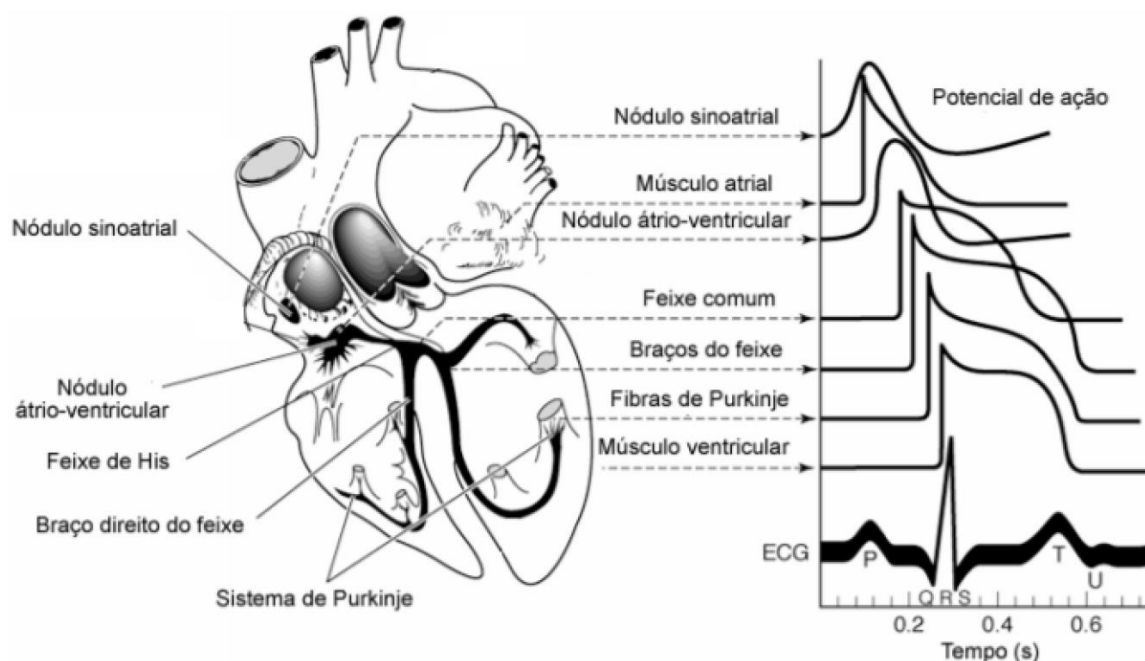


Figura 2.4: Formação do sinal de ECG. Adaptado de [17].

A montagem de eletrodos mais comum para aquisição do sinal de ECG utiliza dez eletrodos, sendo quatro eletrodos nas extremidades dos membros, lembrando que o eletrodo da perna direita tem a função de referência de potencial para todos os outros eletrodos. E outros seis eletrodos, conhecidos como derivações precordiais são colocados no tórax cada um em uma posição distinta. A tabela 2.2 relaciona cada eletrodo com sua respectiva posição.

Tabela 2.2: Posição dos eletrodos para aquisição de ECG. Adaptado de [14].

Identificação do eletrodo	Posição
RA	Punho direito
RL	Tornozelo direito
LA	Punho esquerdo
LL	Tornozelo esquerdo
V1	Quarto espaço intercostal, na borda direita do esterno
V2	Quarto espaço intercostal, na borda esquerda do esterno
V4	Quinto espaço intercostal, na linha hemiclavicular esquerda
V3	Entre V2 e V4
V5	Quinto espaço intercostal, na linha axilar anterior
V6	Quinto espaço intercostal, na linha média axilar

A configuração de 10 eletrodos tem-se 12 derivações que são maneiras diferentes de aquisição do sinal de ECG. Com os eletrodos das extremidades dos membros é possível obter 6 derivações, sendo 3 unipolares e 3 bipolares, as derivações unipolares são

denominadas de AVR, AVL e AVF. As derivações bipolares são diferenças de potencial produzidas pelos potenciais unipolares citados anteriormente, como D1 que é produzido pela combinação AVR e AVL, D2 que é dado por AVR e AVF e D3 gerado por AVL e AVF [14].

As outras seis derivações são produzidas pelas derivações precordiais unipolares. Na figura 2.5 temos uma ilustração que destaca as posições dos eletrodos precordiais.

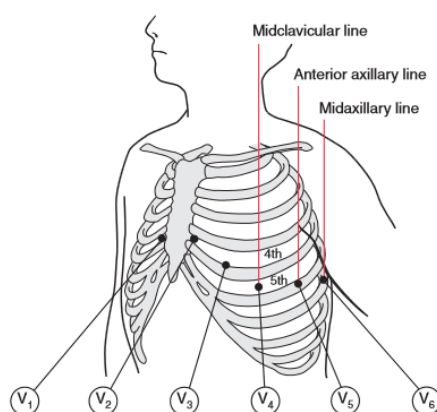


Figura 2.5: Posicionamento dos eletrodos no tórax. Adaptado de [14].

Eletoencefalograma (EEG)

O eletroencefalograma (EEG) é uma medida que nos permite vislumbrar a atividade generalizada do córtex cerebral. Os princípios da aquisição de EEG estão no trabalho feito pelo fisiologista inglês Richard Caton em 1875 [18]. Caton [18] fez gravações elétrica da superfície de cérebros de cães e coelhos utilizando um dispositivo primitivo sensível à tensão. O EEG humano foi descrito pela primeira vez pelo psiquiatra austríaco Hans Berger em 1929. Berger [18], entre outras coisas, observou que a forma de onda do EEG é diferente ao despertar e dormir, associando o estado de atenção do indivíduo com um ritmo de EEG.

O EEG é um registo do sinal eletrofisiológico produzido pela ação integrada dos neurónios, ou mais precisamente, a sequência temporal dos potenciais extracelulares de campo gerados por sua ação síncrona, é um sinal relacionado à atividade elétrica cerebral [1]. Sua variação depende de numerosos parâmetros e situações; tais como se o indivíduo está saudável patológico, acordado, dormindo, calmo e assim por diante sendo a banda

relevante do ponto de vista clínico, psicofisiológico e científico situada entre 0,05 Hz a 150 Hz [1]. Este sinal pode ser gravado usando eletrodos colocados sobre o couro cabeludo ou diretamente no córtex cerebral, neste último caso recebendo o nome de electrocortigrama (ECoG), estas duas maneiras de obtenção do sinal proporcionam duas faixas de amplitudes distintas, para o EEG adquirido sobre o couro cabeludo as amplitudes variam de $10\mu\text{V}$ a $150\mu\text{V}$ já para o ECoG as amplitudes são maiores tipicamente de 0,5 a 1,5mV [1]. Este sinal pode ser explorado como um potencial de resposta a um evento externo (ERP) ou sem este estímulo, sendo conhecido como EEG espontâneo. O número de eletrodos e suas posições dependem da aplicação e deve seguir um sistema de montagem próprio conhecido como sistema 10-20. De um modo geral, o EEG pode ser usado para detectar potenciais disfunções cerebrais, como aquelas que causam distúrbios do sono e pode ser usado para detectar epilepsias conhecido como “paroxístico” identificado por picos de descargas elétricas no cérebro [19].

Muitos distúrbios cerebrais são diagnosticados por uma inspeção visual dos sinais de EEG. Para isso, o especialista clínico deve estar familiarizado com os ritmos cerebrais característicos para detectar as anormalidades que não obedecem a um dos padrões estabelecidos. Vários fatores contribuem para as variações de amplitude e frequência do sinal de EEG tais como a idade, se o indivíduo está saudável, estado de atenção, e a região onde o sinal foi obtido [19]. No domínio da frequência são classificados os ritmos das formas de onda como delta, teta, alfa, beta e gama, e cada uma delas está relacionada ao estado de atenção do indivíduo, do estado de alerta ao sono profundo.

As ondas delta pertencem ao intervalo de frequência de 0,5 a 4 Hz [19]. Em alguns casos as ondas delta ocorrem na periodicidade de cada 2 ou 3 s. Elas ocorrem normalmente em adultos em sono profundo, em estado de coma, em catalepsia e durante a infância. Na maioria dos casos estas ondas apresentam maior amplitude dentro do espectro dos sinais de EEG, podendo ser focalizadas para indicarem uma patologia local, ou difusa para indicarem uma patologia generalizada [1].

As ondas theta encontram-se no intervalo de frequência de 4 a 7.5 Hz [19]. Ocorrem normalmente durante o sono para todas as idades, em indivíduos acordados as ondas teta ocorrem principalmente em crianças [3], e em adultos durante um período de estresse emocional, desapontamento ou frustração [19].

As ondas alfa situam-se na faixa de frequência de 8 a 13 Hz, elas indicam um estado de consciência relaxada, sem qualquer atenção ou concentração, tendo sua amplitude com paciente com olhos fechados [19]. As ondas alfa ocorrem em indivíduos de todas as idades sendo mais comum o seu registro feito em adultos [1], o sinal de EEG apresenta estas ondas de forma mais intensa quando seu registro é feito lobo occipital (parte pósterio-inferior do cérebro), mas também podem ser registradas, nas regiões frontal e parietal do couro cabeludo [1].

As ondas beta são encontradas dentro do espectro de frequência entre 14 Hz e 30 Hz. Estas ondas são encontradas principalmente nas regiões parietal e frontal [1]. Estas ondas representam a contínua atividade cerebral associado ao pensamento ativo, atenção ativa, foco no mundo externo ou solução de problemas concretos, pode ser registrada para indivíduos de todas as idades [19].

As ondas registradas acima dos 30 Hz são conhecidas como ondas gama [3]. As amplitudes encontradas nas ondas gama são muito baixas e sua ocorrência é rara [19].

Os exemplos das formas de onda dos ritmos de EEG são apresentadas pela figura 2.6.

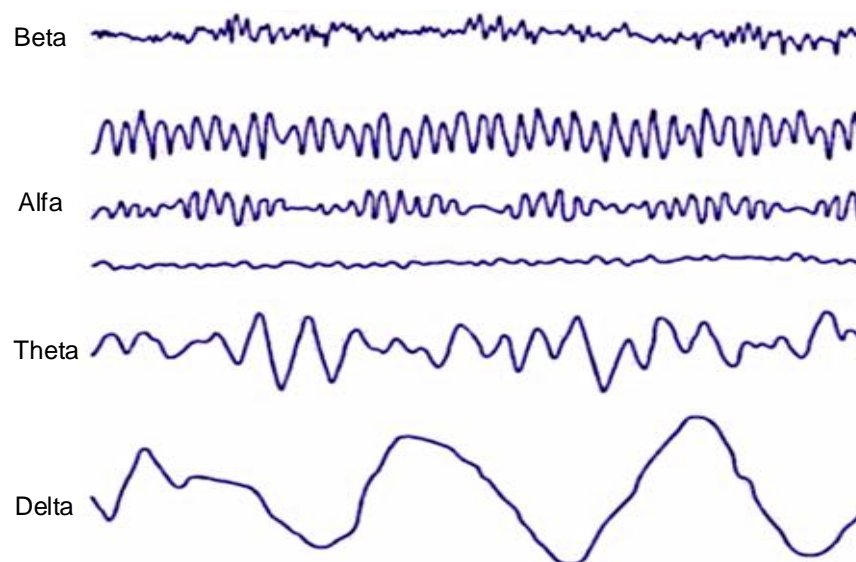


Figura 2.6: Ritmos do sinal de EEG Adaptado de [20].

O processo de aquisição e registro de sinais de EEG necessita de eletrodos sensíveis às diferenças de potencial entre determinados pontos do couro cabeludo. A

International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (IFSECN) define algumas recomendações para a aquisição de sinais de EEG como o sistema de distribuição de eletrodos sobre o couro cabeludo, conhecido como o sistema internacional 10-20 [21].

O sistema de disposição de eletrodos 10-20 onde os eletrodos deverão ser designados conforme as áreas cerebrais subjacentes e distribuídos conforme pontos de referência do crânio, sendo sua distribuição proporcional ao tamanho e a forma do crânio cobrindo toda a superfície encefálica [21].

Cada região cerebral tem uma letra de designação para ser associada aos eletrodos inseridos nestas áreas, como F representando a região frontal, C para a região central, P para parietal, T para temporal, O para occipital e Fp para a região *front-polar* [21].

Além das letras associadas as regiões cerebrais os eletrodos são distinguidos em meridiano central representado pela letra Z, lado esquerdo pelo número 1 e lado direito pelo número 2, assim o eletrodo colocado no lado direito da região central receberá a nomenclatura C₄; sendo C da região central e 4 do lado direito. A figura 2.7 mostra a distribuição de eletrodos 10-20 para aquisição de EEG [21].

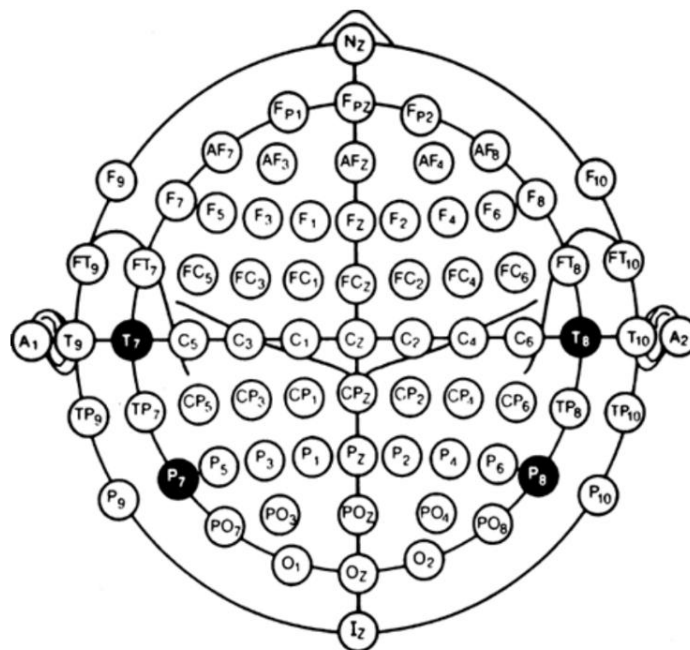


Figura 2.7: Vista superior do sistema internacional 10-20. Adaptado de [22].

2..2.8 Eletrodos para aquisição de biopotenciais

Os eletrodos são de fundamental importância para aquisição de biopotenciais. Os eletrodos realizam a interface entre o local de obtenção do biopotencial e a instrumentação de tratamento de sinal.

A pele humana é o maior órgão do corpo humano e desenvolve um comportamento dinâmico ao longo do tempo em que ocorre das células das camadas mais externas se desprendem e dão lugar as células das camadas interiores [23]. A pele humana constitui-se de tecidos e fluídos que desempenham funções muito importantes, como: Proteção do organismo as agressões físicas, químicas e biológicas. Receber estímulos através de seus elementos sensoriais, como tato, dor, calor e pressão. Regular a temperatura corporal e desempenhar o papel de primeiro agente de imunidade.

Estruturalmente pode-se dividir a pele em duas camadas, epiderme e derme, sendo a epiderme subdividida em mais duas camadas denominadas *stratum corneum* (camada mais externa), enquanto a camada mais interna é conhecida como *stratum germinativum*. A *stratum corneum* é composta em sua maioria por células mortas ricas em queratina, compactas e desidratada. A criação de novas células ocorre na *stratum germinativum* através da divisão celular [24].

A derme é a camada mais espessa da pele e é composta por vários órgãos sensoriais, terminações nervosas e capilares sanguíneos que suportam a epiderme e é responsável por fornecer nutrientes e oxigênio [24].

A derme e as camadas da epiderme constituídas por células vivas são ricas em espécies iônicas que favorecem a condução de correntes elétricas. Contudo, devido à presença de órgãos sensoriais, sensações desconfortáveis e até mesmo dor podem ser experimentadas no caso de algum elemento sensor penetrar a derme [24].

2.3 Amplificadores de biopotenciais

2.3.1 Aquisição de biopotenciais

A aquisição de biopotenciais, seja na superfície da pele (não-invasivos) ou no interior de tecidos (invasivos), é necessário um transdutor entre a região corporal onde o

biopotencial está sendo obtido e o sistema de aquisição e tratamento de biopotenciais. Os eletrodos desempenham a função de transdutor, convertendo as correntes iônicas que circulam no corpo humano em correntes elétricas que carregam as informações do biopotencial e são entregues aos circuitos de acondicionamento destes sinais [24].

De maneira geral, os eletrodos aplicados a obtenção de biopotenciais podem ser caracterizados quanto a sua não-linearidade dependendo da intensidade de corrente circulando em sua superfície. Para que seja possível adotar um modelo de representação linear para os eletrodos é necessário adotar que eles sejam operados em baixos potenciais e correntes. A figura 2.8 nos mostra o modelo linear que pode ser adotado para os eletrodos de biopotenciais, em que as variáveis V_{dc} , C_{ee} e R_{ee} , representam respectivamente, o potencial de dupla camada, os comportamentos capacitivos e resistivos da interface eletrodo e eletrólito, Enquanto, R_e representa essencialmente a resistividade do eletrólito [25].

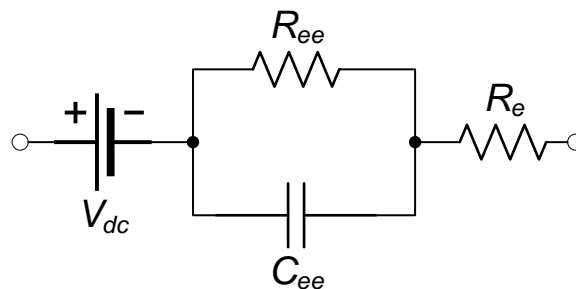


Figura 2.8: Modelo linear para eletrodos de biopotenciais. Adaptado de [25].

Entre outras áreas de pesquisa, as neurociências têm requerido eletrodos invasivos para registrar sinais neuronais de uma ou várias regiões do cérebro [26]. A partir de um local de aquisição é possível obter o sinal neuronal e um grupo reduzido de neurônios ou os LFPs. Já aquisição em múltiplos locais é possível registrar estas duas atividades simultaneamente o que pode garantir sinais mais estáveis, o registro deste tipo de biopotencial é muito comum em DBS pois com eletrodos posicionados na mesma haste é possível estimular uma determinada região e adquirir o sinal de realimentação.

Os microeletrodos normalmente constituídos de ouro, prata ou cloreto de prata são distribuídos ao longo de uma ponta de prova e normalmente usados em experiências eletrofisiológicas para verificar potenciais de repouso e potenciais de ação em células

eletricamente excitáveis, se posicionados em determinadas regiões cerebrais é possível obter os LFPs. Além disso, estes eletrodos devem ser relativamente pequenos ao diâmetro de uma célula (considerando que o diâmetro médio de uma célula do córtex é aproximadamente 20 μm) [26].

As matrizes de eletrodos em agulha podem ter entre quatro e cem eletrodos dispostos em duas ou três dimensões de acordo com o processo de fabricação adotado. As agulhas possuem em torno de 1 mm ou 2 mm de comprimento e são isoladas umas das outras, apenas deixam a ponta sem isolamento para que possa obter os biopotenciais [26].

Existem ainda as grelhas de eletrodos circulares feitos de ouro ou cloreto de prata envolvidas por uma fina camada de plástico. Esta grelha de eletrodos normalmente é colocada diretamente sobre o córtex cerebral para aquisição de ECoG, um biopotencial muito usado como biomarcador em sistemas de DBS em malha fechada. Esta configuração em grelha pode ter em torno de 20 a 128 eletrodos que podem abranger uma área de 5 a 64 cm^2 [27].

Com relação aos eletrodos não-invasivos, estes podem ser empregados para obtenção de biopotenciais que podem ser adquiridos sobre a pele como os sinais de EEG, EOG, ECG e EMG. Especificamente para os sinais de EEG, os respectivos eletrodos podem ser fixados por meio de uma touca ou por fita adesiva.

Ainda é possível classificar os eletrodos em dois outros grupos, os conhecidos como eletrodos passivos e os eletrodos ativos. Os eletrodos passivos são aqueles que basicamente entregam aos sistemas de aquisição os biopotenciais de forma direta, já os classificados como eletrodos ativos aplicam etapas de pré-tratamento do sinal antes de entregá-lo ao sistema de registro [28].

2.3.2 Amplificador operacional

De maneira geral, os amplificadores operacionais atuam fortemente em circuitos analógicos de tratamento de sinais com ampla aplicação em sistemas eletrônicos de áudio, nos equipamentos de telecomunicação, nos sistemas de aquisição de dados, na instrumentação industrial, na instrumentação médica, entre outras aplicações.

O amplificador operacional é um componente eletrônico ativo que contém três terminais de sinal e dois de alimentação. Conforme ilustrado na figura 2.9, os terminais de sinal se dividem em dois terminais de entrada, chamados de entrada inversora (V_n) e entrada não-inversora (V_p), e um terminal de saída (V_{OUT}). Os dois terminais de alimentação são conectados aos potenciais de uma fonte de alimentação tanto de forma simétrica com potencial positivo (V_{dd}) e negativo (V_{ss}) ou com potencial positivo e referência (GND).

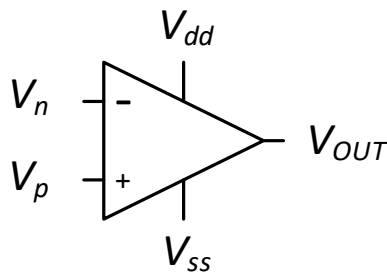


Figura 2.9: Símbolo do amplificador operacional.

2.3.3 Amplificador operacional ideal

Um amplificador operacional ideal possui algumas características importantes. Como:

- Ganho de tensão infinito ($A = \infty$);
- Resposta em frequência infinita;
- Impedância de entrada infinita;
- Impedância de saída nula;
- *Offset* de entrada igual a zero;
- Insensibilidade a temperatura.

O amplificador operacional ideal pode ser representado por uma fonte de tensão ideal controlada por tensão como representado na figura 2.10. Como o ganho de tensão é infinito, a tensão diferencial de entrada é igual a zero e como as impedâncias de entrada

de cada terminal é infinita, então não há fluxo de corrente para o interior ou para o exterior dos terminais [29].

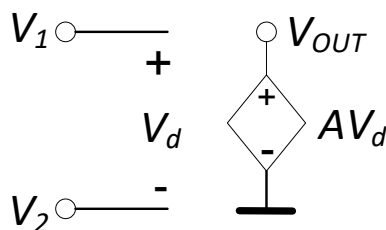


Figura 2.10: Fonte de tensão controlada por tensão.

A forma mais expedita de fazer análise de circuitos com amplificadores operacionais é adotar o conceito amplificador operacional ideal, isto é, assumindo $V_n = V_p$ e as correntes de entrada $i_n = i_p = 0$ [29].

2.3.4 Arquiteturas básicas

Como citado anteriormente, os biopotenciais são caracterizados por terem baixa amplitude, da ordem de algumas dezenas de μV a algumas dezenas de mV . Portanto, o primeiro fator necessário a um amplificador de biopotencial é o ganho de tensão. Em algumas aplicações são necessários amplificadores de alto ganho, podendo alcançar a ordem de 60 dB ou superior nos casos dos amplificadores usados na aquisição do sinal de eletroencefalograma (EEG). Para as situações em que será amplificado um sinal de ECG ou eletromiograma (EMG) é necessário um ganho médio, geralmente entre 20 dB e 40 dB. Existem ainda as aplicações dos amplificadores com ganho unitário, que são muito importantes para proporcionar um ótimo casamento de impedâncias entre os vários estágios do circuito de tratamento de sinal [30].

A resposta em frequência de um amplificador de biopotenciais deve ser tal que amplifiquem todo o espectro de frequência do sinal de entrada. A figura 2.11 mostra a resposta em frequência em que a largura de banda é dada pela diferença entre as frequências de corte superior (f_2) e inferior (f_1). O intervalo de frequência característico do biopotencial a ser amplificado deve estar posicionado entre estas frequências de corte para que não haja uma atenuação indesejada em uma porção de interesse do sinal. O

ganho nestas frequências de corte é de 70,7 % do ganho correspondente à frequência central [31].

Um amplificador aplicado ao registro de sinais de ECG deve ter seu espectro de frequência posicionado entre o intervalo de 0,05 Hz a 100 Hz. Já para o caso da amplificação de sinais de EEG o amplificador deve responder a banda de frequência situada entre 0,1 Hz e 100 Hz [30].

Para a aquisição de sinais de EMG as frequências de corte devem estar posicionadas entre 2 Hz a 20 kHz. Para a análise do formado do potencial de ação e para os estudos da velocidade de propagação do sinal e densidade da fibra muscular a frequência de corte inferior deve ser alterada para 500 Hz [32].

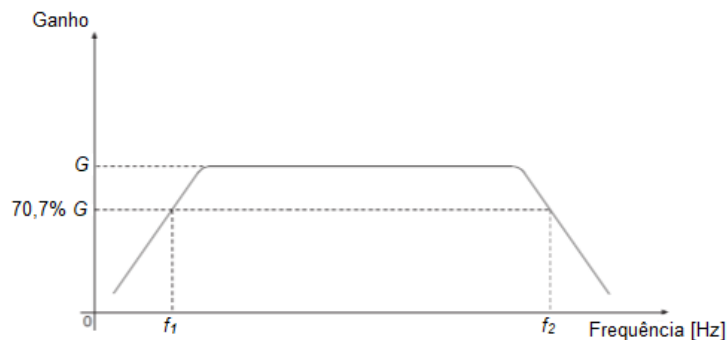


Figura 2.11: Resposta em frequência de um amplificador de biopotenciais. Adaptado de [30].

Outras características desejadas em amplificadores de biopotenciais é a rejeição de modo comum (CMRR ou *Common-Mode Rejection Ratio*). Esta é a propriedade de um amplificador rejeitar sinais de modo comum, aquelas que aparecem simultaneamente e em fase em ambas as entradas. O corpo humano pode atuar como uma antena captando uma interferência e injetar este sinal no amplificador de biopotencial através dos eletrodos [30].

Os desenvolvimentos das equações de respostas das configurações de amplificadores que serão desenvolvidas nas seções seguintes levam em conta um modelo ideal de amplificador operacional. Por tanto, em resultados práticos estas respostas são boas aproximações para a região linear dos amplificadores.

2.3.5 Amplificador genérico com realimentação negativa

As principais topologias de amplificadores são baseadas em realimentação negativa (com a saída reinjetada na entrada e subtraída de um determinado fator). A figura 2.12 mostra o conceito de realimentação negativa. Sendo A o ganho em malha aberta e β o ganho de realimentação, então o ganho realimentado é dado por:

$$A_f = \frac{V_{OUT}}{V_{IN}} \quad (2.1)$$

O sinal de saída é dado por:

$$V_{OUT} = AV_D = A(V_{IN} - V_F) \quad (2.2)$$

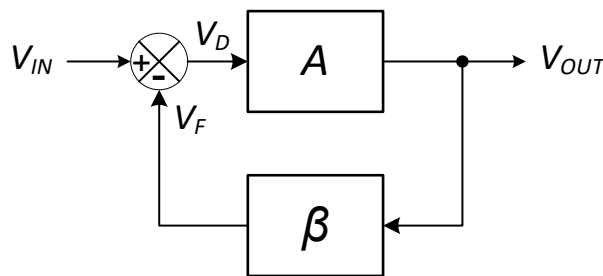


Figura 2.12: Conceito de realimentação negativa.

Substituindo $V_F = \beta V_{OUT}$ na equação 2.2 temos o ganho realimentado dado por:

$$A_f = \frac{A}{1 + \beta A} \quad (2.3)$$

Em termos práticos o ganho em malha aberta é muito maior que 1, então, podemos fazer a seguinte aproximação;

$$A_f = \frac{1}{\beta} \quad (2.4)$$

Os desenvolvimentos das equações de respostas das configurações de amplificadores que serão desenvolvidas nas seções seguintes levam em conta um modelo ideal de amplificador operacional. Por tanto, em resultados práticos estas respostas são boas aproximações para a região linear dos amplificadores.

Amplificador inversor

A topologia mais simples usa um amplificador operacional e dois resistores, um resistor na malha de realimentação e o outro conectando a fonte de sinal à entrada inversora. A figura 2.13 mostra o circuito esquemático desta topologia.

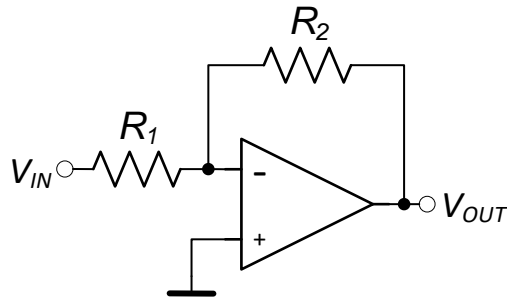


Figura 2.13: Circuito esquemático do amplificador inversor.

Para obter a expressão do ganho do amplificador da figura 2.13 vamos através do teorema da superposição obter potencial da entrada inversora V_n , somando as contribuições dos sinais de entrada V_{nin} e as contribuições do sinal de V_{no} :

$$V_n = V_{nin} + V_{no} \quad (2.5)$$

Por meio do divisor de tensão, temos:

$$V_{nin} = V_{IN} \frac{R_2}{R_1 + R_2} \quad (2.6)$$

$$V_{no} = V_{OUT} \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.7)$$

Com isso:

$$V_n = V_{IN} \frac{R_2}{R_1 + R_2} + V_{OUT} \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.8)$$

Através da equação 2.2 sabemos que:

$$V_{OUT} = A(V_p - V_n) \quad (2.9)$$

A partir da equação 2.9 colocando V_n em evidência:

$$-\frac{V_{OUT}}{A} = V_{IN} \frac{R_2}{R_1 + R_2} + V_{OUT} \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.10)$$

A relação entre o sinal de saída e o sinal de entrada pode ser dada por:

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = - \frac{AR_2}{R_1(1 + A) + R_2} \quad (2.11)$$

E então, isolando R_2/R_1 :

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = - \frac{R_2}{R_1} \left[\frac{1}{\frac{1}{A} \left(\frac{R_2}{R_1} + 1 \right) + 1} \right] \quad (2.12)$$

Com isso, considerando o amplificador como ideal e $A \rightarrow \infty$:

$$A_f = \frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = - \frac{R_2}{R_1} \quad (2.13)$$

Amplificador não-inversor

Na configuração não inversora o sinal de entrada é conectado a entrada não inversora, o resistor R_2 compõe a malha de realimentação e o resistor R_1 conecta a entrada inversora a terra. Na figura 2.14 encontramos a representação desta topologia.

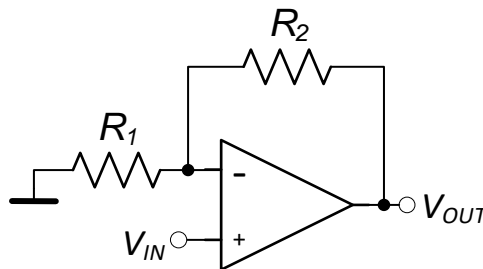


Figura 2.14: Circuito esquemático do amplificador não-inversor.

O valor do potencial V_n da entrada inversora pode ser dado pelo divisor resistivo formado pelos resistores R_1 e R_2 :

$$V_n = V_{OUT} \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.14)$$

Através da equação 2.2, temos:

$$\frac{V_{OUT}}{A} = V_{IN} - V_{OUT} \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.15)$$

E então, isolando V_{OUT}/V_{IN} :

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = \frac{A(R_1 + R_2)}{R_1 + R_2 + AR_1} \quad (2.16)$$

A partir da equação 2.16 dividindo por A :

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = \frac{R_1 + R_2}{R_1 \left(\frac{1}{A} + 1 \right) + \frac{R_2}{A}} \quad (2.17)$$

Considerando-se o amplificador operacional como ideal, temos:

$$A_f = \frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = \frac{R_1 + R_2}{R_1} = 1 + \frac{R_2}{R_1} \quad (2.18)$$

Circuito seguidor de tensão

A configuração conhecida como seguidor de tensão é basicamente um amplificador não-inversor com resistência de realimentação igual a zero e resistência conectada a entrada inversora infinita. A figura 2.15 mostra a configuração do circuito esquemático do seguidor de tensão.

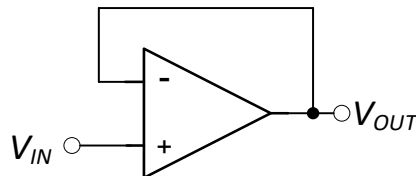


Figura 2.15: Circuito esquemático do seguidor de tensão.

A partir da equação 3.18 fazendo $R_2 = 0$ e $R_1 = \infty$ tem-se:

$$A_f = \frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = 1 \quad (2.19)$$

Como podemos notar na equação 2.19 o ganho do seguidor de tensão é igual a 1. Normalmente esta configuração é utilizada para promover um bom casamento de impedâncias entre os estágios de um circuito de tratamento de sinais.

Amplificador somador inversor

A figura 2.16 apresenta um exemplo de um amplificador somador inversor de três entradas. Vista cada uma das entradas separadamente, podemos notar a configuração inversora.

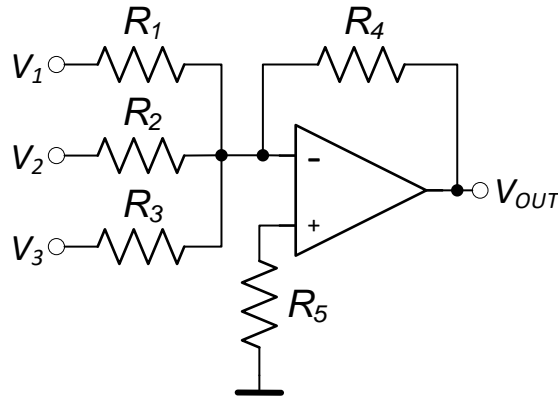


Figura 2.16: Circuito esquemático do amplificador somador inversor.

Para calcular o sinal de saída do amplificador da figura 2.16 podemos usar o teorema da superposição e somar as contribuições de todas as entradas envolvidas, com isso, temos a seguinte expressão:

$$V_{OUT} = V_{OUT1} + V_{OUT2} + V_{OUT3} \quad (2.20)$$

A partir da equação 3.13:

$$V_{OUT} = -V_1 \frac{R_4}{R_1} - V_2 \frac{R_4}{R_2} - V_3 \frac{R_4}{R_3} \quad (2.21)$$

Isolando o termo $-R_4$:

$$V_{OUT} = -R_4 \left(\frac{V_1}{R_1} + \frac{V_2}{R_2} + \frac{V_3}{R_3} \right) \quad (2.22)$$

Amplificador de diferenças

Na configuração diferencial o sinal de saída é proporcional à diferença dos sinais aplicados em ambas às entradas do amplificador operacional. A figura 2.17 mostra a configuração do amplificador diferencial.

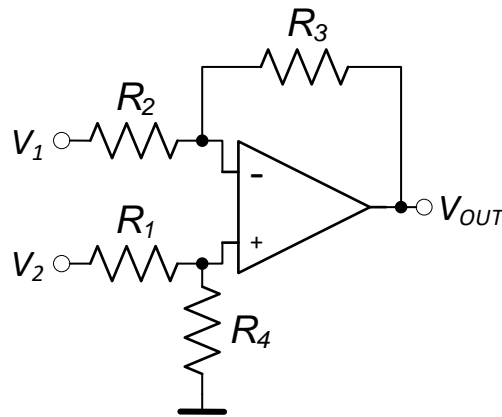


Figura 2.17: Circuito esquemático do amplificador de diferenças.

Para obter a resposta do amplificador da figura 2.17 também vamos empregar o teorema da superposição, iniciando, obtendo-se a contribuição da resposta a partir da entrada V_2 usando a equação do ganho do amplificador não-inversor:

$$V_{OUT2} = V_2 \left(\frac{R_4}{R_1 + R_4} \right) \left(1 + \frac{R_3}{R_2} \right) \quad (2.23)$$

A seguir, a contribuição proporcionada pela entrada V_1 é dada pela resposta do amplificador inversor:

$$V_{OUT1} = -V_1 \frac{R_3}{R_2} \quad (2.24)$$

Empregando o teorema da superposição, temos:

$$V_{OUT} = V_{OUT1} + V_{OUT2} = V_2 \left(\frac{R_4}{R_1 + R_4} \right) \left(1 + \frac{R_3}{R_2} \right) - V_1 \frac{R_3}{R_2} \quad (2.25)$$

Considerando $R_1 = R_2$ e $R_3 = R_4$:

$$\frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \frac{R_3}{R_2} \quad (2.26)$$

Amplificador de instrumentação

O amplificador de instrumentação, ilustrado na figura 3.11, é uma configuração conhecida por ter uma elevada impedância de entrada, baixa impedância de saída, elevado grau de rejeição da tensão de modo comum e não inversão da tensão de saída. Este circuito permite obter ganho diferencial finito, preciso e muito estável.

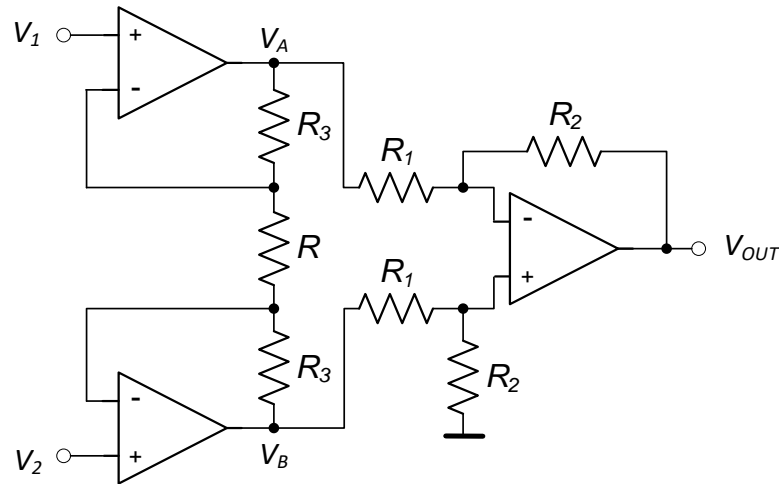


Figura 2.18: Circuito esquemático do amplificador de instrumentação.

O estágio de saída do amplificador de instrumentação mostrado na figura 2.18 é um amplificador de diferenças e o seu sinal de saída pode ser obtido pela através da equação 2.26.

$$V_{OUT} = \frac{R_2}{R_1}(V_B - V_A) \quad (2.27)$$

Para obter as tensões V_A e V_B , consideramos que as correntes que são injetadas nos terminais dos amplificadores operacionais são nulas e que a diferença de potencial entre os terminais de cada amplificador operacional é igual a zero. Com isso, pode-se dizer que a corrente que flui do nó A para o nó B é a mesma que flui do nó C para o nó D. Então, a diferença $V_B - V_A$ em função dos valores nas entradas V_1 e V_2 , é dada por:

$$V_B - V_A = \left(1 + \frac{2R_3}{R}\right)(V_2 - V_1) \quad (2.28)$$

Substituindo a diferença de potencial $V_B - V_A$ da equação 2.28 na equação 2.27 temos:

$$V_{OUT} = \left(\frac{R_2}{R_1}\right)\left(1 + \frac{2R_3}{R}\right)(V_2 - V_1) \quad (2.29)$$

Amplificador diferencial insensível aos níveis de corrente contínua das entradas

No acondicionamento de biopotenciais, geralmente o primeiro estágio é composto por um pré-amplificador com um ganho elevado, pois este é responsável por receber baixas amplitudes e amplificá-las a um nível de tensão aceitável para passar pelos próximos estágios. Além disso, este pré-amplificador deve ser de baixo ruído e ter uma impedância de entrada elevada.

Geralmente este pré-amplificador é constituído por uma configuração diferencial com a capacidade de barrar as componentes de corrente contínua (DC ou *Direct Current*) acopladas aos sinais das entradas. Esta configuração de amplificador é mostrada pela figura 2.19 em que são destacados os a sua alimentação pelos terminais V_+ e V_- os quais podem atuar em uma em uma alimentação simétrica ou *single-ended* fazendo o terminal $V_- = 0$ e o potencial de referência $V_{CM} = (V_{++} + V_-)/2$ que pode ser 0 quando da alimentação simétrica ou a metade do potencial positivo de alimentação para o caso de *single-ended*.

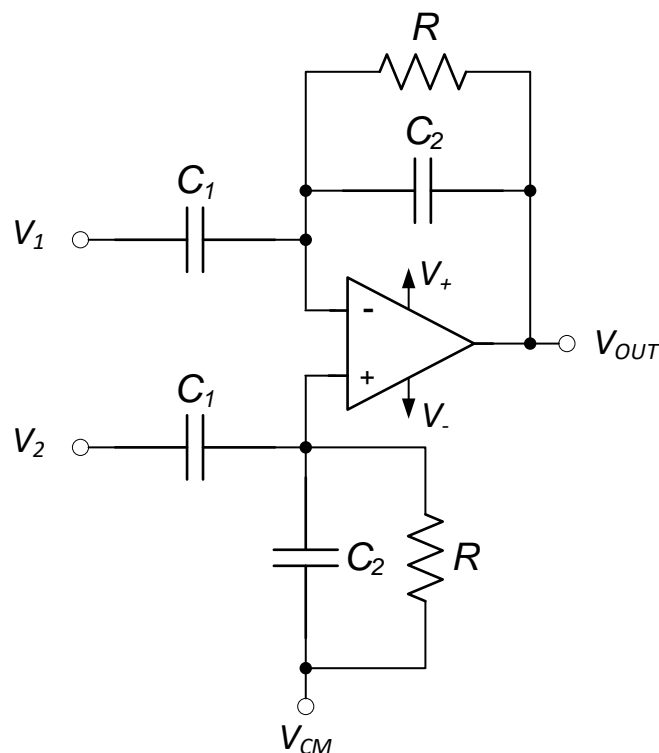


Figura 2.19: Circuito esquemático do amplificador diferencial insensível aos níveis DC das entradas.

Analisando o circuito esquemático do amplificador diferencial insensível aos níveis DC podemos notar características dos amplificadores inversor e não-inversor, dado que existe sinal aplicado a ambas entradas. Então, para obtermos uma equação que descreve o sinal de saída do amplificador da figura 2.19 aplicaremos o teorema da superposição com as contribuições dos sinais aplicados em V_1 (configuração inversora) e V_2 (configuração não-inversora).

A contribuição da configuração não inversora é dada pela equação 2.2 na qual o sinal de saída é obtido através do produto do sinal aplicado a entrada não-inversora e o ganho não-inversor dado pela razão entre a impedância da malha de realimentação e a impedância da malha de entrada mais um.

A impedância da malha de realimentação Z_2 , dada pela equação 2.5, podemos obter pela associação em paralelo entre o resistor R e a reatância capacitiva X_2 do capacitor C_2 .

$$Z_2 = R // X_2 = \frac{R}{1 + R\omega C_2} \quad (2.30)$$

Já a impedância da malha de entrada Z_1 é dada pela reatância capacitiva X_1 do Capacitor C_1 . Como mostra a equação 2.6.

$$Z_1 = X_1 = \frac{1}{\omega C_1} \quad (2.31)$$

O sinal aplicado a entrada não-inversora V_p podemos obter através do divisor de tensão composto por Z_1 e Z_2 . Como podemos notar na equação 2.7.

$$V_p = V_2 \frac{Z_2}{Z_1 + Z_2} \quad (2.32)$$

Já o potencial da entrada inversora pode ser dado por:

$$V_n = V_1 \frac{Z_2}{Z_1 + Z_2} + V_{OUT} \frac{Z_1}{Z_1 + Z_2} \quad (2.33)$$

Substituindo as equações 2.30 e 2.29 na equação 2.9, temos:

$$\frac{V_{OUT}}{A} = V_2 \frac{Z_2}{Z_1 + Z_2} - V_1 \frac{Z_2}{Z_1 + Z_2} - V_{OUT} \frac{Z_1}{Z_1 + Z_2} \quad (2.34)$$

Isolando a relação entre os sinais de saída e a entrada diferencial, temos:

$$\frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \frac{AZ_2}{Z_1(1 + A) + Z_2} \quad (2.35)$$

Substituindo as equações das impedâncias Z_1 e Z_2 :

$$\frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \left[\frac{R}{1 + R\omega C_2} \right] \left[\frac{A}{\frac{1}{\omega C_1}(1 + A) + \left(\frac{R}{1 + R\omega C_2} \right)} \right] \quad (2.36)$$

Depois de obter o mínimo múltiplo comum da equação 2.36 e empregar a teoria de divisões de frações:

$$\frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \frac{AR\omega C_1}{(1 + R\omega C_2)(1 + A) + R\omega C_1} \quad (2.37)$$

Dividindo por A :

$$\frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \frac{R\omega C_1}{\frac{A + 1}{A} + \frac{R\omega C_2}{A} + \frac{R\omega C_1}{A} + R\omega C_2} \quad (2.38)$$

Considerando o amplificador operacional ideal, temos:

$$A_f = \frac{V_{OUT}}{V_2 - V_1} = \frac{C_1}{C_2} \quad (2.39)$$

A equação 3.36 nos traz uma ótima aproximação para se obter o ganho de um amplificador diferencial insensível aos níveis DC presentes no sinal de entrada atuando às médias frequências.

2.3.5 Amplificador operacional real

Nas seções anteriores o modelo de amplificador operacional foi definido e usado para obtenção das equações de respostas de várias topologias de amplificadores, embora na maioria dos casos estas respostas apresentem uma boa aproximação em valores práticos. Nesta seção vamos definir alguns conceitos e características de um modelo de amplificador operacional real, o qual é ilustrado pela figura 2.20.

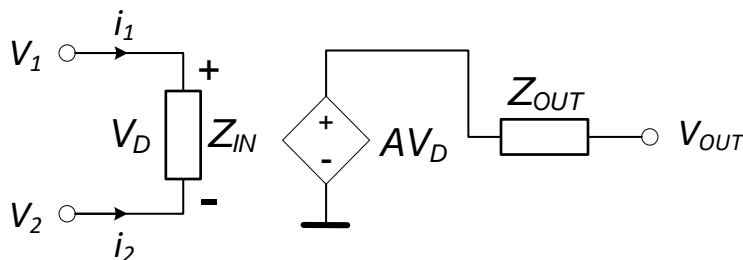


Figura 2.20: Modelo de um amplificador operacional real.

Como podemos notar na figura 2.20 o modelo real de um amplificador operacional destaca valores finitos de impedâncias e estes valores podem variar de acordo com a tecnologia de fabricação do componente. No caso de amplificadores operacionais construídos a base de transistores bipolares a impedância de entrada Z_{IN} está na casa de dezenas de $M\Omega$, já os que são constituídos de CMOS podem ter valores da ordem de até dois dígitos de $G\Omega$ ou até da ordem de $T\Omega$ se forem usados pseudo-resistores [33]. Quanto a impedância de saída Z_{OUT} para ambas as tecnologias assumem valores de alguns Ω [34].

Desta maneira, como a impedância de entrada não é infinita, aqui teremos valores das correntes de polarização i_1 e i_2 que são introduzidas através dos terminais de entrada. No caso dos amplificadores operacionais construídos com transistores bipolares esta corrente pode chegar até a alguns μA .

A seguir a tabela 2.3 nos mostra uma comparação entre algumas tecnologias de construção de amplificadores operacionais e alguns valores típicos associados [34].

Tabela 2.3: Comparações entre características construtivas de amplificadores operacionais [34].

	Bipolar	FET	CMOS	Ideal
Z_{IN}	6 $M\Omega$	100 $G\Omega$	10 $G\Omega$	∞
Z_{OUT}	< 100 Ω	< 100 Ω	< 100 Ω	0
A	$10^3 - 10^6$	$10^3 - 10^6$	$10^3 - 10^6$	∞
$i_1 \approx i_2$	40 μA	1 pA	< 1 pA	0
V_{os}	25 μV	5 mV	≈ 0	0

Como podemos notar na tabela 2.3 o ganho em malha aberta de um amplificador operacional real não é infinito, e ainda, estes valores de ganho apresentados valem apenas para a região de amplificação, uma vez que no modelo real a banda de amplificação não é infinita. No caso, o ganho de um amplificador operacional real pode ser descrito em função da frequência de operação.

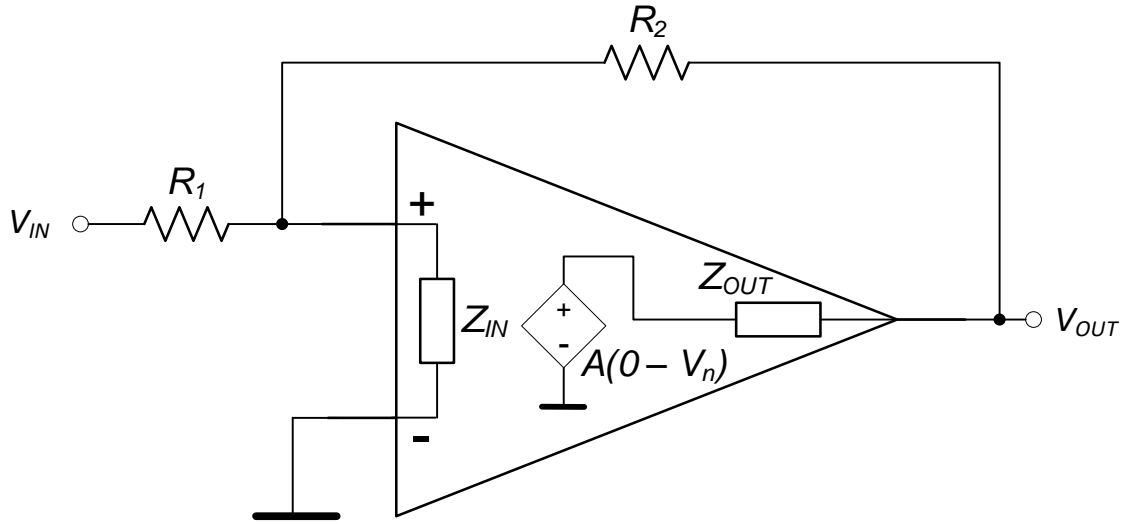


Figura 2.21: Amplificador inversor com o modelo de um amplificador operacional real.

Na figura 2.21 temos a configuração inversora considerando um modelo real de amplificador operacional. Para obter a resposta do amplificador da figura 2.21 deve-se levar em consideração as impedâncias de entrada e de saída. Aplicando a lei das correntes de Kirchhoff na entrada inversora e na saída, temos:

$$\frac{V_n - V_{IN}}{R_1} + \frac{V_n - V_{OUT}}{R_2} + \frac{V_n}{Z_{IN}} = 0 \quad (2.40)$$

$$\frac{V_{OUT} + AV_n}{Z_{OUT}} + \frac{V_{OUT} - V_n}{R_2} = 0 \quad (2.41)$$

A partir da equação 2.41 isolando V_n e substituindo em 2.40:

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = \frac{1}{-R_1 \left[\left(\frac{R_2 + Z_{OUT}}{AR_2 - Z_{OUT}} \right) \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{Z_{IN}} \right) + \frac{1}{R_2} \right]} \quad (2.42)$$

Multiplicando o fator $-R_2/R_1$ no numerador e o denominador da equação 2.43, temos:

$$\frac{V_{OUT}}{V_{IN}} = -\frac{R_2}{R_1} \left[\frac{1}{(R_2 + Z_{OUT}) \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{Z_{IN}} \right) + 1} \right] \quad (2.43)$$

A partir da resposta do amplificador da figura 2.21 dada pela equação 2.13 e adotando $R_1 = 100 \text{ k}\Omega$, $R_2 = 1 \text{ M}\Omega$, $Z_{OUT} = 100 \text{ }\Omega$, $Z_{IN} = 1 \text{ M}\Omega$ e $A = 1000000$, temos o valor do ganho na região linear igual a $-10,00012001$, isto é, muito próximo do ganho na região linear considerando o modelo de um amplificador operacional ideal. Pode-se perceber então que proximidade vai depender das características do amplificador operacional, quanto mais seus parâmetros forem próximos do modelo ideal mais próxima também será o valor do ganho.

A principal característica quanto ao comportamento do ganho em um modelo real de um amplificador operacional é que o ganho é uma função da frequência $A(f)$. A maioria dos amplificadores operacionais comerciais possui um polo dominante próximo da origem. Sendo $A(f)$ resposta do ganho em malha aberta dado pela equação 2.44 onde A é o valor do ganho em corrente contínua, f_0 é um polo da resposta do ganho em malha aberta:

$$A(f) = \frac{A}{j\frac{f}{f_0} + 1} \quad (2.44)$$

Substituindo A por $A(f)$ na equação 2.43 temos a resposta do ganho em malha fechada em função da frequência:

$$G(f) = \frac{A(f)}{1 + \beta A(f)} \quad (2.45)$$

Considerando os parâmetros do circuito amplificador da figura 3.13 do qual calculamos o ganho $10,00012$, aproximadamente 20 dB , e adotando o polo f_0 posicionado em 8 Hz . A partir das equações 2.44 e 2.45 temos a resposta do ganho em malha aberta e a resposta do ganho em malha fechada para os ganhos de $10x$ (20 dB), $100x$ (40 dB), $1000x$ (60 dB) e $10000x$ (80 dB).

Como pode-se observar na figura 2.22 o ganho calculado de 20 dB e os resultantes só são válidos onde ocorre a amplificação, isto é, até cair $+3 \text{ dB}$. A largura de banda

também diminui com o aumento do ganho, mas em geral o produto ganho-largura de banda é aproximadamente constante.

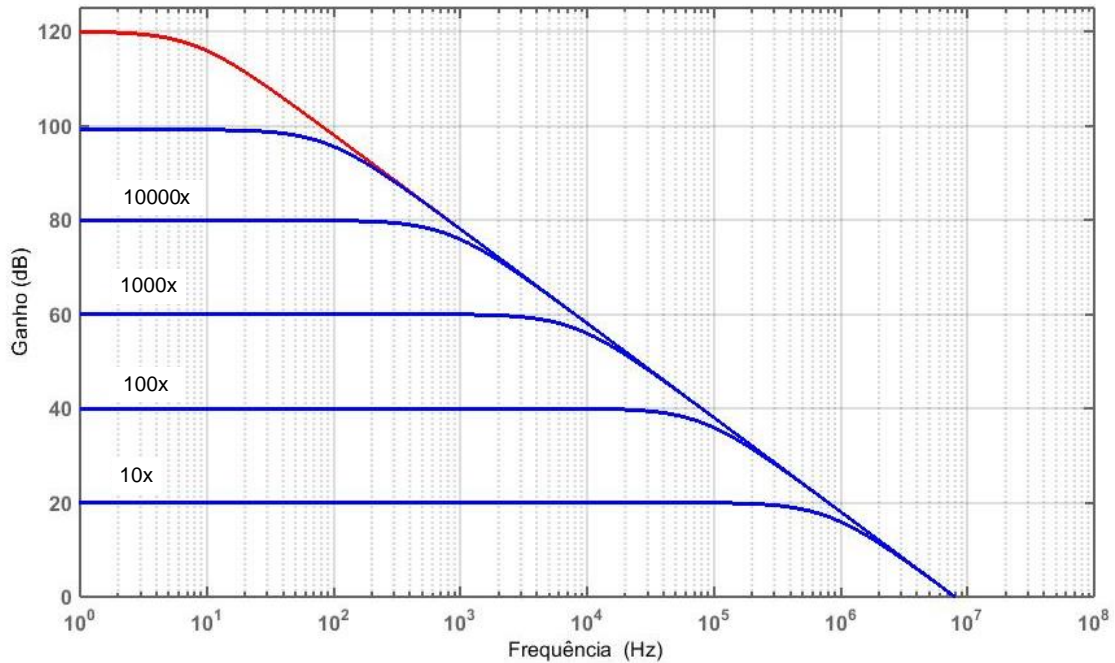


Figura 2.22: Resposta em frequência em malha aberta (vermelho) e em malha fechada (azul) sendo representados seus respectivos ganhos na figura.

2.3.6 Arquiteturas aplicadas a aquisição de biopotenciais

Um amplificador de biopotenciais é concebido para promover um determinado ganho aos bio-sinais de entrada obtidos pelos eletrodos, inseridos nas regiões de interesse, e proporcionar um baixo grau de distorção.

Um sistema genérico de aquisição de biopotenciais pode ter um potencial de referência arbitrado como sendo 0 V e este ligado a terra. Nestas condições, os potenciais absolutos dos eletrodos são dados através das diferenças entre estes potenciais e a referência. É sabido que nem sempre que o potencial de referência seja 0 V. E em muitos casos não é possível fazer a conexão do potencial de referência a terra. Proporcionando um sistema de aquisição suscetível a interferências da rede elétrica de alimentação [35].

No tratamento de sinais de baixa amplitude, como os biopotenciais, existe um grande desafio, pois muitas vezes a amplitude do ruído acoplado ao sinal é maior que a amplitude do próprio sinal de interesse [31]. A figura 2.23 Ilustra um modelo proposto por Van Rijn [35] de um sistema de aquisição de biopotenciais exposto a interferências da rede elétrica.

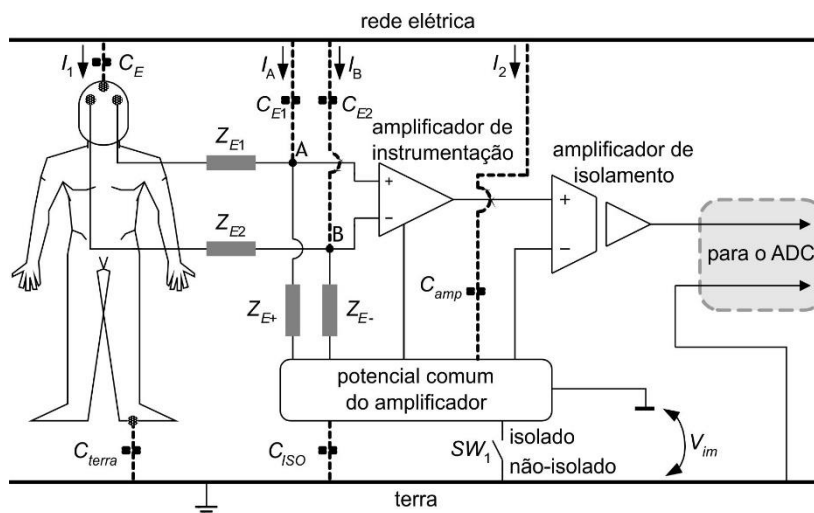


Figura 2.23: Sistema de aquisição de biopotenciais sujeito a interferências da rede elétrica. Adaptado de [34].

Como pode-se notar na figura 2.23 existem inúmeros caminhos para as correntes induzidas pela rede elétrica ao sistema de aquisição de biossinais. Estas correntes denominadas parasitas afetam aquisição de biopotenciais por meio de inúmeros percursos que se formam entre os cabos da rede elétrica passando pelo circuito de tratamento de sinais até a terra, estas pontes por ordem estas correntes parasitas irão passar estão destacadas na figura 2.23 como as capacitâncias parasitas C_E , C_{terra} , C_{E1} , C_{E2} , C_{amp} e C_{ISO} . A figura ainda traz as impedâncias dos eletrodos 1 e 2, respectivamente Z_{E1} e Z_{E2} , que possuem valores elevados por serem dadas pela associação das impedâncias da interface eletrodo-pele e impedância do próprio organismo desde a origem do biopotencial até a região de aquisição. O que exige o emprego de um amplificador que possua alta impedância de entrada, destacadas na figura 2.23 como Z_{E+} e Z_{E-} [35].

Segundo Van Rijn [36] um amplificador para atuar de maneira satisfatória na amplificação de biossinais deve ter um ganho elevado da ordem de 60 dB a 100 dB, baixa densidade ruído $< 100 \text{ nVHz}^{-1/2}$, impedância de entrada superior a 100 MΩ, CMRR

superior a 80 dB, capacidade de amplificar uma elevada gama de tensão sem saturar e interferências com valores de pico entre 0,5 μV a 5 μV .

Ainda sobre o modelo da figura 2.23, podemos notar quatro hipóteses de interferências, como de correntes induzidas nos cabos que conectam os eletrodos as entradas do amplificador, correntes através do corpo humano, correntes induzidas no amplificador e interferências eletromagnéticas. O ruído acoplado ao sinal amplificado pode ser proveniente de uma ou de combinações destas interferências.

A corrente acoplada aos cabos que conectam os eletrodos ao sistema de aquisição de biopotenciais ocorre por meio da capacitância parasita entre estes e os cabos da rede elétrica. Estas correntes representadas por I_A e I_B destacadas na figura 2.23 após a passagem das capacitâncias parasitas C_{E1} e C_{E2} percorrem o corpo da pessoa em direção à terra e por outros percursos [34]. Estas correntes induzidas podem não possuir a mesma intensidade o que proporcional uma diferença de potencial entre os terminais de entrada do amplificador. Esta diferença de potencial é dada pela equação 2.46.

$$V_{AB} = V_A - V_B = IZ_E \left(\frac{\Delta Z_E}{Z_E} + \frac{\Delta I}{I} \right) \quad (2.46)$$

A partir da equação 2.46 é possível deduzir que $I_A \approx I_B$ na hipótese dos cabos que ligam os eletrodos ao amplificador de instrumentação estiverem posicionados próximos um do outro, portanto $\Delta I = 0$.

É possível quantificar esta diferença de potencial gerada a partir das correntes parasitas. Para isso, pode-se adotar alguns valores práticos. Considerando que os cabos estão próximos entre si e proporcionam $\Delta I = 0$, adotando um valor típico para os valores de impedância dos eletrodos de 20 k Ω a 60 Hz e uma dispersão relativa de 50 %. Assumindo um valor de 5 nA para a corrente induzida, o valor da tensão de interferência que surgiu entre os terminais do amplificador é dado por [34]:

$$V_{AB} = 5 \times 10^{-9} \times 20 \times 10^3 \times 0,5 = 50 \mu\text{V} \quad (2.47)$$

De acordo com [33] as capacitâncias parasitas formadas entre a rede elétrica e a pessoa C_E e para a capacitância formada entre a pessoa e a terra C_{terra} proporcionam uma circulação de corrente através do corpo humano da ordem de 145 nA, supondo que o

sistema de aquisição e a pessoa estejam próximos a uma rede de alimentação 127 V e 60 Hz.

Considerando o modelo adotado na figura 2.23 que representa a corrente que circula através do corpo humano por I_I e supondo o interruptor SW_1 fechado o que provocaria uma tensão de modo comum nos terminais dos eletrodos. Adotando os valores típicos para corrente $I_I = 145 \text{ nA}$ e a impedância do eletrodo $Z_n = 20 \text{ k}\Omega$, temos a tensão de modo comum dada por [34]:

$$V_{cm} = Z_N I_1 = 20 \times 10^3 \times 145 \times 10^{-9} = 2,9 \text{ mV} \quad (2.48)$$

De acordo com [35] a corrente que circula pelo corpo humano pode atingir valores de até alguns μA , em ambientes com mau isolamento elétrico, o que pode proporcionar uma tensão de modo comum em algumas dezenas de mV. Para minimizar os efeitos desta tensão de modo comum é utilizar amplificadores operacionais com elevada rejeição de modo comum (por exemplo, amplificadores com CMRR superior a 80 dB).

Em um sistema de aquisição de biopotenciais em que não existe isolamento galvânico não se pode desconsiderar os efeitos das capacitâncias parasitas C_{amp} e C_{iso} representadas na figura 2.23 como sendo as capacitâncias formadas entre o potencial comum do amplificador e a rede elétrica e entre este e a terra formando um circuito para a passagem da corrente de interferência I_2 [1].

2.3.7 Técnicas de redução de interferência

Um outro tipo de interferência que se pode atenuar utilizando a técnica de proximidade dos cabos que injetam no sistema de aquisição de biopotenciais os sinais adquiridos no corpo humano, são as interferências magnéticas, que se diferencia das anteriores por depender área e da orientação do anel formado pelos cabos, partes do corpo humano e do sistema de aquisição [1]. Então, reduzindo-se esta área se reduz a indução magnética nos cabos que conectam os eletrodos ao amplificador de instrumentação. A figura 3.16 ilustra esta técnica [1].

A solução proposta pela figura 2.24 além de reduzir drasticamente a área responsável pela interferência, cria pequenos anéis de entrelaçamento de corrente para proporcionar correntes em sentidos opostos. Um outro recurso é o uso de cabos com

blindagem, este método consiste em revestir os cabos que realizam a conexão entre os eletrodos e o amplificador de instrumentação com um invólucro metálico conectar este ao potencial comum do amplificador. Este invólucro atua como uma blindagem eletromagnética, prevenindo a indução de correntes nos condutores envolvidos por ela.

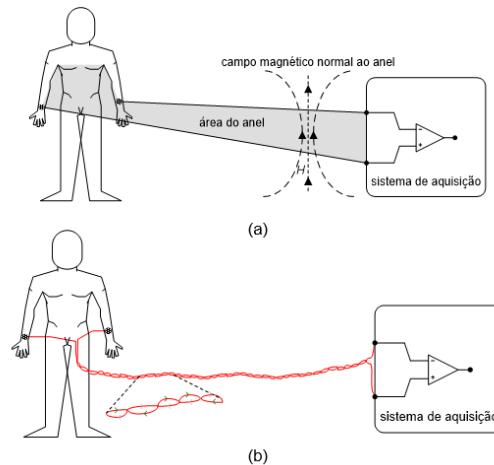


Figura 2.24: (a) Sistema sujeito a interferência magnética; e (b) uma solução para redução do entrelaçamento dos cabos que conectam os eletrodos ao amplificador de instrumentação. Adaptado de [35].

Outro recurso muito importante para prevenir um sistema de interferências externas é a configuração conhecida como gaiola de Faraday, ilustrada na figura 2.25, em que a interferência externa é eliminada totalmente. Para isso, deve-se inserir o sistema invólucro (gaiola) de metal conectado a terra, desta forma o campo eletromagnético exterior redistribui as cargas ao longo das paredes da gaiola de forma a anular o campo eletromagnético no interior.

Existem maneiras de reduzir os efeitos da interferência causados pela rede elétrica de alimentação através de *hardware*. A função deste *hardware* é rejeitar a componente de 60 Hz presentes no sinal a ser tratado e deixar passar as demais frequências. Isso é dado pela inserção de um filtro, conhecido como notch, no circuito de tratamento de sinal.

O filtro notch pode ser obtido de forma passiva ou ativa, conforme mostra a figura 2.26. A configuração passiva é constituída por três resistores e três capacitores arranjados em dois filtros com topologia T em paralelo. Cada elemento em T efetua um deslocamento de fase no espectro do sinal de entrada, produzindo dois sinais que se

somam na saída. Os deslocamentos de fase proporcionam uma defasagem de 180° em relação a frequência central $f_0 = 60$ Hz, cancelando-a. De forma ideal, esta frequência é totalmente rejeitada. Porém, em modelos práticos devido as variações de valores dos componentes passivos esta frequência central pode variar.

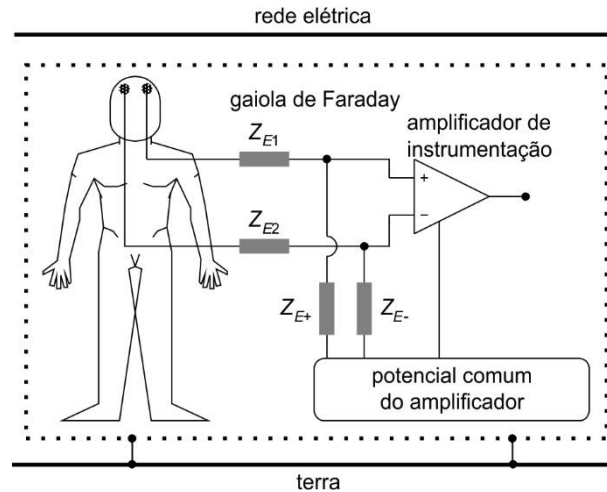


Figura 2.25: Modelo de um sistema inserido em uma gaiola de Faraday. Adaptado de [35].

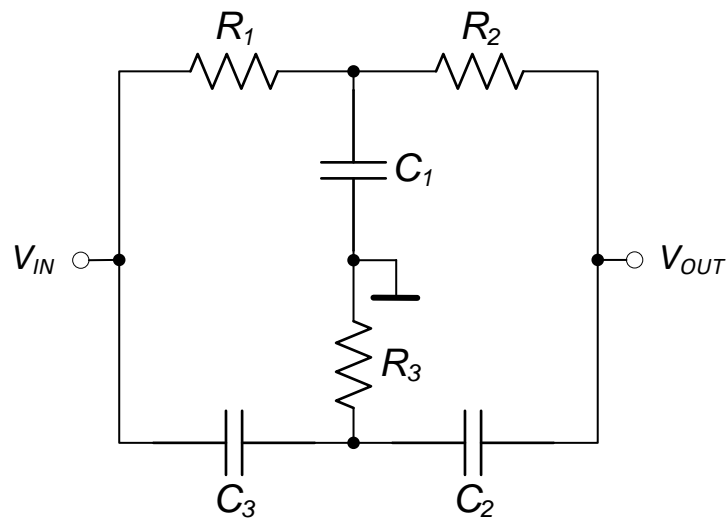


Figura 2.26: Filtro notch passivo.

O fator de qualidade de um filtro passivo muito raramente ultrapassa o valor de 0,3. Uma alternativa para se obter fatores de qualidade maiores é a construção de filtros ativos, a figura 2.27 mostra uma configuração de um filtro notch ativo [10].

A resposta em frequência de um filtro notch é dependente do fator de qualidade. Quanto maior o fator de qualidade mais estreita é a região de atenuação posicionada na frequência central. A figura 2.28 ilustra várias repostas de filtros notch com fatores de qualidade diferentes.

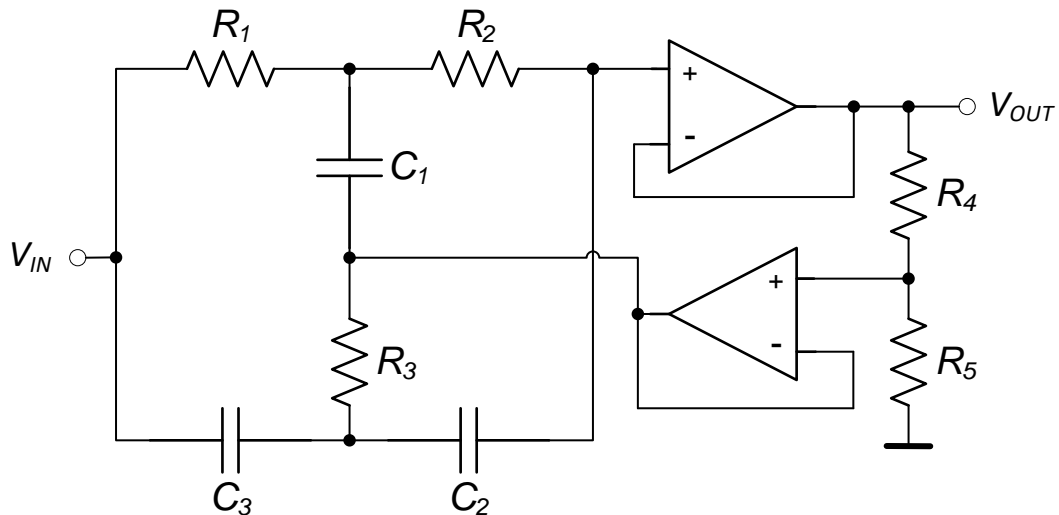


Figura 2.27: Filtro notch ativo.

O fator de qualidade do filtro notch ativo mostrado na figura 2.27 pode ser obtido através da equação 2.49 [37]:

$$Q = \frac{R_4 + R_5}{4R_4} \tag{2.49}$$

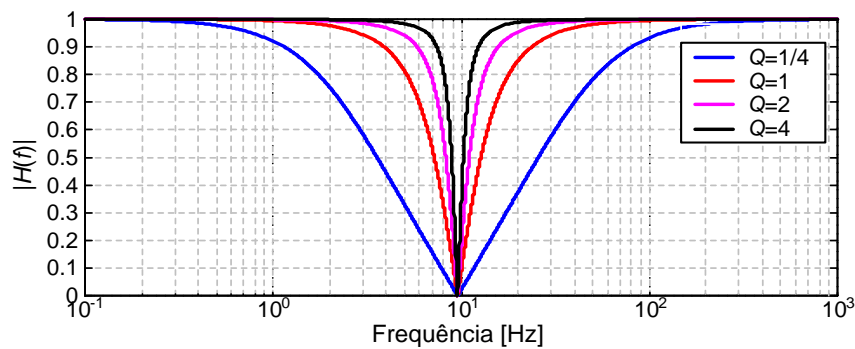


Figura 2.28: Resposta em frequência do filtro notch ativo com alguns valores de fator de qualidade.

2.3.8 Estado da arte

Os sistemas de aquisição e monitoramento de biopotenciais são objetivos de pesquisas, e podemos notar nas literaturas e publicações inúmeros avanços nesta área. E uma tendência muito forte nos últimos anos é o projeto de sistemas de aquisição de biopotenciais que forneça os sinais obtidos por algum tipo de comunicação sem fio. Nesta seção serão apresentadas algumas configurações dedicadas à amplificação de biossinais.

Em 2012 Dias *et al* [38] apresentaram um sistema sem fio de aquisição de sinais de EEG com possibilidade de monitoramento de até 5 canais com uma taxa de amostragem de 2 ksp/s/ canal e resolução de 16 bits. A transmissão de dados acontecia, através do protocolo *ZigBee*, entre a plataforma de aquisição e uma outra unidade responsável converter as informações recebidas em um padrão de comunicação serial RS232. A figura 2.29 apresenta o sistema mencionado.

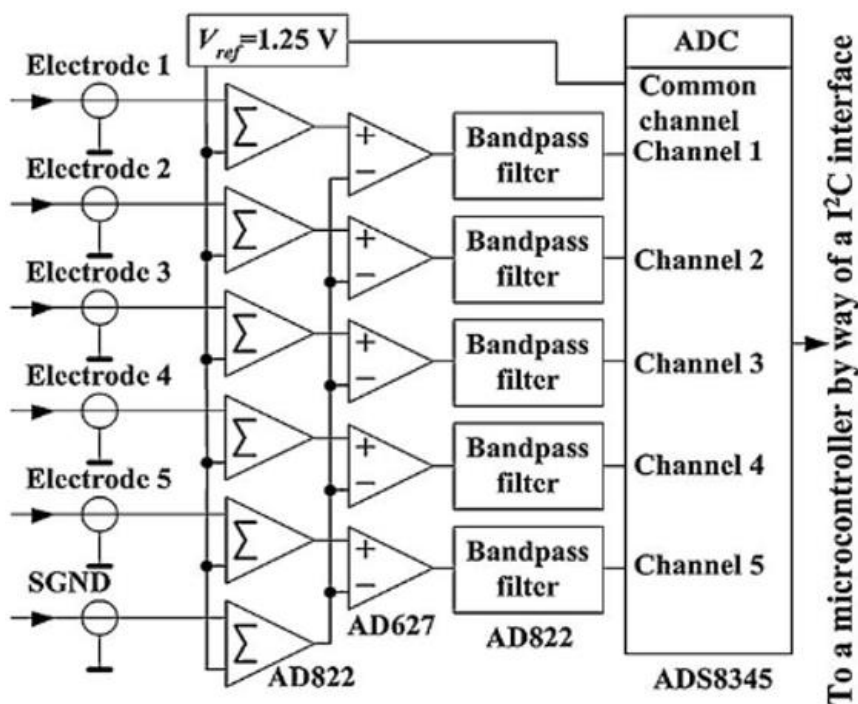


Figura 2.29: Sistema de aquisição de sinais de EEG sem fio. Adaptado de [38].

O circuito de tratamento de sinais proposto por Dias *et al.* [38] tem em seu estágio de entrada um amplificador somador não-inversor para proporcionar ao sinal de entrada um *offset* de tensão com valor da tensão de referência, esta configuração é mostrada na

figura 2.30. O estágio seguinte trata-se de um amplificador de instrumentação que recebe os sinais de um dos eletrodos de aquisição e o de referência proporcionando um ganho de 14 dB. E a última etapa antes de entregar o sinal ao ADC é um filtro passa faixa ativo com ganho de até 52 dB, como ilustra a figura 2.31.

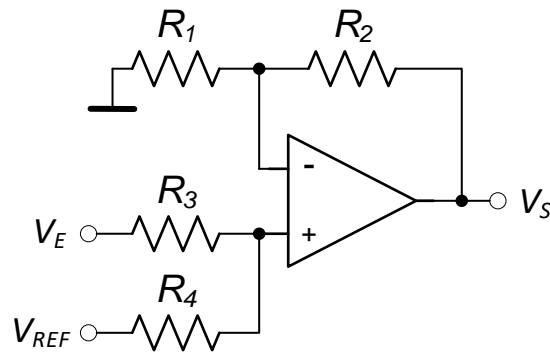


Figura 2.30: Amplificador somador não-inversor.

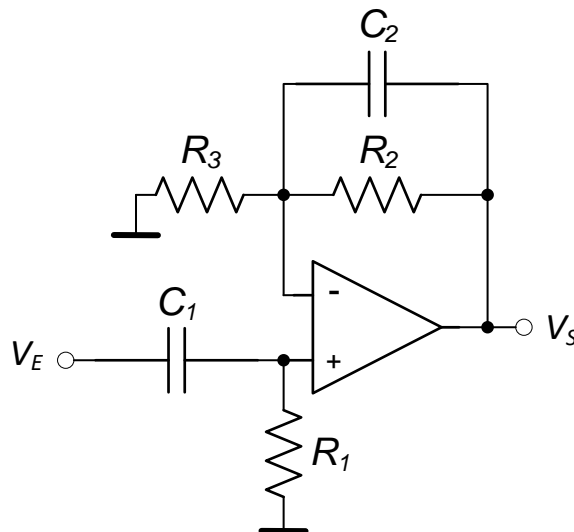


Figura 2.31: Filtro passa faixa ativo.

Outras soluções para o tratamento de biopotenciais são os circuitos desenvolvidos em microeletrônica com é apresentado por Granado *et al* [33] um amplificador de biopotenciais fabricado com tecnologia CMOS 0,7 μm *on-semiconductor* e projetado para atuar na faixa de frequência entre 1 Hz e 10 kHz proporcionando um ganho de aproximadamente 40 dB dentro do espectro de 100 Hz a 6 kHz. Este amplificador possui

um consumo de $36 \mu\text{W}$ e ocupa uma área de $0,36 \text{ mm}^2$. A figura 2.32 apresenta este amplificador.

Como pode-se observar a região destacada em cinza da figura 2.32 em que estão representados os pseudoresistores feitos com seis transistores pMOS em série, o projeto deste amplificador destaca que as resistências de R_I são da ordem de $T\Omega$ e um resistor convencional iria ocupar uma área muito que a ocupada pelos pseudoresistores. Esta configuração usa um amplificador operacional de transcondutância (OTA) [33].

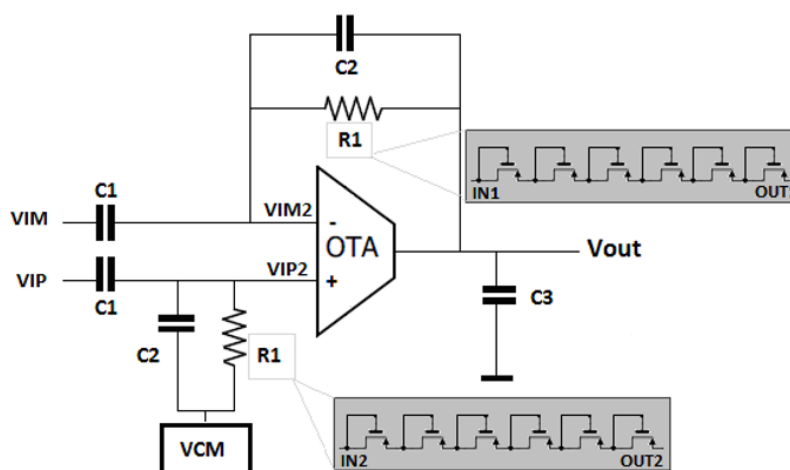


Figura 2.32: Amplificador de biopotenciais desenvolvido em microeletrônica $0,7 \mu\text{m}$. Adaptado de [33].

Tendo em vista as interferências ocasionadas da rede elétrica de alimentação Barbosa *et al* [39] proem um amplificador destinado à amplificação de sinais neuronais composto de um amplificador de baixo ruído (LNA, *Low-Noise Amplifier*) com um filtro notch, com frequência de corte posicionada em 60 Hz , projetados com tecnologia CMOS $0,18 \mu\text{m}$ TSMC (*Taiwan Semiconductor Manufacturing Company*). A figura 2.33 Nos mostra a configuração adotada para o filtro notch.

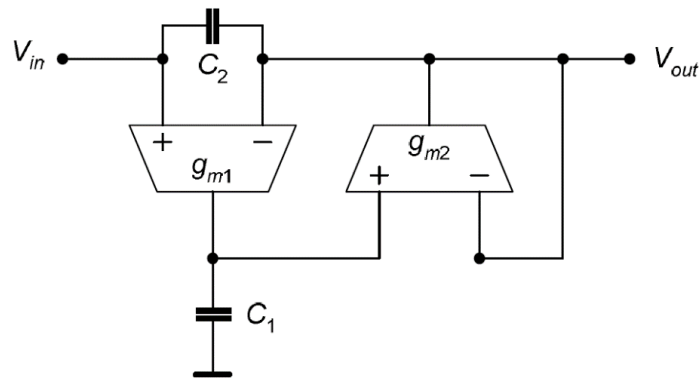


Figura 2.33: Filtro notch implementado em microeletrônica. Adaptado de [39].

2.3.9 Circuito de tratamento de biopotenciais desenvolvido

O tratamento analógico de sinais é de extrema importância para tornar possível a digitalização de sinais provenientes de sensores ou eletrodos. Os sensores têm como papel fundamental converter alguma grandeza física de interesse em um sinal elétrico e na maioria dos casos não é possível entregar o sinal de um sensor diretamente a um ADC, é neste contexto que os circuitos de condicionamento de sinal são inseridos nos sistemas de aquisição. No caso do circuito aqui apresentado este receberá os sinais entregues por eletrodos inseridos em regiões alvo de interesse de monitoramento durante a estimulação cerebral, locais que podem fornecer os sinais biomarcadores para uma melhor análise da atuação da DBS e ser a malha de realimentação em um sistema de estimulação em malha fechada.

A arquitetura adotada possui no primeiro estágio dois canais com amplificadores de baixo ruído na configuração diferencial e insensível a níveis DC presentes no sinal de entrada, arquitetura apresentada na figura 3.10. Este amplificador terá a função de amplificar o sinal dos eletrodos e barrar os níveis DC que muitas vezes estão presentes no sinal adquirido. Seguindo para o próximo estágio, os dois canais de aquisição entregarão os sinais de saída a um MUX e um circuito seguidor de tensão, para promover um bom casamento de impedâncias entre os estágios, que por sua vez conecta o canal selecionado a um filtro notch ativo para atenuar as interferências da rede de alimentação. O estágio final do circuito é constituído de um filtro passa baixa ativo que promoverá a atenuação dos ruídos de alta frequência e proporcionará mais um ganho ao sinal. E então,

após estas etapas, o sinal é entregue a um ADC. A figura 2.34 apresenta o diagrama de blocos do circuito de condicionamento de biopotenciais.

O amplificador operacional escolhido para o projeto do circuito de condicionamento de sinais é o AD8609 fabricado pela *Analog Devices*®, um amplificador de precisão de baixo consumo, baixo ruído tecnologia *rail-to-rail* na entrada e na saída, com CMRR típico de 100 dB, densidade de ruído de $22 \text{ nVHz}^{-1/2}$ [40]. O ganho do primeiro estágio foi projetado em torno de 33 dB e o ganho do ALPF em aproximadamente 21 dB, portanto, o ganho total do circuito é de 54 dB. A frequência de corte do ANF foi projetada para 60 Hz, configuração mostrada na figura 2.35, e a frequência de corte do ALPF em aproximadamente 10 kHz, configuração mostrada na figura 2.36.

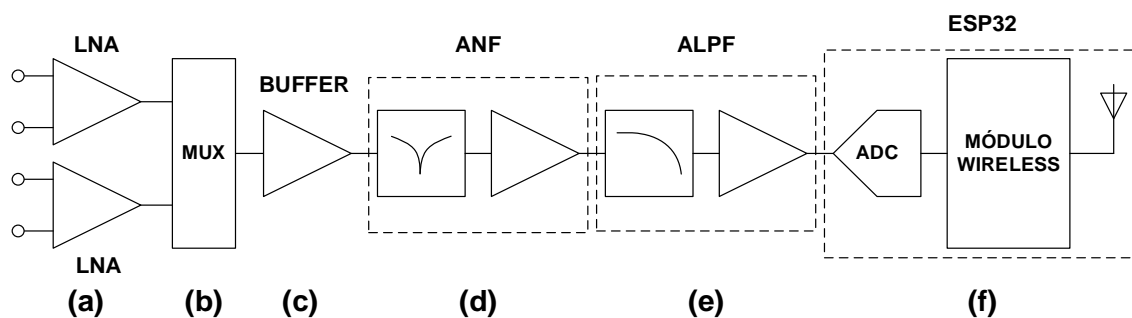


Figura 2.34: Diagrama de blocos do circuito de tratamento de biopotenciais (a) LNAs dos canais de entrada (b) multiplexador (MUX) (c) seguidor de tensão (BUFFER) (d) filtro notch ativo (ANF) (e) Filtro passa baixa ativo (ALPF) (f) Microcontrolador ESP32.

Para obter o ganho do amplificador diferencial insensível aos níveis DC presentes no sinal de entrada da figura 2.19 vamos usar a equação 2.36 e os valores de $1 \mu\text{F}$ para C_1 e 22 nF para C_2 . Com isso o ganho calculado é 45,45 ou 33,15 dB.

Adotando os valores de R e C informados na figura 2.35 e realizando e empregando a equação 2.50 temos a frequência de corte calculada em 58,95 Hz.

Para obter-se o fator de qualidade do ANF ilustrado na figura 2.35 podemos aplicar a equação 2.49 e fazer o valor do resistor R_4 igual a zero e, portanto, o fator de qualidade teoricamente tende ao infinito.

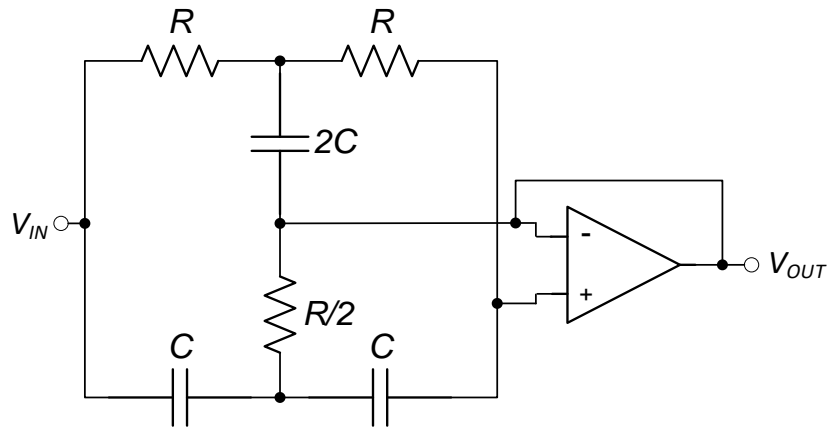


Figura 2.35: Filtro notch ativo (ANF), onde $R = 10 \text{ M}\Omega$ e $C = 270 \text{ pF}$.

A frequência de corte do filtro notch é dada pela equação 2.50.

$$f_c = \frac{1}{2\pi RC} \quad (2.50)$$

A configuração adotada para o ALPF foi a não-inversora como mostra a figura 2.36.

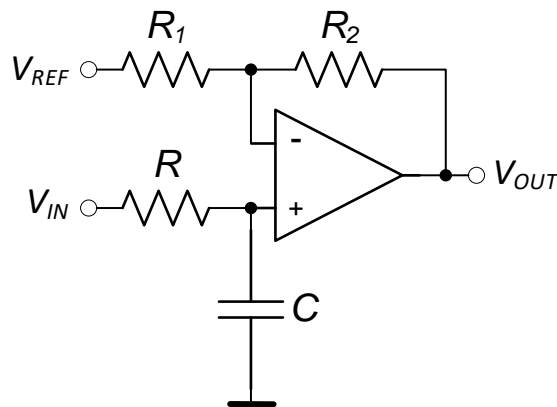


Figura 2.36: Filtro passa baixa ativo. $R_1 = 100 \text{ k}\Omega$, $R_2 = 1 \text{ M}\Omega$, $R = 15 \text{ k}\Omega$ e $C = 1 \text{ nF}$.

Usando os valores descritos na figura 2.36 e empregando a equação 2.50 temos a frequência de corte calculada em 10,6 kHz. Para calcular o ganho deste estágio deve-se usar a equação 2.18 que proporciona o valor do ganho igual a 11 ou 20,83 dB.

Referências

- [1] J J. G. Webster, Medical instrumentation: application and design, 4th edition USA: John Wiley & Sons, 2010.
- [2] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, Neurociências: desvendando o sistema nervoso, Artmed, 4th Editions, 2017.
- [3] C. L. Stanfield, Principles of Human Physiology, Pearson, 11th edition, 2016.
- [4] B. M. Koeppen and B. A. Stanton (Ed.), “Fisiologia,” São Paulo: Elsevier, 2009.
- [5] Toda Matéria, “Cérebro,” 2019. [Online]. Available: <https://www.todamateria.com.br/cerebro/>.
- [6] J. Bronzino, The biomedical engineering handbook, 2.a ed. Boca Raton FL: CRC Press, 2000.
- [7] Brainy, “Potencial de ação,” 2019. [Online]. Available: <https://neuroibb.wixsite.com/brainy/potencial-de-ao>.
- [8] J. A. H. and Robert, “LFP Power Spectra in V1 Cortex: The Graded Effect of Stimulus Contrast,” J Neurophysiol. pp. 479 – 490, 2005, doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00919.2004>.
- [9] R. Merletti and P. A. Parker, Electromyography: physiology, engineering and noninvasive applications, New York: Wiley-interscience, 2004.
- [10] E. P. Widmaier, Vander, Sherman, & Luciano’s Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, 9.a ed. McGraw-Hill Higher Education, 2004.
- [11] L. Opie, Heart physiology: from cell to circulation, 4.a ed. Philadelphia Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [12] L. Weiss, J. Silver and J. Weiss, Easy EMG, New York: Butterworth-heinemann, 2004.
- [13] G. D. Clifford, F. Azuaje and P. E. Mcsharry, Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis, Norwood: Artech House, 2006.
- [14] M. S. Thaler, ECG Estencial: Eletrocardiograma na prática diária, São Paulo: Artmed, 2013.
- [15] B. G. A. Souto, Introdução À Eletrocardiografia Clínica Básica. Manual Para Profissionais Da Atenção Primária De Saúde E Material De Apoio Para Estudantes De Cursos De Eletrocardiografia. 2016. [Online]. Available: <https://www.unicesumar.edu.br/biblioteca/wp-content/uploads/sites/50/2017/02/E-book-Introducao-a-Eletrocardiografia-Clinica-Basica.pdf>.
- [16] J. R. Hampson, The ECG: Made easy, New York: Elsevier, 2013.

- [17] P. Souza, W. Silva, E. Filho, and L. Cordeiro, "Compressão de Sinais de Eletrocardiograma Utilizando Técnicas de Codificação Distribuída," 2019, Dissertação de mestrado, UFAM, PPGEE, Manaus, Brasil. [Online]. Available: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/7440>.
- [18] F. M. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the Brain*, Baltimore: Lippincott Williams And Wilkins, 2007.
- [19] S. Sanei, J. A. Chambers, *EEG Signal processing*, London: John Wiley and Sons, 2007.
- [20] M. G. Botura Jr, J.H. Espinelli and M. A. Marques, "Sistema classificador de ritmos cerebrais por meio de instrumentação virtual," *Congr. Bras. Eng. Biomédica*, pp. 683–686, 2016, [Online]. Available: https://www.sorocaba.unesp.br/Home/Graduacao/EngenhariadeControleeAutomacao/galdenoro1906/sistema-classificador-de-ritmos-cerebrais-por-meio-de-instrumentacao-virtual-_cbeb_2016_v2.pdf.
- [21] T. F. Marinho, "Recomendação Da Sbnc Para Localização De Eletrodos E Montagens De Eeg," *Soc. Bras. Neurofisiol. Clínica Filiada À Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, no. 11, pp. 1–7, 2017. [Online]. Available: https://sbnc.org.br/wp-content/uploads/2015/05/1512584738_Norma_montagens_EEG_.pdf.
- [22] E. Niedermeyer and F. L. da Silva, *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, Quinta ed., Ernst Niedermeyer and Fernando Lopes da Silva, Eds.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [23] B. Amirlak et al. (2017, November) *Skin Anatomy*. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/1294744-overview>.
- [24] P. Griss, "Micromachined Interfaces for Medical and Biochemical Applications," Royal Institute of Technology (KTH), Stockholm, Sweden, PhD Thesis 2002. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Micromachined-Interfaces-for-Medical-and-Griss/de731d346cd5fc551b23fa5144e4b083d336cfd2#citing-papers>.
- [25] M. R. Neuman, "Biopotential Electrodes," in *Medical Instrumentation*, J. G. Webster, Ed. New York, USA: John Wiley & Sons, 1998, cap. 5, pp. 183-232.
- [26] M. A. Lebedev and M. A. L. Nicolelis, "Brain Machine interfaces: past, present and future," *Trends in Neuroscience*, vol. 29, no. 9, pp. 536-546, 2006, doi: 10.1016/j.tins.2006.07.004.
- [27] M. D. Serruya and J. P. Donoghue, "Design Principles of a Neuromotor Prosthetic Device," in *Neuroprosthetics: Theory and Practice*, Gurpreet S. Dhillon Kenneth W. Horch, Ed.: Imperial College Press, 2003, cap. 3, pp. 1158-1196, doi: https://doi.org/10.1142/9789812561763_0040.
- [28] K-P. Hoffmann, R. Roman, and W. Poppendieck, "Long-term characterization of electrode materials for surface electrodes in biopotential recording," *Proc. 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, New York City, USA, 2006, pp. 2239-2242, doi: 10.1109/IEMBS.2006.260443.

-
- [29] S. Franco, “Design with Operational Amplifiers and Analog Integrated Circuits”. MC Graw Hill Education, 2015.
- [30] J. J. Carr and, J. M. Brown, “Introduction to Biomedical Equipment Technology”. Columbus: Prentice Hall, 1998.
- [31] D. Prutchi and M. Norris, “Design and Development of Medical Electronic Instrumentation: A Practical Perspective of the Design, Construction, and Test of Medical Devices”. Hoboken: Wiley-interscience, 2005.
- [32] H. P. Ludin (Ed.). “Electromyography”. Amsterdam: Elsevier, 1995.
- [33] T. C. Granado, R. H. Gounella, J. P. Costa, Y. A. O. Assagra, and J. P. Carmo, “A biopotential amplifier in CMOS for neural recording on optogenetics applications,” pp. 1–4, 2017, doi: 10.1109/SBMicro.2017.8113006.
- [34] S. J. G. Gift and B. Maundy, *Electronic Circuit Design and Application*. Springer, 2021.
- [35] C. Metting Van Rijn, A. Peper, and C. A. Grimbergen, “High-quality recording of bioelectric events - Part 1 Interference reduction, theory and practice,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 28, o. 5, pp. 389–397, 1990, doi: <https://doi.org/10.1007/BF02441961>.
- [36] C. Metting Van Rijn, A. Peper, and C. A. Grimbergen, “Amplifiers for bioelectric events: A design with a minimal number of parts,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 32, no. 3, pp. 305–310, May 1994, doi: 10.1007/BF02512527.
- [37] Texas Instruments, “High Q notch filter”, *Linear Brief 5*, March 1969. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/an/snoa680/snoa680.pdf?ts=1627413961508&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [38] N. S. Dias, J. P. Carmo, P. M. Mendes, and J. H. Correia, “Wireless instrumentation system based on dry electrodes for acquiring EEG signals,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, no. 7, pp. 972–981, 2012, doi: 10.1016/j.medengphy.2011.11.002.
- [39] V. M. Barbosa et al, “Neural Low-Noise Amplifier with Notch- Filter with Low-Power in Submicron CMOS.”
- [40] Analog Devices, “Ad8603/Ad8607/Ad8609 - Precision Micropower, Low Noise CMOS, Rail-to-Rail Input/Output Operational Amplifiers,” 2003. [Online]. Available: https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD8603_8607_8609.pdf.

Capítulo 3

Estimulação cerebral profunda

No presente capítulo apresenta-se uma breve revisão sobre a DBS, discutindo-se alguns métodos e dispositivos atualmente empregados e terminando com algumas das principais aplicações.

3.1 Introdução

A DBS como conhecemos hoje, como tratamento cirúrgico, é resultado da união de diversas tecnologias descobertas e aprimoradas durante muitos anos. Dentre estas técnicas destacam-se a escolha do alvo a ser estimulado, as técnicas para localizar precisamente este alvo, o desenvolvimento dos eletrodos e os avanços no controle do sinal elétrico de estimulação [1]. Atualmente a DBS é essencial no tratamento para casos graves de doenças de distúrbio do movimento e estudos mostram uma grande evolução nos resultados em aplicações psiquiátricas o que poderá aumentar no futuro o seu campo de aplicação.

3.2 Estimulação cerebral profunda

A DBS é um tipo de tratamento, baseado na eletrofisiologia, que consiste em estimular uma determinada região do cérebro através de impulsos elétricos. É uma terapia cirúrgica que consiste na implantação de um eletrodo (configuração monopolar) ou mais (configuração multipolar) em uma específica região do cérebro.

Estes eletrodos conduzem uma corrente elétrica para modular ou interromper padrões anormais de sinalização neural, chamado de mecanismo de ação da DBS. Esta corrente elétrica é fornecida por um gerador de pulsos (IPG, *Implantable Pulse Generator*) ou neuroestimulador, implantado cirurgicamente no tórax abaixo da clavícula, ao qual são conectados, através de um cabo, os eletrodos responsáveis pela estimulação [2]. Uma representação do implante de um sistema de DBS é mostrada na figura 4.1.

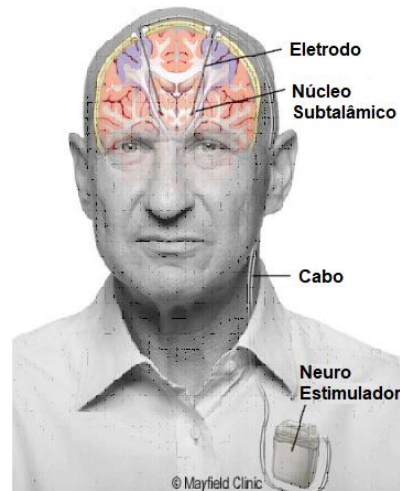


Figura 3.1: Sistema implantado para DBS. Adaptado de [3].

Existem duas maneiras de o IPG promover a estimulação cerebral: por meio de controle de corrente constante ou tensão constante. O IPG de tensão constante possui uma desvantagem comparada ao outro uma vez que a impedância entre o IPG e o tecido cerebral pode variar ocasionalmente e não entregar ao eletrodo um sinal fiel aos parâmetros configurados inicialmente, não entregando ao ponto de estimulação os parâmetros corretos. O IPG de corrente constante através de seu sistema de controle ajusta a tensão aplicada conforme ocorra uma variação na corrente de estimulação.

Não é a tensão que determina a resposta clínica da DBS, mas sim a quantidade de cargas elétricas injetadas no sistema nervoso que é proporcional a corrente elétrica multiplicada pela largura de pulso [4].

Os primeiros sistemas de DBS promoviam um sinal de tensão fixa para o estímulo de determinada região alvo. Porém, esta técnica tem como desvantagem a falta de controle da carga entregue ao tecido neural. A equação 4.1 nos mostra o comportamento da carga em relação as grandezas elétricas do sinal aplicado e da região de estimulação [5].

$$\sigma = \frac{V \times PW}{A_{tn} \times Z_{tn}} = \frac{I \times PW}{A_{tn}} \quad (3.1)$$

Como é descrito pela equação 4.1, supondo os casos de DBS com tensão (V) constante, a densidade de cargas (σ) depende da impedância do tecido neural (Z_m), causando uma produção de cargas descontroladas pois a impedância do tecido neuronal

pode variar de forma significativa ao longo do tempo, sobre tudo imediatamente após a implantação dos eletrodos [6, 7]. Por isso, a DBS proporcionada através de um sinal de corrente constante é o método mais indicado, com o circuito de estimulação promovendo um valor fixo de corrente (I), independentemente da variação da impedância do tecido neural. Então, controlando o valor da corrente de estimulação pode-se controlar a densidade de carga.

Os circuitos de estimulação devem promover um balanceamento das cargas injetadas no tecido neural, entregando uma densidade de carga inversa após a injeção de cargas principais. Assim, o sinal de estimulação deve ter um valor de amplitude positiva e depois um valor de amplitude negativa. Sabendo que o inverso disso também é válido. Os sinais de estimulação com apenas uma polaridade podem causar danos significativos e permanentes no tecido cerebral [8]

O sinal elétrico enviado para a região alvo é configurado de modo que se podem ajustar sua amplitude, a largura de pulso e a frequência, conhecidos por parâmetros de estimulação. Os parâmetros de estimulação, a região onde o eletrodo é inserido, a configuração do eletrodo depende da doença a qual será aplicada a DBS.

Algumas regiões do cérebro onde se aplica a DBS são mostradas na figura 3.2, nas quais se destacam o globo pálido (GPi), o núcleo subtalâmico (STN), o núcleo ventral interno ou tálamo (VIM) e a zona incerta (cZI).

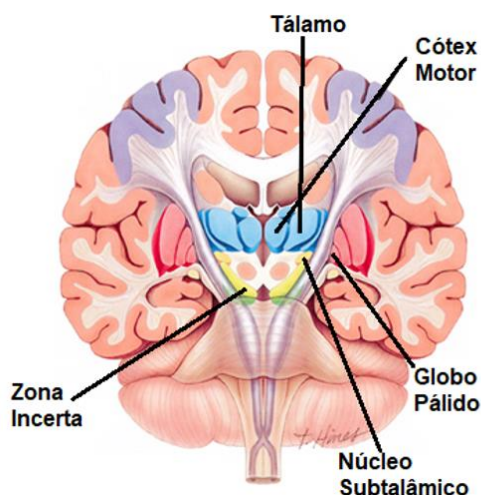


Figura 3.2: Principais regiões do cérebro usadas como alvo para DBS. Adaptado de [3].

Os parâmetros de estimulação, como dito anteriormente, podem variar conforme a aplicação. Eles podem ser ajustados por meio de um programador de DBS que é um dispositivo que recebe as informações do usuário e as envia para o neuroestimulador por meio de uma comunicação sem fio.

As aplicações da DBS podem ser divididas em dois grupos, o primeiro deles é o grupo constituído pelas doenças neurológicas que causam distúrbios do movimento, do qual destacamos a DP como sendo a que emprega a DBS. O segundo grupo é formado pelos distúrbios psiquiátricos, como por exemplo, o distúrbio obsessivo compulsivo. Para as doenças psiquiátricas o uso da DBS está principalmente voltado ao campo da pesquisa.

As doenças de distúrbio do movimento foram as primeiras a serem tratadas com DBS. Antes do tratamento medicamentoso dos distúrbios do movimento com a descoberta da levodopa em 1968, as intervenções cirúrgicas eram o tratamento mais eficaz para os sintomas da DP, mas focavam principalmente na redução do tremor. Os primeiros procedimentos para este fim consistiam em cirurgias ablativas, onde uma determinada região do cérebro era lesionada propositalmente para aliviar a atetose. Foi durante os avanços nestes tipos de cirurgias que várias regiões alvo foram testadas e descobertas como boas alternativas para o tratamento destas doenças [2].

Algumas décadas após a consolidação do uso do Levodopa, quando foram constatados alguns efeitos colaterais como movimentos involuntários (disquinesia), flutuações motoras (desgaste e flutuações no peito), alucinações e psicose, estes efeitos chamaram a atenção dos pesquisadores para novamente buscarem uma intervenção cirúrgica da qual surgiu a DBS [2].

A seguir serão destacadas nas próximas seções algumas aplicações da DBS.

3.2.1 DBS aplicada à doença de Parkinson

A DP, descrita por James Parkinson em 1817, é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, que é caracterizada pelos distúrbios causados aos movimentos de seu portador. A DP é um distúrbio de movimento com mais prevalência, principalmente na população idosa. Estima-se em até 1% das pessoas acima de 60 anos. Os principais

sintomas da DP são: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular, e instabilidade postural [9].

Em se tratando da DBS aplicada à DP, trata-se de pacientes em sua maioria idosos. A idade avançada, aliada a quadros clínicos desfavoráveis a realização de um procedimento cirúrgico limita o uso da DBS, onde se devem considerar os fatores de risco que podem ocasionar uma complicação durante a cirurgia e uma perspectiva favorável de recuperação dela.

Por ser uma das primeiras doenças a serem tratadas usando DBS sendo uma aplicação consolidada, com a primeira aplicação em 1993, alguns autores a usam como modelo para entender os conceitos da DBS e para o desenvolvimento de novas aplicações [2].

Para a DBS aplicada a DP existem os seguintes pontos de estimulação: o STN, o VIM, o GPi e o núcleo pedunculopontino (PPN). Devem-se levar em consideração algumas características para a escolha final da região alvo, como o potencial agravamento da cognição e do humor, ocasionados com a estimulação do STN, mas que apresenta uma grande redução da medicação no pós-cirúrgico. O GPi, por exemplo, tem respondido em um melhor controle dos sintomas motores axiais, incluindo as funções da fala e da deglutição. [2]. Analisando os efeitos adversos, contraindicações e efetividade do tratamento existem controversas a respeito de qual a melhor região alvo.

Em um estudo realiza-se o acompanhamento de seis meses de tratamento de pacientes com DP avançada. Os autores confrontam graficamente os resultados de antes da implantação da DBS com tratamento farmacológico e após a cirurgia com a estimulação e doses de levedopa, um medicamento empregado em casos de DP. A área do gráfico foi dividida em três regiões: Imobilidade, mobilidade e mobilidade com disquinesia, plotando-se, a curva de mobilidade do paciente sobre estas regiões. Para o tratamento somente com levedopa pode-se notar, na figura 4.3, que a resposta de mobilidade excursiona sobre a área de mobilidade com disquinesia durante o efeito do medicamento. Entre as doses de levedopa existe a faixa de “*time off*” que representa o período em que o fármaco perde sua ação, para o tratamento empregado antes da DBS a curva de mobilidade do paciente passa pela região de imobilidade durante o *time off* [2].

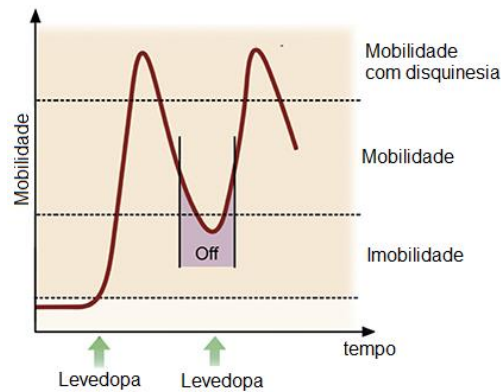


Figura 3.3: Resposta de mobilidade do paciente ao tratamento com levedopa. Adaptado de [2].

Após o procedimento cirúrgico de implantação da DBS, sendo o tratamento composto de doses de levedopa e estimulação do VIM, pode-se perceber que a curva de resposta do paciente situa-se apenas na região de mobilidade, mesmo no *time off*, que foi reduzido em 54%. Após esta constatação pode-se reduzir também as doses de levedopa [2]. A figura 3.4 mostra graficamente o que foi descrito acima.

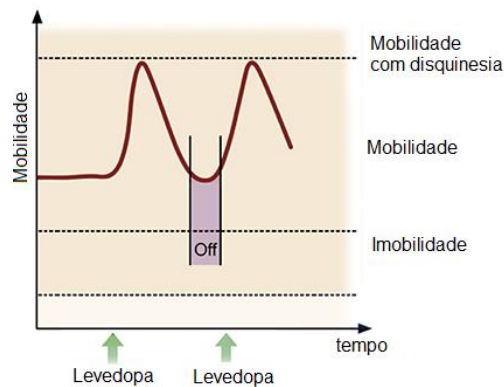


Figura 3.4: Resposta de mobilidade do paciente ao tratamento de levedopa e DBS do VIM. Adaptado de [2].

3.2.2 DBS aplicada ao tremor estencial

O tremor estencial (TE) é uma doença neurológica progressiva que causa o tremor dos braços, mãos, dedos e em alguns casos da cabeça e da fala. Este tremor ocorre durante

movimentos voluntários do indivíduo, prejudicando-o em atividades como comer e escrever, afetando muito sua qualidade de vida. Muitas vezes o TE é confundido com a DP, são distintas e ainda há casos da ocorrência das duas doenças em um paciente.

O TE afeta mais de 10 milhões de pessoas nos Estados Unidos. A aplicação da DBS em casos de TE se justifica, pois em mais de 50% dos casos tratados com terapia farmacológica não apresentam um controle satisfatório dos movimentos, necessitando assim de um tratamento cirúrgico adicional [10].

Para a DBS aplicada ao TE, existem dois modos de estimulação. A estimulação bilateral do VIM, usado desde há muito tempo, e mais recentemente o método da estimulação do VIM e simultaneamente da cZI. Para o primeiro caso encontram-se alguns efeitos colaterais e resistência ao tratamento em longo prazo, algumas vezes necessitando até de reoperação [11].

Aqui relataremos um caso de tratamento de um paciente diagnosticado com TE encontrado na literatura. Neste caso o paciente de 65 anos com tremores de 37/144 na escala clínica para avaliação do tremor Fahn-Tolosa-Marin (FTMRS, *Fran-Tolosa-Marin Scale*) [11].

Foi aplicado a DBS com a estimulação do VIM e cZI com um eletrodo de 8 contatos, podendo enviar estímulos distintos para as regiões. Estabilizando, após 6 semanas, as estimulações em 130 Hz, 50 μ s e 2,6 mA para o lado direito e 1.5 mA para o esquerdo durante 14 meses. Isso apresentou o controle do tremor onde a pontuação do FTMRS foi anotada em 5/144, tendo uma redução de 86%. A figura 3.5 mostra a resposta de um acelerômetro fixado à mão direita do paciente antes da aplicação da DBS [11].

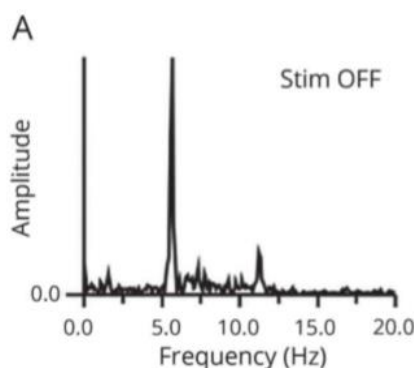


Figura 3.5: Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente antes da DBS. Adaptado de [11].

Nota-se na figura 3.5 um pico de amplitude próximo a frequência de 5 Hz, uma outra componente próxima aos 12 Hz e algumas outras componentes inferiores em amplitude espalhadas no de espectro de 0 a 20 Hz.

A figura 3.6 mostra a resposta do acelerômetro quando da estimulação do VIM. Nota-se uma grande redução nas amplitudes de tremor comparada à resposta da figura 3.5, restando uma componente na frequência de 5 Hz.

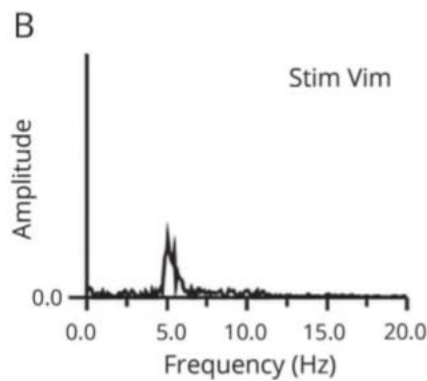


Figura 3.6: Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente com estimulação do VIM. Adaptado de [11].

Percebe-se na figura 3.7 que a estimulação do VIM e do cZI proporcionam uma estabilidade nos movimentos do paciente, restando somente alguns ruídos no sinal provindo do acelerômetro.

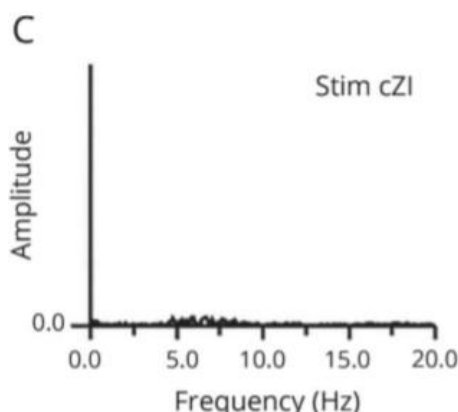


Figura 3.7: Resposta do acelerômetro fixado a mão direita do paciente com estimulação do cZI e do VIM. Adaptado de [11].

3.2.3 DBS aplicada à distonia

A distonia é um distúrbio dos movimentos caracterizado por contrações musculares sustentadas, que causam frequentes torções, movimentos ou posturas anormais. Esta síndrome pode se manifestar de duas formas, sendo a distonia focal que apenas uma parte da musculatura é afetada e a distonia generalizada que prejudica dois ou mais segmentos do corpo humano [12].

Assim como no TE os casos de tratamento de distonia não são totalmente eficazes farmacologicamente, abrindo espaço para intervenções cirúrgicas como a DBS [13].

3.2.4 DBS aplicada à obesidade

A obesidade é uma doença progressiva crônica que afeta a qualidade e expectativa de vida do indivíduo, geralmente desencadeando em outras doenças como colesterol e diabetes. No ano de 2014, 13% da população foi classificada como obesa, e 39% com sobrepeso. Nos Estados Unidos estimasse que 14% da população é considerada com obesidade mórbida [14].

O uso clínico da DBS para obesidade ainda não está consolidado, porém experiências cirúrgicas ablativas sugerem que um potencial alvo de estimulação seja o hipotálamo que é composto pelas regiões: do núcleo arqueado (ARC), núcleo médio dorsal, núcleo paraventricular, hipotálamo lateral (LH) e o núcleo médio ventral (VM), sendo as duas últimas áreas relacionadas à alimentação e a saciedade respectivamente [15].

A partir de casos aplicados em animais e em humanos estima-se que a DBS venha a ser uma alternativa para o tratamento da obesidade, no entanto é preciso identificar os possíveis efeitos colaterais, chegar a parâmetros de estimulação eficazes e consolidar as regiões de estimulação.

3.2.5 DBS aplicada ao tratamento da dor crônica

Segundo a Associação Internacional de estudos da dor (IASP, *International Association for the Study of Pain*), “dor é uma sensação ou experiência emocional

desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial”. De acordo com a duração a dor pode ser classificada como aguda (inferior a 30 dias) ou crônica (superior a 30 dias). A dor crônica geralmente está associada a dor neuropática, definida pela IASP como “dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial” este tipo de dor não responde satisfatoriamente aos analgésicos usuais e aos anti-inflamatórios não esteroides [16]

Em um estudo apresentam-se aplicações da DBS das regiões do núcleo pósterolateral ventral (VPL) e a região cinzenta periventricular (PVG) em 56 pacientes separados em 8 grupos de acordo com o tipo de dor crônica, como [16]:

- Síndrome de dor regional complexa Tipo 2 com 6 pacientes;
- Síndrome da falha cirúrgica com 13 pacientes;
- Disestesia dolorosa com 6 pacientes;
- Dor do membro fantasma com 4 pacientes;
- Lesão da medula espinhal com 12 pacientes;
- Pós-AVC (Acidente Vascular Cerebral) com 11 pacientes;
- Neuralgia pós-herpética com 2 pacientes;
- Dor nociceptiva com 2 pacientes.

De todos estes casos 17,85% dos pacientes reportaram que tiveram um alívio da dor numa escala de 75 a 100%. 19,64% dos pacientes responderam ao tratamento com alívio da dor de 50 a 75%. 7,14% dos indivíduos submetidos a DBS relataram uma redução da dor de 25 a 50% [16].

3.3 Tipos de controle da DBS

Estima-se que o controle contínuo da DBS (controle em malha aberta) tem eficácia de 75% no tratamento de distúrbios do movimento, no entanto nota-se que a aplicação deste tipo de controle para doenças psiquiátricas não responde assim tão bem, o que deu margem para o desenvolvimento de sistemas de controle mais sofisticados para tais aplicações [17].

Com o controle em malha fechada, através do monitoramento de sinais de interesse, é possível ajustar os parâmetros de estimulação o que garante que o paciente receberá as configurações do sinal determinadas inicialmente.

Na literatura encontram-se 5 modos de controle da DBS [17]:

- (a) Controle contínuo simples, em que o sinal de estimulação tem parâmetros fixos. Não possui realimentação;
- (b) Controle intermitente, no qual o sinal é caracterizado por conjuntos de pulsos separados por um período fixo. Neste caso, a amplitude e a largura de pulsos também são constantes. Não possui realimentação;
- (c) Controle responsivo, controle “on/off” com amplitude fixa que interrompe e promove a estimulação de acordo com o *setpoint* e margem de erro. Possui um ponto de realimentação;
- (d) Controle adaptativo, controle do sinal de estimulação através do ajuste da amplitude ou da largura de pulso. Possui uma realimentação;
- (e) Controle em malha fechada, controle dinâmico do sinal de estimulação. Possui dois ou mais sinais de realimentação.

A figura 3.8 ilustra cada um dos tipos de controle citados anteriormente, mostrando o controle do sinal de estimulação de acordo com o sinal de realimentação (quando há).

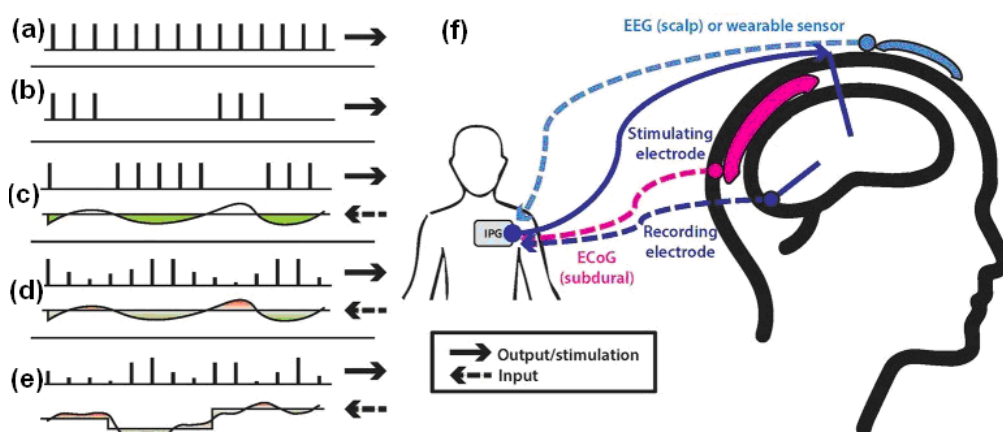


Figura 3.8: Representação dos tipos de controle da DBS. Adaptado de [17].

Os sinais de realimentação nomeados pela literatura como biomarcadores são sinais que carregam a informação sobre a necessidade de ajuste do sinal de estimulação. Estes biomarcadores podem ser internos à aplicação como, por exemplo, no caso da aquisição do sinal se ECoG através do contato do eletrodo inserido no tecido neural ou pode ser externo como na aplicação de se monitorar o tremor da mão dominante do paciente através de um acelerômetro.

Além dos biomarcadores, dependendo do tipo de controle utilizado, é interessante monitorar a corrente ou a tensão elétrica de estimulação. Como a impedância entre o tecido cerebral e o contato do eletrodo pode eventualmente variar, o monitoramento da corrente neste caso pode fornecer esta informação ao sistema de controle, proporcionando segurança no caso da corrente elétrica, por algum motivo, tenda a assumir um valor que possa danificar o tecido.

Para os sistemas de controle da DBS em malha aberta os ajustes nos parâmetros de estimulação são realizados após análises clínicas da resposta do paciente.

3.3.1 Biomarcadores

Os sistemas de controle de DBS em malha fechada necessitam de biomarcadores precisos para servirem como sinal de *feedback*. Portanto, os biomarcadores devem se correlacionar diretamente com os sintomas clínicos da patologia tratada através da DBS. Em outras palavras, as alterações detectadas através do biomarcador devem corresponder precisamente as alterações nos sintomas da doença [18].

Nesta seção serão citados alguns biomarcadores relacionados a algumas patologias tratadas através de DBS. Então, o intuito deste trecho não é esgotar o assunto que é muito vasto.

Biomarcadores aplicados à epilepsia

As aplicações de DBS atuando em malha aberta podem são bem sucedidas em casos de DP e depressão em que o sinal de estimulação é entregue de forma contínua. Porém, em doenças como a epilepsia a atuação do sinal de estimulação deve ocorrer de forma intermitente, pois as crises epiléticas podem ocorrer em períodos aleatórios e em

muitos casos este intervalo de tempo entre um evento e outro é muito grande [19]. A região alvo mais utilizada em casos de epilepsia é o nervo vago [20].

Halpern et al [20] comentam sobre um estudo em que um ocorre o monitoramento de sinais de EEG adquiridos no lobo temporal mesial durante o período pré-ictal, como é chamado o período antes de ocorrer uma crise epiléptica, em que se pode identificar uma progressão nas mudanças de atividades cerebrais até sete horas antes de uma crise epiléptica. Então, o monitoramento destes padrões apresentados neste tipo de aquisição de EEG pode proporcionar um sinal de realimentação a um sistema de DBS para promover uma estimulação gradual de acordo com esta progressão.

Berenyi et al [19] apresentam correlações de biopotenciais adquiridos durante uma estimulação elétrica transcraniana (TES, *Transcranical Electrical Stimulation*) em um roedor com epilepsia generalizada, também conhecida como pequeno mal. Este tipo de epilepsia generalizada é caracterizada através de um padrão de forma de onda de EEG conhecida como *spike-and-wave* (SW) que ocorre durante as crises epilépticas. E então, após detectados os picos periódicos do SW um sinal de estimulação com forma de onda gaussiana é aplicada, com os períodos do sinal de estimulação ocorrendo em sincronia com os períodos de SW. O que proporcionou uma redução do evento de SW em mais de 60 % dos roedores submetidos a este tipo de estimulação.

Biomarcadores aplicados à DP

A DP além dos sintomas motores, mais comumente associados a ela, apresenta também em alguns casos sintomas não-motores como fadiga, distúrbios no sono [21] e demência são comuns em casos avançados de DP [22]. E alguns sintomas intermediários como o congelamento de marcha (FOG, *Freezing of Gait*) que pode ser definida como episódios breves de incapacidade de prosseguir a marcha a frente, mesmo tendo a intenção de prosseguir caminhando para frente [23, 21].

Os sistemas de DBS que possuem controle em malha aberta aplicados a DP focam de forma geral aos sintomas motores associados a doença. O que pode justificar investigações em sistemas de malha fechada e biomarcadores para corresponder aos sintomas não-motores [21].

Segundo De Solages et al [24] a hipersincronia excessiva de atividades oscilatórias na banda de frequência beta (13-35 Hz) registradas entre as regiões STN, GPi e cortical através de técnicas de aquisição de potenciais de campo locais (LFP, *Local Field Potentials*) representam um biomarcador com correlação direta aos sintomas da DP [25]. O ritmo beta hipersincronizado pode ser adquirido por contatos de eletrodos usados em DPS posicionados no STN [17]. Pode-se observar uma atenuação deste sinal de ritmo beta após administração de dopaminérgicos ou após um dado tempo com o paciente recebendo DBS [26].

Biomarcadores aplicados ao TE

No trabalho apresentado por Kent et al [18] foi feita uma pesquisa para o uso do potencial de ação composto evocado (ECAP, *Evoked Compound Action Potential*) como sinal de realimentação de um sistema de DBS com controle em malha fechada aplicada ao TE. De maneira geral o ECAP ocorre através da ativação sincronizada de um grupo de elementos neurais próximos ao contato de um eletrodo. Neste caso o ECAP foi adquirido por dois contatos do eletrodo durante a estimulação da região talâmica. Foi possível para o caso estudado que o sinal de estimulação com frequências próximas a 130 Hz proporcionou uma melhora no tremor, mas em contrapartida frequências em torno de 10 Hz agravaram o caso do paciente.

Para os casos de TE os acelerômetros são comumente empregados, estes podem ser externos [27] ou internos [28] ao dispositivo de estimulação. Como citado na seção de DBS aplicada ao TE um acelerômetro preso a mão dominante do paciente responde a correlação direta entre tremor e estimulação [11].

Biomarcadores aplicados à síndrome de tourette

A síndrome de Tourette (ST) é um transtorno neuropsiquiátrico idiopático definido por tiques motores e fônicos e frequentemente associados ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) [29].

Maling et al [30] realizaram um estudo da aplicação de DBS em pacientes com ST e monitorando o LFP adquiridos no núcleo centro mediano (CM) do tálamo e puderam

correlacionar as magnitudes de ritmo gama presentes nos sinais registrados com a diminuição da gravidade dos tiques. Os pacientes submetidos a DBS talâmica que apresentaram melhores resultados clínicos também apresentaram maiores amplitudes de oscilações gama no LFP adquirido no CM. E puderam até mesmo estabelecer uma relação entre a atividade de ondas gama e a escala global de gravidade de tique Yale (YGTSS, *The Yale Global Tic Severity Scale*) uma escala usada para pontuar a gravidade de tiques em pacientes com ST.

3.4 DBS em malha fechada

Os sistemas de DBS que atuam com controle em malha fechada, que podem operar como qualquer sistema de controle em malha fechada, ajustando sua saída os parâmetros de estimulação de acordo com as informações reinjetadas de um sinal de entrada. Em outras palavras, o sinal de estimulação será adaptado de acordo as repostas dos biomarcadores [31].

O sinal de realimentação ou biomarcador atuando em um sistema de DBS em malha fechada deve ser escolhido levando em conta alguns aspectos tecnológicos, práticos e clínicos. Deve-se pesar por exemplo a necessidade de implantação de outros dispositivos ou eletrodos adicionais, além dos requisitos de processamento para realizar a análise do sinal de entrada e responder à estimulação e considerar as questões de consumo de energia [32]. A figura 3.9 ilustra um sistema de DBS em malha fechada destacando alguns dos biomarcadores discutidos na seção anterior.

Segundo Bouthour *et al* [31] é possível realizar um controle de DBS responsivo, do tipo *on/off*, monitorando a amplitude da componente de frequência beta registrada pelo LFP adquirido no STN. Para isso, deve-se definir um valor *setpoint* e se acaso for lido algum valor de amplitude do sinal realimentado maior que o *setpoint*, então, o sinal de estimulação deve ser interrompido. E para os casos das amplitudes do ritmo beta manterem-se abaixo do valor estipulado do *setpoint* o sinal de saída deve ser mantido. A figura 3.10 ilustra o sistema de DBS descrito acima.

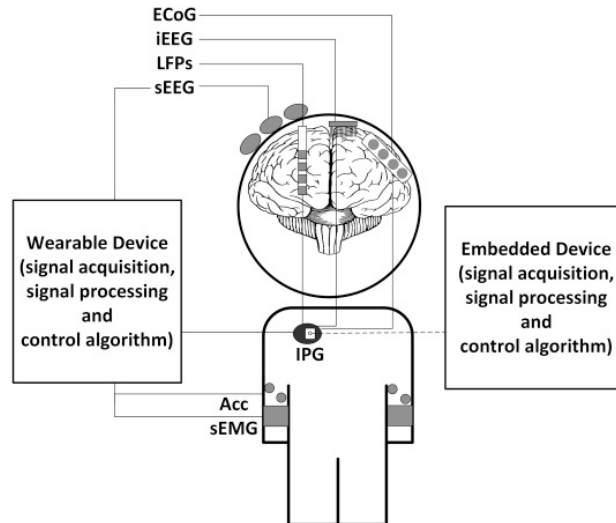


Figura 3.9: Sistema de DBS em malha fechada e os principais biomarcadores utilizados. sEEG = eletroencefalografia de superfície; iEEG = eletroencefalografia intracraniana; LFP = potenciais de campo locais; acc = acelerômetros, sEMG = eletromiografia de superfície, ECoG = eletrocorticografia; IPG = gerador de pulso implantável; LFP = potencial de campo local. Adaptado de [32].

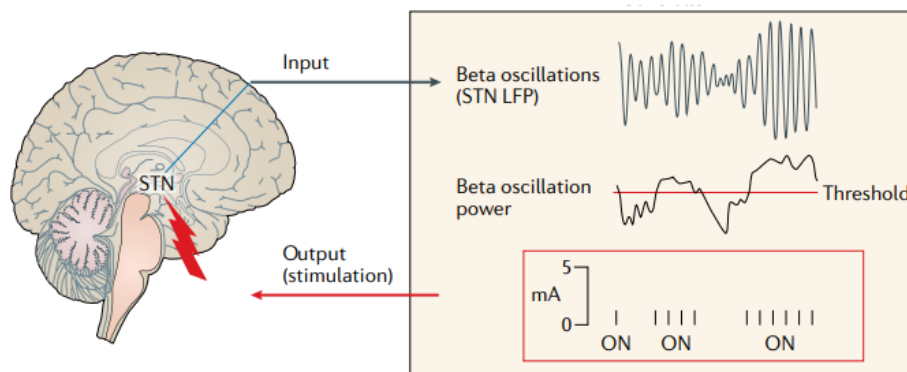


Figura 3.10: Controle de um sistema de DBS monitorando o ritmo beta adquirido no STN e promovendo controle responsivo do sinal de estimulação. Adaptado de [31].

No caso do sistema de controle de DBS adaptativo, este pode receber diversas informações do sinal de realimentação capaz de modificar o sinal de estimulação. Aplicando este tipo de controle ao mesmo caso citado anteriormente, registrado o sinal captado no STN como biomarcador, os parâmetros carregados por este sinal como amplitude, frequência e forma de onda são ativos para promover a adaptação do sinal de

saída. A figura 3.11 ilustra o ritmo beta adquirido no STN e as modificações que este proporciona no sinal de estimulação [31].

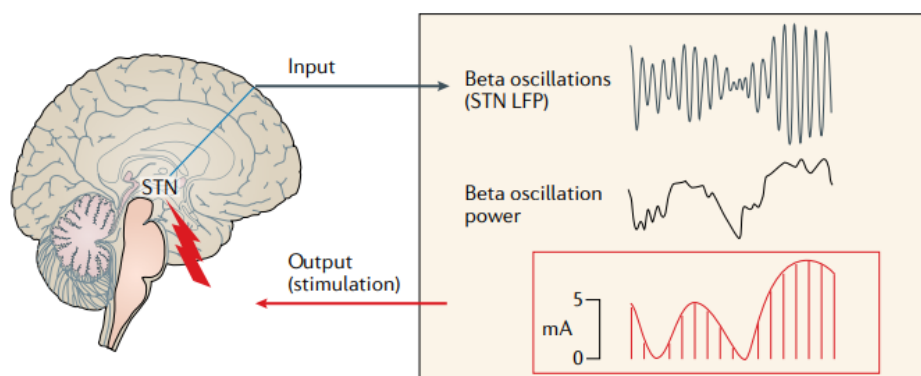


Figura 3.11: Controle de um sistema de DBS monitorando o ritmo beta adquirido no STN e promovendo controle adaptativo do sinal de estimulação. Adaptado de [31].

Bouthour *et al* [31] ainda complementa que o processamento responsável por receber o sinal de entrada de um biomarcador e promover a adaptação do sinal de estimulação pode ocorrer por meio de algoritmos derivativos e aprendizado de máquinas (ML, *Machine Learning*).

Os biomarcadores assim como as técnicas e tecnologias para realizar o processamento de sinal são muitos e podem variar de acordo com a patologia aplicada. Então, para a elaboração de um sistema de DBS em malha fechada deve ser feito um estudo criterioso dos parâmetros do sinal a ser aquisitado e para elaboração de algoritmos que permitam tornar efetivas as informações carregadas pelos biomarcadores na atuação sobre o sinal de estimulação.

3.5 Dispositivos comerciais usados em DBS

Há quase 30 anos a DBS vem sendo utilizada, inicialmente empregada aos distúrbios do movimento, mas com o passar dos anos o alcance de aplicações deste tipo de tratamento foi expandido, atuando em diversas patologias neurológicas. Amon e Alesch [33] em sua publicação de revisão sobre sistemas de DBS fizeram uma relação entre os modelos de dispositivos comerciais e seus fabricantes e as doenças as quais

podem ser aplicados. A tabela 3.1 apresenta alguns modelos de dispositivos de DBS, seus fabricantes, *Boston Scientific* ®, *Medtronic* ® e *St. Jude* ®, e aplicações.

Tabela 3.1: Relação entre os modelos dos dispositivos de DBS fabricados por *Boston Scientific* ® (B), *Medtronic* ® (M) e *St. Jude* ® (S) e suas aplicações. Adaptado de [33].

Fabricante	Modelo	DP	TE	Distonia	Epilepsia	TOC
B	Vercise	X	X	X		
	Vercise PC	X	X	X		
	Vercise Gevia	X	X	X		
M	Activa PC	X	X	X	X	X
	Activa RC	X	X	X		X
	Activa SC	X	X	X		
S	Libra	X	X	X		
	Libra XP	X	X	X		
	Brio	X	X	X		
	Infinity	X	X	X		

Um típico sistema de DBS é constituído de eletrodos implantados para estimular as regiões alvo de interesse e adquirir os biomarcadores necessários para corresponder a patologia a ser tratada, um gerador de pulsos implantável (IPG) que embarca o circuito eletrônico responsável por fornecer o sinal de estimulação, receber os sinais dos biomarcadores e promover os processamentos necessários para promover o controle em malha fechada, quando houver, e uma extensão que realiza a conexão entre os eletrodos e o IPG [33].

Os dispositivos podem ser classificados em sinal de estimulação de corrente constante ou tensão constante, por serem imunes as variações de impedância que ocorrem entre os contatos dos eletrodos e o tecido neural em volta deles os dispositivos de corrente constante passaram a ter mais aplicações que os de tensão constante. Os sinais de estimulação podem ser configurados atribuindo alguns valores para amplitude, largura de

pulso e frequência. A tabela 3.2 apresenta a relação das faixas de valores possíveis de amplitude, largura de pulso e frequência dos modelos já citados na tabela 3.1.

Tabela 3.2: Relação entre os modelos dos dispositivos de DBS fabricados por *Boston Scientific*® (B), *Medtronic*® (M) e *St. Jude*® (S), os intervalos de valores de amplitude, largura de pulso e frequência e configurações de estimulação unipolar (Uni), bipolar (bi) e multipolar (multi). Adaptado de [33].

Fabricante	Modelo	Polaridade	Amplitude	Largura de pulso [μs]	Frequência [HZ]
B	Vercise	Uni/bi/multi	0-20 mA	10-450	2-255
	Vercise PC	Uni/bi/multi	0-20 mA	20-450	2-255
	Vercise Gevia	Uni/bi/multi	0-20 mA	20-450	2-255
M	Activa PC	Uni/bi	0-25,5 mA	60-450	30-250
	Activa PC	Uni/bi/multi	0-10,5 V	60-450	2-250
	Activa RC	Uni/bi	0-25,5 mA	60-450	30-250
	Activa RC	Uni/bi/multi	0-10,5 V	60-450	2-250
	Activa SC	Uni/bi	0-25,5 mA	60-450	30-250
	Activa SC	Uni/bi/multi	0-10,5 V	60-450	2-250
S	Libra	Uni/bi/multi	0-12,75 mA	50-500	2-240
	Libra XP	Uni/bi/multi	0-12,75 mA	52-507	2-240
	Brio	Uni/bi/multi	0-12,75 mA	52-507	2-200
	Infinity	Uni/bi/multi	0-12,75 mA	20-500	2-240

Os parâmetros de estimulação podem ser selecionados por meio de um dispositivo e este também é responsável por fazer a atribuição dos valores dos parâmetros ao IPG por meio de um acoplamento de rádio frequência. Em sua maioria este dispositivo é fornecido pelo fabricante junto com o IPG. No sistema *Infinity* da *St. Jude*® a seleção

dos parâmetros ocorre através de um dispositivo *Apple*® que envia a configuração dos parâmetros ao IPG via *Bluetooth* [33]. Além dos dispositivos não citados acima, o modelo *Percept PC* da *Medtronic*® possibilita a seleção.

Atualmente, a *Medtronic* é líder de mercado na produção de sistemas para DBS, fornecendo sistemas implantáveis e recarregáveis com geradores de pulsos, combinando uma variedade de pontas implantáveis contendo quatro eletrodos em forma de anel espaçados igualmente entre si (MDT 3389) ou diferentes (MDT 3387) [34, 35]. Por possuir oito eletrodos, o sistema *Vercise* da *Boston Scientific* possui maior resolução e simultaneamente podem ser controlados para estimular um maior conjunto de pontos-alvo ou mesmo múltiplas regiões alvo independentes ao longo do comprimento da ponta [36]. A figura 3.12 mostra estes eletrodos.

Novos estudos que demonstram uma melhoria significativa no tratamento dos doentes simplesmente aumentando a resolução espacial na neuroestimulação [37]. A Figura 3.13 ilustra este conceito, exemplificando em (a) o que ocorre com os sistemas de DBS atuais baseados em pontas implantáveis convencionais com eléctrodos em anel que fornecem apenas controlo espacial limitado sobre as zonas onde é aplicada a neuroestimulação [37]. Por outro lado, a seleção de um eléctrodo diferente pode significar que os sinais podem ser aplicados com espaçamentos de 2 a 3 mm ao longo do eixo da ponta implantável. A propagação da corrente fora dos pontos-alvo pretendidos pode ocorrer devido a eletrodos mal posicionados ou devido a estímulos secundários e/ou de elevada amplitude, resultando na indução de efeitos colaterais indesejáveis [38]. Portanto, o posicionamento preciso da ponta implantável relativamente ao centro dos pontos-alvo é um pré-requisito para se obter uma resposta clínica satisfatória, sendo que um posicionamento incorreto da ponta ainda que pequeno pode espalhar a corrente em estruturas adjacentes com a consequência de diminuir o limiar que separa a existência ou não de efeitos colaterais indesejáveis [39].

O controle dinâmico aliado a uma maior resolução espacial permite melhores desempenhos clínicos [40]. É justamente este o conceito ilustrado na Figura 3.13(b), sendo que se pretende mapear com precisão a neuroestimulação dos pontos-chave desejados, evitando a ativação indesejada de outras estruturas localizadas em outros

pontos. Com isto surge um novo paradigma que escala o conceito de DBS para o conceito estimulação cerebral direcional (SBS, *Shaping Brain Stimulation*) [41].

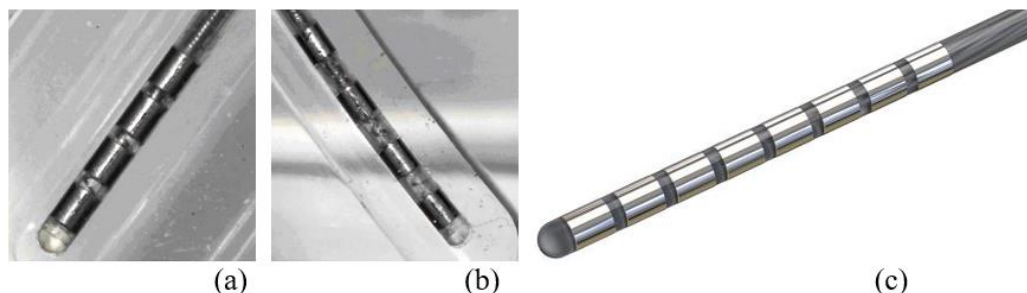


Figura 3.12: Pontas implantáveis da *Medtronic* contendo quatro eléctrodos nas extremidades com forma em anel e afastamentos (a) iguais (MDT 3389) ou (b) variáveis (MDT 3387) adaptado de [34][35]. (c) Ponta implantável da *Boston Scientific* com oito eléctrodos que completa o sistema *Vercise*. Adaptado de [36].

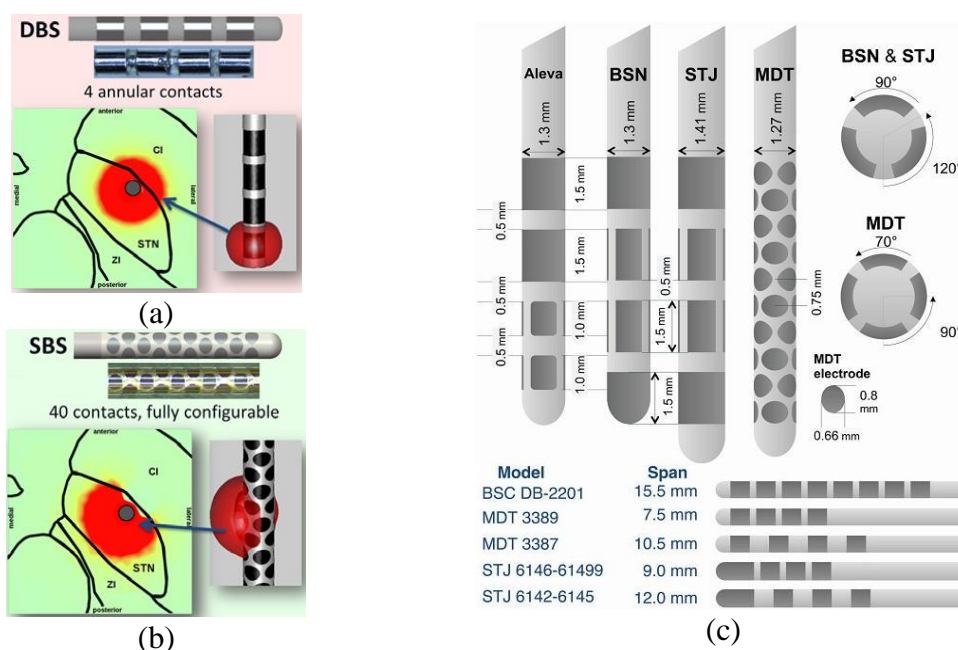


Figura 3.13: Ilustração de (a) neuroestimulação omidirecional e (b) neuroestimulação localizada. Adaptado de [38]. (c) Comparação da tecnologia atual de pontas com eletrodos de neuroestimulação para utilização em DBS. BSN, *Boston Scientific*; STJ, *St. Jude Medical*; MDT, *Medtronic*. Adaptado de [40]. Figura 4.13(c) é possível observar uma comparação da tecnologia atual de pontas com eletrodos de neuroestimulação para utilização em DBS juntamente com uma perspectiva futura em pesquisa pela *Medtronic Sapiens* no sentido de projetar pontas implantáveis para DBS com diâmetro menor que 1.27 mm, com comprimento de 7.41 mm, contendo até 40 contatos circulares distribuídos em 10 filas de 4

contatos por fila, com um offset entre linhas de 45° e capazes de estimular regiões alvo em oito direções radiais.

3.6 Estado da arte

Nesta seção serão descritos alguns sistemas de DBS, focando no circuito estimulador de correntes constante.

Em sua publicação Ewing *et al* [42] propõe um circuito estimulador cuja forma de onda do sinal de estimulação é fornecida por dois multivibradores monoestáveis 74HC123 [43], um deles é responsável por promover o pulso positivo do sinal e o outro estabelece o espaçamento no tempo entre um pulso e outro, controlando também a frequência do sinal. A figura 3.14 ilustra o circuito esquemático do circuito estimulador proposto por Ewing *et al* [44].

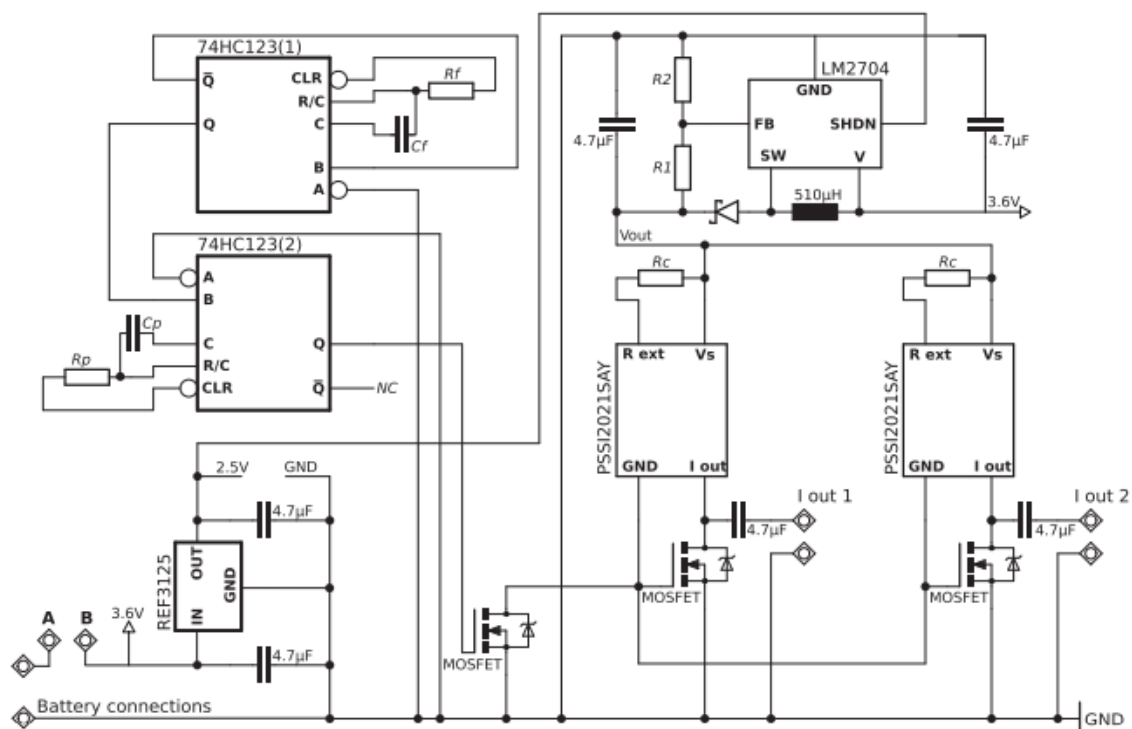


Figura 3.14: Circuito estimulador proposto por Ewing *et al* adaptado de [42].

Os pares resistivos $R_p C_p$ e $R_f C_f$ destacados na figura 3.12 conectados aos multivibradores são responsáveis por estabelecerem a largura de pulso e o período do

sinal de estimulação respectivamente. A frequência do sinal de estimulação é dada pela equação 3.2, onde k é um termo que varia de acordo com a tensão de alimentação [42].

$$f = \frac{1}{kC_fR_f} \quad (3.2)$$

Já o *duty cycle* é obtido por meio da equação 3.3 [42]:

$$DT = \frac{C_pR_p}{C_fR_f} \quad (3.3)$$

O sinal de estimulação é entregue a transistores MOSFET conectados as saídas de dois circuitos de corrente constante PSSI2021SAY [44] que converte um valor de tensão na sua entrada em um valor de corrente constante em sua saída, independentemente da variação da impedância, com o capacitor de 4,7 μF conectado a saída de cada canal promovendo o balanceamento de cargas após cada pulso de estimulação. Sendo dois canais de estimulação [42].

O valor da amplitude de corrente na saída do circuito de corrente constante depende I_{OUT} do valor de resistência do resistor R_c conectado a ele, como mostra a equação 3.4:

$$I_{OUT} = \frac{0,617}{R_c} + 15 \times 10^{-6} \quad (3.4)$$

E para que ocorra de forma satisfatória o manutenção do valor de amplitude de corrente constante a tensão entregue ao circuito de corrente constante deve ser tal que consiga proporcionar este controle sem saturação de tensão. Então, um conversor *dc-dc step-up* LM2704 [45] recebe a tensão fornecida pelo regulador de tensão de 2,5 V REF3125 [46] e fornece uma magnitude de tensão igual a 20 V ao circuito de corrente constante [42].

No sistema de DBS apresentado por Kouzani et al [47] a forma de onda do sinal de estimulação acontece por meio de um pino digital do microcontrolador ATtiny 24A [48] o qual entrega o sinal de gerado a um transistor PDTTC143TE [49] que faz o chaveamento da saída do circuito de corrente constante LM334 [50] que realizará o controle da amplitude de corrente do sinal de estimulação, mantendo-o constante mesmo com variações do valor de impedância do conjunto eletrodo e tecido neural. A figura 3.15 ilustra o sistema descrito acima.

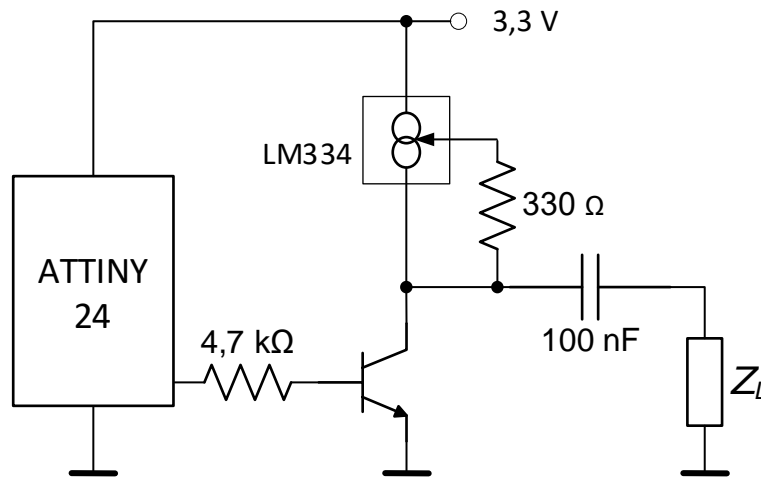


Figura 3.15: Sistema de DBS proposto por Kouzani *et al.* Adaptado de [47].

Para o caso supracitado o valor de amplitude de corrente do sinal de estimulação I_{OUT} depende da tensão presente V_R no terminal V^+ e do valor do resistor R_{SET} , como mostra a equação 3.5 [47]:

$$I_{OUT} = 1,059 \frac{V_R}{R_{SET}} \quad (3.5)$$

Em sua outra publicação Ewing et al [51] propõem um sistema com dois canais de estimulação de corrente constante utilizando como base o circuito de corrente constante LM334 empregado na figura 4.15, porém o trabalho apresentado [21] emprega potenciômetros digitais, AD5290 [52], para que seja possível selecionar um intervalo de valores de amplitude de corrente, haja vista que o dispositivo LM334 obedece a equação 4.5 que depende da resistência R_{set} , então, variando-se a resistência é possível variar-se o valor da corrente de estimulação.

As formas de onda de estimulação são produzidas através da variação de um pino digital de um microcontrolador MSP430 [53] que também é responsável por promover a comunicação com uma estação em um computador pessoal por onde é possível selecionar os parâmetros do sinal de estimulação. Este sistema é apresentado pela figura 3.16.

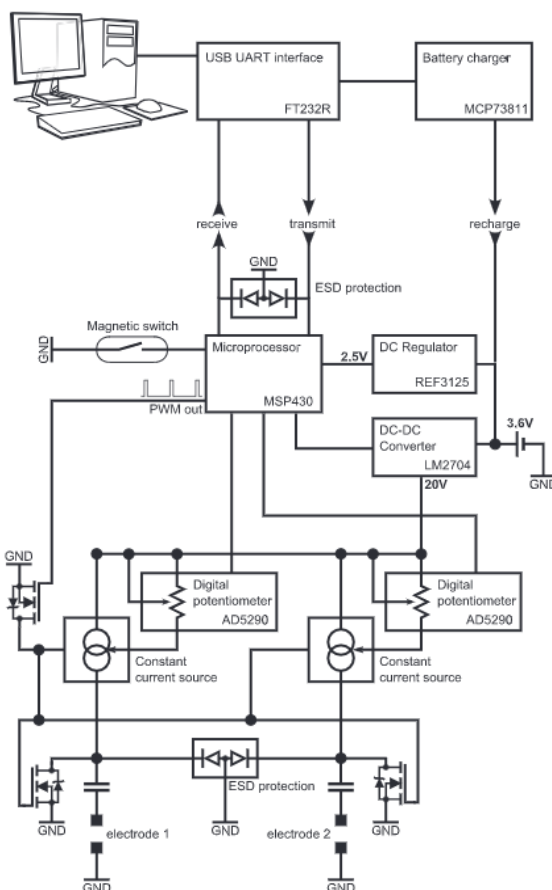


Figura 3.16: Circuito de estimulação de corrente constante utilizando potenciômetros digitais para variação de amplitude adaptado de [51].

No trabalho proposto por Pinnell *et al* [54] temos um sistema de estimulação e aquisição de biopotenciais. Tendo dois canais de estimulação e quatro possíveis para leitura de sinais de EEG. O sistema é dividido em duas partes, sendo a primeira uma estação local conectada a um computador pessoal e a segunda uma estação remota contendo os circuitos de aquisição e estimulação sendo que a comunicação entres estas partes ocorre por meio de rádio frequência, como mostra a figura 3.17.

O circuito de aquisição se divide em dois estágios de amplificação, sendo o primeiro através de um amplificador de instrumentação INA2126 [55] com ganho igual a 10 e o segundo estágio se trata de um filtro passa banda ativo com ganho de 52 e resposta de frequência posicionada entre 1,5 Hz e 100 Hz utilizando o amplificador AD8609 da *Analog Devices* [56]. Cada um dos sinais tratados a partir das quatro entradas é entregue a um multiplexador analógico, ADG604 [57], e este entrega seu sinal de saída a um

conversor ADC interno ao microcontrolador MSP430. Já o circuito de estimulação de dá por meio de dois canais com circuitos de corrente constante LM334 e com a possibilidade de seleção de amplitude de corrente através de potenciômetros de 50 kΩ [54]. A figura 3.18 apresenta o sistema descrito.

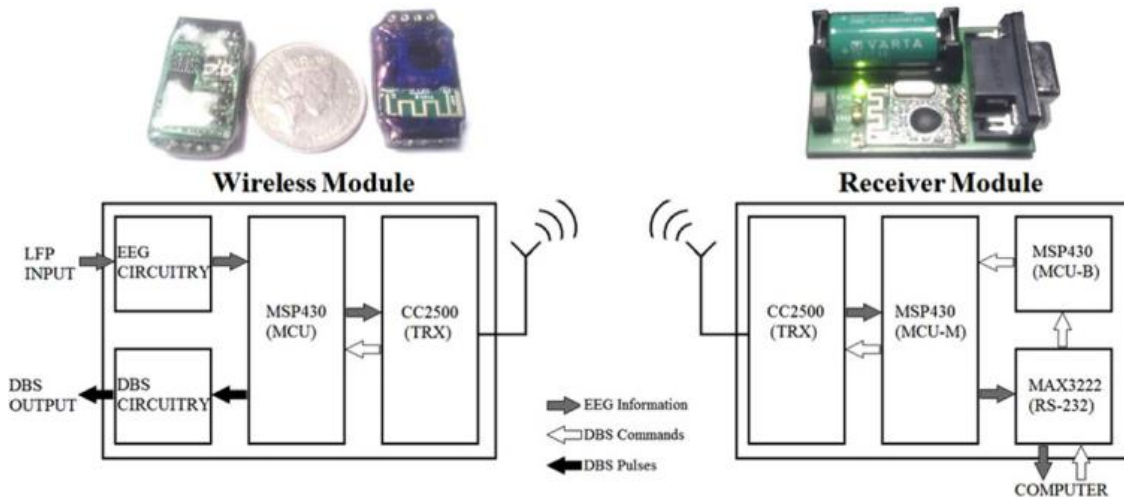


Figura 3.17: Estação local e remota para estimulação cerebral e aquisição de biopotenciais. Adaptado de [54].

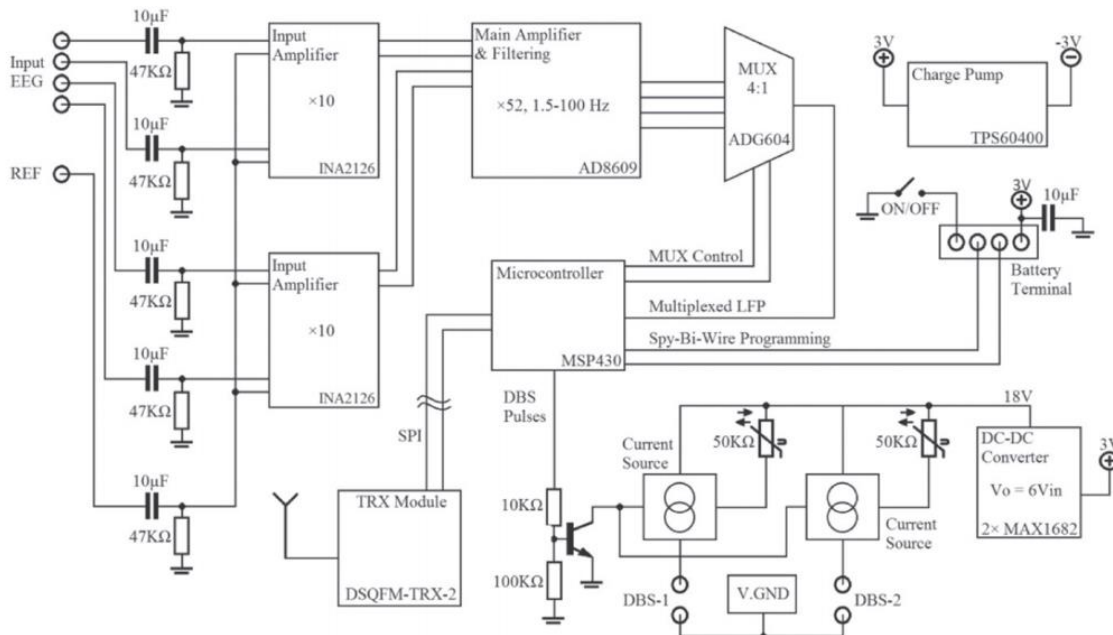


Figura 3.18: Sistema de estimulação e aquisição de sinais de EEG. Adaptado de [54].

Outro sistema de estimulação apresentado por Pinnell *et al* [5] se trata de um circuito microcontrolado que emprega como interface para promover o sinal de estimulação um circuito do tipo ponte H composta por quatro transistores PNP. A figura 3.19 apresenta este sistema.

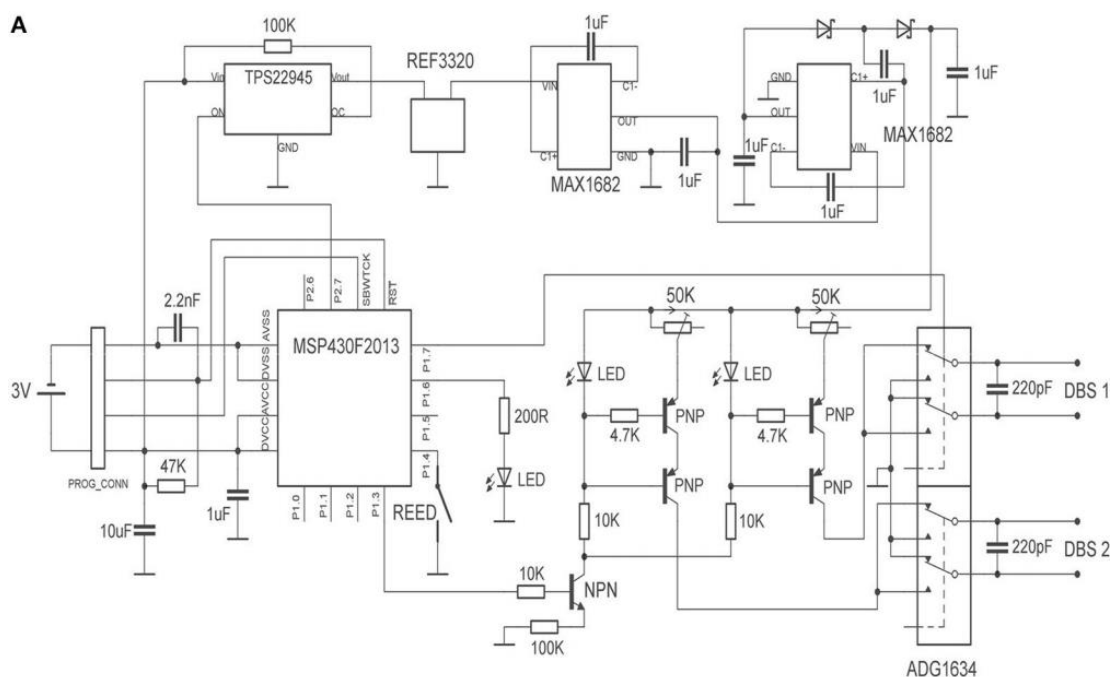


Figura 3.19: Sistema de estimulação de corrente constante através de um circuito do tipo ponte em H. Adaptado de [5].

O circuito de estimulação desenvolvido por Adams *et al* [58] utiliza como interface de corrente constante um circuito (HCP, *Howland Current Pump*) que recebe a forma de onda de estimulação de um conversor DAC interno ao microcontrolador ATxmega32E5 [59]. O sistema é alimentado por uma bateria de 3 V que prove a alimentação do microcontrolador e é processada através de conversores como o TLV61046 [60] que prove uma tensão de 12 V e o LTC3261 [61] que fornece -12 V para a alimentação do amplificador operacional que constitui o circuito de corrente constante e para que o sinal de estimulação tenha componentes negativas para realizar a compensação de cargas e não danificar o tecido neural. O circuito LT6650 fornece uma tensão de referência ao circuito HCP que por atuar de modo diferencial entregará em sua saída um sinal com componentes positivas e negativas. Como o sinal de estimulação é

gerado por meio de um DAC pode-se elaborar diversas formas de onda e empregar diversos valores para os parâmetros de estimulação, tornando-se a solução mais versátil dentre as analisadas nesta seção [58]. A figura 3.20 mostra o sistema proposto por Adams *et al.*

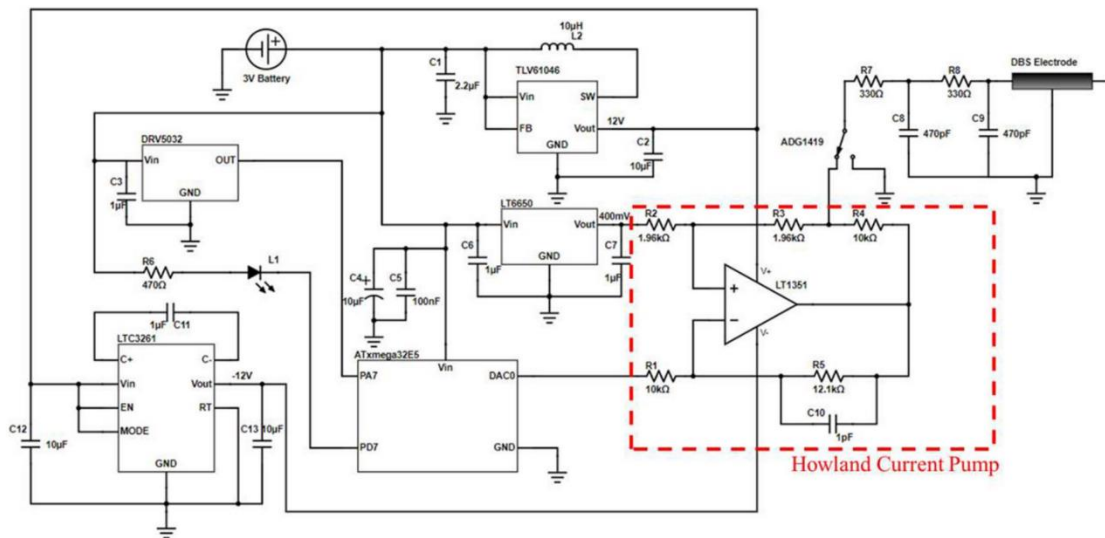


Figura 3.20: Circuito de estimulação usando HCP. Adaptado de [58].

3.7 Sistema de estimulação desenvolvido

O sistema de estimulação proposto para este projeto é constituído de circuito de aquisição e de estimulação, portanto poderá atuar em sistemas de DBS com controle em malha fechada, a arquitetura do circuito de estimulação foi estabelecida no capítulo 3 e nesta seção trataremos do sistema de estimulação.

Para promover um sistema de estimulação flexível capaz de aceitar a seleção de vários parâmetros de estimulação e de forma de onda a topologia adotada para o circuito de estimulação é o HCP recebendo sinal de um DAC. No caso o DAC responsável por gerar a forma de onda é interno ao microcontrolador ESP32 que também receberá as informações dos sinais adquiridos por meio de um ADC também interno ao ESP32. A escolha do ESP32 também se baseia por tornar possíveis interfaces de comunicação sem fio, como *Wifi* e *Bluetooth*, para receber os dados dos sinais de entrada e selecionar os

valores dos parâmetros da forma de onda de estimulação. A figura 3.21 apresenta o diagrama de blocos do sistema de estimulação, destacando o microcontrolador ESP32 composto pelo módulo *wireless* e o conversor DAC, o seguidor de tensão *buffer*, o circuito de corrente constante HCP e o eletrodo de estimulação.

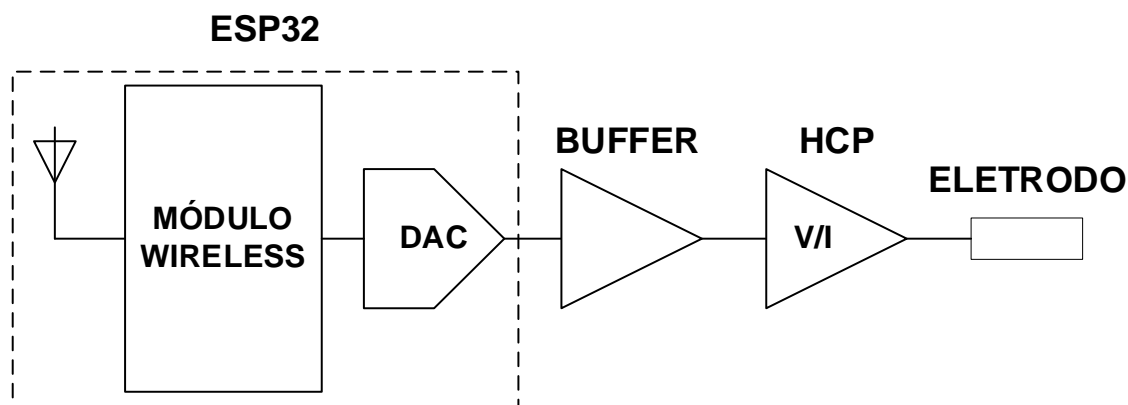


Figura 3.21: Sistema de estimulação desenvolvido.

O circuito de corrente constante HCP que irá converter o sinal de tensão fornecido pelo DAC em uma corrente de estimulação constante, independentemente da carga aplicada a ela é mostrado pela figura 3.22.

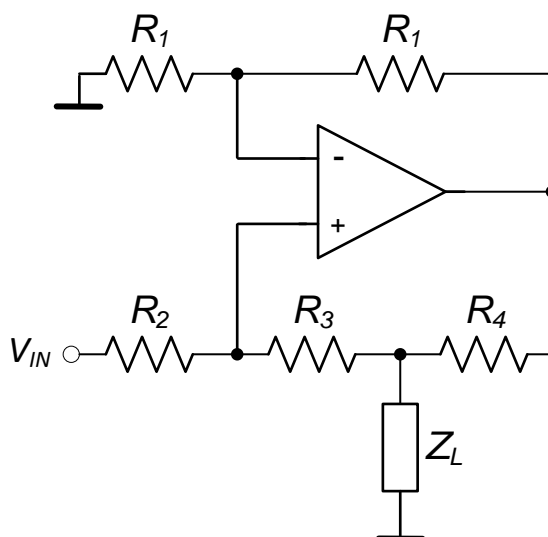


Figura 3.22: Circuito esquemático de uma bomba de carga do tipo *Howland Current Pump*.

A corrente constante fornecida pelo circuito HCP da figura 3.22 é a corrente de saída I_{OUT} que circula pela carga Z_L que aplicando a lei das correntes de *Kirchhoff* resulta das contribuições das correntes I_1 e I_2 que circulam sobre os resistores R_3 e R_4 respectivamente:

$$I_{OUT} = I_1 + I_2 \quad (3.6)$$

Para a obtenção das correntes será adotado o modelo ideal de amplificador operacional e considerar que não há corrente fluindo para o interior do amplificador operacional e será arbitrado que no nó entre os resistores R_3 e R_4 é igual a 0 V. Com isso, as correntes I_1 e I_2 são dadas pelas equações 3.7 e 3.8, respectivamente.

$$I_1 = \frac{V_{IN}}{R_2 + R_3} \quad (3.7)$$

$$I_2 = \frac{V_{OUT}}{R_4} \quad (3.8)$$

A tensão de saída V_{OUT} referida na equação 3.8 pode ser obtida por meio da resposta do amplificador não-inversor que multiplica o potencial a entrada não-inversora com o ganho não-inversor. O potencial V_p da entrada não-inversora pode ser dado pela tensão sobre o resistor R_3 :

$$V_p = I_1 R_3 \quad (3.9)$$

Já o sinal de saída é dado por:

$$V_{OUT} = V_p \left(1 + \frac{R_1}{R_1}\right) = 2V_p \quad (3.10)$$

Rearranjando as equações 3.7, 3.9 e 3.10, temos:

$$V_{OUT} = \frac{2V_{IN}R_3}{R_2 + R_3} \quad (3.11)$$

Trabalhando com as equações 3.6, 3.7, 3.8 e 3.11, teremos a seguinte expressão para a equação de saída:

$$I_{OUT} = \frac{V_{IN}}{R_2 + R_3} \left(1 + \frac{2R_3}{R_4}\right) \quad (3.12)$$

Como pode-se notar na equação 3.12 a corrente de saída do circuito HCP não depende da variável que representa a impedância de carga. Tornando possível obter um intervalo de valores de corrente de estimulação variando-se a tensão através do DAC e manter uma corrente estável mesmo com as variações que ocorrem entre as impedâncias dos contatos dos eletrodos e o tecido neural.

Para que o circuito HCP responda como descrito pela equação 3.12 é necessário manter um balanceamento entre os resistores do circuito de polarização de forma que obedecem a relação dada pela equação 3.13:

$$\frac{R_3 + R_4}{R_2} = \frac{R_1}{R_1} = 1 \quad (3.13)$$

Os valores dos resistores comerciais adotados para a composição do circuito serão $R_1 = R_2 = 12,1 \text{ k}\Omega$, $R_3 = 10 \text{ k}\Omega$ e $R_4 = 2,2 \text{ k}\Omega$, com isso teremos aproximadamente relação dada pela equação 3.13 e proporcionar um valor máximo de corrente de estimulação em torno de 1,4 mA adotando a tensão máxima fornecida pelo DAC e os valores dos resistores citados anteriormente na equação 3.12.

Para promover a alimentação do sistema foi utilizada uma bateria de íons de lítio de 3,7 V e para tornar possível a alimentação simétrica do circuito HCP da figura 3.22 serão usados um circuito conversor *step-up* MT3608 [62] para elevar o nível de tensão para 12 V e então um outro circuito inversor ICL7660 [63] para obtenção do potencial de -12 V. A figura 3.23 ilustra a etapa de gerenciamento de energia para a alimentação do sistema proposto.

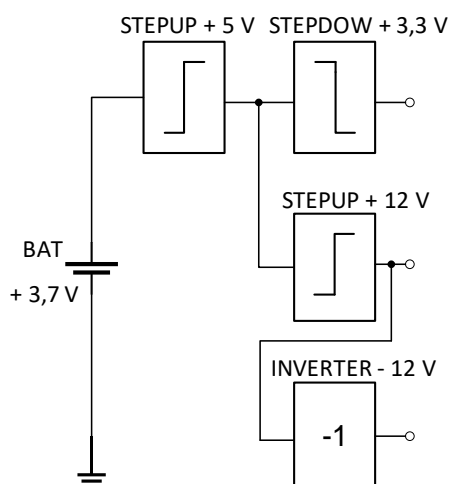


Figura 3.23: Circuito de gerenciamento de energia para alimentação do sistema.

O potencial de + 3,3 V que mostra a figura 4.23 alimenta o microcontrolador ESP32 e o circuito de tratamento de sinais, já os potenciais de + 12 V/ - 12 V promovem a alimentação simétrica dos amplificadores operacionais usados no circuito de estimulação. Como se trata de um circuito de estimulação em corrente constante é necessário um determinado nível de tensão a alimentar o circuito de estimulação que não provocará a saturação do sinal dentro do espectro de impedância do qual é entregue o sinal de estimulação.

3.7 PCB desenvolvida

A PCB desenvolvida acomoda todo o sistema desenvolvido, desde o circuito de aquisição, o circuito de estimulação, *power management*, controle e comunicação sem fio. Pensando na miniaturização no sistema esta PCB foi projetada em uma configuração *flex-rigid* permitindo partes dobráveis e assim reduzindo a área de ocupação da PCB. A figura 3.24 apresenta o projeto da PCB e a figura 3.25 mostra a PCB fabricada.

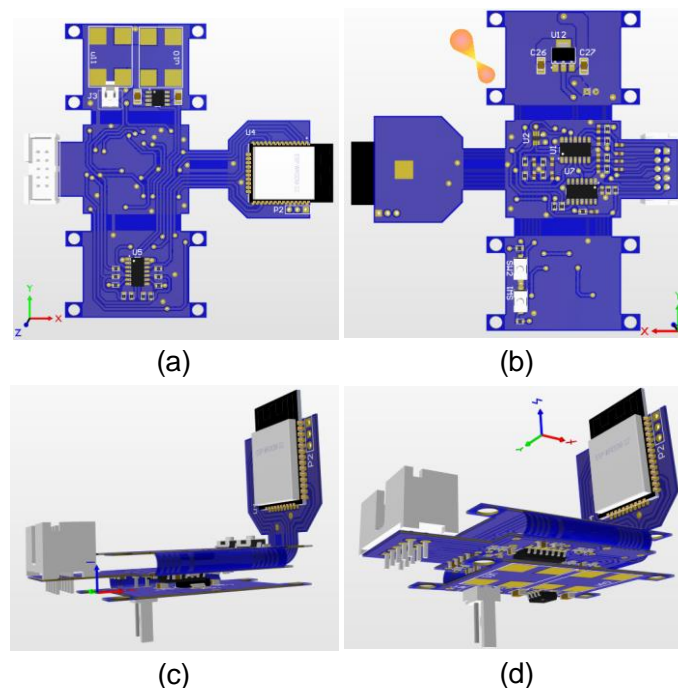


Figura 3.24: PCB *flex-rigid* desenvolvida (a) vista superior (*top*) (b) vista inferior (*bottom*) (c e d) duas perspectivas da PCB dobrada.

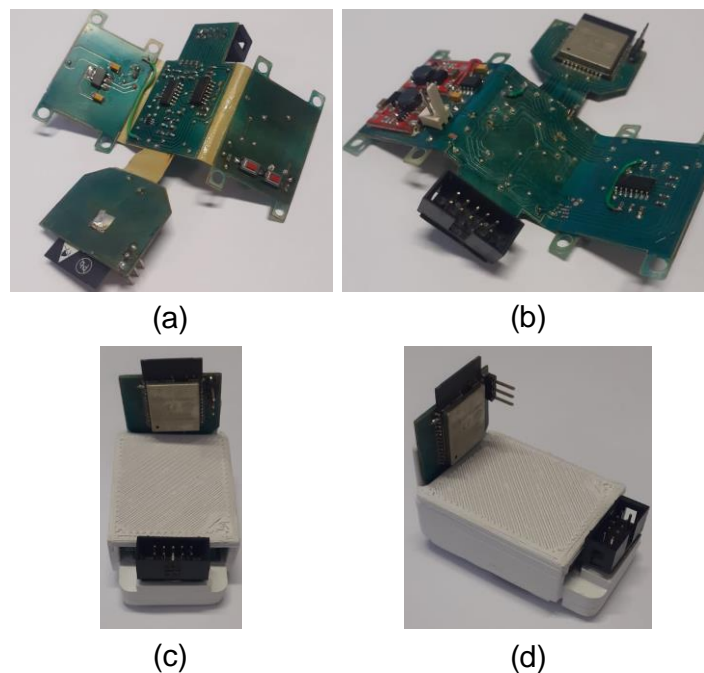


Figura 3.25: PCB *flex-rigid* desenvolvida (a) a vista inferior (*bottom*) (b) a vista superior (*top*) (c e d) duas perspectivas da PCB dobrada e inserida em um *case* impresso em 3D.

Referências

- [1] Baltuch, G.H., & Stern, M.B. (Eds.). (2007). Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9781420019759P>.
- [2] Hickey and M. Stacy, “Deep brain stimulation: A paradigm shifting approach to treat Parkinson’s disease,” *Front. Neurosci.*, vol. 10, no. APR, pp. 1–11, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00173.
- [3] Mayfield Clinic. “Deep Brain Stimulation for Movement Disorders,” Mayfield Clinic, 2018. [Online]. Available: <https://mayfieldclinic.com/pe-dbs.htm>.
- [4] E. B. Montgomery Jr, Deep Brain Stimulation Programming: Mechanisms, Principles and Practice. New York NY, USA: Oxford University Press, 2017, doi: 10.1093/med/9780190259600.001.0001.
- [5] R. C. Pinnell, A. P. de Vasconcelos, J. C. Cassel, and U. G. Hofmann, “A miniaturized, programmable deep-brain stimulator for group-housing and water maze use,” *Front. Neurosci.*, vol. 12, no. APR, pp. 1–11, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00231.
- [6] K. Fakhar, E. Hastings, C. R. Butson, K. D. Foote, P. Zeilman, and M. S. Okun, “Management of Deep Brain Stimulator Battery Failure: Battery Estimators, Charge Density, and Importance

- of Clinical Symptoms,” *PLoS One*, vol. 8, no. 3, 2013, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058665>.
- [7] T. Cheung et al., “Longitudinal impedance variability in patients with chronically implanted DBS devices,” *Brain Stimul.*, vol. 6, no. 5, pp. 746–751, 2013, doi: [10.1016/j.brs.2013.03.010](https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.010).
- [8] B. Piallat et al., “Monophasic but not biphasic pulses induce brain tissue damage during monopolar high-frequency deep brain stimulation,” *Neurosurgery*, vol. 64, no. 1, pp. 156–162, 2009, doi: [10.1227/01.NEU.0000336331.88559.CF](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000336331.88559.CF).
- [9] B. S. Connolly and A. E. Lang, “Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 311, no. 16, pp. 1670–1683, 2014, doi: [10.1001/jama.2014.3654](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654).
- [10] W. J. Marks, Jr, Ed., *Deep Brain Stimulation Management*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2015, doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781316026625>.
- [11] M. G. D. S. Ghilardi et al., “Double-target DBS for essential tremor: 8-contact lead for cZI and Vim aligned in the same trajectory,” *Neurology*, vol. 90, no. 10, pp. 476–478, 2018, doi: [10.1212/WNL.0000000000005076](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005076).
- [12] M. F. Beal, A. E. Lang and A. C. Ludolph Ed., *Neurodegenerative Diseases: Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005. [Online]. Available: https://libsearch.ncl.ac.uk/primoexplore/fulldisplay?vid=NEWUI&search_scope=NotPC&tab=default_tab&docid=dedupmrg3017138413&lang=en_US&context=L.
- [13] M. Vidailhet et al., “Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 5, pp. 459–467, 2005, doi: [10.1056/NEJMoa042187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042187).
- [14] R. Franco et al., “DBS for obesity,” *Brain Sci.*, vol. 6, no. 3, pp. 1–9, 2016, doi: [10.3390/brainsci6030021](https://doi.org/10.3390/brainsci6030021).
- [15] S. G. J. Boccard, E. A. C. Pereira, and T. Z. Aziz, “Deep brain stimulation for chronic pain,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 22, no. 10, pp. 1537–1543, 2015, doi: [0.1016/j.jocn.2015.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.005).
- [16] J. F. Russo and S. A. Sheth, “Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain,” *Neurosurg. Focus*, vol. 38, no. 6, p. E11, 2015, doi: [10.3171/2015.3.FOCUS1543](https://doi.org/10.3171/2015.3.FOCUS1543).
- [17] K. B. Hoang, I. R. Cassar, W. M. Grill, and D. A. Turner, “Biomarkers and stimulation algorithms for adaptive brain stimulation,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. OCT, 2017, doi: [10.3389/fnins.2017.00564](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00564).
- [18] R. Kent, B. D. Swan, D. T. Brocker, D. A. Turner, R. E. Gross, and W. M. Grill, “Measurement of evoked potentials during thalamic deep brain stimulation,” *Brain Stimul.*, vol. 8, no. 1, pp. 42–56, 2015, doi: [10.1016/j.brs.2014.09.017](https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.09.017).

-
- [19] Berényi, M. Belluscio, D. Mao, and G. Buzsáki, “Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation,” *Science* (80-.), vol. 337, no. 6095, pp. 735–737, 2012, doi: 10.1126/science.1223154.
- [20] H. Halpern, U. Samadani, B. Litt, J. L. Jaggi, and G. H. Baltuch, “Deep Brain Stimulation for Epilepsy,” *Neurotherapeutics*, vol. 5, no. 1, pp. 59–67, 2008, doi: 10.1016/j.nurt.2007.10.065.
- [21] R. F. Pfeiffer, “Parkinsonism and Related Disorders Non-motor symptoms in Parkinson’s disease,” *Park. Relat. Disord.*, vol. 22, pp. S119–S122, 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
- [22] M. Bočková and I. Rektor, “Impairment of brain functions in Parkinson’s disease reflected by alterations in neural connectivity in EEG studies: A viewpoint,” vol. 130, pp. 239–247, 2019, doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.013.
- [23] E. Heremans, A. Nieuwboer, and S. Vercruyse, “Freezing of Gait in Parkinson’s Disease: Where Are We Now?,” 2013, doi: 10.1007/s11910-013-0350-7.
- [24] De Solages, B. C. Hill, H. Yu, J. M. Henderson, and H. Bronte-stewart, “Maximal subthalamic beta hypersynchrony of the local field potential in Parkinson’s disease is located in the central region of the nucleus,” pp. 1387–1389, doi: 10.1136/jnnp.2010.223107.
- [25] J. A. H. and Robert, “LFP Power Spectra in V1 Cortex: The Graded Effect of Stimulus Contrast,” *J Neurophysiol.* pp. 479 – 490, 2005, doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00919.2004>.
- [26] Whitmer, C. De Solages, B. Hill, H. Yu, J. M. Henderson, and A. Schnitzler, “High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson’s disease,” vol. 6, no. June, pp. 1–18, 2012, doi: 10.3389/fnhum.2012.00155.
- [27] A. Herron, M. C. Thompson, T. Brown, H. J. Chizeck, J. G. Ojemann, and A. L. Ko, “Chronic electrocorticography for sensing movement intention and closed-loop deep brain stimulation with wearable sensors in an essential tremor patient,” vol. 127, no. September, pp. 580–587, 2017, doi: 10.3171/2016.8.JNS16536.
- [28] P. Afshar et al., “A translational platform for prototyping closed-loop neuromodulation systems,” vol. 6, no. January, pp. 1–15, 2013, doi: 10.3389/fncir.2012.00117.
- [29] F. Leckman, “Tourette’s syndrome,” vol. 360, pp. 1577–1586, 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11526-1.
- [30] N. Maling, R. Hashemiyoony, K. D. Foote, M. S. Okun, and J. C. Sanchez, “Increased Thalamic Gamma Band Activity Correlates with Symptom Relief following Deep Brain Stimulation in Humans with Tourette’s Syndrome,” vol. 7, no. 9, pp. 1–8, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0044215.

- [31] W. Bouthour, P. Mégevand, J. Donoghue, C. Lüscher, N. Birbaumer, and P. Krack, "Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, no. 6, pp. 343–352, 2019, doi: 10.1038/s41582-019-0166-4.
- [32] Arlotti, M. Rosa, S. Marceglia, S. Barbieri, and A. Priori, "The adaptive deep brain stimulation challenge," *Park. Relat. Disord.*, vol. 28, pp. 12–17, 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.020.
- [33] Amon and F. Alesch, "Systems for deep brain stimulation: review of technical features," *J. Neural Transm.*, vol. 124, no. 9, pp. 1083–1091, 2017, doi: 10.1007/s00702-017-1751-6.
- [34] Husch, M. V. Petersen, P. Gemmar, J. Gonçalves, and F. Hertel, "PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation", *NeuroImage: Clinical*, Vol. 17, pp. 80-89, 2018.
- [35] DBS lead kit for deep brain stimulation: Model 3387 and 3389 DBS leads, Implant manual, Medtronic Inc., Catalog M197928A008, 2008. [Online]. Available: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/neurological/deep-brain-stimulationsystems/percept-pc.html>.
- [36] Vercise DBS leads: directions for use, Boston Scientific Corporation, Catalog 91172963-02 REV A 2017-02, 2017. [Online]. Available: https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/92161115-01_RevB_Vercise_DBS_Programming_Manual_DFU_en-US_S.pdf.
- [37] C. F. Martens, et al., "Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design", *Clinical Neurophysiology*, Vol. 122, No. 3, pp. 558-566, 2011, doi: 10.1016/j.clinph.2010.07.026.
- [38] Parent, and L. N. Hazrati, "Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry", *Brain Research Reviews*, Vol. 20, pp. 128-154, 1995, doi: 10.1016/0165-0173(94)00008-d.
- [39] C. McIntyre, S. Mori, D. L. Sherman, N. V. Thakor, and J. L. Vitek, "Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus", *Clinical Neurophysiology*, Vol. 115, No. 3, pp. 589-595, 2004, doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.033.
- [40] P. J. Rossi, et al., "A review of emerging issues and technologies", *Frontiers in Neuroscience*, Vol. 10, Article 119, pp. 1-15, 2016, doi: <https://doi.org/10.3390/app10155060>.
- [41] Willsie, and A. D. Dorval, "Computational Field Shaping for Deep Brain Stimulation With Thousands of Contacts in a Novel Electrode Geometry", *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, Vol. 18, pp. 542-551, 2015, doi: 10.1111/ner.12330.

-
- [42] S. G. Ewing, W. J. Lipski, A. A. Grace, and C. Winter, “An inexpensive, charge-balanced rodent deep brain stimulation device: A step-by-step guide to its procurement and construction,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 219, no. 2, pp. 324–330, 2013, doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.08.003.
- [43] Texas Instruments, “High-Speed CMOS Logic Dual Retriggerable Multivibrator,” no. October, 2003. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/symlink/cd74hc4538-q1.pdf?ts=1627483415876&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [44] X. P. Semiconductors, “Pssi2021Say,” no. August, pp. 1–12, 2009. [Online]. Available: <https://www.nexperia.com/products/bipolar-transistors/led-driver-constant-current-source/PSSI2021SAY.html>.
- [45] Texas Instruments, “LM2703 Micropower Step-up DC / DC Converter with 350mA Peak Current Limit Micropower Step-up DC / DC Converter with 350mA Peak,” no. April, pp. 1–11, 2003. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/symlink/lm2703.pdf?ts=1627483574521&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [46] Texas Instruments, “REF31xx 15ppm / ° C Maximum, 100-μA, SOT-23 Series Voltage Reference,” 2016. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/sbvs299/sbvs299.pdf?ts=1627483745891&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [47] Z. Kouzani, O. A. Abulseoud, S. J. Tye, M. K. Hosain, and M. Berk, “A Low Power Micro Deep Brain Stimulation Device for Murine Preclinical Research,” *IEEE J. Transl. Eng. Heal. Med.*, vol. 1, no. June, pp. 1500109–1500109, 2013, doi: 10.1109/jtehm.2013.2264093.
- [48] Microchip, “ATtiny24A/44A/84A,” 2020. [Online]. Available: <https://ww1.microchip.com/downloads/en/DeviceDoc/ATtiny24A-44A-84A-DataSheet-DS40002269A.pdf>.
- [49] X. P. Semiconductors, “PDTC143T series,” no. February, 2017. [Online]. Available: <https://www.nexperia.com/products/bipolar-transistors/resistor-equipped-transistors-rets/series/PDTC143T-SERIES.html>.
- [50] Texas Instruments, “LM134 / LM234 / LM334 3-Terminal Adjustable Current Sources,” no. March 2000, 2013. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/symlink/lm134.pdf?ts=1627417821904&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [51] S. G. Ewing, B. Porr, J. Riddell, C. Winter, and A. A. Grace, “SaBer DBS: A fully programmable, rechargeable, bilateral, charge-balanced preclinical microstimulator for long-term neural stimulation,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 213, no. 2, pp. 228–235, 2013, doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.12.008.
- [52] Analog Devices, “AD5290 Compact +30 V / ±15 V 256-Position Digital Potentiometer,” 2010. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD5290.pdf>.
-

- [53] Texas Instruments, “MSP430G2x53 MSP430G2x13,” Options, no. April 2011, 2012. [Online]. Available: <https://www.ti.com/lit/ds/symlink/msp430g2553.pdf>.
- [54] R. C. Pinnell, J. Dempster, and J. Pratt, “Miniature wireless recording and stimulation system for rodent behavioural testing,” *J. Neural Eng.*, vol. 12, no. 6, 2015, doi: 10.1088/1741-2560/12/6/066015.
- [55] INAx126, “Micro Power Instrumentation Amplifier Single and Dual Versions,” Texas Instruments, p. 34, 2015. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/symlink/ina2126.pdf?ts=1627481588447&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [56] Analog Devices, “Ad8603/Ad8607/Ad8609,” 2003. [Online]. Available: https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD8603_8607_8609.pdf.
- [57] Analog Devices, “1 pC Charge Injection, 100 pA Leakage CMOS 5 V/5 V/3 V 4-Channel Multiplexer,” *J. Med. Libr. Assoc.*, vol. 108, no. 4, pp. 678–682, 2020. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/ADG604.pdf>.
- [58] S. D. Adams, K. E. Bennet, S. J. Tye, M. Berk, and A. Z. Kouzani, “Development of a miniature device for emerging deep brain stimulation paradigms,” *PLoS One*, vol. 14, no. 2, pp. 1–17, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212554.
- [59] Microchip, “ATxmega32E5/16E5/8E5.” 2018. [Online]. Available: <https://ww1.microchip.com/downloads/en/DeviceDoc/ATxmega32E5-16E5-8E5-Data-Sheet-DS40002059A.pdf>.
- [60] Texas Instruments, “TLV61046A 28-V Output Voltage Boost Converter with Power Diode and Isolation Switch,” no. February, 2017. [Online]. Available: https://www.ti.com/lit/ds/symlink/tlv61046a.pdf?ts=1627485002156&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.
- [61] L. Technology, “LTC3261 - High Voltage, Low Quiescent Current Inverting Charge Pump,” pp. 1–14. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/3261fb.pdf>.
- [62] Arosemi, “Arosemi MT3608 Datasheet,” pp. 1–7, 2015. [Online]. Available: <https://www.olimex.com/Products/Breadboarding/BB-PWR-3608/resources/MT3608.pdf>.
- [63] Renesas, “Ic17660,” pp. 1 11, 2010. [Online]. Available: <https://www.renesas.com/br/en/document/dst/ic17660-datasheet>.

Capítulo 4

Gerador de sinais de baixas amplitudes

Este capítulo apresenta um gerador de sinais de baixa amplitude o qual foi desenvolvido para validação e teste do circuito de aquisição de biopotenciais.

4.1 Introdução

Os biopotenciais são potenciais elétricos produzidos pelas atividades eletrofisiológicas das células eletricamente ativas. E podem ser mesurados ou registrados por meio de eletrodos posicionados sobre a pele ou em alguns casos de forma invasiva diretamente sobre determinada região de interesse [1]. Alguns destes biopotenciais como os sinais de eletroencefalograma (EEG), eletrocardiograma (ECG), eletromiograma (EMG) são muito usados em diagnósticos de diversas doenças associadas ao sistema neurológico, ao sistema cardíaco e ao sistema motor [2]. Por isso, os circuitos aplicados ao tratamento e aquisição destes sinais deve garantir que uma réplica fiel do sinal obtido pelos eletrodos, de modo a representar com precisão as características do sinal original [3]. Os amplificadores de biopotenciais são componentes dos circuitos de tratamento e aquisição. Eles são responsáveis por amplificar estes sinais, que são tipicamente conhecidos por suas baixas amplitudes, a níveis aceitáveis de amplitude para serem digitalizados [4]. Durante o desenvolvimento de protótipos de amplificadores de biopotenciais, sobretudo nas etapas de testes, em que faz necessário caracterizar a resposta em frequência do amplificador projetado é de extrema importância o uso de geradores de sinais capazes de entregar sinais de amplitude e espectro de frequência compatíveis com os biopotenciais [5]. Neste capítulo será apresentado um gerador de sinais de baixas amplitudes e de baixo custo construído para atender a esta necessidade de testes de amplificadores de biopotenciais. Algumas publicações que apresentam projetos de geradores de sinais de baixa amplitude foram encontrados, como no caso de [5] que apresenta um gerador de sinais de calibração implementado em microeletrônica. Isso pode ser interessante para situações em que se tem o amplificador de biopotenciais e o gerador de baixas amplitudes embarcados juntos para efeitos de auto calibração. Além disso, é necessário um fabrico de microeletrônica que por sua vez necessita de testes com

custos elevados. E na hipótese de erros de projeto ou resposta fora das especificações obriga a fazer uma readequação do projeto para obtenção de outro fabrico de microeletrônica. O gerador de sinais de baixas amplitudes foi desenvolvido com a finalidade de realizar testes e validações do circuito de aquisição de biopotenciais aplicado ao sistema de estimulação cerebral.

4.2 Circuito gerador de sinais

Como foi dito anteriormente os biopotenciais tem por característica a baixa amplitude, em alguns casos algumas dezenas de μV , o que dificulta os testes do circuito de tratamento de sinais uma vez que os geradores de sinais comumente encontrados nos laboratórios têm a capacidade de gerar no mínimo a amplitude de 10 mV, com isso um gerador capaz de gerar sinais com características de frequência e amplitude de biopotenciais é essencial para a validação do circuito de acondicionamento de sinal.

De maneira geral, o gerador de sinais proposto é constituído de um gerador de forma de onda programável AD9833 [7], do qual é possível selecionar três tipos de formas de onda: senoidal, retangular e triangular. Com uma banda de frequência de 0 a 12,5 MHz e um amplitude fixa de 600 mV. A forma de onda e a frequência podem ser determinadas através da interface de comunicação SPI, por isso também foi adotado para o projeto do gerador de sinais um Arduino nano para receber os parâmetros da forma de onda determinador via programação. Com isso, basta escolher a forma de onda e a frequência desejada via software que então o microcontrolador as envia para o gerador de forma de onda por meio da comunicação SPI.

Como dito, o gerador de forma de onda AD9833 é flexível quanto frequência do sinal e forma de onda, porém rígido quanto a amplitude, apenas tendo sinais com 600 mV de amplitude. Então, o sistema proposto adota uma chave seletora com cinco posições em composição de um circuito divisor de tensão com possibilidade de cinco arranjos diferentes e, portanto, proporcionar cinco amplitudes possíveis de serem selecionadas através da chave seletora.

Após a atenuação selecionável, o sinal é entregue a um circuito seguidor de tensão, com ganho igual a 1, e um amplificador inversor com ganho igual a -1. Desta forma é possível obter um par de sinais diferenciais defasados em 180° entre si e promovendo o

cancelamento dos ruídos de modo comum acoplados a eles. Estes sinais são disponíveis de maneira que é possível usados em modo diferencial ou entre um deles e o potencial de referência.

Os sinais obtidos após estas etapas possuem baixos valores de amplitude e em alguns casos dificultando a leitura destes sinais por meio de um osciloscópio. Então, os sinais das saídas do seguidor de tensão e do amplificador inversor são entregues a outros dois amplificadores com ganho igual 1000, fornecendo assim uma réplica dos sinais de baixa amplitudes multiplicadas por 1000. A figura 4.1 ilustra um diagrama de blocos do sistema proposto destaca cada um dos estágios do circuito citados anteriormente.

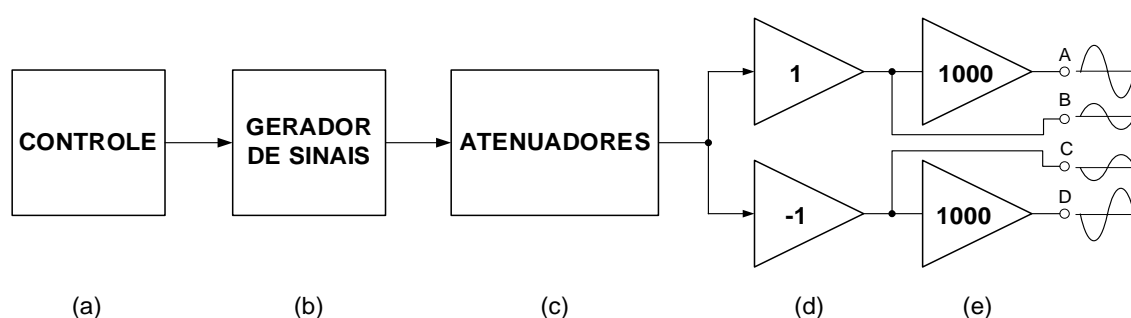


Figura 4.1: Gerador de sinais de baixas amplitudes. (a) representa o dispositivo de controle, Arduino nano, responsável por receber os parâmetros de frequência e forma de onda e enviar estes dados ao (b) CI gerador de sinais, AD9233, que responderá em sua saída um sinal de amplitude de 600 mV e com forma e frequência selecionadas. Após isso (c) o sinal é entregue a um arranjo de atenuadores compostos por cinco configurações selecionáveis de divisores de tensão resistivos que fornecerão cinco possibilidades de amplitudes. Na próxima etapa (d) o circuito seguidor de tensão (ganho 1) e o amplificador inversor (ganho -1) promoveram os sinais de saída (dos terminais B e C) em modo diferencial. O último estágio se trata (e) dos amplificadores (ganho 1000) que fornecerão as saídas (terminais A e D) amplificadas.

O estágio com atenuadores compostos por cinco divisores de tensão selecionáveis é apresentado na figura 4.2, onde através do posicionamento de uma chave seletora é possível escolher qual a amplitude desejada para o sinal de saída. Além disso, um capacitor foi adicionado em série com os divisores de tensão para compor um filtro passa altas e barrar a componente DC de *offset* presente no sinal gerado pelo AD9833.

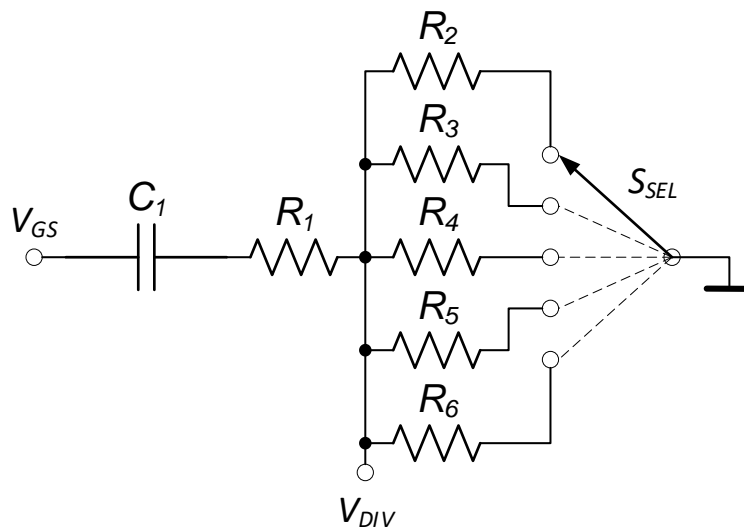


Figura 4.2: Circuitos divisores de tensão e filtro passa altas onde $C_1 = 100 \text{ nF}$, $R_1 = 2,2 \text{ M}\Omega$, $R_2 = 4.7 \text{ k}\Omega$, $R_3 = 470 \text{ }\Omega$, $R_4 = 220 \text{ }\Omega$, $R_5 = 100 \text{ }\Omega$ e $R_6 = 47 \text{ }\Omega$. O terminal V_{GS} representa a conexão entre a saída do AD9833 e o capacitor C_1 e o terminal V_{DIV} indica a saída dos sinais de baixas amplitudes. A chave seletora S_{SEL} mostra a possibilidade da variação entre cinco configurações possíveis de divisores de tensão ao conectar os terminais dos resistores ao GND.

Tabela 4.1: Amplitudes teóricas de saída do gerador de sinais.

Posição da chave seletora	Amplitude o sinal atenuado [μV]
1	15
2	20
3	60
4	130
5	1300

O circuito seguidor de tensão e o amplificador inversor com ganho igual a -1 são mostrados pela figura 4.3. O circuito seguidor de tensão recebe os sinais atenuados entregues pelos divisores de tensão selecionáveis e além de promover em sua saída o sinal $OUT+$ também promove o casamento de impedâncias entre o circuito com os atenuadores e o amplificador inversor com ganho igual a -1 que dispõe o sinal $OUT-$. Os sinais de

saída foram denominados como $OUT +$ e $OUT -$ para indicar o par diferencial defasado em 180° .

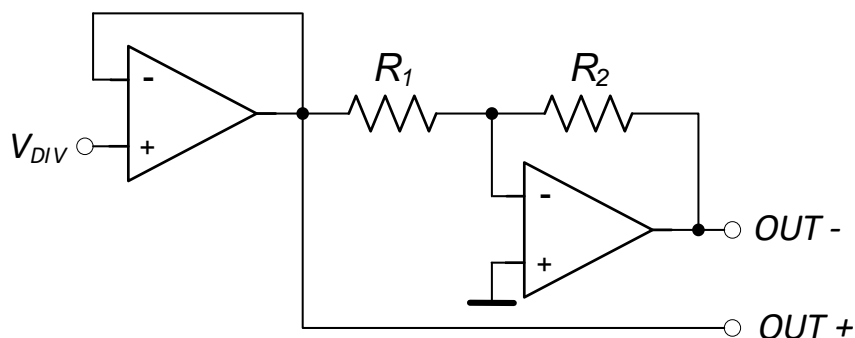


Figura 4.3: Circuito seguidor de tensão e amplificador inversor com ganho igual a -1. Onde $R_1 = R_2 = 100 \text{ k}\Omega$.

Os amplificadores com ganho em módulo igual a 100 são apresentados pela figura 4.4 em que são destacados os sinais de entrada e os sinais de saída amplificados. Os amplificadores operacionais que compõem os circuitos das figuras 5.3 e 5.4 são OP07 [8].

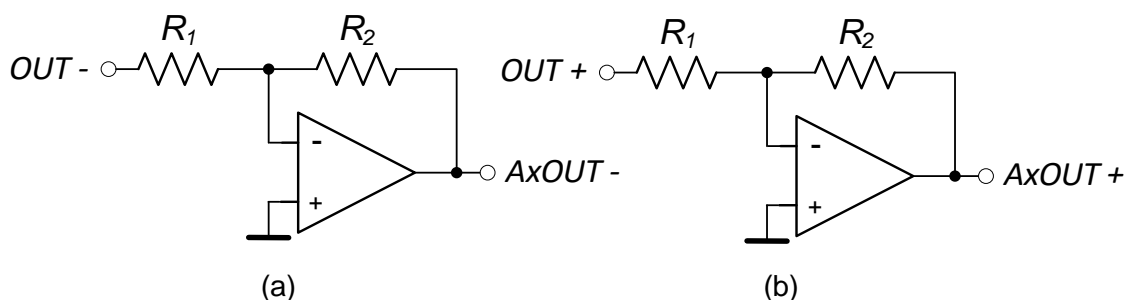


Figura 4.4: Amplificadores com ganho $A = 1000$ responsáveis por disponibilizar réplicas amplificadas dos sinais (a) $OUT -$ e (b) $OUT +$.

Com base nos circuitos mostrados nas figuras 4.1 a 4.4, foi desenvolvida uma PCB alimentada por duas baterias de 9 V para promover a alimentação simétrica dos amplificadores operacionais +9/ -9 V. A bateria que fornece o potencial de +9 V também faz a alimentação do Arduino Nano, este possui um regulador de tensão interno para promover uma tensão de 5 V para alimentar o microcontrolador e também deixa esta tensão disponível para uso em circuitos externos, como no caso do gerador de sinais AD9833.

O sistema desenvolvido foi inserido em uma caixa de alumínio com a carcaça conectada ao GND da PCB para atenuar as interferências externas provenientes da rede elétrica de alimentação, a esta caixa foram fixados os conectores de saída dos sinais em baixa amplitude, os sinais amplificados e uma chave seletora de amplitudes. A figura 4.5 mostra o sistema montado.

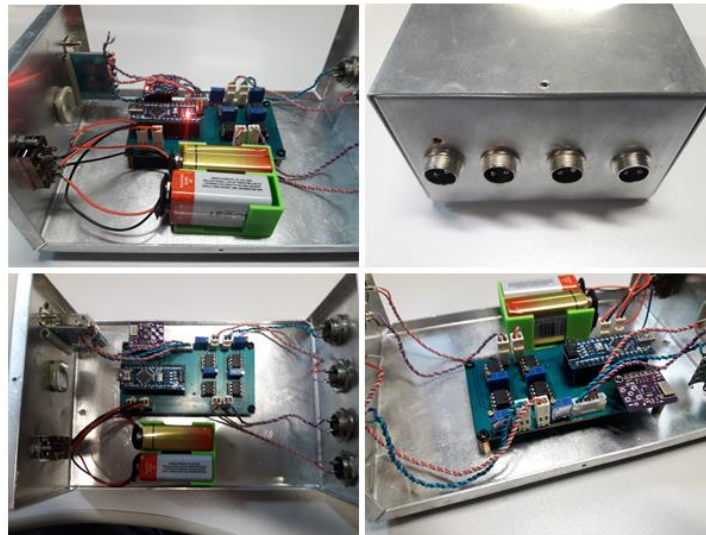


Figura 4.5: Fotografia ilustrando o gerador de sinais de baixa amplitude.

5.3 Testes laboratoriais

Para validação do gerador de sinais de baixas amplitudes foi desenvolvido um circuito de tratamento de sinais composto por duas etapas de amplificação, sendo a primeira etapa um amplificador diferencial insensível aos níveis de corrente contínua das entradas e um filtro passa baixas ativo composto por uma configuração não-inversora. A figura 5.6 mostra o circuito esquemático deste circuito e a figura 4.7 a PCB desenvolvida.

As curvas de simulação da resposta em frequência do circuito da figura 4.6 são apresentadas pela figura 4.8. Esta curva servirá como base de comparação com as curvas plotadas a partir de dados de testes práticos do qual o gerador de sinais de baixas amplitudes irá fornecer um sinal de entrada ao circuito da figura 4.6.

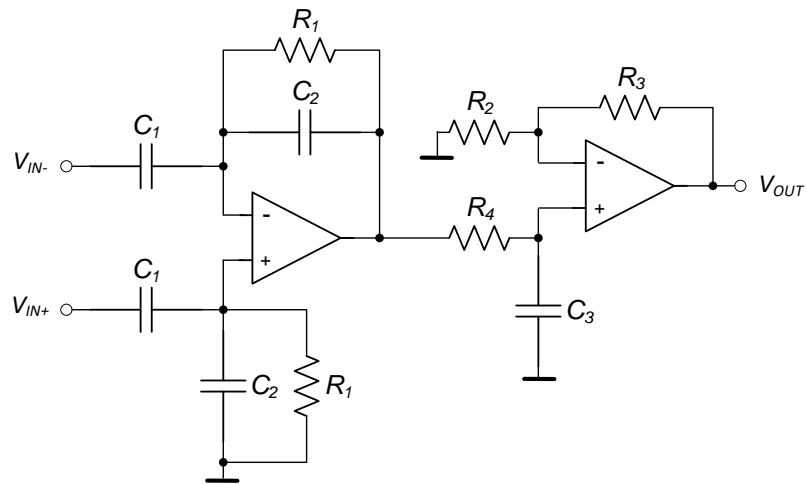


Figura 4.6: Circuito de tratamento de sinal para validação do gerador de sinais de baixas amplitudes. Onde $R_1 = 10 \text{ M}\Omega$, $R_2 = R_4 = 100 \text{ k}\Omega$, $R_3 = 390 \text{ k}\Omega$, $C_1 = 10 \mu\text{F}$, $C_2 = 22 \text{ nF}$ e $C_3 = 1 \text{ F}$.

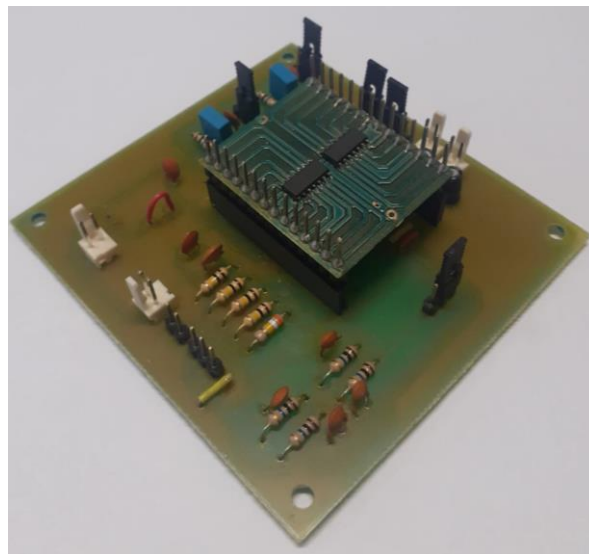


Figura 4.7: PCB contendo o circuito de tratamento de sinais da figura 5.6.

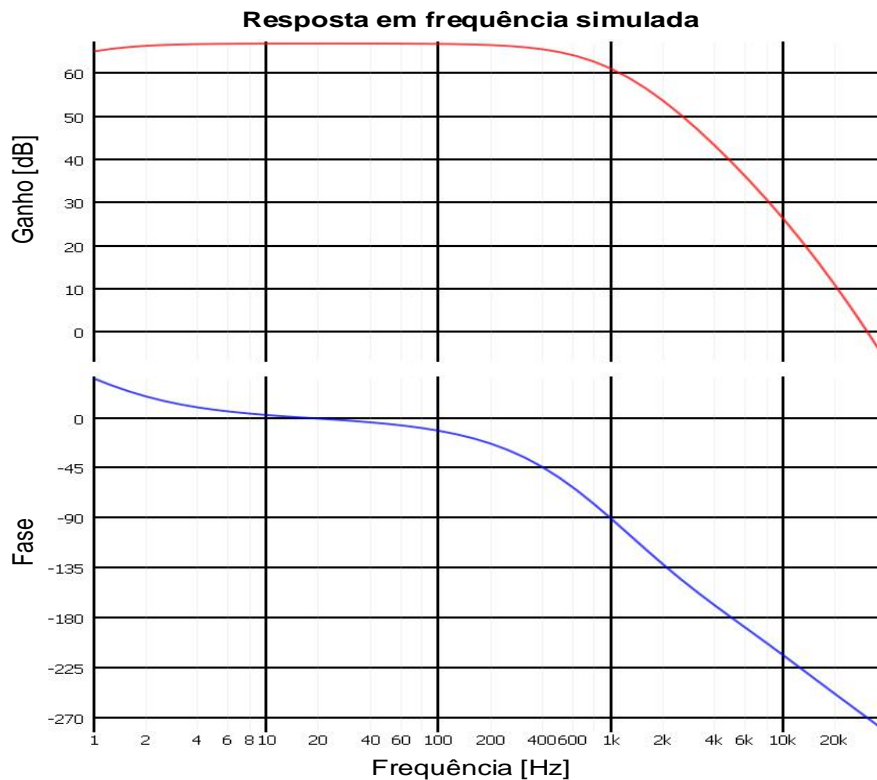


Figura 4.8: Resposta em frequência obtida a partir de uma simulação do circuito da figura 5.6.

Para realizar testes com maior confiabilidade quanto a imunidade a ruídos externos a PCB contendo o circuito da figura 4.6 foi inserido em uma caixa metálica conectada ao seu potencial GND e promovendo a alimentação do circuito por meio de uma bateria de 9V. A figura 4.9 ilustra o teste feito, destacando os invólucros metálicos, a conexão destes com o GND de cada circuito, a blindagem aterrada do que faz a conexão entre o gerador de sinais de baixas amplitudes e o circuito de tratamento de sinais.

O circuito de tratamento de sinais foi submetido a teste práticos com leitura do sinal de saída através de um osciloscópio e entregando em sua entrada as cinco amplitudes possíveis de serem obtidas através do gerador de sinais de baixas amplitudes, as quais são listadas na tabela 4.1. As respostas dos ganhos para cada uma destas entradas é mostrada na figura 4.10.

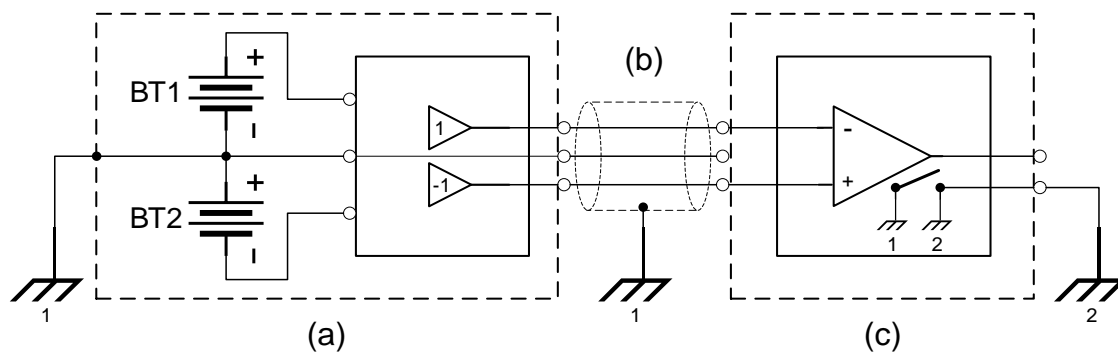


Figura 4.9: Teste realizado através do (a) gerador de sinais de baixas amplitudes fornecendo um sinal de entrada através do (b) cabo com blindagem aterrada ao (c) circuito de tratamento de sinais. Os retângulos em linha tracejada envolvendo cada um dos circuitos representada as caixas metálicas e no caso do sistema de tratamento de sinais é destaca também através de uma chave da qual é possível escolher se os GND de ambos os circuitos estarão conectados adotado uma entrada em modo comum ou uma entrada diferencial.

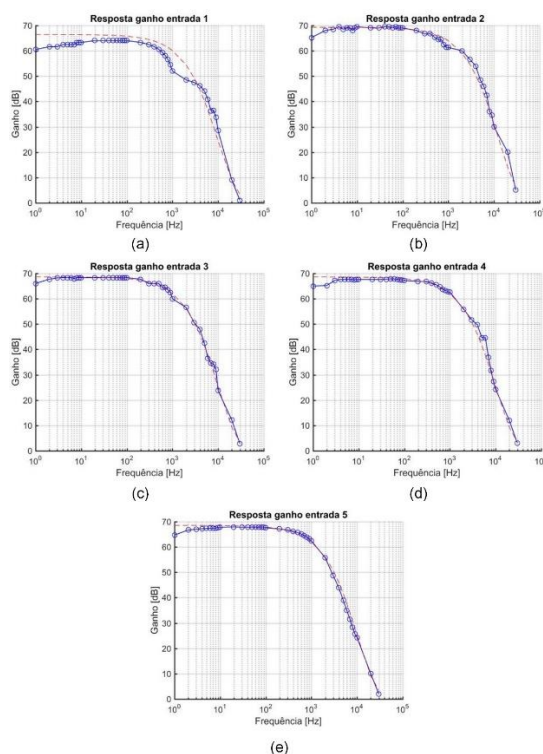


Figura 4.10: Resposta em frequência dos ganhos do circuito de tratamento de sinais da figura 5.6 a partir de cinco amplitudes de entrada fornecidas pelo gerador de sinais de baixas amplitudes. (a) resposta a entrada com amplitude 1 ($15 \mu\text{V}$), (b) resposta a entrada com amplitude 2 ($30 \mu\text{V}$), (c) resposta a entrada com amplitude 3 (60

μV), (d) resposta a entrada com amplitude 3 (130 μV) e (e) resposta a entrada com amplitude 3 (1300 μV).

4.4 Considerações

Ao confrontarmos os gráficos da figura 4.10 pode-se perceber que a linha de tendência plotada entre os pontos colhidos por meio de testes apresentam aproximação satisfatória. Nota-se que da figura 4.10 (a) a figura 4.10 (e) ocorrem aproximações sucessíveis diminuindo as distâncias entre os pontos e a linha de tendência, isso mostra que nos casos de mais baixas amplitudes os erros atrelados a leitura através do instrumento de medição e sua resolução afetam quanto de forma mais significativas os valores aferidos, já para os sinais de maiores amplitudes pode-se colher dados com maior precisão.

Comparando os gráficos 4.10 (e) e 4.8 temos um ganho máximo para média e baixas frequências de aproximadamente 68 dB e 67 dB respectivamente e que no ponto destes ganhos máximos menos 3 dB temos uma frequência entre 600 e 700 Hz e em ambos os casos as curvas na região de atenuação apresentam um decaimento de aproximadamente 40 dB por década.

Referências

- [1] J. G. Webster, *Medical Instrumentation*, 4th Edition, Wiley, 2009. ISBN-13: 978-0471676003.
- [2] J. Oreggioni, A. A. Caputi, and F. Silveira, "Biopotential monitoring," *Encycl. Biomed. Eng.*, vol. 1–3, pp. 296–304, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64161-2.
- [3] N. S. Dias, J. P. Carmo, P. M. Mendes, and J. H. Correia, "Wireless instrumentation system based on dry electrodes for acquiring EEG signals," *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, no. 7, pp. 972–981, 2012, doi: 10.1016/j.medengphy.2011.11.002.
- [4] R. R. Harrison, C. Charles, "A low-power low-noise cmos for amplifier neural recording applications", *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 38, no. 6, pp. 958-965, Jun. 2003, doi: 10.1109/JSSC.2003.811979.
- [5] L. Xu, J. Feng, Y. Ni, and M. Onabajo, "Test signal generation for the calibration of analog front-end circuits in biopotential measurement applications," *Midwest Symp. Circuits Syst.*, pp. 949–952, 2014, doi: 10.1109/MWSCAS.2014.6908573.

- [6] A. Senthilkumar, N. Gopalkrishnan, and P. P. Vaidya, “Digitally Controlled Low Amplitude Signal Generator,” 2019 IEEE 5th Int. Conf. Converg. Technol. I2CT 2019, pp. 1–5, 2019, doi: 10.1109/I2CT45611.2019.9033859.
- [7] Analog Devices, “AD9833 Programmable waveform generator for MIE,” 2003. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/AD9833.pdf>.
- [8] Analog Devices, “OP07 - Ultralow Offset Voltage Operational Amplifier,” OP07 - Ultralow Offset Volt. Oper. Amplif., pp. 1 16, 2011. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/OP07.pdf>.

Capítulo 5

Software e firmware

Neste capítulo são apresentados os desenvolvimentos do *software* e do *firmware* aplicados ao sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação.

5.1 Especificação formal

O *software* foi desenvolvido em linguagem C#, uma linguagem de programação orientada a objetos e orientada a componentes. Onde cada evento proporcionado a um componente desencadeia uma ação, como por exemplo um clique em botão irá executar uma rotina associada a ele.

O software basicamente receberá, informados pelo usuário, os parâmetros da forma de onda do sinal de estimulação, como amplitude, largura de pulso e frequência, e transmitirá estas informações ao microcontrolador ESP32 e receberá deste os dados dos biopotenciais adquiridos. Como o ESP32 é um dispositivo dual core, um dos núcleos é responsável pela aquisição dos sinais de entrada e o outro núcleo é dedicado a promover o sinal de estimulação.

Para o núcleo de aquisição, este fará a amostra de 100 pontos do sinal presente no ADC seguidamente dentro de uma estrutura de repetição e então os valores são transmitidos. A figura 5.1 apresenta o fluxograma da rotina de aquisição de biopotenciais e transmissão para o *software* de interface.

O microcontrolador ESP32 após receber estes parâmetros proporcionará por meio dos pinos de saída em que estão os DACs os sinais de estimulação, os DAC serão responsáveis por controlar as amplitudes do sinal e por meio de um *timer* interno ao ESP32 controlar os parâmetros temporais, como as larguras de pulsos e período.

O ESP32 possui um DAC de 8 bits que é capaz de obter um range de tensão de 0 a 3 V. Com isso, para que haja a possibilidade de seleção de parâmetros de amplitude positiva e negativa, é definida uma amplitude central dentro deste intervalo de tensão (1,5 V) e promover a variação entre 1,5 V e 3 V controlando a amplitude positiva e a variação entre 1,5 V e 0 que irá controlar a amplitude negativa. Na saída dos DACs os circuitos

HCP possuem uma tensão de referência em 1,5 V que serão subtraídas ao sinal dos DACs, permitindo assim um sinal de estimulação com amplitudes negativas e positivas.

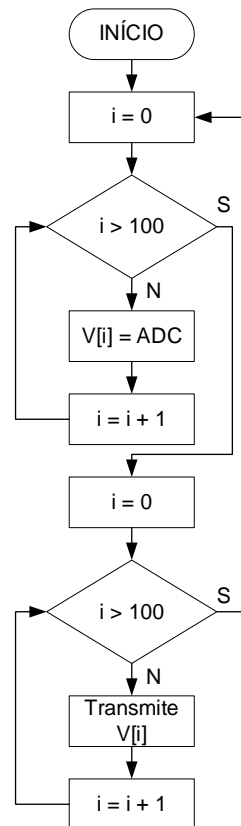


Figura 5.1: Algoritmo de aquisição do sinal do ADC e transmissão dos dados adquiridos para o *software* de interface.

O microcontrolador ESP32 após receber estes parâmetros proporcionará por meio dos pinos de saída em que estão os DACs os sinais de estimulação, os DAC serão responsáveis por controlar as amplitudes do sinal e por meio de um *timer* interno ao ESP32 controlar os parâmetros temporais, como as larguras de pulsos e período tal como mostra a figura 5.2.

Podemos dividir a forma de onda retangular em quatro etapas, como indicado na figura 5.2: a primeira etapa é o pulso positivo, a segunda é o tempo inter-pulsos, a terceira é o pulso negativo e a quarta o intervalo de tempo entre o pulso negativo de um período e o pulso positivo do próximo período. Para obter a primeira etapa deve-se atribuir ao DAC o valor correspondente da amplitude positiva e iniciar a contagem do tempo através do *timer* até que o valor da largura do pulso positivo seja atingido.

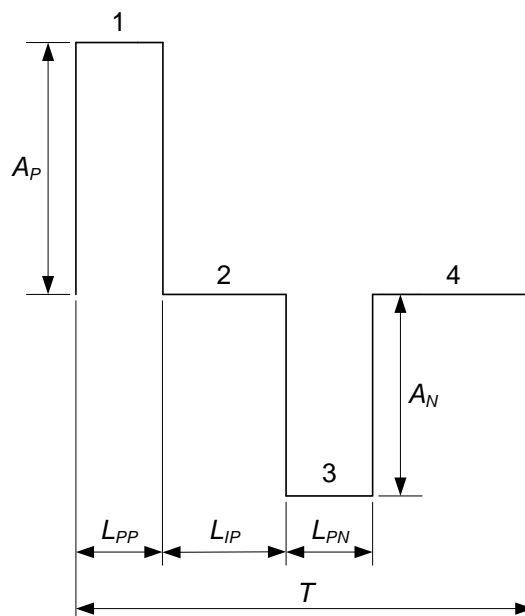


Figura 5.2: Forma de onda retangular onde podemos destacar os parâmetros: A_P = Amplitude positiva, L_{PP} = Largura de pulso positivo, A_N = Amplitude negativa, L_{PN} = Largura de pulso negativo, L_{IP} = Largura inter-pulsos, T = período.

Na ocorrência de se chegar ao tempo da largura de pulso positivo inicia-se a próxima etapa, o tempo inter-pulsos, em que é atribuído ao DAC o valor central do range e o *timer* é reiniciado com o novo valor de contagem de tempo, o valor da largura inter-pulsos. No terceiro passo, após o término da contagem de tempo inter-pulsos, atribui-se ao DAC o valor da amplitude negativa e o *timer* é reiniciado para realizar a contagem até atingir o valor da largura de pulso negativo. Na última etapa, o DAC é colocado novamente a metade do range e reinicia-se o *timer* com o intervalo de tempo correspondente ao período subtraído das outras três larguras de pulsos e inter-pulsos. A figura 5.3 é apresentado o fluxograma da função responsável por gerar o sinal de estimulação retangular.

O algoritmo da rotina responsável por gerar a forma de onda do sinal senoidal é semelhante à mostrada pela figura 5.3, porém, o período da forma de onda é dividido por 256 já que a forma de onda senoidal é constituída de 256 pontos e a cada overflow do timer um deles é atribuído à função responsável por controlar a saída do DAC.

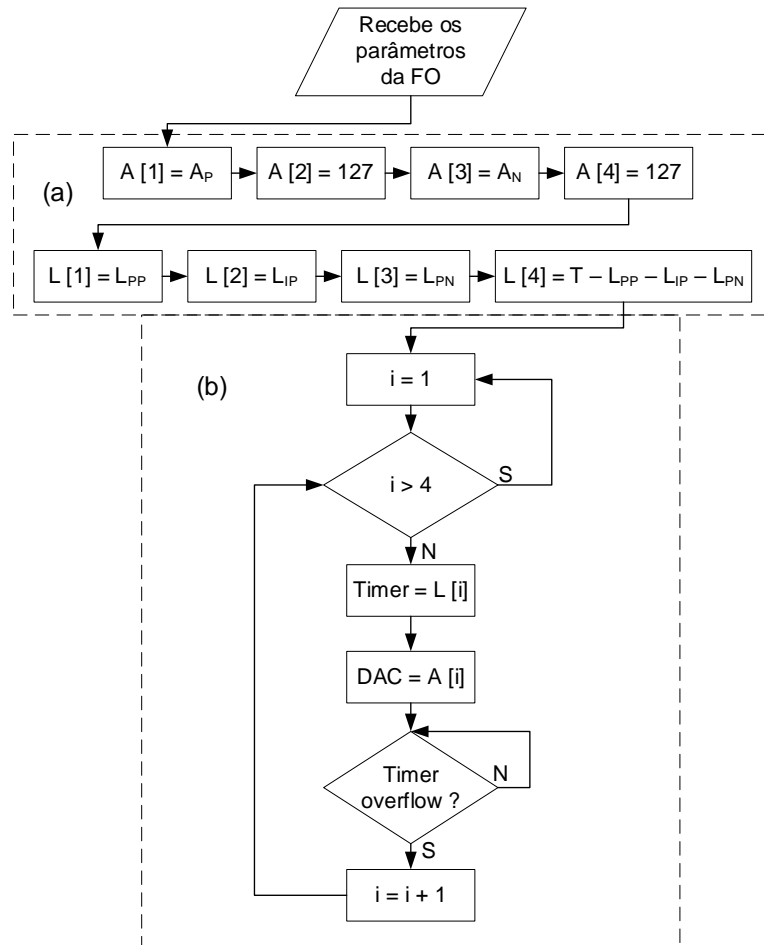


Figura 5.3: Lógica para gerar o sinal de estimulação retangular em que na região tracejada (a) é feito a atribuição dos valores dos parâmetros de estimulação a dois vetores. O vetor A que recebe os valores de amplitude na posição 1 e na posição 3, restando o valor central 127 dentro do range de 0 a 255 (8 bits). O valor L armazena os dados de larguras de pulso: na posição 1 a largura de pulso positivo, na posição 2 a largura inter-pulsos, em 3 a largura de pulso negativo e na posição 4 o valor do período menos os valores das 3 posições anteriores. A região (b) é a estrutura de repetição para promover a atribuição dos valores de amplitude ao DAC e o valores de tempo ao *timer* e gerar o sinal de estimulação.

5.2 Funcionalidades

O *software* desenvolvido trata-se de uma interface de atribuições dos parâmetros do sinal de estimulação em que possibilita ao usuário escolher qual forma de onda deseja usar (por exemplo retangular ou senoidal) através de abas específicas, e em seguida inserir

os valores dos parâmetros nos campos apropriados. Fornecendo o valor de amplitude positiva do sinal, a largura de pulso positivo, a amplitude negativa, a largura de pulso negativo e o tempo inter-pulsos. A figura 5.4 mostra esta interface em que é possível fornecer todas estas informações e clicar no botão “setar” para transmitir os dados ao ESP32 que se encarregará de gerar o sinal de estimulação de acordo com parâmetros atribuídos. Caso exista a necessidade de alterar algum parâmetro basta clicar no botão “editar” e substituir os valores das grandezas desejada e acionar o botão “setar” novamente.

Dados DBS_Retag DBS_Seno

Parâmetros Retangular

Amplitude_Positiva	<input type="text"/>	micro_ampere
Largura_Pulso_Positivo	<input type="text"/>	micro_segundo
Amplitude_Negativa	<input type="text"/>	micro_ampere
Largura_Pulso_Negativo	<input type="text"/>	micro_segundo
Tempo_Inter_Pulsos	<input type="text"/>	mili_segundo
Frequência	<input type="text"/>	Hz

Setar Editar

Figura 5.4: Interface para inserção dos parâmetros da forma de onda de estimulação retangular, onde pode-se notar as caixas para informar os valores da amplitude positiva, largura de pulso positivo, amplitude negativa, largura de pulso negativo, tempo inter-pulsos, frequência e consequentemente o período: $T = 1/f$.

No *software* de interface do usuário para cada um dos campos de edição dos parâmetros do sinal de estimulação é associado um bit identificador. Desta forma, assim que o ESP32 recebe os dados é possível distinguir e atribuir as variáveis corretas.

Além das abas dedicadas as formas de onda de estimulação, existe uma outra aba na qual é possível acompanhar os dados transmitidos ao ESP32 e obter os dados do biopotencial adquirido. Para isso, basta selecionar qual canal deseja fazer a leitura através dos botões “canal 1” e “canal 2” e em seguida pressionar o botão “receber” que então todos os pontos do sinal aquisitados estão disponíveis no campo “dados recebidos”. Para

interromper o recebimento de dados basta pressionar o botão “parar”. A aba descrita anteriormente pode é apresentada pela figura 5.5.

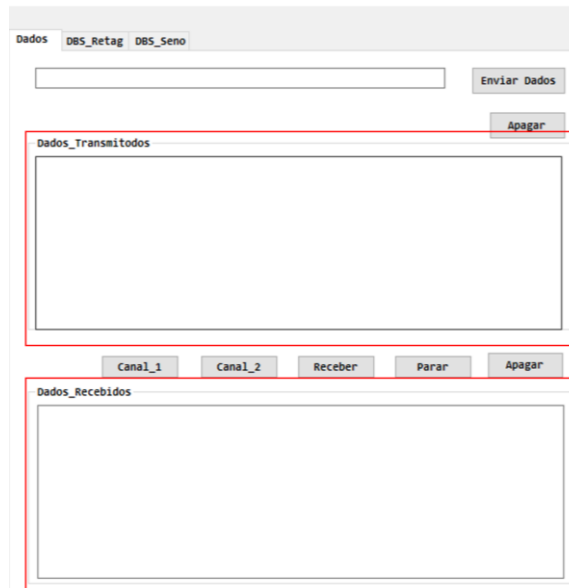


Figura 5.5: aba de interface de dados, em que é possível acompanhar todos dados transmitidos ao ESP32 por meio do campo “dados transmitidos” e ter acesso a todos os pontos do biopotencial adquirido por meio do campo “dados recebidos”.

5.3 Comunicação

A comunicação entre o ESP32 e o PC do qual está o aplicativo desenvolvido com interface entre o usuário e o sistema ocorre por meio de uma comunicação *Bluetooth* configurado em seu padrão serial clássico. No PC após ocorrer pareamento entre os dispositivos a transmissão e o recebimento de dados acontece no modo de comunicação assíncrona de recepção e transmissão universal (UART, *Universal Asynchronous Receiver/Transmitter*) em que se deve selecionar a porta COM associada a conversão *Bluetooth/ UART*, sua taxa de transmissão, bit de parada, bit de paridade, tamanho do pacote de informações e etc. A figura 5.6 nos mostra a aba do software de interface destinada a estas configurações e somente após estabelecida a conexão é que são habilitados os campos para inserção de parâmetros de forma de onda de estimulação.

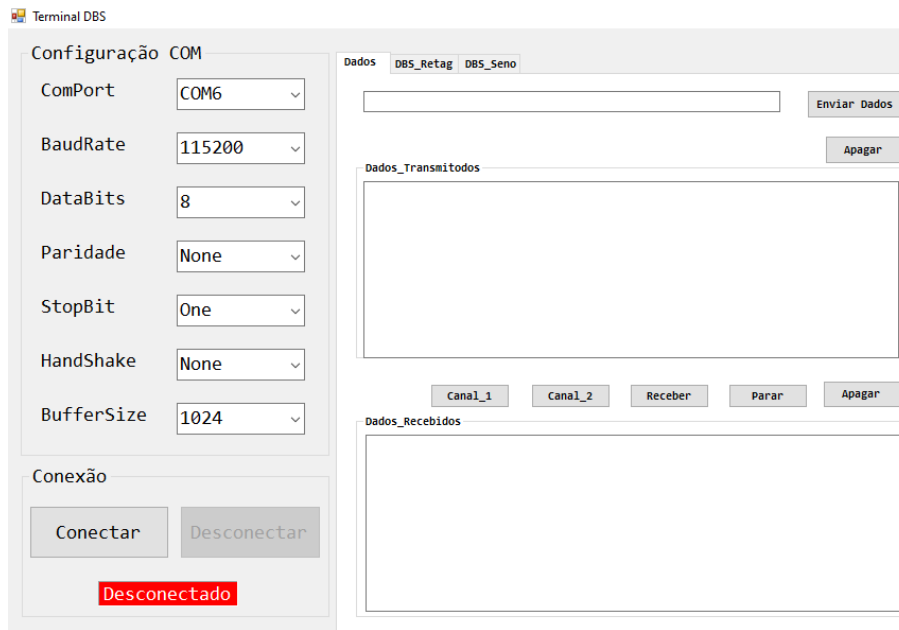


Figura 5.6: Configuração da comunicação serial entre o software de interface e o ESP32.

Capítulo 6

Resultados experimentais

Neste capítulo são apresentados os resultados experimentais do sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação.

6.1 Resultados do circuito de aquisição

O circuito de tratamento e aquisição de biopotenciais definido no capítulo 3, terão seus testes e resultados experimentais apresentados nesta seção.

O circuito de tratamento de biopotenciais foi submetido a testes para validação quanto a sua resposta em frequência, então aplicando um sinal senoidal gerado pelo gerador de sinais de baixas amplitudes e variando sua frequência de 1 Hz até uma frequência em que é possível visualizar a amplitude do sinal através osciloscópio temos a curva de resposta do ganho apresentada pela figura 6.1. Onde pode-se notar o comportamento quanto ao ganho do circuito dentro do espectro de frequência aprontado. Todos os pontos colhidos para a plotagem deste gráfico estão destacados como círculos azuis. É possível observar um ganho para médias frequências em aproximadamente 53 dB uma frequência de corte observando o ponto em 3 dB a menos do ganho anterior em que é possível observar uma frequência entre 7 kHz e 8 kHz. Durante a etapa de atenuação a curva apresenta aproximadamente uma queda de 60 dB por década.

Outro parâmetro de extrema importância quanto ao circuito de tratamento de biopotenciais é sua taxa de aquisição. A qual foi obtida experimentalmente proporcionando um sinal de entrada ao ADC interno ao ESP32 um sinal senoidal com frequência de 1 kHz e durante um intervalo de tempo igual ao período desta forma de onda ADC faz sucessivas aquisições até ser interrompido por um timer já previamente configurado com o valor de tempo do período do sinal. Com isso, é possível observar quantos pontos foram colhidos, ou quantas aquisições, ocorreram dentro deste intervalo de tempo. Sendo a frequência do sinal em 1 kHz tendo um período de 1 ms foi possível anotar entre 115 e 116 amostras, portanto, resultando em uma taxa de aquisição em aproximadamente 115 ksps. A figura 6.2 nos mostra o algoritmo adotado para realização deste teste, onde inicialmente é atribuído ao timer o valor do período do sinal de entrada

e configurando uma contagem regressiva é possível obter o tempo correspondente assim que o timer acusar zero ou o que conhecemos como *overflow*, após atingir o estouro do timer as aquisições são interrompidas.

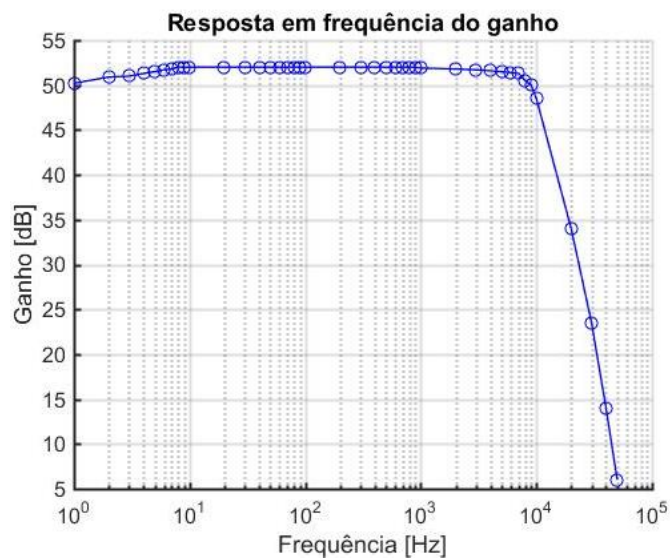


Figura 6.1: Resposta em frequência do ganho do circuito de tratamento de biopotenciais com um ganho para médias frequências em aproximadamente 53 dB e frequência de corte entre 7 k e 10 kHz e durante a região de atenuação com aproximadamente 60 dB por década.

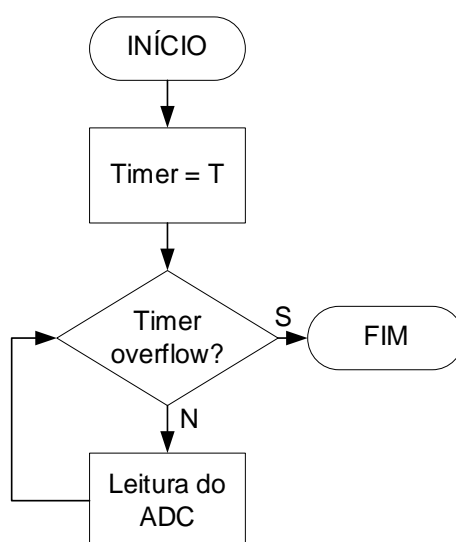


Figura 6.2: Algoritmo de teste da taxa de aquisição do ADC interno ao ESP32. Com uma determina forma de onda com período T entregue a entrada do ADC, sendo este mesmo período usado para delimitar um tempo de aquisição.

Com todos obtidos pela rotina apresentada na figura 6.2 foi possível representar um período da senoide aplicada ao ADC o qual é mostrada pela figura 6.3.

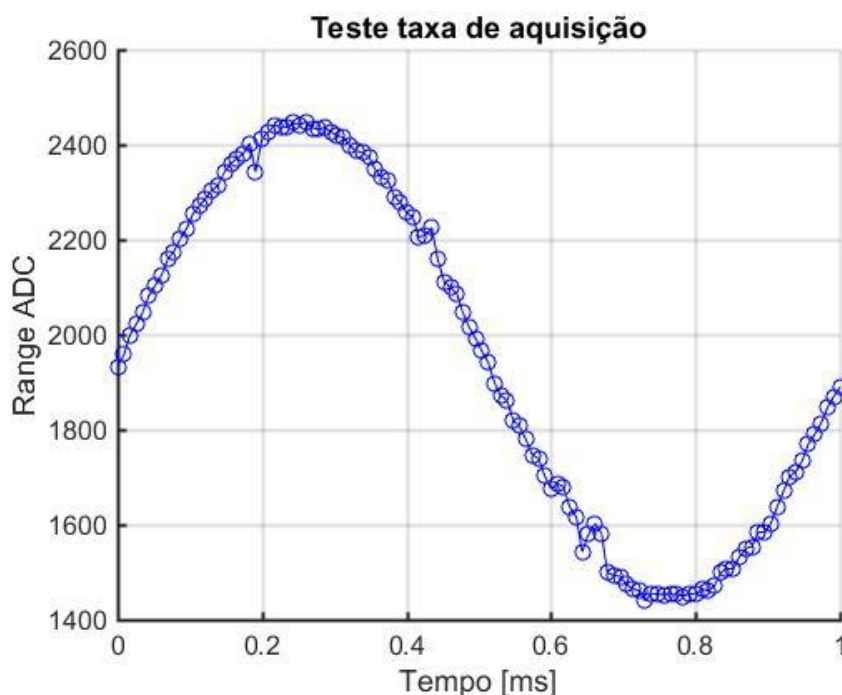


Figura 6.3: Com o algoritmo da figura 7.2 imputando um sinal senoidal de 1 kHz, $T = 1$ ms, foi possível contar entre 115 e 116 pontos aquisitivos durante este período. O que se traduz em uma taxa de aquisição de aproximadamente 115 kSPS.

6.2 Resultados do circuito de estimulação

O circuito de estimulação foi submetido a teste que consistem em proporcionar um sinal de estimulação a eletrodos imersos em solução salina ou entregar a forma de onda de estimulação a uma carga com valor conhecido, como um resistor, e através da mensuração da corrente elétrica, de forma direta, por meio de um amperímetro ou de maneira indireta verificando a tensão aplicada a carga através de um osciloscópio e uma ponta de prova de tensão. A figura 6.4 mostra o teste do circuito de estimulação.

Para emular uma variação da impedância da interface eletrodo e tecido neural foi inserido em série com eletrodo feitos com fio de prata com diâmetro de 0,5 mm imerso em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9 % hora com um resistor de 1 k Ω associado em série coma solução e hora outro resistor de 10 k Ω promovendo uma variação da magnitude da impedância em dez vezes. A figura 6.5 nos mostra a resposta do circuito de

estimulação através do experimento em solução salina em série com um resistor (a) adotando uma forma de onda senoidal e (b) adotando um sinal retangular.

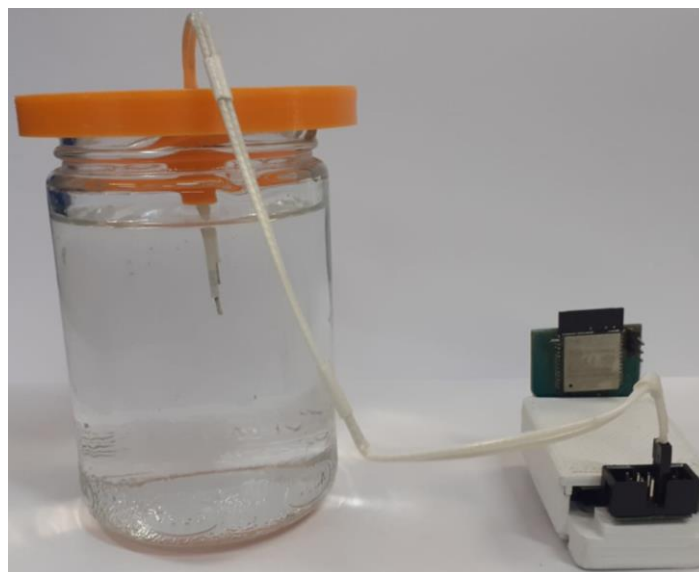


Figura 6.4: Teste do circuito de estimulação em solução fisiológica 0,9 %.

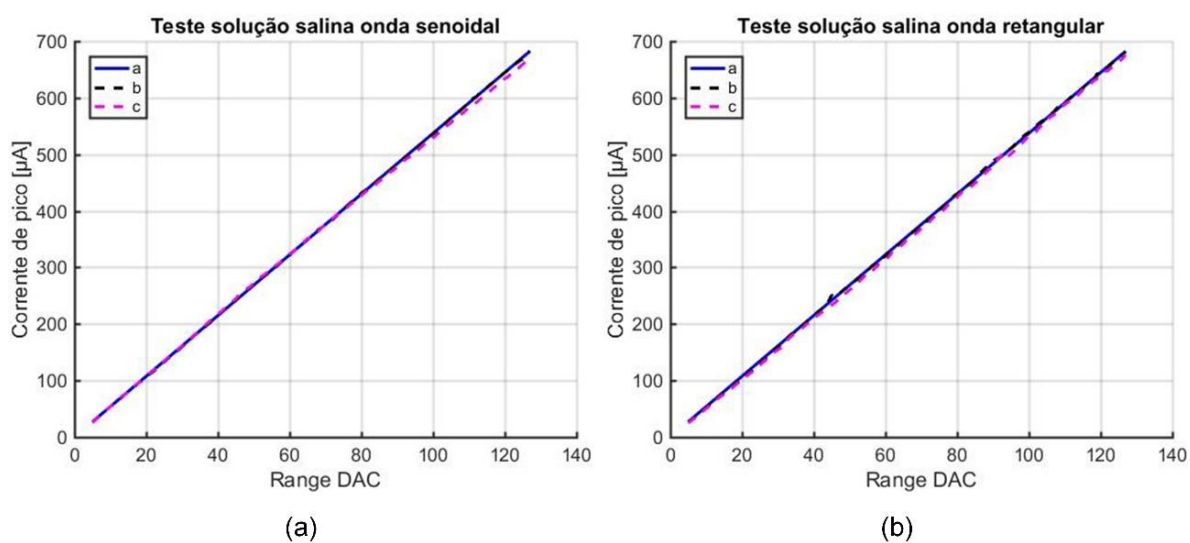


Figura 6.5: Comparação entre teste com eletrodos imersos em solução salina (a) aplicando uma forma de onda senoidal em que a reta 'a' traçada em linha azul representa a resposta teórica do circuito de estimulação, a reta 'b' mostra a resposta experimental de valores de corrente colhidos com o sinal de estimulação entregue a solução salina mais um resistor de 1 k Ω em série, a reta 'c' retrata a resposta com um resistor de 10 k Ω em série com a solução salina. (b) mostra a mesma comparação registrada em (a) porém usando uma forma de onda retangular.

Através destes testes foi possível observar uma variação máxima de 10 μA entre as retas plotadas com os resistores de 1 $\text{k}\Omega$ e 10 $\text{k}\Omega$ e a resolução de amplitude em aproximadamente 4 μA .

As duas figuras a seguir, 6.6 e 6.7, são apresentadas formas de onda de estimulação retangulares e senoidais, respectivamente. Pode-se perceber, várias formas de onda de sinal de estimulação.

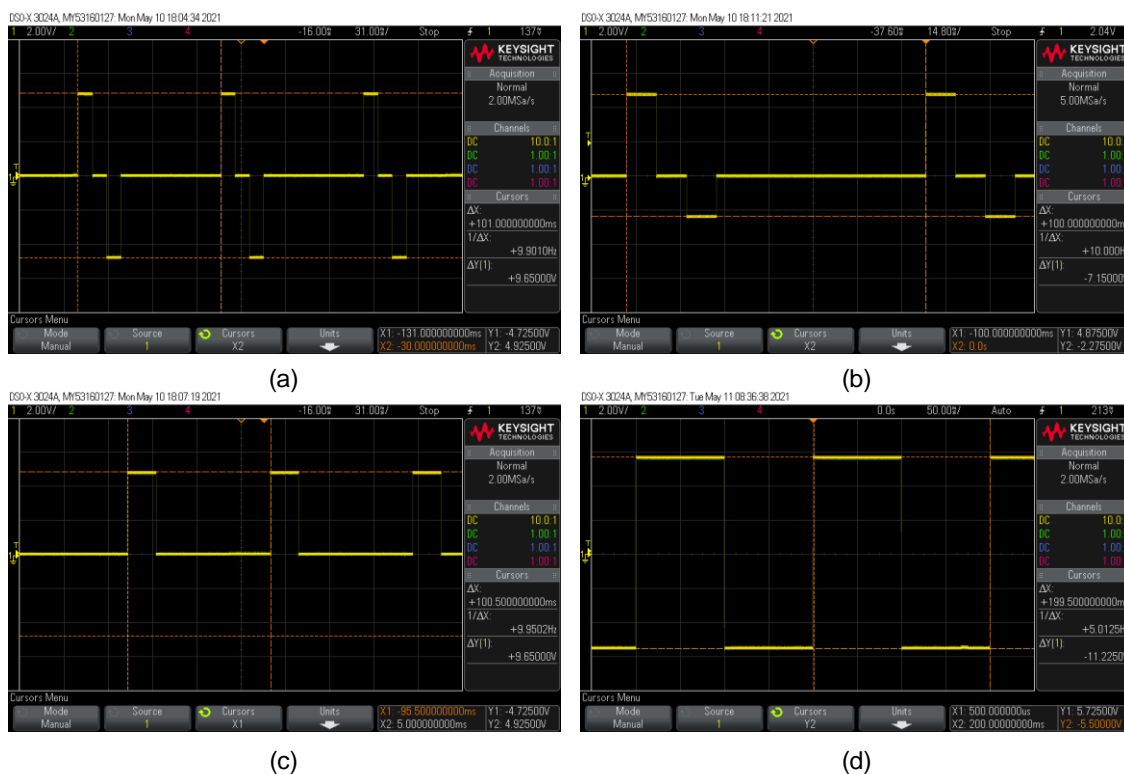


Figura 6.6: Forma de onda retangular entregue a um resistor de 15 $\text{k}\Omega$ em que foram selecionados os seguintes parâmetros:(a) amplitude positiva = 322 μA , largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 322 μA , largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (b) amplitude positiva = 322 μA , largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 161 μA , largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (C) amplitude positiva = 322 μA , largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 90 ms, amplitude negativa = 0 μA , largura de pulso negativa = 0 ms e frequência = 10 Hz. (d) amplitude positiva = 376 μA , largura de pulso positiva = 100 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 376 μA , largura de pulso negativa = 100 ms e frequência = 5 Hz.

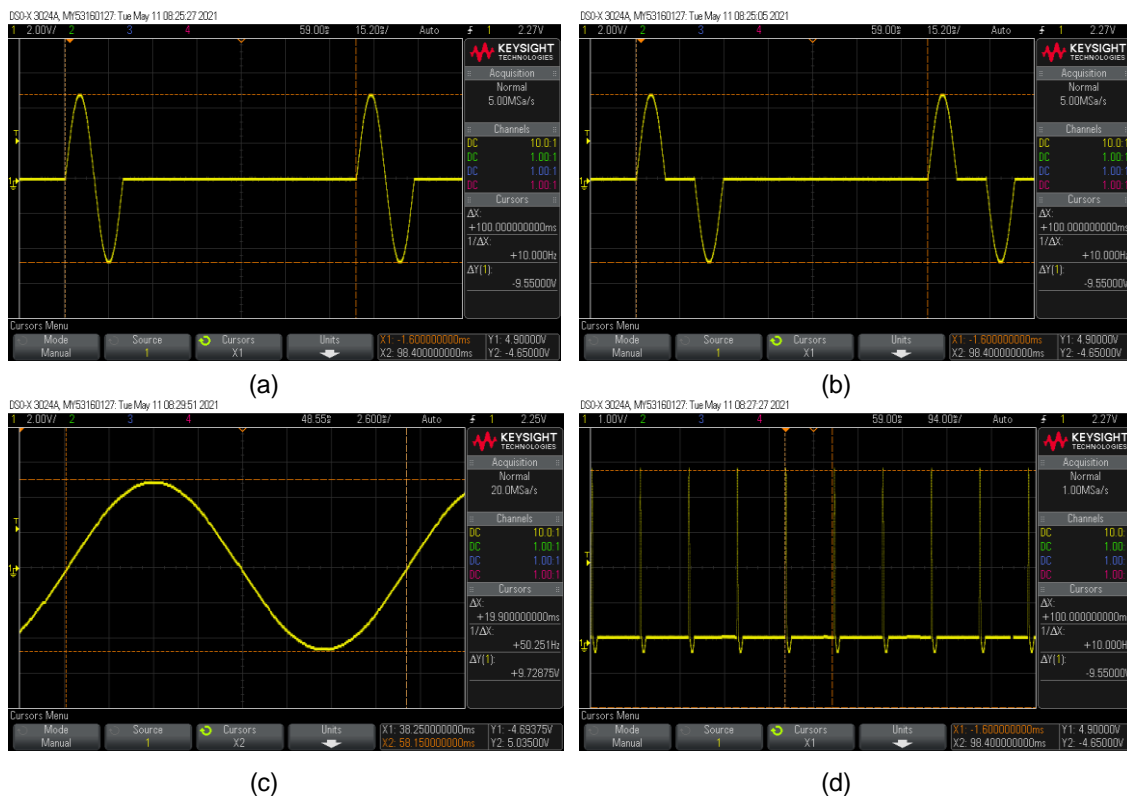


Figura 6.7: Forma de onda senoidal entregue a um resistor de 15 kΩ em que foram selecionados os seguintes parâmetros: (a) amplitude positiva = 322 μA, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 322 μA, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (b) amplitude positiva = 322 μA, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 10 ms, amplitude negativa = 322 μA, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 10 Hz. (c) amplitude positiva = 322 μA, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 322 μA, largura de pulso negativa = 10 ms e frequência = 50 Hz. (a) amplitude positiva = 322 μA, largura de pulso positiva = 10 ms, tempo inter-pulsos = 0 ms, amplitude negativa = 32 μA, largura de pulso negativa = 20 ms e frequência = 10 Hz.

Capítulo 7

Conclusões e perspectivas futuras

Neste capítulo são apresentadas as conclusões alcançadas. Tendo em vista os resultados obtidos e as limitações, também são apresentadas perspectivas de aprimoramento do sistema proposto para trabalhos futuros.

7.1 Sistema desenvolvido

Esta dissertação teve como objetivo geral o desenvolvimento de um sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação que entre outras coisas envolviam os seguintes objetivos específicos: As pesquisas bibliográficas a respeito de (i) circuitos de aquisição de biopotenciais e de (ii) circuitos de estimulação, as quais nos levaram ao (iii) projeto do circuito de aquisição usando da configuração do amplificador diferencial insensível aos níveis DC presentes no sinal de entrada. E ao (iv) projeto do circuito de estimulação que promoveu um sinal estável em corrente e que teve a possibilidade de fornecer o balanceamento de cargas para não danificar o tecido neural o que nos proporcionou a escolha da configuração do circuito HCP recebendo a forma de onda de estimulação de um DAC. Unindo as conclusões dos objetivos (iii) e (iv) pode-se (v) desenvolver um protótipo do sistema contendo circuito de aquisição da qual é possível adquirir sinais de biomarcadores aplicáveis a DBS, contendo um dispositivo dotado de processamento como o microcontrolador ESP32 e o circuito de estimulação o que capacita o sistema como um todo a atuar como sistema de controle em malha fechada para a DBS e que ainda pode trocar informações com outros dispositivos por meio de uma comunicação sem fio como o *Bluetooth* ou *Wi-fi*. A conclusão do objetivo (v) possibilitou a penúltima etapa do projeto que visa (vi) validar experimentalmente o sistema desenvolvido que passou por obter a caracterização do circuito de aquisição por meio da sua resposta em frequência do ganho que foi feita com o auxílio do gerador de sinais de baixas amplitudes desenvolvido e o resultado obtido condiz com expectativa da etapa do projeto e além disso foi obtida também a taxa de aquisição do circuito. Para a validação do circuito de estimulação empregou-se a aplicação do sinal de estimulação em solução salina 0,9% e para emular variações na impedância da interface eletrodo-tecido

neural foram inseridos em série coma solução salina resistores com valores diferentes de resistência e o resultado obtido analisando as repostas destes experimentos é que mesmo com variações na impedância de carga o circuito mantém praticamente constante a amplitude de corrente aplicada. Outro requisito muito importante para os sinais de estimulação é fornecer o balanceamento de cargas através da aplicação de um pulso com sinal de polaridade reversa após um pulso principal o que pode ser observado nas formas de onda colhidas através da captura da imagem do display de um osciloscópio durante os testes. Além disso foi possível observar através da interação entre o *software* de interface e o *firmware* do microcontrolador desenvolvidos que o sistema é flexível quanto a seleção do formato de onda do sinal de estimulação e a seleção de seus parâmetros. A conclusão do último objetivo se dá neste capítulo em que são feitas as (vii) comparações do sistema desenvolvido com outros encontrados na literatura, a tabela 8.1 traz os principais dados dos sistemas a serem comparados aproveitando os dados reunidos na publicação de Adams *et al* [1].

Tabela 7.1: Comparação entre sistemas de DBS encontrados na literatura e do sistema desenvolvido. Adaptado de [1].

	Ewing, Lipski [2]	Ewing, Porr [3]	Pinnell, Pereira de Vasconcelos [4]	Adams, Scott [1]	Medtronic Active SC [5]	Sistema desenvolvido
Amplitude [μA]	-200–200	13–1000	-1500 – 1500	-375–250	0 – 25500	-680 – 680
Largura de pulso mínimo [μs]	<90	<50	10	20	60	10
Tensão máxima de alimentação [V]	3,6	20	12	10	10,5	5
Frequência máxima [Hz]	185	185	5000	5000	250	9500
Tempo de vida da bateria	33 dias	10 dias	50 horas	9 horas	4 anos	4 horas
Balanceamento de cargas	Ativo	Passivo	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
Método de balanceamento de cargas	Chaveado	Não	Chaveado	Contínuo	?	Contínuo

Formas de onda não-convencionais	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
<i>Delayed feedback</i>	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Canais de estimulação	2	2	2	1	1	2
Canais de aquisição	Não	Não	4	Não	Não	2
Peso [g]	13,7	11,5	8,5	5	44	48
Dimensões [mm]	24x17x1	33x2x8	28x17x7	32,5x28x8	65x49x15	60x38x30
Parametrização	Potenciômetro	Cabo	Sem fio	Cabo	Sem fio	Sem fio

7.2 Trabalhos futuros

A DBS está em pleno desenvolvimento, com linhas de pesquisa voltadas a várias possibilidades de utilização da DBS em outras doenças, além das que o seu uso está consolidado. Desta forma, ampliando o conjunto de aplicações da DBS e consequentemente acarretará a necessidade de novos dispositivos capazes de atender a estas novas aplicações. Então, o desenvolvimento de novos sistemas de neuroestimulação é justificado e deve-se sempre buscar dispositivos cada vez menores, com baixo consumo, que seja flexível às várias possibilidades de sinal de estimulação e de biomarcadores, que possibilitem controle em malha fechada e possuam comunicação sem fio.

A próxima etapa do sistema aqui proposto é sua aplicação em testes *in vivo*, em que o sistema fará a estimulação e aquisição de sinais fisiológicos em uma cobaia por meio de um *array* de eletrodos já em desenvolvimento. Evidentemente, este teste deverá passar por aprovações de um conselho de ética especializado para não infringir nenhuma norma a respeito de testes em animais.

Uma próxima versão do projeto do sistema de aquisição de biopotenciais e neuroestimulação deve focar em aumentar o número de canais de aquisição empregando o ADS1298 [6] um ADC dedicado ao tratamento e aquisição de biopotenciais que possui a possibilidade de adquirir 8 canais de forma simultânea com uma resolução de 24 bits, permite a aplicação de ganho aos sinais e responde através de uma interface de comunicação SPI.

Outra sugestão passa por aumentar o número de canais de estimulação empregando DAC com múltiplas saídas e com maior precisão, como por exemplo o AD5676 [7] que tem 8 saídas com resolução de 16 bits e possui interface de comunicação SPI.

Uma proposta para o circuito de aquisição de biopotenciais é a aplicação de uma técnica de dinâmica de cancelamento de *offset*, utilizando um circuito *chopper* para a redução de ruídos de modo comum presentes na entrada do amplificador [8].

Quanto ao desenvolvimento de *software* a implementação de uma interface gráfica para visualizar os sinais adquiridos seria bastante útil principalmente para analisar a resposta de determinados biomarcadores durante a ação do sinal de estimulação.

Referências

- [1] S. D. Adams, K. E. Bennet, S. J. Tye, M. Berk, and A. Z. Kouzani, “Development of a miniature device for emerging deep brain stimulation paradigms,” PLoS One, vol. 14, no. 2, pp. 1–17, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212554.
- [2] Ewing SG, Lipski WJ, Grace AA, Winter C. An inexpensive, charge-balanced rodent deep brain stimulation device: A step-by-step guide to its procurement and construction. J Neurosci Methods. 2013; 219 (2):324–30. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.08.003> PMID: 23954265.
- [3] Ewing SG, Porr B, Riddell J, Winter C, Grace AA. SaBer DBS: a fully programmable, rechargeable, bilateral, charge-balanced preclinical microstimulator for long-term neural stimulation. J Neurosci Methods. 2013; 213(2):228–35. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.12.008> PMID: 23305773.
- [4] R. C. Pinnell, J. Dempster, and J. Pratt, “Miniature wireless recording and stimulation system for rodent behavioural testing,” J. Neural Eng., vol. 12, no. 6, 2015, doi: 10.1088/1741-2560/12/6/066015.
- [5] Medtronic Inc. Activa SC 37603 Multi-program neurostimulator—Implant Manual. 1 ed. Minneapolis, MN2010. p. 10–1. [Online]. Available: http://www.neuromodulation.ch/sites/default/files/pictures/activa_SC_37603_DBS_implant_manuel.pdf.
- [6] Texas Instruments, “Low-Power, 8-Channel, 24-Bit Analog Front-End for Biopotential Measurements,” Test, no. January. 2010. [Online]. Available:

https://www.ti.com/lit/ds/symlink/ads1298.pdf?ts=1627486736492&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F.

- [7] Analog Devices, “Octal, 16-Bit nano DAC + with SPI Interface.” 2018. [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/data-sheets/ad5676.pdf>.
- [8] C. Chen, X. Hu, J. Fan, and Y. Hei, “A 55-dB SNDR, 2.2-mW double chopper-stabilized analog front-end for a thermopile sensor,” *J. Semicond.*, vol. 35, no. 5, 2014. [Online]. Available: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1674-4926/35/5/055003>.