MARINA CARDOSO DE OLIVEIRA

Efeitos de neuropatias periféricas desmielinizantes em tarefas de controle motor estudados por meio de um modelo neuromuscular multiescala

> São Paulo 2021

MARINA CARDOSO DE OLIVEIRA

Efeitos de neuropatias periféricas desmielinizantes em tarefas de controle motor estudados por meio de um modelo neuromuscular multiescala

Versão Original

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. André Fabio Kohn

São Paulo 2021 Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação-na-publicação

Oliveira, Marina Cardoso de

Efeitos de neuropatias periféricas desmielinizantes em tarefas de controle motor estudados por meio de um modelo neuromuscular multiescala / M. C. Oliveira -- São Paulo, 2021.

130 p.

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

1.Modelos computacionais 2.Neuropatias periféricas desmielinizantes 3.Sistema neuromuscular I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e Controle II.t. Oliveira, Marina Cardoso de. **Efeitos de neuropatias periféricas desmielinizantes em tarefas de controle motor estudados por meio de um modelo neuromuscular multiescala**. 2021. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Aprovado em:

Banca	Exami	nadora
Danea	Lincollin	inaciona

Prof. Dr.	
Instituição:	
Julgamento:	
Prof. Dr.	
Instituição:	
Julgamento:	
Prof. Dr.	
Instituição:	
Julgamento:	

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por me fornecerem os privilégios necessários para que eu pudesse me dedicar integralmente aos meus estudos, assim como pelo apoio e incentivo incondicional para que eu seja a melhor versão de mim que posso ser.

À Flávio, namorado e melhor amigo, pelo suporte, motivação e companhia.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Prof. Dr. André Fabio Kohn pela excelente orientação, que tornou a realização deste trabalho leve e prazerosa. Agradeço pela confiança depositada em mim, pelo tempo dedicado, assim como pelos ensinamentos que me ajudaram a crescer tanto como pesquisadora como quanto indivíduo.

Aos professores Leonardo Abdala Elias, Renato Naville Watanabe e Gilberto Mastrocola Manzano, membros da banca de qualificação, pelos comentários e sugestões que foram muito importantes para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos funcionários do LEB, Felipe Fava de Lima e Fernando Rangel, pela disponibilidade e ajuda sempre que necessário.

Por fim, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de Mestrado (2019/09885-1) e dos demais recursos que possibilitaram a execução deste trabalho.

"O maior perigo para a maioria de nós não está em definir o nosso objetivo muito alto e ficarmos aquém, está na definição do nosso objetivo muito baixo, e alcançarmos a meta." - Michelangelo Oliveira, Marina Cardoso de. **Efeitos de neuropatias periféricas desmielinizantes em tarefas de controle motor estudados por meio de um modelo neuromuscular multiescala**. 2021. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

RESUMO

Modelos computacionais multiescala do sistema neuromuscular possibilitam a obtenção de um melhor entendimento acerca dos fenômenos envolvidos no controle motor, pois são baseados em mecanismos biofísicos, neurofisiológicos e biomecânicos bem conhecidos e cujos quantificadores estão disponíveis para análise. O uso desses modelos para o estudo de neuropatias periféricas pode ser útil para se obter um melhor entendimento dos impactos dessas neuropatias, assim como servir de base para sugestão de novas propostas de diagnóstico precoce e acompanhamento. Apesar disso, modelos multiescala do sistema neuromuscular não têm sido muito utilizados para o estudo desses tipos de doenças. No presente trabalho, propôs-se elaborar um modelo fenomenológico de axônios motores e sensoriais, capaz de representar axônios de sujeitos com neuropatias periféricas e inseri-lo em um modelo multiescala do sistema neuromuscular, já elaborado e validado para sujeitos saudáveis. Como o modelo de partida representa músculos da perna, o foco inicial se deu em neuropatias que afetam principalmente os membros inferiores, em especial a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, uma variante da síndrome de Guillain-Barré. Foram realizadas alterações no modelo de atrasos de axônios já existente, para que fosse possível representar a velocidade de condução axonal dos axônios motores e sensoriais, assim como a quantidade de unidades motoras funcionais. Visando a obtenção de um modelo representativo de sujeitos acometidos com a neuropatia, os parâmetros do modelo foram fortemente baseados em achados eletrofisiológicos de pacientes disponíveis na literatura. Foram simulados diferentes cenários de neuropatia em duas tarefas de controle motor (tarefa de força e tarefa de posição). Os resultados encontrados sugerem que em pacientes com a polineuropatia estudada podem ser detectáveis alterações em características tanto do torque quanto de sinais de eletromiografia de superfície em tarefas de força e posição. Esses achados podem complementar avaliações qualitativas e quantitativas classicamente utilizadas em neurologia clínica, auxiliando o diagnóstico precoce, assim como o acompanhamento da evolução da doença. Além disso, o modelo elaborado permite fácil adaptação, possibilitando a investigação de diferentes cenários e diferentes tipos de neuropatias periféricas desmielinizantes, sendo necessário apenas realizar as alterações adequadas nos parâmetros do modelo.

Palavras-chave: Neuropatias periféricas desmielinizantes. Sistema neuromuscular. Modelos matemáticos em neurociência. Simulação. Síndrome de Guillain-Barré.

Oliveira, Marina Cardoso de. Effects of peripheral demyelinating polyneuropathies in motor control tasks studied with a multiscale neuromuscular model. 2021. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

ABSTRACT

Multiscale computational models of the neuromuscular system provide a better understanding of the phenomena involved in motor control, as they are based on well-known biophysical, neurophysiological, and biomechanical mechanisms, whose quantifiers are available for analysis. The use of these models for the study of peripheral neuropathies can be useful to obtain a better understanding of the impacts of these neuropathies, as well as serving as a basis for suggesting new proposals for early diagnosis and follow-up. Despite that, multiscale models of the neuromuscular system have not been widely used to study these types of diseases. In the present work, a phenomenological model of motor and sensory axons is proposed, capable of representing axons of subjects with peripheral neuropathies. These axonal representations were inserted into an existing multiscale model of the neuromuscular system, which was elaborated and validated for healthy subjects by previous researchers. As the starting model represents leg muscles, the initial focus was on neuropathies that mainly affect the lower limbs, especially acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, a variant of Guillain-Barré syndrome. The existing axon delay model was modified so that it would be possible to represent the axonal conduction velocity of motor and sensory axons, as well as the number of functional motor units. To obtain a representative model of subjects affected by the neuropathy, the model parameters were strongly based on electrophysiological findings of patients available in the literature. Different neuropathy scenarios were simulated in two motor control tasks (force task and position task). The results suggested that it is possible to detect changes in quantitative features of both torque and surface electromyography signals, in force and position tasks, in patients with the studied polyneuropathy. These findings can complement qualitative and quantitative assessments classically used in clinical neurology, aiding early diagnosis and follow-up of the disease. In addition, the developed model allows straightforward adaptation for other conditions not covered in the present research, being only necessary to make the appropriate changes in the model parameters.

Keywords: Peripheral demyelinating polyneuropathies. Neuromuscular system. Mathematical models in neuroscience. Simulation. Guillain-Barré Syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama esquemático de um axônio mielinizado21
Figura 2 - Diagrama esquemático da propagação do potencial de ação em um axônio
mielinizado22
Figura 3 - Diferentes tipos de desmielinização
Figura 4 - Redução no fator de segurança de axônios motores devido à ramificação axonal25
Figura 5 – Curso temporal da Síndrome de Guillain-Barré
Figura 6 - CMAPs do músculo abdutor do quinto dedo em resposta a estímulos ao nervo ulnar
no punho, abaixo do cotovelo e acima do cotovelo, em um sujeito com AIDP31
Figura 7 – Número de MUs funcionais em sujeitos controle e com neuropatias31
Figura 8 - Diagrama esquemático do simulador neuromuscular, mostrando núcleos motores
do músculo SOL e TA
Figura 9 – Velocidades de condução atribuídas a MNs do núcleo motor SOL42
Figura 10 – Distribuição das velocidades de condução no ReMoto42
Figura 11 – Distribuição de velocidades de condução estimada a partir de dados do nervo
sural de três seres humanos saudáveis43
Figura 12 – Distribuição de velocidades de condução de fibras do grupo alfa estimadas a
partir de dados do nervo ulnar em três sujeitos43
Figura 13 – Distribuição do diâmetro das fibras nervosas mielinizadas do nervo tibial na
região da articulação do joelho de um sujeito com 77 anos43
Figura 14 – Distribuição do diâmetro das fibras nervosas mielinizadas do nervo tibial na
região anterior do pé em diferentes sujeitos44
Figura 15 – Valores de velocidades de condução no ReMoto após alteração para modelo de
atribuição dos parâmetros seguindo uma distribuição Gaussiana truncada45
Figura 16 – CMAPs de membro inferior
Figura 17 – Ondas M e reflexos H em resposta a diferentes intensidades de estímulo49
Figura 18 – Distribuição de velocidade de condução motora obtida a partir da distribuição
Gaussiana truncada para representação do comprometimento da condução axonal motora
em sujeitos com AIDP51
Figura 19 – CMAP apresentando dispersão temporal registrado no músculo flexor curto do
hálux a partir de estímulo no nervo tibial de um sujeito com AIDP55
Figura 20 – CMAPs apresentando dispersão temporal obtidos em simulações no ReMoto
(estímulo na fossa poplítea e aquisição no SOL)56

Figura 21 – CMAP registrado no AH após estímulo no tornozelo de uma criança de 3 anos
com AIDP
Figura 22 – CMAPs simulados no ReMoto que apresentaram aumento na latência, aumento
na duração e redução na amplitude, porém não apresentaram dispersão temporal57
Figura 23 - Espectros do torque médio em nível de força correspondente a 10% da MVC
simulado e experimental63
Figura 24 - Espectro do torque em TP com carga referente a 20% da MVC65
Figura 25 – Valores de torque máximo obtidos nas simulações da MVC no ReMoto74
Figura 26 – Sinais de EMG do músculo SOL na MVC em três diferentes cenários75
Figura 27 – Características da resposta transitória do torque observadas
Figura 28 – Tempo de atraso do sinal médio de torque em TF nos cenários controle e
neuropatia77
Figura 29 – Distribuições da velocidade de condução motora dos MNs funcionais77
Figura 30 - Tempo de subida do sinal médio de torque em TF nos cenários controle e
neuropatia
Figura 31 – Overshoot (OS) do sinal médio do torque em TF nos cenários controle e
neuropatia
Figura 32 - Resposta transitória do torque no cenário controle e instantes de disparos dos MNs
funcionais79
Figura 33 - Resposta transitória do torque no cenário em que ocorre desmielinização de
axônios motores (sem bloqueio de condução) e instantes de disparos dos MNs funcionais
Figura 34- Resposta transitória do torque no cenário em que ocorre desmielinização e
bloqueio de axônios motores, e instantes de disparos dos MNs funcionais81
Figura 35 – Valor médio do torque nas 10 simulações, em cada um dos cenários de simulação
propostos
Figura 36 - Valor médio do coeficiente de variação do torque nas 10 simulações, em cada um
dos cenários de simulação propostos83
Figura 37 – Densidade espectral de potência (PSD) do sinal de torque no cenário controle 84
Figura 38 - Densidade espectral de potência (PSD) dos sinais de torque nos cenários que
representam a neuropatia desmielinizante85
Figura 39 – Exemplos de sinais de torque obtidos em simulações nos cenários controle e
cenários que representam a neuropatia85

Figura 40 – Valor eficaz médio do sinal de EMG referente ao músculo SOL nas 10
simulações para cada cenário proposto86
Figura 41 – Disparos de potenciais de ação de MNs do SOL na junção neuromuscular em
diferentes cenários de simulação87
Figura 42 – PSD média dos sinais de EMG do SOL normalizada pelo valor máximo88
Figura 43 – Valores médios do coeficiente de variação da envoltória do EMG do SOL 89
Figura 44 – Tempo de atraso do sinal médio de força do músculo GL em TF91
Figura 45 - Tempo de subida do sinal médio de força do músculo GL em TF nos cenários
controle e neuropatia92
Figura 46 - Overshoot do sinal médio de força do músculo GL em TF nos cenários controle e
neuropatia92
Figura 47 – a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário
controle e b) instantes de disparos dos MNs funcionais93
Figura 48 - a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário de
neuropatia em que apenas os axônios motores são desmielinizados, e b) instantes de
disparos das MNs funcionais do respectivo cenário93
Figura 49 - a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário de
neuropatia em que apenas os axônios motores são desmielinizados, e b) instantes de
disparos dos MNs funcionais do respectivo cenário94
Figura 50 - Valor médio da força do GL nas 10 simulações, em cada um dos cenários de
simulação propostos94
Figura 51 - Valor médio do coeficiente de variação da força do GL nas 10 simulações, em
cada um dos cenários de simulação propostos95
Figura 52 - PSDs médias normalizadas pelo valor máximo do sinal de força do GL em TF96
Figura 53 – Valor eficaz médio do sinal de EMG referente ao músculo GL nas 10 simulações
para cada cenário proposto97
Figura 54 - Disparos de potenciais de ação de MNs do GL na junção neuromuscular em
diferentes cenários de simulação98
Figura 55 - PSD média dos sinais de EMG do músculo GL normalizada pelo valor máximo 99
Figura 56 - Valores médios do coeficiente de variação da envoltória do EMG do GL 100
Figura 57 - Tempo de atraso do sinal de ângulo do tornozelo em TP nos cenários controle e
neuropatia
Figura 58 - Tempo de atraso do sinal de ângulo do tornozelo em TP nos cenários controle e
neuropatia101

Figura 59 - Overshoot (OS) do sinal de ângulo do tornozelo em TP nos cenários controle e
neuropatia102
Figura 60 – Valores de desvio padrão do ângulo do tornozelo no estado estacionário em TP
nos cenários controle e neuropatia102
Figura 61 - PSDs médias normalizadas pelo valor máximo do sinal de torque em TP103
Figura 62 - Valor eficaz médio do sinal de EMG referente ao músculo SOL em TP nas 10
simulações para cada cenário proposto104
Figura 63 - PSDs média dos sinais de EMG do músculo SOL em TP normalizadas pelo valor
máximo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados eletrofisiológicos de sujeitos controle
Tabela 2 - Dados eletrofisiológicos de pacientes com AIDP 30
Tabela 3 - Número de unidades motoras adotadas para cada músculo do TS e TA32
Tabela 4 - Velocidades de condução em axônios motores e sensoriais em sujeitos saudáveis 34
Tabela 5 – Parâmetros adotados para atribuição de valores de condução axonal para simulação
de sujeitos saudáveis45
Tabela 6 – Novos parâmetros de amplitudes e durações dos MUAPs46
Tabela 7 – Características de CMAPs de seres humanos saudáveis obtidos a partir de estímulo
no nervo tibial48
Tabela 8 – Valores utilizados para parametrizar o modelo de velocidade de condução dos
axônios motores acometidos com a AIDP sem ocorrência de bloqueio de condução51
Tabela 9 - Valores utilizados para parametrizar o modelo de DVCM de axônios acometidos
com a AIDP na condição em que 65% das fibras nervosas sofrem bloqueio de condução
Tabela 10 – Características dos estudos de condução nervosa realizados no nervo tibial de
sujeitos com AIDP com estímulo no tornozelo e aquisição do sinal no músculo AH54
Tabela 11 – Valores de amplitudes dos CMAPs simulados54
Tabela 12 - Parâmetros do modelo de abalo para cada músculo e diferentes tipos de fibras60
Tabela 13 – Valores dos parâmetros do modelo muscular para os músculos sóleo (SOL),
gastrocnêmio medial (GM) e gastrocnêmio lateral (GL)67
Tabela 14 – Parâmetros adotados para os cálculos das curvas força-comprimento (fL) e força-
velocidade (fV) baseados nos valores apresentados em Cheng, Brown e Loeb (2000)68
Tabela 15 – Parâmetros utilizados nas curvas que relacionam comprimento da MTU (<i>LMT</i>) e
o ângulo do tornozelo ($\boldsymbol{\theta} \boldsymbol{A}$), e $\boldsymbol{\theta} \boldsymbol{A}$ e o braço de momento ($\boldsymbol{m} \boldsymbol{x}$)
Tabela 16 – Valores médios de frequência média (MNF) e frequência mediana (MDF) obtidos
a partir da PSD dos sinais de EMG do músculo SOL em TF89
Tabela 17 - Valores médios de MNF e MDF obtidos a partir das PSDs dos sinais de EMG do
músculo GL em todos os cenários de simulação propostos
Tabela 18 - Valores médios de frequência média (MNF) e frequência mediana (MDF) obtidos
a partir da PSD dos sinais de EMG do músculo SOL em TP105

LISTA DE SIGLAS

AIDP	Polieuropatia desmielinizante inflamatória aguda (acute inflammatory								
	demyelinating polyneuropathy)								
CIDP	Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (chronic								
	demyelinating polyneuropathy)								
CMAP	Potencial de ação muscular composto (compound muscle action potential)								
CMT	Charcot-Marie-Tooth								
CV	Coeficiente de variação								
DVC	Distribuição de velocidades de condução								
DVCM	Distribuição de velocidades de condução motora								
EMG	Eletromiograma								
FF	Unidade motora rápida e fatigável (fast fatigable)								
FR	Unidade motora rápida e resistente à fadiga (fatigue resistant)								
GBS	Síndrome de Guillain-Barré (Guillain-Barré Syndrome)								
GL	Músculo gastrocnêmio lateral								
GM	Músculo gastrocnêmio medial								
LEB	Laboratório de Engenharia Biomédica								
MDF	Frequência mediana								
MN	Motoneurônio								
MNF	Frequência média								
MTU	Unidade músculo-tendínea								
MU	Unidade motora (motor unit)								
PES	Potenciais evocados somato-sensitivos								
PSD	Densidade espectral de potência (power spectral density)								
S	Unidade motora lenta (slow)								
SNC	Sistema nervoso central								
SOL	Músculo sóleo								
TA	Músculo tibial anterior								
TF	Tarefa de força								
TP	Tarefa de posição								
TS	Tríceps sural								
TTX	Tetrodotoxina								

- USP Universidade de São Paulo
- VCM Velocidade de condução do axônio motor
- VCS Velocidade de condução do axônio sensorial

SUMÁRIO

1	INTI	RODUÇÃO
1.1	Sist	ema motor somático
1.2	Nei	ropatias periféricas desmielinizantes
1	.2.1	Síndrome de Guillain-Barré (GBS)
1.3	Sin	nulador neuromuscular – ReMoto
1.4	Sin	nulações computacionais de neuropatias desmielinizantes presentes na literatura35
1	.4.1	Stephanova e colaboradores
1	.4.2	Sleutjes e colaboradores (2019)
1	.4.3	Elzenheimer e colaboradores (2020)
2	OBJ	ETIVOS
2.1	Obj	etivos específicos40
3	МЕТ	ODOLOGIA
3.1	Alt	eração na atribuição de valores de velocidade de condução para cada axônio41
3.2	Alt	eração nas amplitudes e durações dos MUAPs46
3.3	Par	ametrização do modelo fenomenológico de axônios motores e sensoriais para
repi	resenta	ção da polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (AIDP)49
3	.3.1	Ajustes na distribuição de velocidades de condução motora (DVCM)49
3	.3.2	Representação do bloqueio de condução axonal para simulação de sujeitos
a	cometi	dos com a AIDP51
3	.3.3	Validação do modelo fenomenológico de axônios motores para representação da
c	onduçâ	io axonal na AIDP53
3	.3.4	Ajustes na distribuição de velocidades de condução de axônios sensoriais (DVCS)
		57
3.4	Val	idação do simulador neuromuscular – ReMoto Fortran em tarefas de força59
3.5	Val	idação do simulador neuromuscular – ReMoto Fortran em tarefas de posição63
3.6	Mo	delo neuromuscular
3.7	Pro	tocolos de simulação70
3.8	Ana	ílise de dados71
4	RES	U LTADOS 74
4.1	Sin	nulações do tríceps sural em contração isométrica – Tarefa de Força (TF)74
4	.1.1	Análise da resposta transitória do torque75

4.1.2 Variabilidade do torque	81
4.1.3 Análise espectral do torque	83
4.1.4 Análise do sinal de EMG	
4.2 Consequências da desmielinização axonal resultante da síndrome de Guilla	in-Barré
(AIDP) observadas no músculo gastrocnêmio lateral (GL) a partir de sin	nulações
computacionais	90
4.2.1 Análise da resposta transitória da força do GL	90
4.2.2 Variabilidade da força do GL	94
4.2.3 Análise espectral da força do GL	95
4.2.4 Análise do sinal de EMG do GL	96
4.3 Simulações de controle da articulação do tornozelo – Tarefa de posição (TP)	100
4.3.1 Análise da resposta transitória do ângulo	100
4.3.2 Variabilidade do ângulo	102
4.3.3 Análise espectral do torque	103
4.3.4 Análise do sinal de EMG	103
5 DISCUSSÃO	106
5.1 Influência da desmielinização das aferentes Ia no controle motor do tornozelo e	em casos
de AIDP	107
5.2 Influência da desmielinização axonal e do bloqueio de condução de parte dos	axônios
motores no controle motor do tornozelo	109
5.3 Sinal de EMG	110
5.4 Influência da desmielinização axonal e do bloqueio de condução de parte dos	axônios
motores em simulações de TF do músculo GL isolado	112
5.5 Limitações do estudo	114
6 CONCLUSÕES	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

1 INTRODUÇÃO

Neuropatias periféricas são doenças comuns do sistema nervoso, com uma prevalência que varia entre 2% e 8% (DE SOUSA, 2014), podendo ser maior em casos de populações com doenças pré-existentes, como por exemplo diabetes, em que a prevalência varia de 25% a 34% (SUN et al., 2020). Dentre elas, estão inclusas as neuropatias desmielinizantes, que afetam as bainhas de mielina das fibras nervosas. A desmielinização de segmentos axonais resulta em uma diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso, o que leva a dispersão temporal da chegada de potenciais de ação de múltiplos axônios a uma determinada estrutura (medula espinhal e músculo), e em condições mais adversas pode levar a falhas de condução (KIMURA, J, 2013). Estas, quando em axônios eferentes, podem resultar em fraqueza muscular devido a uma diminuição da quantidade de unidades motoras disponíveis para a ativação das fibras musculares. Em casos mais severos, pode haver total bloqueio de condução do nervo, levando a tetraplegia ou a insuficiência respiratória (HANEWINCKEL; IKRAM; VAN DOORN, 2016). O diagnóstico precoce dessas neuropatias é muito importante, pois possibilita a prevenção de ocorrência de danos que podem ser evitados, assim como é necessário para identificar as melhores opções de tratamento (KIESEIER et al., 2018).

O uso de modelos computacionais multiescala do sistema neuromuscular permite um melhor entendimento acerca dos fenômenos e mecanismos envolvidos no controle motor. Esses modelos são capazes de gerar dados equivalentes aos observados experimentalmente, com a grande vantagem de possibilitar a análise sistemática da dinâmica de cada um dos subsistemas envolvidos e de suas interações (RÖHRLE et al., 2019). O uso desses modelos para o estudo de neuropatias pode ajudar a elucidar mecanismos por trás do controle postural, controle da força ou da posição em diferentes níveis de desmielinização axonal, de modo a avançar no entendimento dessas neuropatias, e até mesmo servir como base para estratégias de diagnóstico precoce (ELIAS et al., 2018).

Com isso, este trabalho buscou desenvolver um modelo computacional neuromuscular multiescala que permitisse a simulação de diferentes níveis de neuropatias periféricas desmielinizantes, visando observar como as alterações resultantes dessas doenças afetam o controle da força de flexão plantar e da posição do tornozelo. Nos itens seguintes serão apresentados conceitos importantes para o presente trabalho.

1.1 Sistema motor somático

O sistema motor somático é composto pelos músculos esqueléticos do corpo e todos os neurônios responsáveis pelo controle desses músculos. Esse sistema é o grande responsável por gerar comportamento motor, visto que torna possível qualquer tipo de movimentação voluntária que o ser humano é capaz de realizar como, por exemplo, a manutenção da postura, deglutição, controle ocular ou até mesmo a comunicação, seja escrita ou falada. Apesar de parecerem atividades simples, visto que a maioria dos seres humanos são capazes de realizá-las sem maiores dificuldades no seu dia a dia, existe uma grande complexidade nos processos envolvidos para a realização de cada uma delas.

A contração muscular esquelética é desencadeada exclusivamente pelos motoneurônios (MNs) inferiores (ou neurônios eferentes), que, por conta disso, foram chamados de "via comum final" pelo neurofisiologista Charles Sherrington. Os MNs dividem-se em MNs tipo alfa, que inervam as fibras extrafusais do músculo, responsáveis pela geração de força, os MNs tipo gama, que inervam as fibras musculares intrafusais e são responsáveis pela contração do fuso neuromuscular, aumentando a sua sensitividade ao estiramento, e os MNs tipo beta, os quais inervam tanto as fibras musculares intrafusais quanto as extrafusais. Um MN alfa e todas as fibras musculares inervadas por ele formam uma unidade motora (MU, do inglês *motor unit*). Um dado músculo é controlado pela ativação de uma população de MUs, essa população recebe o nome de *pool* ou conjunto de unidades motoras (HECKMAN; ENOKA, 2012; KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2013).

As MUs podem ser classificadas de acordo com a duração do abalo de contração e a resistência à fadiga de suas fibras. As fibras do tipo S possuem contração lenta e são capazes de manter a contração por um longo período sem fadigar, já as fibras do tipo F possuem contração mais rápida e são menos resistentes à fadiga que as fibras S. As fibras do tipo F ainda podem ser divididas em fibras resistentes à fadiga (FR, do inglês *fatigue resistant*), as quais contraem com força moderada, porém ainda são capazes de manter a contração por um certo período sem fadigar, e as fibras rapidamente fadigáveis (FF, do inglês *fast fatigable*), que contraem com maior força e fadigam rapidamente (BEAR, MARK; CONNORS, BARRY; PARADISO, 2015). Em contrações musculares naturais, como contrações voluntárias ou em decorrência de reflexos (DIDERIKSEN et al., 2013; STOTZ; BAWA, 2001), as MUs são recrutadas de acordo com o princípio do tamanho de Henneman (HENNEMAN, 1957), e de modo geral, aquelas associadas a MNs de menor tamanho, que possuem menores velocidades de condução axonal, são recrutadas primeiro e inervam as fibras musculares tipo S. As MUs

associadas a MNs de tamanho intermediário inervam as fibras tipo FR e são as próximas a serem recrutadas. As MUs de maior tamanho, que possuem maiores velocidades de condução e inervam as fibras tipo FF, são as últimas a serem recrutadas. Em músculos que possuem uma distribuição não proporcional dos diferentes tipos de fibras musculares, como por exemplo o músculo sóleo, em que aproximadamente 80% de suas fibras musculares são fibras tipo S (GOLLNICK et al., 1974), e o músculo tibial anterior, que tem aproximadamente 70% de fibras tipo S, tem-se que as fibras mais numerosas apresentam um maior intervalo de tempos de contração, sendo desde mais longos (fibras mais lentas) até de duração intermediária (fibras menos lentas) (CUTSEM et al., 1997).

Uma das fontes de controle da atividade dos MNs é por *feedback* sensorial muscular. Nos músculos esqueléticos existem proprioceptores (fuso neuromuscular e órgão tendinoso de Golgi) que sofrem alterações em sua estrutura à medida que o músculo contrai ou estira, fornecendo informações como posição e força ao sistema nervoso central (SNC) através das fibras nervosas sensoriais (ou aferentes).

Os axônios responsáveis pelo controle muscular são envolvidos pela bainha de mielina, de modo intercalado, ao longo de todo o seu comprimento (Figura 1). A região do axônio envolvida pela bainha de mielina é chamada de região internodal. A bainha de mielina é um material isolante, composto por células de Schwann, consistindo em 70% de lipídio e 30% de proteínas com alta concentração de colesterol e fosfolipídio (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2013). Esse material isolante é capaz de aumentar a impedância do axônio em até 300 vezes, e a capacitância da membrana também é reduzida por um fator similar, evitando fluxo de corrente para dentro ou para fora da membrana axonal (DEBANNE et al., 2011; KIMURA, J, 2013).

As regiões que não possuem bainha de mielina são chamadas de nós de Ranvier ou região nodal. Como a bainha de mielina restringe o fluxo de corrente que flui para dentro ou para fora da membrana axonal, os nós de Ranvier são os únicos locais expostos ao meio extracelular, e, portanto, que possibilitam a regeneração do potencial de ação do axônio, fenômeno conhecido como condução saltatória. Os nós de Ranvier são regiões altamente excitáveis devido à sua alta densidade de canais de sódio estimada em pelo menos 10³/ µm² (WAXMAN; MURDOCH RITCHIE, 1985). Essa região do axônio também possui canais lentos de potássio, com uma densidade estimada em 110/µm² (SAFRONOV; KAMPE; VOGEL, 1993), que são responsáveis pela fase hiperpolarizante do potencial de ação (WAXMAN; RITCHIE, 1993).

As regiões internodais possuem densidade de canais de sódio menor que 25/µm², uma densidade tão pequena que faz com que esta membrana seja praticamente inexcitável (WAXMAN; MURDOCH RITCHIE, 1985). Essas áreas mielinizadas do axônio dividem-se em região paranodal, justaparanodal e internodal padrão (Figura 1). Adjacente a cada nó de Ranvier está o paranó, região em que ocorre a junção da bainha de mielina com o axônio, essa região do axônio deve ser selada o suficiente para garantir que a quantidade de corrente necessária para a despolarização chegue ao nó seguinte, porém ainda permitindo a passagem de algum fluxo de corrente entre o espaço periaxonal internodal e o espaço perinodal, assim como funcionando como uma rota para difusão de materiais aquosos (ROSENBLUTH, 2009). Adjacente ao paranó, situa-se o justaparanó, domínio de 5 a 15 µm de comprimento, que possui uma alta densidade de canais rápidos de potássio, em maior concentração próximo ao paranó, e reduzindo à medida que se aproxima do internó (RASBAND, 2004; RASBAND et al., 1998). Estima-se que a densidade de canais rápidos de potássio no internó padrão é de aproximadamente 1/6 da densidade encontrada no justaparanó (WAXMAN; RITCHIE, 1993).



Figura 1 - Diagrama esquemático de um axônio mielinizado

Em destaque as regiões do axônio, o nó de Ranvier é marcado em vermelho, o paranó em verde e o justaparanó em amarelo. O internó padrão ou simplesmente internó é a região adjacente ao justaparanó (em branco). Fonte: Arancibia-Carcamo, Attwell (2014)

21

Em resumo, a rápida velocidade de condução em axônios mielinizados ocorre devido à alta densidade de canais de sódio nos nós de Ranvier, que são as únicas regiões excitáveis do axônio, permitindo que o potencial de ação "salte" de nó em nó, como pode ser visto no diagrama esquemático apresentado na Figura 2. A velocidade de condução pode ser diminuída através da redução da densidade de canais de sódio no nó de Ranvier, seja pelo aumento da membrana nodal ou bloqueio parcial dos canais de sódio com tetrodotoxina (TTX), por exemplo. Outros fatores que podem prejudicar a velocidade de condução em axônios mielinizados serão discutidos adiante.



Figura 2 - Diagrama esquemático da propagação do potencial de ação em um axônio mielinizado Fonte: Fehmi et al. (2018)

1.2 Neuropatias periféricas desmielinizantes

As neuropatias periféricas são doenças que afetam o sistema nervoso periférico, resultando em funcionamento anormal de axônios motores ou sensoriais, levando à fraqueza muscular, redução ou ausência de reflexos, alterações na propriocepção e sensação cutânea, e dores corporais (HANEWINCKEL; IKRAM; VAN DOORN, 2016; KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2013). As neuropatias periféricas podem ser divididas em mononeuropatias, neuropatias multifocais e polineuropatias. As mononeuropatias afetam um único nervo, enquanto as neuropatias motoras multifocais e as polineuropatias acometem múltiplos nervos. As polineuropatias, que serão o foco deste estudo, podem ainda ser divididas de acordo com o tipo, em axonais ou desmielinizantes, e de acordo com o curso temporal, em aguda ou crônica.

Nas polineuropatias axonais ocorre a degeneração do axônio, sem afetar a bainha de mielina. Nesse caso, a velocidade de condução normalmente não é afetada (enquanto houver condução de potenciais de ação). A degeneração axonal geralmente ocorre inicialmente em partes mais distais do corpo. Em casos mais severos, podem ocorrer danos na raiz ventral causando a degeneração de todo o axônio (HUGHES; CORNBLATH, 2005). Nas polineuropatias desmielinizantes, foco de estudo deste trabalho, ocorre uma perda da bainha de

mielina, geralmente sem causar danos ao axônio, resultando em redução da velocidade de condução. Em casos mais severos de desmielinização axonal, também pode ocorrer bloqueio de condução e degeneração axonal (MOHAMED et al., 2019). É importante determinar se a neuropatia é axonal ou desmielinizante, pois isso irá influenciar o curso da investigação e do tratamento (MALLIK; WEIR, 2005).

Para que um impulso possa ser transmitido ao longo do axônio, a quantidade de corrente na região nodal deve ser maior que a corrente necessária para a ultrapassar o limiar de disparo local. A razão entre a corrente que chega à região nodal e a corrente de limiar de excitação é chamada de fator de segurança de transmissão e é preciso que seja maior que a unidade para que a transmissão do sinal seja bem-sucedida (KIMURA, 2013). A desmielinização causa uma redução no fator de segurança e pode afetar o axônio de diferentes formas. Exemplos de diferentes tipos de desmielinização axonal podem ser vistos na Figura 3.



Figura 3 - Diferentes tipos de desmielinização a) Desmielinização segmentar. b) Desmielinização paranodal. c) Desmielinização justaparanodal Fonte: Franssen, Straver (2013)

A desmielinização segmentar (Figura 3a) é o principal tipo de desmielinização e resulta na degeneração de camadas da bainha de mielina em todas as partes das regiões internodais da fibra nervosa, causando a perda simultânea de múltiplos componentes das regiões nodais, paranodais e justaparanodais (ARROYO et al., 2004). Nesse tipo de desmielinização, a corrente que percorre o axônio se dissipa pela bainha de mielina danificada, reduzindo o fator de

segurança e prejudicando o processo de despolarização da região nodal seguinte, e, portanto, a condução do potencial de ação (FRANSSEN, 2019). À medida que a bainha de mielina se degenera, uma maior quantidade de corrente se dissipa pela membrana axonal, o que faz com que menos corrente chegue aos nós de Ranvier, consequentemente prejudicando a despolarização dos canais de Na⁺. Isso ocorre porque será preciso um maior tempo para que a corrente necessária para a despolarização desses canais seja alcançada, tornando a propagação do potencial de ação mais lenta. Em casos mais graves, a corrente de limiar para a despolarização supraliminar dos canais de Na⁺ pode não ser alcançada devido a essa dissipação, impedindo que o nó de Ranvier seja suficientemente despolarizado, e, portanto, causando a extinção da propagação do potencial de ação (bloqueio de condução).

A desmielinização paranodal (Figura 3b) resulta da perda de mielina na região paranodal do axônio. Esse tipo de desmielinização também causa dissipação de corrente pela região danificada. Além disso, o nó do axônio torna-se maior pois une-se com o paranó desmielinizado, necessitando de maior quantidade de corrente para ser capaz de despolarizar os canais de Na⁺ até o limiar necessário para gerar o potencial de ação (FRANSSEN; STRAVER, 2013). Por conta disso, o tempo de condução aumenta. Assim como ocorre na desmielinização segmentar, se a desmielinização paranodal torna-se muito grave, não é possível despolarizar suficientemente os canais de Na⁺ presentes na região nodal do axônio, ocorrendo bloqueio de condução.

Outro tipo de desmielinização é a desmielinização justaparanodal (Figura 3c). O justaparanó possui canais rápidos de potássio, os quais são expostos em caso de desmielinização dessa região (FRANSSEN; STRAVER, 2013). Como consequência, o potencial de ação da região nodal irá hiperpolarizar mais rapidamente, reduzindo a duração ou até mesmo evitando a geração do potencial de ação, causando um bloqueio de condução (FRANSSEN, 2019).

Os axônios motores e sensoriais apresentam diferentes propriedades biofísicas (LIN et al., 2002), e, por isso, são afetados de maneiras diferentes pela desmielinização. Em axônios sensoriais a constante de tempo força-duração ou cronaxia (duração do estímulo de corrente elétrica quando a amplitude da corrente é igual a 2 vezes a corrente de reobase) é maior, enquanto a reobase (amplitude mínima de corrente DC que resulta em despolarização da membrana acima do limiar para geração de pelo menos 1 potencial de ação) é menor, sugerindo diferenças na organização dos canais iônicos de cada axônio (MOGYOROS; KIERNAN; BURKE, 1996). Como consequência, os axônios motores apresentam menor excitabilidade do que os axônios sensoriais, o que os torna mais susceptíveis ao bloqueio de condução. Além das propriedades biofísicas, existem também diferenças anatômicas entre os axônios motores e

sensoriais que fazem com que os axônios motores sejam mais sensíveis ao bloqueio (KUWABARA; MISAWA, 2011), como por exemplo a ramificação de axônios motores, que não ocorre em axônios sensoriais (Figura 4).



Figura 4 - Redução no fator de segurança de axônios motores devido à ramificação axonal. a) O potencial de ação gerado no nó "a" precisa despolarizar os nós "b" e "c". b) Em axônios normais, o fator de segurança é alto e a corrente é suficiente para despolarizar os nós dos ramos do axônio. No entanto, quando a bainha de mielina é prejudicada, mesmo um fator de segurança maior do que 1 pode não ser suficiente para despolarizar os ramos do axônio motor.

Fonte: Kuwabara e Misawa (2011)

O modelo multiescala do sistema neuromuscular que é utilizado como ponto de partida para o presente estudo foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Engenharia Biomédica da USP, o ReMoto (CISI; KOHN, 2008), e será detalhado mais adiante neste capítulo. A modelagem da condução nervosa nos axônios foi adaptada para representar a neuropatia alvo do estudo. Como a modelagem realizada no simulador ReMoto foi dos músculos da perna, para a escolha da neuropatia estudada nesse trabalho se deu preferência àquelas em que os membros inferiores são mais afetados, como por exemplo a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP, do inglês *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) e a síndrome de Guillain-Barré (GBS) do tipo desmielinizante. Para fins do presente trabalho, o foco de estudo foi a GBS desmielinizante, mais especificamente a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP, do inglês *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Uma das características importantes para identificar o tipo de neuropatia é o modo como ocorre a propagação da fraqueza muscular. Na GBS e na CMT a fraqueza é progressiva e se inicia geralmente nas extremidades inferiores do corpo, progredindo em direção ascendente (STEPHANOVA; KOLEV, 2013; WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016), enquanto na CIDP os sinais iniciais da doença apresentam distribuição mais difusa (FRANSSEN, HESSEL; STRAVER, 2014). Além disso, essas neuropatias desmielinizantes também apresentam como importante característica a redução ou ausência de reflexos (hiporreflexia e arreflexia, respectivamente) (DALAKAS, 2011; HUGHES; CORNBLATH, 2005; SZIGETI; LUPSKI, 2009). Testes eletrofisiológicos, os quais fornecem informações como velocidade de condução no nervo, dispersão temporal e latência distal, são importantes para ajudar a estabelecer um diagnóstico, possibilitando a identificação da neuropatia, assim como a diferenciação entre os tipos axonais e desmielinizantes.

As neuropatias mencionadas anteriormente apresentam sintomas iniciais parecidos, o que pode tornar difícil o diagnóstico precoce. Por exemplo, uma das características que pode ajudar a diferenciar a GBS da CIDP é que a fase de progressão da GBS possui duração de aproximadamente 4 semanas, enquanto a fase de progressão da CIDP costuma durar mais de dois meses (HUGHES; CORNBLATH, 2005; KIESEIER et al., 2018). No entanto, alguns pacientes podem apresentar ataques recorrentes da GBS, dificultando a realização de um diagnóstico correto (HUGHES; CORNBLATH, 2005). Esse diagnóstico realizado tardiamente pode prejudicar o tratamento e o prognóstico da doença, pois os medicamentos utilizados para cada uma dessas doenças são diferentes (DALAKAS, 2012).

A seguir, a neuropatia a ser estudada será introduzida, apresentando as suas principais características e achados eletrofisiológicos.

1.2.1 Síndrome de Guillain-Barré (GBS)

A GBS é um exemplo de polineuropatia aguda, em que entre 50% e 70% dos casos são decorrentes de uma resposta imune aberrante causada por uma infecção (viral ou bacteriana) respiratória ou gastrointestinal (ESPOSITO; LONGO, 2017). A incidência da GBS varia bastante ao redor do mundo. Um estudo de 2011 estimou a incidência populacional da GBS na Europa e América do Norte entre os anos de 1966 e 2009, e encontrou que a incidência variou entre 0,81 e 1,89 caso por 100.000 habitantes por ano (SEJVAR et al., 2011). Já no Brasil, um estudo realizado a partir de dados de casos de GBS entre os anos de 1994 e 2007 no estado do

Rio Grande do Norte encontrou uma incidência anual de 0,3 caso por 100.000 habitantes (DOURADO et al., 2012).

Entre os anos de 2015 e 2016, com o surto do vírus Zika no Brasil, houve um aumento significativo na incidência de casos da GBS em relação ao período "pré-vírus". No estado da Bahia, por exemplo, entre os meses de abril a julho de 2015 a incidência de casos em sujeitos acima de 12 anos chegou a 5,6 casos por 100.000 habitantes (STYCZYNSKI et al., 2017). Nos anos de 2020 e 2021, com a pandemia do COVID-19, foram reportados casos de pacientes que, após infecção com o coronavírus, foram diagnosticados com GBS (ABU-RUMEILEH et al., 2020; CARESS et al., 2020; SHEIKH et al., 2021; TOSCANO et al., 2020). No entanto, ainda não há evidências suficientes de que houve um aumento de casos de GBS devido a pandemia do COVID-19 (SHEIKH et al., 2021). Um estudo realizado por Keddie et al. (2021) a partir de dados epidemiológicos do Reino Unido não encontrou associação entre a infecção pelo coronavírus e a GBS. Ainda, houve uma redução no número de casos de GBS no Reino Unido em relação a anos anteriores, o que pode ser justificado pelas medidas de isolamento social, que contribuíram para a redução da transmissão de outras doenças que podem iniciar a GBS, como infecções do trato respiratório e gastrointestinal (KEDDIE et al., 2021).

Os primeiros sintomas para o diagnóstico clínico da neuropatia costumam ser a presença de fraqueza muscular progressiva bilateral, geralmente iniciando nas partes mais distais dos membros inferiores e prosseguindo num padrão ascendente (WILLISON; JACOBS; VAN DOORN, 2016), em combinação com hiporreflexia ou arreflexia. A fase progressiva da GBS costuma atingir o seu pico em até 4 semanas, seguida por uma fase de platô que pode durar entre alguns dias até 6 meses, até o paciente começar a se recuperar. Um gráfico ilustrativo do curso temporal da GBS pode ser visto na Figura 5.



Figura 5 – Curso temporal da Síndrome de Guillain-Barré Fonte: Willison, Jacobs e Van Doorn (2016)

Apesar de a maior parte dos casos apresentar um bom prognóstico, a doença ainda é considerada grave. Cerca de 20% dos pacientes não são capazes de andar sem auxílio após um ano desde o início dos sintomas (SHAHRIZAILA; LEHMANN; KUWABARA, 2021) e aproximadamente 25% dos pacientes desenvolvem insuficiência respiratória (VAN DEN BERG et al., 2014). Ainda, a fraqueza muscular pode progredir levando à total paralisação motora e morte por falha respiratória em aproximadamente 5% dos pacientes (KUWABARA, 2004; SHAHRIZAILA; LEHMANN; KUWABARA, 2021).

A GBS apresenta diversas variantes. As duas mais comuns são a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), polineuropatia sensório-motora que atinge cerca de 90% dos pacientes acometidos com a GBS, e a neuropatia motora axonal aguda (AMAN), que é puramente motora e atinge menos de 10% da população de pacientes com GBS (HANEWINCKEL; IKRAM; VAN DOORN, 2016; SHEIKH, 2020). Entre os casos de GBS decorrentes da infecção com o coronavírus, aproximadamente 69,88% eram característicos do tipo desmielinizante (AIDP), enquanto 18,07% apresentaram danos axonais (SHEIKH et al., 2021). Além dessas, outras variantes menos comuns da GBS são a síndrome de Miller-Fisher e a neuropatia axonal sensório-motora aguda (AMSAN). Por ser o tipo desmielinizante o mais frequente, o foco deste estudo será na variante AIDP.

A AIDP é uma polineuropatia autoimune inflamatória caracterizada pela infiltração multifocal de células mononucleares nos nervos periféricos, invasão de macrófagos na bainha de mielina e células de Schwann (HUGHES; CORNBLATH, 2005; KUWABARA, 2004), assim como pela presença de anticorpos e complexos de ataque à membrana nas células de Schwann (SHAHRIZAILA; LEHMANN; KUWABARA, 2021). Como resultado, ocorre a desmielinização segmentar dos axônios periféricos e consequentemente redução da velocidade de propagação do potencial de ação.

Devido às propriedades biofísicas e anatômicas que diferem entre os axônios motores e sensoriais, tem-se que os axônios motores sofrem mais com a desmielinização do que os axônios sensoriais. Além disso, estudos sugerem que a bainha de mielina das fibras de menor diâmetro são preferencialmente afetadas na AIDP. Sumner (1981) realizou experimentos de desmielinização induzida, em que os achados eletrofisiológicos observados foram similares aos encontrados em seres humanos acometidos com a GBS. Nesse estudo, o autor encontrou que as fibras mielinizadas de menor diâmetro são afetadas inicialmente e de forma mais intensa que as fibras de maior diâmetro. Corroborando os achados de Sumner (1981), em Kanda et al. (1989) são apresentados os achados decorrentes de uma autópsia realizada em um sujeito que veio a óbito devido a GBS do tipo desmielinizante (AIDP), e nesse estudo também foi possível observar que as fibras mais finas são preferencialmente envolvidas na desmielinização.

Estudos eletrofisiológicos não são obrigatórios para o diagnóstico da GBS, mas podem ajudar a distinguir entre os tipos desmielinizante e axonal, o que pode ser benéfico para o tratamento precoce da doença. Na Tabela 1 estão exemplos de dados eletrofisiológicos de sujeitos saudáveis, enquanto na Tabela 2 estão exemplos de dados eletrofisiológicos obtidos de sujeitos acometidos com a AIDP.

Nessa neuropatia, a dispersão temporal e o bloqueio de condução são achados eletrofisiológicos típicos (VAN DEN BERG et al., 2014). Apesar de a doença afetar majoritariamente as fibras nervosas de menor diâmetro, as fibras mais calibrosas também são afetadas, dado que a velocidade de condução axonal é reduzida e a latência é aumentada (Tabela 2). Outra característica eletrofisiológica importante na GBS é que as alterações na condução normalmente estão presentes tanto em segmentos distais quanto em segmentos proximais, geralmente iniciando-se nas extremidades mais distais e progredindo de forma ascendente (KIMURA, 1978; KUWABARA, 2004)

Nervo	Ref.	VCM (m/s)	LD (ms)	CMAP (mV)	VCS (m/s)	SNAP (µV)
	Dubourg et al. (2001)	48	3,6	5	-	-
Mediano	Manganelli et al. (2016)	≥ 50	≤4,1	≥5	-	-
	Hennessey, Falco e Braddom (1994)	59,5 ± 4,4	3,2 ± 0,4	12,1 ± 3,8	61,2 ± 4,3	-
1 11	Dubourg et al. (2001)	48	3	6	-	-
Ulnar	Manganelli et al. (2016)	≥50	≤3,3	≥5	≥ 50	≥ 6
Tibial	Hattori (2003)	$46,9\pm3,5$	4,6 ± 0,8	$16,3 \pm 5,8$	-	-
Fibular	Buschbacher (1999)	47 ± 4	4,8 ± 0,8	5,9 ± 2,6		
	Manganelli et al. (2016)	≥41	≤ 5	≥3	-	-
Sural	Hattori (2003)	-	-	-	51,0 ± 5,1	$17,3 \pm 7,1$

Tabela 1 - Dados eletrofisiológicos de sujeitos controle

VCM: velocidade de condução motora; LD: latência distal; CMAP: potencial de ação muscular composto; VCS: velocidade de condução sensorial; SNAP: potencial de ação do nervo sensorial. Entre parênteses estão as referências para cada valor, de acordo com a lista abaixo

Nervo	Ref.	VCM (m/s)	LD (ms)	CMAP (mV)	VCS (m/s)	SNAP (µV)
Mediano	Alam, Chaudhry e Cornblath (1998)	47,0 ± 9,0	6,4 ± 3,3	4,5 ± 3,4	-	-
	McLeod (1981)	43,9 ± 13,6	$7,\!6\pm6,\!1$	-	-	-
	Kuwabara et al. (2004)	-	-	-	48 ± 7	7,7 ± 11,9
Ulnar	Alam, Chaudhry e Cornblath (1998)	49 ± 13	3,5 ± 1,5	4,5 ± 2,8	-	-
	McLeod (1981)	43,5 ± 13,6	$5,2\pm4,0$	-	-	-
	Kuwabara et al. (2004)	_	-	-	46 ± 9	6,1 ± 31,6
Tibial	Alam, Chaudhry e Cornblath (1998)	$40 \pm 4,5$	$5,7\pm0,6$	$2,5 \pm 1,8$	-	-
Fibular	Alam, Chaudhry e Cornblath (1998)	43 ± 9,2	$6,5 \pm 1,9$	-	-	-
Sural	Kuwabara et al. (2004)	-	-	-	47 ± 7	$14,1 \pm 11,1$

Tabela 2 - Dados eletrofisiológicos de pacientes com AIDP

Estudos eletrofisiológicos realizados em sujeitos acometidos com a AIDP também são interessantes para observar a progressão da neuropatia e seus diferentes estágios. Um exemplo de como os dados eletrofisiológicos se modificam ao longo do curso da doença pode ser visto na Figura 6.



Figura 6 - CMAPs do músculo abdutor do quinto dedo em resposta a estímulos ao nervo ulnar no punho, abaixo do cotovelo e acima do cotovelo, em um sujeito com AIDP.
No segundo dia desde o início dos sintomas, todos os parâmetros de condução apresentaram-se normais. No 14º dia, os CMAPs apresentaram dispersão temporal, menor amplitude e maior latência distal. No 40º dia a dispersão temporal continuava presente, havendo um aumento ainda maior da latência distal e a velocidade de condução apresentou-se menor que no dia 14.
Fonte: Uncini e Kuwabara (2018)

Adicionalmente, estudos mostraram uma redução no número de MUs funcionais em sujeitos acometidos com AIDP (MARTINEZ FIGUEROA; HANSEN; BALLANTYNE, 1977; NIELSEN et al., 2018; PARAMANATHAN et al., 2016). Essa redução pode ser devido à degeneração axonal ou à perda de função dos axônios como consequência do bloqueio de condução. Na Figura **7** estão os resultados obtidos para estimação do número de MUs do músculo abdutor curto do polegar em sujeitos acometidos com CIDP e AIDP utilizando dois métodos diferentes, MPS MUNE e MUNIX (PARAMANATHAN et al., 2016).



Figura 7 – Número de MUs funcionais em sujeitos controle e com neuropatias a) Distribuição do número estimado de unidades motoras do músculo abdutor curto do polegar em sujeitos controle, com AIDP e com CIDP utilizando o método MPS MUNE (estimador de múltiplos pontos) b) e utilizando o método MUNIX (índice de unidade motora) Fonte: Paramanathan et al. (2016)

1.3 Simulador neuromuscular – ReMoto

No Laboratório de Engenharia Biomédica (LEB) da Universidade de São Paulo (USP) foi desenvolvido um simulador neuromuscular biologicamente realista (CISI; KOHN, 2008), denominado ReMoto. As dinâmicas e os parâmetros utilizados no simulador são os mesmos observados em humanos e gatos, de maneira que é possível reproduzir experimentos fisiológicos obtendo resultados próximos aos obtidos em seres humanos (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; WATANABE et al., 2013; WATANABE; ELIAS; KOHN, 2013), possibilitando um estudo detalhado dos mecanismos neurais envolvidos em variáveis biomecânicas e bioelétricas observadas experimentalmente, como força e deslocamento, reflexo H, entre outros.

O ReMoto possui os quatro núcleos motores que comandam os músculos responsáveis pela extensão do tornozelo (ou flexão plantar), que são o sóleo (SOL), o gastrocnêmio medial (GM) e o gastrocnêmio lateral (GL), assim como o núcleo motor que controla músculo tibial anterior (TA), responsável pelo movimento de flexão do tornozelo (ou dorsiflexão). Um diagrama esquemático ilustrando a estrutura geral de dois dos quatro núcleos motores modelados no ReMoto pode ser visto na Figura 8.

Cada núcleo motor possui um *pool* de MNs e um *pool* de interneurônios, os quais disparam potenciais de ação em resposta aos comandos neurais descendentes, modelados como processos estocásticos. Os MNs recebem feedback sensorial das fibras aferentes, as quais disparam potenciais de ação em resposta a alterações nas propriedades de velocidade, aceleração, comprimento e força muscular, de acordo com modelos do fuso neuromuscular (MILEUSNIC et al., 2006) e do órgão tendinoso de Golgi (LIN; CRAGO, 2002).

As quantidades de MUs em cada núcleo motor podem ser alteradas no ReMoto de acordo com cada simulação, no entanto, valores padrões costumam ser adotados, e estão apresentados na Tabela 3, sendo os mesmos reportados em trabalhos anteriores (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; WATANABE et al., 2013).

Núcleo Motor	S	FR	FF
SOL	800	50	50
GM	300	150	150
GL	130	65	65
ТА	250	50	50

Fonte: Cisi e Kohn (2008); Elias, Watanabe e Kohn (2014); Watanabe et al. (2013).

Ainda, o simulador neuromuscular contém modelos de ativação muscular (FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993; RAIKOVA; ALADJOV, 2002), modelo de músculo tipo Hill (HILL, 1938; MENEGALDO; OLIVEIRA, 2009) e modelos mecânicos que têm como objetivo representar a articulação do tornozelo em tarefas de força, tarefas de posição e simulando a postura ereta quieta (modelo do pêndulo invertido).

Os neurônios do ReMoto são modelados em dois compartimentos, um representando a árvore dendrítica de maneira simplificada, e outro representando o corpo celular (soma). Esses compartimentos possuem as condutâncias relativas às sinapses e condutâncias de fuga, assim como dinâmicas dos canais iônicos responsáveis pelo potencial de ação. Os compartimentos são unidos por uma condutância e uma capacitância de acoplamento.



Figura 8 - Diagrama esquemático do simulador neuromuscular, mostrando núcleos motores do músculo SOL e TA. Fonte: Elias (2013)

Na versão atual do ReMoto, o axônio é representado por um atraso entre o momento em que o potencial de ação é gerado na região de disparo do motoneurônio, até o momento em que atinge a junção neuromuscular, ou o atraso entre o momento em que ocorre um potencial de ação em um proprioceptor (fuso neuromuscular ou órgão tendinoso de Golgi) até o momento em que atinge o terminal pré-sináptico na medula espinhal. Esses atrasos são calculados de acordo com as velocidades de condução dos axônios, as quais são atribuídas linearmente de acordo com o tamanho de cada MN (no caso eferente) e as distâncias entre os motoneurônios e uma junção neuromuscular. Motoneurônios maiores (recrutados mais tardiamente em uma contração de intensidade crescente) possuem maior velocidade de condução, enquanto MNs menores (recrutados mais inicialmente em uma contração crescente) possuem menor velocidade de condução.

As velocidades de condução parametrizadas para sujeitos saudáveis no ReMoto estão apresentadas na Tabela 4, os valores são os mesmos utilizados em estudo reportado anteriormente (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014), baseados em dados publicados de Awiszus e Feistner (1993) e Pierrot-Deseilligny e Burke (2012).

Tabela 4 - Velocidades de condução em axônios motores e sensoriais em sujeitos saudáveis

	S	FR	FF
Velocidade de condução do axônio motor (m/s)	44-51	51-52	52-53
	Aferentes tipo	Aferentes tipo	Aferentes tipo
	Ia	Ib	II
Velocidade de condução do axônio sensorial (m/s)	62-67	56-62	30-35

Fonte: Awiszus e Feistner (1993); Pierrot-Deseilligny e Burke (2012)

Inicialmente o ReMoto foi desenvolvido na linguagem de programação Java, e ao longo dos anos foi sendo atualizado e aprimorado, servindo como base para diversos estudos (ELIAS WATANABE; KOHN, 2014; WATANABE et al., 2013; WATANABE, KOHN, 2017). No entanto, o ReMoto em Java tornou-se demasiadamente complexo, impossibilitando sua manutenção e expansão. Visando lidar com essas dificuldades, o ReMoto foi reescrito por Renato Naville Watanabe (na época bolsista da FAPESP) em Python, uma linguagem de programação que vem crescendo em popularidade, devido à sua capacidade de modularização, legibilidade e grande acervo de bibliotecas (MULLER et al., 2015).

A implementação do ReMoto em Python se mostrou bastante lenta em comparação à versão em Java, sendo necessário mais uma vez reescrever o programa, dessa vez na linguagem de programação Fortran, tarefa realizada por Renato Naville Watanabe (na época bolsista da FAPESP). O Fortran surgiu na década de 1950 e continua sendo atualizado, sendo capaz de realizar operações vetorizadas e programação orientada a objetos. A versão em Fortran do

ReMoto se mostrou apropriada para as simulações multiescala e, portanto, será tomada como base de partida para a presente pesquisa.

1.4 Simulações computacionais de neuropatias desmielinizantes presentes na literatura

Os mecanismos neurais relacionados às neuropatias periféricas desmielinizantes ainda não são completamente entendidos, em parte porque estudos experimentais nem sempre são suficientes para obter todos os sinais necessários de modo a permitir uma análise mais detalhada desses mecanismos e das interações que ocorrem no sistema motor (LOEB; TSIANOS, 2015).

Como uma maneira de contornar essas limitações são utilizados modelos computacionais de axônios, visando representar diferentes tipos de neuropatias, assim como diferentes graus de desmielinização axonal. Esses modelos podem ser bastante detalhados, representando os canais iônicos e todas as regiões do axônio (paranodal, justaparanodal e internodal padrão), como também podem ser mais simples, representando o axônio como um modelo de condução de sinais. Nesta seção, serão apresentados estudos que utilizam esses modelos com o objetivo de investigar como a desmielinização afeta os potenciais e as propriedades de excitação do axônio.

1.4.1 Stephanova e colaboradores

Stephanova e Bostock (1995) elaboraram um modelo de duplo cabo do axônio motor, contendo 30 nós de Ranvier, 29 internós e 150 camadas de mielina (N = 150). A região internodal foi dividida em região paranodal e região internodal padrão. Uma resistência internodal une os compartimentos do nó de Ranvier e internó. Os nós de Ranvier são compostos por canais de sódio e canais lentos de potássio, enquanto a região internodal é composta por canais de sódio, canais rápidos de potássio, canais lentos de potássio, canal retificador de corrente interna, bomba de sódio-potássio e canal de vazamento. A bainha de mielina é representada por uma capacitância ($C_m = 1, 5 pF$) e uma resistência ($R_m = 250 M\Omega$). Além disso, foram incluídos parâmetros para definir as propriedades longitudinais do modelo, como a resistência axoplasmática ($R_{ax} = 8 M\Omega$), resistência periaxonal ($R_{pa} = 300 M\Omega$) e resistência de vedação paranodal ($R_{pn} = 125 M\Omega$). Os parâmetros utilizados foram baseados em estudos anteriores e ajustados de modo a aproximar resultados experimentais. Esse modelo mostrou-se capaz de simular axônios motores saudáveis conforme observado em experimentos
com seres humanos. Ainda, serviu como base para a simulação de diferentes tipos de desmielinização.

Stephanova, Daskalova e Alexandrov (2005) utilizaram o modelo de cabo duplo da fibra nervosa motora mielinizada elaborado por Stephanova e Bostock (1995) para investigar como a desmielinização internodal sistemática afeta os potenciais e as propriedades de excitabilidade dos axônios motores. A desmielinização internodal sistemática é definida por uma redução uniforme da bainha de mielina ao longo da fibra nervosa, sendo consideradas reduções de 20%, 50% e 70%. Para o primeiro caso (redução de 20% da bainha de mielina) os parâmetros foram N = 120, $Cm = 1,8 \, pF e \, Rm = 200 \, M\Omega$. Para o segundo caso (50%), N = 75, $C_m = 3 \, pF e \, R_m = 125 \, M\Omega$. Para o último caso (70%), N = 47, $C_m = 4,8 \, pF$ $e \, R_m = 78,3 \, M\Omega$. As simulações indicaram um aumento da duração dos potenciais, menor amplitude e redução da velocidade de condução. Índices de excitabilidade axonal também se mostraram anormais. As constantes de tempo força-duração e os potenciais eletrotônicos resultantes das simulações foram similares aos obtidos em pacientes com CMT tipo 1A reportados em Nodera et al. (2004). Em Nodera et al. (2004), os potenciais eletrotônicos foram medidos utilizando eletrodos percutâneos e a técnica de *threshold electrotonus* (BOSTOCK; CIKUREL; BURKE, 1998) para medir as alterações nos potenciais de membrana.

Stephanova e Daskalova (2005) também utilizaram o modelo de cabo duplo da fibra nervosa motora mielinizada elaborado por Stephanova e Bostock (1995), dessa vez para investigar como a desmielinização paranodal pode afetar os potenciais e as propriedades de excitabilidade do axônio motor. Foram simuladas três situações em que a mielina da região paranodal foi reduzida uniformemente, sendo em 20%, 50% e 77%. A resistência de vedação paranodal foi alterada para $R_{pn} = 100 M\Omega$ no primeiro caso, $R_{pn} = 62,5 M\Omega$ no segundo caso e $R_{pn} = 29 M\Omega$ no terceiro caso. Os outros parâmetros foram mantidos os mesmos. Os resultados mostraram diversas anormalidades, tanto nos potenciais quanto nas propriedades de excitabilidade axonal, sendo similares aos encontrados em pacientes com CIDP.

Em Stephanova, Daskalova e Alexandrov (2006), os autores investigaram como a desmielinização internodal focal afeta as propriedades de excitabilidade axonal. O mesmo modelo de duplo cabo do axônio motor (STEPHANOVA; BOSTOCK, 1995), contendo 30 nós de Ranvier e 29 internós, foi utilizado neste estudo. A desmielinização focal foi modelada como uma redução de 96% das camadas de mielina em um (10° nó), dois (9° e 10° nós) e três (8°, 9° e 10° nós) nós consecutivos. Dessa forma, os novos parâmetros foram N = 6, $C_m = 37,5 \ pF$ e $R_m = 10 \ M\Omega$. A redução em 96% da bainha de mielina representa o último nível de

desmielinização focal até que ocorra o bloqueio de condução. Os resultados obtidos foram compatíveis com achados eletrofisiológicos encontrados em pacientes com GBS. Os estudos de diferentes tipos de desmielinização foram capazes de mostrar que os axônios motores são afetados de maneiras diferentes em cada uma das neuropatias periféricas desmielinizantes.

1.4.2 Sleutjes e colaboradores (2019)

Em Sleutjes et al. (2019) os autores elaboraram um modelo longitudinal do axônio, com 41 nós de Ranvier separados por 40 internós, o qual foi modificado do modelo de axônio mielinizado de McIntyre, Richardson e Grill (2002). O modelo utilizado descreve em detalhes a anatomia do axônio mielinizado, incluindo a configuração nó, paranó, justaparanó e internó padrão, com toda a região internodal coberta por mielina. O modelo também inclui propriedades dos canais iônicos axonais que ficam sob a bainha de mielina, permitindo que características biofísicas específicas dos axônios motores e sensoriais sejam adicionadas.

No axônio motor, o nó de Ranvier foi modelado como no modelo original de McIntyre, Richardson e Grill (2002), com canais rápidos e persistentes de sódio dependentes de tensão, canais lentos de potássio dependentes de tensão, canal de vazamento e uma capacitância de membrana. A região internodal foi modificada, sendo adicionados canais rápidos de potássio dependentes de tensão no justaparanó e internó padrão, canais de sódio dependentes de tensão no internó padrão, assim como canais de sódio, canais lentos de potássio dependentes de tensão e canais HCN ativados por hiperpolarização.

Os axônios sensoriais possuem diferenças biofísicas que também foram acrescentadas ao modelo. Por exemplo, possuem maior corrente de retificação interna (BOSTOCK; BURKE; HALES, 1994), as quais se originam de mudanças na cinética dos canais HCN. Além disso, a condutância dos canais lentos de potássio foi reduzida em 20% em relação ao modelo do axônio motor.

Para simulação das doenças, os níveis de severidade das doenças, expressos como percentual do normal, foram determinados de acordo com um algoritmo de busca. Foram simuladas as relações entre velocidade de condução e diâmetro axonal, efeito da temperatura sobre a velocidade de condução, e como danos à bainha de mielina na região paranodal do axônio afetam a condução saltatória.

O modelo foi capaz de simular a condução saltatória em axônios motores e sensoriais, mostrar propriedades observadas experimentalmente, como velocidade de condução dos axônios motores e sensoriais dentro das faixas fisiológicas, assim como a relação aproximadamente linear entre o aumento da velocidade de condução e o aumento do diâmetro axonal. As simulações mostraram que as diferenças biofísicas entre os axônios motores e sensoriais resultam em respostas diferentes à diminuição da velocidade de condução e ao bloqueio induzidos por danos às regiões nodais e paranodais em diferentes níveis de severidade, sendo os axônios motores os mais vulneráveis.

1.4.3 Elzenheimer e colaboradores (2020)

Elzenheimer e colaboradores (2020) apresentam um modelo de sinais de condução em nervos motores de sujeitos saudáveis e com neuropatias. Para elaborar o modelo, os autores extraíram digitalmente sinais de potenciais de MUs individuais (SMUP) do nervo ulnar, utilizando o método de estimulação incremental para estimação do número de MUs (*IS-MUNE*).

As velocidades entre diferentes fibras nervosas variam de acordo com o diâmetro e o tamanho da bainha de mielina. Portanto, as velocidades de condução foram descritas por um histograma de probabilidade. Com base em dados obtidos em estudos médicos anteriores, os autores aproximaram uma distribuição Gaussiana de velocidade de condução saudável, com limites de velocidade máxima e mínima pré-estabelecidos. Como um CMAP consiste em uma soma de SMUP com diferentes pesos e atrasos, os dados eletrofisiológicos obtidos experimentalmente e a distribuição de velocidade de condução foram utilizados para simular CMAPs em diferentes situações.

Foram realizadas simulações utilizando diferentes distribuições de velocidades de condução, de modo a simular sujeitos saudáveis e sujeitos com neuropatias desmielinizantes. Para sujeitos saudáveis, a distribuição de velocidade de condução seguiu uma distribuição Gaussiana com média 50 m/s e desvio padrão 3,3 m/s. Para simulação de neuropatias hereditárias desmielinizantes, utilizou-se uma distribuição Gaussiana com média 30 m/s. Nesse caso, observou-se redução na amplitude dos CMAPs e aumento na sua duração. Em simulações de CIDP, foi utilizada uma distribuição Gaussiana com média 27 m/s e desvio padrão 10,5 m/s. Os resultados indicaram redução de 71% na amplitude dos CMAPs em resposta a estímulos distais. Para simular a neuropatia GBS, utilizou-se uma distribuição Gaussiana com média 28 m/s e desvio padrão 9,7 m/s. Observou-se uma redução de 65% na amplitude dos CMAPs em resposta a estímulos proximais.

O modelo de Elzenheimer et al. (2020) é capaz de capturar mecanismos patológicos relevantes. As simulações de CMAPs aproximaram-se de medidas de eletroneuromiografia

obtidas experimentalmente. Além disso, foi possível observar como a amplitude do CMAP é alterada em situações de neuropatia, e como essa redução na amplitude varia a depender da posição em que foi realizado o estímulo e a medição ao longo da fibra nervosa. Os achados podem servir como base para avançar no entendimento de neuropatias periféricas, assim como oferecer ferramentas para aprimorar o diagnóstico dessas doenças.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral elaborar um modelo computacional neuromuscular multiescala que possibilite o estudo da influência de neuropatias periféricas desmielinizantes, com foco na polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), uma variante da Síndrome de Guillain-Barré, no controle da força de flexão plantar unipodal, em situação isométrica (pedal fixo, "tarefa de força") ou em situação inercial (pedal livre, "tarefa de posição"). Pretende-se investigar como a AIDP pode afetar a execução de tarefas básicas de controle motor, quantificando-se as potenciais modificações que possam ocorrer tanto em variáveis biomecânicas quanto eletromiográficas.

2.1 Objetivos específicos

- a) Atribuir valores apropriados para parâmetros do modelo de axônio presente no simulador neuromuscular, assim como mimetizar matematicamente como certos comportamentos fisiológicos são alterados como consequência da desmielinização axonal, de modo que seja possível representar neuropatias periféricas desmielinizantes em diferentes graus de severidade.
- b) Realizar simulações que representem sujeitos doentes em tarefas de controle de força e posição, assim como em resposta à estimulação elétrica de nervos ou estímulos tendinosos.
- c) Analisar como essas alterações influenciam o controle da força e da posição do pé em comparação com sujeitos saudáveis.

3 METODOLOGIA

Nesta seção inicialmente são apresentadas as alterações realizadas no simulador neuromuscular ReMoto que foram necessárias para a realização desse trabalho. Em seguida, é apresentada a metodologia utilizada para a parametrização do modelo fenomenológico de axônios motores e sensoriais para representação de sujeitos acometidos com a AIDP, assim como a validação do modelo elaborado. Como a versão em Fortran do simulador neuromuscular ainda não havia sido validada como realizado em estudos anteriores, foram feitos testes para garantir que a versão atual do simulador encontra-se funcionando adequadamente para representar sujeitos saudáveis em tarefas motoras. Os testes realizados estão apresentados nas seções 3.4 e 3.5. Na seção 3.6 são detalhados os modelos do sistema neuromuscular utilizados para as simulações de tarefa de força e posição, como o modelo de ativação muscular e modelo de músculo "tipo Hill". Por fim, são apresentados os protocolos de simulação para representar sujeitos com a AIDP em tarefas de força e posição exercidos unipodalmente, assim como os sinais que são analisados e como são realizadas as análises de sinais.

3.1 Alteração na atribuição de valores de velocidade de condução para cada axônio

No ReMoto, os MNs são organizados de acordo com seu tamanho em ordem crescente, os MNs tipo S possuem os menores índices, seguidos pelos MNs tipo FR e tipo FF respectivamente. O tamanho dos MNs é baseado no comprimento e diâmetro dos compartimentos dendrítico e somático.

Os parâmetros dos MNs possuem valores máximos e mínimos especificados. Dentro deste intervalo, os valores são atribuídos a cada MN seguindo uma função linear, de acordo com o índice de cada MN. Um exemplo de valores de velocidade de condução de axônios motores atribuídos para MNs do núcleo motor SOL pode ser visto na Figura 9.

Uma ferramenta clínica que pode ser utilizada para análise e diagnóstico de doenças que afetam os nervos periféricos é a análise da distribuição de velocidades de condução (DVC) (SCHULTE-MATTLER, 2006). Essa análise pode ser realizada comparando o valor máximo de condução em um conjunto de fibras nervosas em sujeitos saudáveis e com neuropatias, ou analisando parâmetros mais sensíveis, como por exemplo o intervalo entre as velocidades máxima e mínima alcançadas em um conjunto de fibras nervosas.



Figura 9 – Velocidades de condução atribuídas a MNs do núcleo motor SOL Fonte: A autora

No entanto, as distribuições de velocidade de condução obtidas seguindo uma atribuição de parâmetros linear no ReMoto (Figura 10) diferem das encontradas em estudos da literatura (BARKER; BROWN; FREESTON, 1979; CUMMINS; DORFMAN, 1981; MORITA et al., 2002; SCHULTE-MATTLER, 2006), como pode ser observado na Figura 11, em que são apresentadas DVCs estimadas a partir do método de análise de dois potenciais de ação composto do nervo sural (CUMMINS; DORFMAN, 1981), e na Figura 12, em que são apresentadas DVCs do nervo ulnar estimadas utilizando o método de dupla distância de condução (BARKER; BROWN; FREESTON, 1979).



Figura 10 – Distribuição das velocidades de condução no ReMoto Fonte: A autora



Figura 11 – Distribuição de velocidades de condução estimada a partir de dados do nervo sural de três seres humanos saudáveis Fonte: Cummins, Dorfman (1981)



Figura 12 – Distribuição de velocidades de condução de fibras do grupo alfa estimadas a partir de dados do nervo ulnar em três sujeitos Fonte: Barker, Brown e Freeston (1979)

Apesar da maior parte das estimativas de DVC serem realizadas em nervos de membro superior, a distribuição do diâmetro de fibras nervosas em membros inferiores também pode ser um bom indicativo sobre como as velocidades de condução são distribuídas em um conjunto de fibras nervosas, dado que a velocidade de condução varia linearmente com o diâmetro da fibra (J. B. HURSH, 1939). A Figura 13 apresenta os diâmetros do nervo tibial na região próxima à articulação do joelho em um sujeito com 77 anos e a Figura 14 os diâmetros do nervo tibial na região anterior do pé em 6 sujeitos de diferentes idades.



Figura 13 – Distribuição do diâmetro das fibras nervosas mielinizadas do nervo tibial na região da articulação do joelho de um sujeito com 77 anos Fonte: Hines et al. (1996)



Figura 14 – Distribuição do diâmetro das fibras nervosas mielinizadas do nervo tibial na região anterior do pé em diferentes sujeitos Fonte: Swallow (1966)

Optou-se então por alterar a forma como a atribuição dos parâmetros de velocidade de condução no ReMoto é realizada. Apesar dos formatos das distribuições variarem razoavelmente entre diferentes nervos, diferentes sujeitos e diferentes artigos (diferentes técnicas de estimação da distribuição), uma distribuição que aproxima qualitativamente uma Gaussiana truncada parece ser uma escolha razoável para os fins do presente trabalho. Essa alteração também pode possibilitar um melhor ajuste para a representação de neuropatias periféricas. As atribuições dos valores referentes aos demais parâmetros não foram alteradas.

Para atribuir os parâmetros de velocidade de condução seguindo uma distribuição Gaussiana truncada, os limites inferior e superior da distribuição Gaussiana correspondem às velocidades mínima e máxima obtidas em um *pool* de MNs, levando em consideração todos os tipos de fibras. Por exemplo, em uma simulação com fibras tipo S, FR e FF, o limite inferior da distribuição Gaussiana será dado pela velocidade mínima da fibra tipo S e o limite superior pela velocidade máxima da fibra tipo FF.

Para sujeitos saudáveis os limites de velocidades de condução previamente estabelecidos no ReMoto, de acordo com dados de Awiszus e Feistner (1993), foram mantidos (Tabela 5). A média da distribuição corresponde ao valor médio dos limites de velocidade, e o desvio padrão foi ajustado com base em estimativa realizada através de dados da literatura (BROWN; FEASBY, 1984; DENGLER; STEIN; THOMAS, 1988; ELZENHEIMER et al., 2020). As velocidades de condução obtidas através da distribuição Gaussiana são então

indexadas em ordem crescente, de modo que os MNs de menor tamanho fiquem com menor velocidade de condução axonal, e os MNs de maior tamanho fiquem com maior velocidade de condução axonal (Figura 15a). Na Figura 15b está a distribuição de velocidades de condução em uma simulação no ReMoto com parâmetros referentes a sujeitos saudáveis obtida com o novo método de atribuição de parâmetros.



Figura 15 – Valores de velocidades de condução no ReMoto após alteração para modelo de atribuição dos parâmetros seguindo uma distribuição Gaussiana truncada

a) Velocidades de condução axonal para cada índice de MN b) Distribuição de velocidade de condução axonal

Fonte: A autora

O método de atribuição das velocidades de condução de axônios sensoriais também foi alterado. Os limites de velocidade de condução foram mantidos conforme parametrizado anteriormente no ReMoto (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014). A média da distribuição é dada pelo valor médio entre o limite inferior e o superior da distribuição Gaussiana. O desvio padrão adotado no modelo distribuição Gaussiana para gerar os valores de velocidades de condução de axônios sensoriais foi o mesmo utilizado para gerar os valores de velocidades de condução de axônios motores, o qual foi baseado na estimativa apresentada em Elzenheimer et al. (2020). Na Tabela 5 estão os parâmetros utilizados para o modelo da distribuição Gaussiana na nova atribuição dos valores de velocidades de condução axonal.

Tabela 5 – Parâmetros adotados para atribuição de valores de condução axonal para simulação de sujeitos saudáveis

	Velocidade de condução do	Média (m/s)	Desvio padrão (m/s)				
	axônio (m/s)						
Motoneurônios	44 - 53	48,5	3,3				
Aferentes Ia	62 - 67	64,5	3,3				

Fonte: A autora

3.2 Alteração nas amplitudes e durações dos MUAPs

O principal meio de investigação de neuropatias periféricas é por intermédio da análise do potencial de ação muscular composto (CMAP), ou seja, uma onda M provocada por um estímulo máximo. Por sua relevância em exames eletrofisiológicos, esses sinais serão utilizados para validação do modelo fenomenológico de axônios desmielinizados. Os CMAPs não foram analisados quantitativamente com detalhes utilizando-se o ReMoto anteriormente. Simulações realizadas no presente trabalho mostraram que as amplitudes e durações de CMAPs de sujeitos saudáveis em simulações no ReMoto não eram condizentes com dados levantados experimentalmente por A. F. Kohn em sujeitos saudáveis (comunicação pessoal) e dados encontrados na literatura (ISOSE et al., 2009; KOHARA et al., 2000; RAJABALLY; NICOLAS, 2011).

Uma vez que a distribuição das velocidades de condução está definida com base em dados de humanos, notou-se que havia uma discrepância na duração total e amplitudes dos potenciais de ação de unidades motoras (MUAPs) simulados que, por sua vez, explicaria as diferenças nos CMAPs simulados em relação aos relatados na literatura. Em função disso, foram alterados os fatores de escala de duração (λ_{MUAP}) e amplitude (A_{MUAP}) dos MUAPs do modelo de EMG, de modo que tanto as amplitudes e durações totais dos MUAPs quanto dos CMAPs permanecessem dentro de limites fisiológicos. Os valores dos parâmetros, que foram estimados com bases em várias simulações são mostrados na Tabela 6.

	_	SOL	
Parâmetro	S	FR	FF
Fator de duração: λ_{MUAP} (ms)	1,2 - 1,1	1,1 - 1,0	1,0-0,9
Fator de amplitude: A_{MUAP} (mV)	0,01 - 0,61	0,61 – 0,81	0,81 - 1,0
		MG, LG, TA	
Fator de duração: λ_{MUAP} (ms)	1,2-1,1	1,1 - 1,0	1,0-0,9
Fator de amplitude: A_{MUAP} (mV)	0,01 - 0,57	0,57 – 0,61	0,61 - 0,72
Fon	te: A autora		

Tabela 6 - Novos parâmetros de amplitudes e durações dos MUAPs

Os novos valores de λ_{MUAP} foram calibrados verificando se as durações totais dos MUAPs obtidas estavam dentro dos limites reportados em Freitas e Kohn (2020), e verificando se foram capazes de reproduzir a duração adequada de um CMAP no nervo tibial. Os novos valores de A_{MUAP} foram escalonados de forma a manter a proporção em relação aos valores

anteriores para que a relação H_{max}/M_{max} fosse preservada, e mantendo as amplitudes dos MUAPs dentro dos limites fisiológicos, de acordo com dados de Fuglevand et al. (1992).

É válido ressaltar que geralmente nos testes eletrofisiológicos de estudos de condução referentes ao nervo tibial o estímulo distal ocorre no tornozelo, próximo ao maléolo medial, e o sinal é registrado no músculo abdutor do hálux (AH), a distância entre o local de estímulo e o local de aquisição do sinal costuma ser de aproximadamente 14 cm. Como no ReMoto estão modelados os músculos sóleo, gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral e tibial anterior, sendo os três primeiros inervados pelo nervo tibial, e o último, pelo nervo fibular profundo, o CMAP no ReMoto será dado por um estímulo máximo na fossa poplítea, com aquisição do sinal realizada no músculo sóleo. A distância entre a fossa poplítea e o local de registro do CMAP no músculo sóleo costuma variar de pessoa para pessoa, e fica aproximadamente entre 16 cm e 20 cm.

Apesar de a velocidade de condução não ser rigorosamente uniforme ao longo do nervo (PEHLIVAN; DALKILIC; KIZILTAN, 2004), costuma-se adotar uma simplificação de velocidade constante na realização de testes eletrofisiológicos clínicos (KIMURA, 2013). Com essa aproximação, aplicam-se dois estímulos em locais diferentes ao longo do nervo, e a velocidade de condução é calculada pela razão da diferença entre as distâncias e a diferença das latências elicitadas em decorrência desses estímulos (KIMURA, 2013). Portanto, para fins do modelo fenomenológico de axônios elaborado neste trabalho, é razoável supor que a velocidade de condução ao longo do nervo é uniforme, de tal forma que os CMAPs obtidos a partir das simulações podem ser considerados equivalentes aos obtidos em experimentos eletrofisiológicos no nervo tibial. Na Figura 16 podem ser observados dois sinais de CMAPs, o primeiro obtido experimentalmente no músculo AH, e o segundo obtido a partir de simulação no ReMoto, representando um registro no músculo sóleo resultante de estímulo na fossa poplítea.

A convenção neurofisiológica é de que uma tensão negativa é referente a uma deflexão ascendente (MALLIK; WEIR, 2005), no entanto, para fins do presente trabalho, uma deflexão ascendente será correspondente a uma fase positiva. Sendo assim, dos CMAPs de cada uma dessas simulações foram analisados a amplitude, medida da linha de base até o pico da fase positiva, a amplitude pico a pico, medida como a diferença entre valor máximo da fase positiva e o valor mínimo da fase negativa, a latência, que foi medida como o intervalo de tempo entre o estímulo e o início da resposta muscular (momento em que a resposta sai da linha de base), a duração do CMAP, definida como o intervalo de tempo entre o início da fase positiva até o

primeiro retorno para a linha de base, e a duração total do CMAP, medida como o intervalo de tempo entre o início da fase positiva até o final da fase negativa.



Figura 16 - CMAPs de membro inferior.

a) Nervo tibial de sujeito saudável com estímulo aplicado no tornozelo e registro no músculo AH (DEL TORO et al., 1998) b) Simulação no ReMoto em que o estímulo é aplicado na fossa poplítea e o registro é feito no músculo SOL
 Fonte: Del Toro et al. (1998); A autora

Os sinais obtidos a partir de simulações no ReMoto com os novos valores de parâmetros de MUAPs apresentaram amplitude de 10,55 mV, amplitude pico a pico de 17,06 mV, latência distal de 3,95 ms, duração do primeiro pico de 5,15 ms e duração total do CMAP de 16,63 ms, sendo condizentes com dados encontrados na literatura, como pode ser visto na Figura 16. Na Tabela 7 estão os valores de amplitude, latência e duração do CMAP do nervo tibial de sujeitos saudáveis encontrados na literatura. Os valores de amplitude pico a pico e duração total do CMAP obtidos nas simulações também foram comparados com dados obtidos por A.F. Kohn (comunicação pessoal), em que a amplitude pico a pico variou entre de 15 a 25 mV, a latência do sinal variou de 3 a 7 ms, e a duração total de 15 a 20 ms.

Tabela 7 - Características de CMAPs de seres humanos saudáveis obtidos a partir de estímulo no

nervo tibial.					
Estímu	lo na fossa poplítea	e registro no SOL			
	Amplitude (mV)	Latência distal (ms)	Duração (ms)		
Dewhurst et al. (2005)	10,0 (aprox.)	4,1 (aprox.)	-		
Simon et al. (2015)	11.3 ± 0.7	-	-		
Estír	nulo no tornozelo e	registro no AH			
Amplitude (mV) Latência distal (ms) Duração (ms)					
Kerasnoudis et al. (2015)	$19,1 \pm 7,4$	$3,9 \pm 0,6$	-		
Kohara et al. (2000)	11,8 (6 – 21,3)	4,3 (3,3 – 6,0)	-		
Isose et al. (2009)	-	$4,2 \pm 0,06$	$5,2 \pm 0,09$		

Os sinais de reflexo-H obtidos com o novo método de atribuição de velocidades de condução e a nova parametrização dos MUAPs aproximaram-se de sinais obtidos experimentalmente em sujeitos saudáveis, como pode ser visto na Figura 17. Os valores de latência distal e amplitude dos sinais de reflexo-H simulados estão de acordo com dados encontrados na literatura (FISHER, 2002; FRIGON et al., 2007; LACHMAN, T.; SHAHANI, B. T.; YOUNG, 1980; VOITENKOV et al., 2018).



Figura 17 – Ondas M e reflexos H em resposta a diferentes intensidades de estímulo a) Registrados no tríceps sural de um indivíduo saudável (FISHER, 2002) b) simulados no ReMoto com os novos valores de parâmetros Fonte: Fisher (2002); A autora

- 3.3 Parametrização do modelo fenomenológico de axônios motores e sensoriais para representação da polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (AIDP)
- 3.3.1 Ajustes na distribuição de velocidades de condução motora (DVCM)

Para representar o comportamento axonal nessa neuropatia, a DVCM foi ajustada de modo que fosse possível obter um nível médio de comprometimento axonal. A DVCM foi parametrizada com base em dados de experimentos eletrofisiológicos realizados em sujeitos acometidos com a AIDP presentes na literatura, com quantificações a serem definidas a seguir.

Como nos estudos de condução nervosa a velocidade de condução medida é a velocidade máxima atingida por determinado nervo, os valores encontrados na literatura foram utilizados para determinar o limite máximo de velocidade de condução da distribuição. Para a AIDP, a parametrização foi baseada nos estudos de Alam, Chaudhry e Cornblath (1998), em que são realizados experimentos eletrofisiológicos para estimação da VCM no nervo tibial de 4 indivíduos adultos acometidos com a AIDP. Nesse estudo, a VCM encontrada variou entre 36 a 45 m/s, com valor médio equivalente a 40 m/s.

Em estudos eletrofisiológicos, apesar de ser uma ferramenta interessante para o diagnóstico de neuropatias, a distribuição da velocidade de condução geralmente não é obtida. Isso ocorre principalmente porque o método para determinar a DVCM é invasivo e demorado (MORITA et al., 2002). Existem também métodos computacionais de estimação da DVCM (CUMMINS; DORFMAN, 1981; SCHULTE-MATTLER, 2006), no entanto essas técnicas não têm sido amplamente utilizadas em estudos de neuropatias periféricas, particularmente no que se refere a membros inferiores, pois necessitam de considerável processamento matemático dos sinais bioelétricos e são significativamente mais demoradas que os métodos convencionais de eletrodiagnóstico (SCHULTE-MATTLER, 2006). Por conta dessa limitação de dados da literatura, a média, o desvio padrão e o limite inferior de velocidade de condução axonal da distribuição foram ajustados empiricamente visando permitir a reprodução de características dos CMAPs de sujeitos com a AIDP.

Como uma forma de estimar a distribuição de velocidades de condução em sujeitos com a AIDP, levou-se em consideração que essa é uma polineuropatia em que as fibras mais finas costumam ser mais atingidas que as fibras de maior diâmetro. Dados de estudos em sujeitos acometidos com a GBS apresentaram evidências de que os axônios de menor diâmetro são mais susceptíveis ao bloqueio de condução do que os axônios de maior diâmetro (KANDA et al., 1989; SUMNER, 1981, SAJIC et al., 2018).

O comprometimento da velocidade de condução motora foi calibrado para que fosse possível obter um cenário que representasse um "sujeito médio" com a AIDP. O limite superior da distribuição Gaussiana truncada para gerar a DVCM foi referente ao valor médio de VCM de sujeitos com AIDP encontrado na literatura (ALAM; CHAUDHRY; CORNBLATH, 1998; GUPTA et al., 2008). O limite inferior da distribuição Gaussiana truncada foi reduzido, equivalendo a 5 m/s, representando um maior acometimento das fibras de menor velocidade e ampliando a faixa de velocidades de condução.

A média da distribuição foi alterada para que ficasse mais próxima ao limite inferior da distribuição, com o objetivo de haver um maior número de fibras com velocidades mais reduzidas. O desvio padrão foi ajustado com o objetivo de se obter uma duração do CMAP o mais próxima possível dos valores experimentais. Foram estabelecidos valores de média e desvio padrão diferentes para situações em que não ocorre bloqueio de condução axonal e em situações em que ocorre bloqueio de condução axonal, o segundo caso será detalhado na seção 3.3.2. Os valores utilizados para modelar a distribuição Gaussiana que irá gerar a DVCM no caso em que não ocorre bloqueio de condução estão apresentados na Tabela 8. A distribuição

obtida para representação das velocidades de condução axonal na AIDP na condição em que não ocorre bloqueio de condução axonal pode ser vista na Figura 18.

motores acometidos com a raibr ser	n ocontenera de bioquero de condução
	Parâmetros da distribuição Gaussiana truncada
Limite superior (m/s)	40,0
Limite inferior (m/s)	5,0
Média (m/s)	18,0
Desvio padrão (m/s)	7,4
Fonte:	A autora
0.12	
0.1	
0.1	
.0.08 -	-
Ö 0.04 -	
0.02 -	
	20 25 30 35 40
Velo	cidade (m/s)

 Tabela 8 – Valores utilizados para parametrizar o modelo de velocidade de condução dos axônios motores acometidos com a AIDP sem ocorrência de bloqueio de condução

Figura 18 – Distribuição de velocidade de condução motora obtida a partir da distribuição Gaussiana truncada para representação do comprometimento da condução axonal motora em sujeitos com AIDP. Fonte: A autora

3.3.2 Representação do bloqueio de condução axonal para simulação de sujeitos acometidos com a AIDP

A redução na velocidade de condução das fibras nervosas pode levar ao bloqueio, fazendo com que o axônio seja impedido de conduzir o potencial de ação ao longo de todo o seu comprimento. Para representar situações em que ocorre bloqueio de condução, a velocidade de condução em um determinado número de MUs será igualada a zero, de modo que apenas MUs funcionais, ou seja, que são capazes de transmitir o potencial de ação, sejam representadas. A quantidade de MUs que são afetadas pelo bloqueio de condução é baseada em dados da literatura de estudos realizados em sujeitos acometidos com a AIDP.

Geralmente, a estimação do número de MUs é realizada nos músculos tenares (abdutor curto do polegar e flexor curto do polegar) e hipotenares (abdutor do dedo mínimo), inervados

pelos nervos mediano e ulnar, e nos músculos extensor curto dos dedos e tibial anterior, inervados pelo nervo peroneal (HENDERSON; MCCOMBE, 2017). Como o modelo do ReMoto é para os músculos da perna, a quantidade de MUs que sofrem bloqueio de condução será baseada nos dados experimentais de músculos de membro inferior.

A definição do número de MUs com bloqueio de condução para a simulação de sujeitos acometidos com AIDP foi baseada nos estudos de Martinez Figueroa; Hansen e Ballantyne (1977), em que foram estimados o número MUs no músculo extensor curto dos dedos de 17 sujeitos que apresentaram a AIDP. Desses 17 sujeitos, 5 tiveram o número de MUs estimados em duas fases da doença, sendo primeiramente na fase aguda e depois meses após o início dos sintomas. No estudo de Martinez Figueroa, Hansen e Ballantyne (1977), os autores estimaram um valor médio de 69,7 MUs no músculo extensor curto dos dedos de sujeitos com AIDP, enquanto em sujeitos controle o valor médio estimado foi de 196,8 MUs.

Para estimar o número de MUs que sofreram bloqueio de condução no ReMoto, considerou-se a relação entre o valor médio de MUs funcionais em pacientes com AIDP e o valor médio de MUs funcionais em sujeitos controle, o que resulta em aproximadamente 35% de MUs funcionais em comparação com a situação controle. Portanto, a velocidade de condução de 65% das MUs em cada núcleo motor foi igualada a zero, de modo a simular o bloqueio de condução. Esse valor percentual é o mesmo obtido em estimativas de número de MUs funcionais realizado no músculo abdutor curto do polegar, inervado pelo nervo mediano, utilizando o método de estimação de estimulação de múltiplos pontos (MPS MUNE) (PARAMANATHAN et al., 2016).

A escolha das MUs que sofreram bloqueio de condução baseou-se em estudos da literatura, nos quais se relata que os axônios mais lentos e de menor diâmetro são mais vulneráveis a danos causados pela inflamação decorrente da neuropatia (SAJIC et al., 2018), assim como são os primeiros a sofrerem bloqueio de condução, enquanto os axônios mais rápidos e de maior calibre são poupados até estágios mais avançados da neuropatia (KANDA et al., 1989; SUMNER, 1981) . Sendo assim, para o presente estudo, o bloqueio de condução foi dado em ordem crescente, dessa forma, as MUs de menor diâmetro são preferencialmente afetadas. Para preservar as características dos CMAPs na condição em que ocorre o bloqueio de condução, os valores de média e desvio padrão da distribuição Gaussiana que gera os valores da DVCM foram alterados. Os parâmetros utilizados para a representação da DVCM de sujeitos com AIDP e bloqueio de condução estão apresentados na Tabela 9.

	1 3		
	Parâmetros da distribuição Gaussiana truncada		
Limite superior (m/s)	40,0		
Limite inferior (m/s)	5,0		
Média (m/s)	13,0		
Desvio padrão (m/s)	7,6		
Fonte: A autora			

Tabela 9 - Valores utilizados para parametrizar o modelo de DVCM de axônios acometidos com aAIDP na condição em que 65% das fibras nervosas sofrem bloqueio de condução

3.3.3 Validação do modelo fenomenológico de axônios motores para representação da

condução axonal na AIDP

Para a validação do modelo de condução axonal para representação de sujeitos acometidos com a AIDP foram realizadas simulações em que um estímulo supra máximo foi aplicado na fossa poplítea, ativando todas as MUs presentes em determinado *pool*. A atividade elétrica do conjunto de MUs foi registrada no músculo SOL (CMAP).

Foram realizadas 10 simulações para os dois cenários de simulação propostos, sendo eles o cenário em que não ocorre bloqueio de condução em axônios motores, e o cenário em que ocorre bloqueio de condução de 65% das MUs de cada núcleo motor. Como apenas um *pool* (referente ao núcleo motor SOL) é utilizado para as simulações dos CMAPs, no cenário em que não ocorre bloqueio de condução são utilizadas 900 MUs. No cenário em que ocorre bloqueio de condução são utilizadas 900 MUs. No cenário em que ocorre bloqueio de condução, apenas 315 dessas 900 MUs são capazes de transmitir o potencial de ação, sendo as fibras mais finas bloqueadas e as mais calibrosas remanescentes.

Obteve-se a média e o desvio padrão das principais características dos CMAPs nessas 10 simulações, e esses valores foram comparados com referências de testes eletrofisiológicos realizados no nervo tibial de seres humanos diagnosticados com a AIDP nas duas primeiras semanas desde o início dos sintomas (Tabela 10). As características dos CMAPs analisadas neste trabalho foram amplitude, latência e duração.

Os resultados de amplitude obtidos no presente estudo aproximaram melhor os reportados em Voitenkov et al. (2018) para o cenário em que não ocorre bloqueio de condução, e para o cenário em que ocorre o bloqueio de condução os resultados de amplitude obtidos com as simulações aproximaram melhor os apresentados em Alam, Chaudhry e Cornblath (1998). No entanto, ambos os valores médios de amplitudes obtidos nas simulações dos CMAPs encontram-se dentro do intervalo referente ao valor médio \pm desvio padrão encontrado em estudos de condução nervosa realizados em seres humanos com AIDP, como pode ser observado ao se comparar a Tabela 10 e a Tabela 11.

sujentos com rindr com estimato no tomozero e aquisição do sinar no maseuro rin					
Referências	Amplitude (mV)	Latência (ms)	Duração (ms)		
Alam, Chaudhry e Cornblath (1998)	$2,5 \pm 1,8$	$5,7\pm0.6$	-		
Gupta et al. (2008)	$4,2 \pm 3,1$	$6,\!6 \pm 1,\!9$	-		
Cleland et al. (2006)	$5,4 \pm 4,9$	$6,8 \pm 3,2$	$10,1 \pm 9,26$		
Rajabally e Nicolas (2011)	-	-	$13,7 \pm 7,3$		
Isose et al. (2009)	-	-	8,8		
Voitenkov et al. (2018)	$3,7 \pm 3,3$	$5,4 \pm 2,6$	-		

Tabela 10 – Características dos CMAPs de estudos de condução nervosa realizados no nervo tibial de sujeitos com AIDP com estímulo no tornozelo e aquisição do sinal no músculo AH

A amplitude está definida como a distância entre a linha de base até o pico da fase positiva do CMAP. A latência está definida como o intervalo de tempo entre o estímulo e o momento em que a resposta sai da linha de base. A duração está definida como a duração entre o momento em que a resposta sai da linha de base até o momento em que a resposta retorna para a linha de base (duração da fase positiva).

Tabela 11 - Características dos CMAPs simulados

Cenário	Amplitude (mV)	Latência (ms)	Duração (ms)		
Sem bloqueio de condução	$3,\!49 \pm 0,\!50$	$5{,}59 \pm 0{,}02$	$8,39 \pm 0,45$		
65% das MUs com bloqueio de condução	$2,\!49 \pm 0,\!42$	$5{,}40 \pm 0{,}02$	$9,23 \pm 0,57$		
Easter A outore					

Fonte: A autora

Os valores de latência obtidos nas simulações dos CMAPs foram um pouco abaixo dos valores médios encontrados em Cleland et al. (2006) e Gupta et al. (2008), porém foram mais próximos ao valor médio de latência reportado em Alam, Chaudhry e Cornblath (1998) e Voitenkov et al. (2018). Assim como para os resultados de amplitude, ao levar em consideração o valor médio e o desvio padrão, todos os valores de latência obtidos nas simulações podem ser considerados como compatíveis com dados potencialmente obtidos de sujeitos com AIDP

As durações dos CMAPs foram um pouco menores que os valores médios obtidos na literatura, sendo próximos ao "valor de corte" considerado em Isose et al. (2009). No entanto, esses valores foram considerados aceitáveis devido à grande dispersão apresentada pelos conjuntos de dados presentes na literatura, o que acaba fazendo com que as durações dos CMAPs obtidas nas simulações fiquem dentro do conjunto de valores que possam representar sujeitos com a AIDP. Além disso, de acordo com o critério de diagnóstico de Uncini (UNCINI et al., 2017), a duração do CMAP pode ser considerada característica de AIDP quando é maior que 20% do limite superior em sujeitos normais. No ReMoto, em simulações de sujeitos saudáveis, a duração do CMAP corresponde a 5,15 ms. Tomando-se como base a duração observada no ReMoto, pode-se considerar uma duração característica da AIDP quando se atingirem valores maiores que 6,18 ms em simulações.

Os CMAPs obtidos foram capazes de representar as principais características eletrofisiológicas observadas em exames realizados em sujeitos com AIDP, como redução na velocidade de condução, dispersão temporal, latência distal prolongada e redução da amplitude

do sinal. Nas figuras abaixo encontram-se alguns sinais da literatura (Figura 19 e Figura 21) e sinais obtidos a partir de simulações no ReMoto com as parametrizações realizadas no presente trabalho (Figura 20 e Figura 22). Cumpre-se ressaltar que as figuras obtidas a partir de experimentos em seres humanos incluem dados obtidos em músculos do pé inervados pelo nervo tibial e suas ramificações de pacientes com AIDP, pois costuma ser o local de aquisição da maior parte dos exames eletrofisiológicos para estudos de condução nervosa no nervo tibial. Pode-se supor que as latências de CMAPs captados destes músculos após estímulo no tornozelo possam ser um pouco menores do que as obtidas no músculo sóleo após estímulo na fossa poplítea, porém a comparação tem um cunho mais qualitativo, visando mostrar que variadas formas de onda obtidas de pacientes também são reproduzidas nas simulações, dependendo da gama de variação dos parâmetros dentro das faixas consideradas representativas.

Na Figura 19 pode ser visto um sinal de CMAP obtido por meio de estímulo no nervo tibial (região do tornozelo) e aquisição no músculo flexor curto dos dedos, localizado entre o abdutor do hálux e o flexor curto dos dedos, de um sujeito com AIDP. Neste sinal observa-se uma dispersão temporal aumentada e redução de amplitude em comparação com o de um sujeito saudável (sinais de sujeitos saudáveis estão apresentados na seção 0).



Figura 19 – CMAP apresentando dispersão temporal registrado no músculo flexor curto do hálux a partir de estímulo no nervo tibial de um sujeito com AIDP Fonte: Vucic et al. (2004)

Na Figura 20 estão sinais de CMAPs obtidos a partir de simulações no ReMoto (estímulo no nervo tibial na região da fossa poplítea e aquisição no SOL), em que as duas primeiras linhas são referentes a sinais de CMAPs sem ocorrência de bloqueio de condução, enquanto os sinais apresentados na terceira e quarta linhas são referentes a CMAPs obtidos no caso em que ocorre bloqueio de condução. Nos sinais apresentados na Figura 20 também é possível observar dispersão temporal e redução da amplitude do sinal, conforme reportado em experimentos eletrofisiológicos realizados em sujeitos com a neuropatia.



Figura 20 – CMAPs apresentando dispersão temporal obtidos em simulações no ReMoto (estímulo na fossa poplítea e aquisição no SOL). Fonte: A autora

Na Figura 21 pode-se visualizar um sinal de CMAP registrado no AH após estímulo no nervo tibial, de acordo com o padrão de exames eletrofisiológicos, em que se pode observar uma redução na amplitude do sinal sem presença de dispersão temporal. O respectivo sinal é referente ao de uma criança de 3 anos com AIDP, no entanto, os parâmetros de condução nervosa de crianças saudáveis com idade igual ou superior a 3 anos são similares aos obtidos em adultos, e, portanto, podem ser comparados (DEVOS et al., 2013).



Figura 21 – CMAP registrado no AH após estímulo no tornozelo de uma criança de 3 anos com AIDP Fonte: Devos et al. (2013)

Na Figura 22 estão exemplos de sinais obtidos com simulações no ReMoto, na parte superior o sinal é referente ao cenário em que não ocorre bloqueio de condução e na parte inferior o sinal é referente ao cenário em que ocorre o bloqueio de condução. Nesses sinais observa-se que ocorreu redução da amplitude do sinal, porém não foi houve dispersão temporal.



Figura 22 – CMAPs simulados no ReMoto que apresentaram aumento na latência, aumento na duração e redução na amplitude, porém não apresentaram dispersão temporal. Fonte: A autora

3.3.4 Ajustes na distribuição de velocidades de condução de axônios sensoriais (DVCS)

Os sintomas sensoriais tendem a se manifestar primeiro na AIDP, no entanto, as anormalidades eletrofisiológicas são detectadas primeiro em axônios motores (SHEIKH, 2020). A presença de anormalidades em testes eletrofisiológicos de condução sensorial costuma ser menos frequente em relação à presença de anormalidades na condução motora (MCLEOD, 1981), ocorrendo em menos de 50% da população acometida com essa neuropatia, segundo estudos de Chanson e Echaniz-Laguna (2014), tornando a AIDP uma neuropatia predominantemente motora.

Apesar de a maior parte dos exames eletrofisiológicos de condução sensorial não apresentar anormalidades, reflexos H são ausentes em aproximadamente 90% dos casos de AIDP (VOITENKOV et al., 2018; VUCIC et al., 2004). Quando presentes, os reflexos H apresentam maior latência ou menor amplitude (GORDON; WILBOURN, 2001; VOITENKOV et al., 2018). Dachy et al. (2010) e Sheikh (2020) sugerem que há um envolvimento das fibras Ia na AIDP, Voitenkov et al. (2018), por outro lado, sugerem que as alterações no reflexo H podem refletir uma lesão desmielinizante com redução e dispersão da condução ao longo das fibras motoras, enquanto em Sumner (1981), o autor relata que a perda prematura dos reflexos tendinosos profundos pode ser decorrente do bloqueio do fluxo fusimotor em vez do bloqueio ou dispersão temporal nas fibras Ia de maior diâmetro.

Como não foi encontrada na literatura uma explicação clara e consistente sobre como as aferentes Ia são afetadas na AIDP, decidiu-se explorar dois cenários de simulação: o primeiro em que as aferentes Ia não sofrem alterações, e o segundo em que a velocidade de condução das aferentes Ia é reduzida. Para o segundo caso, os limites inferior e superior da distribuição de velocidade de condução das aferentes Ia foram alterados com base em dados de potenciais evocados somato-sensitivos (PES) obtidos em Gilmore e Nelson (1989) e em dados de condução sensorial obtidos no nervo sural em estudos de Kuwabara et al. (2004).

Tanto os dados de PES quanto os dados de condução do nervo sural são referentes a aferentes cutâneas. Dados eletrofisiológicos referentes a aferentes musculares não foram encontrados. No entanto, como as velocidades de condução das fibras nervosas do nervo sural não apresentam diferença significativa em relação às velocidades de condução das aferentes musculares do nervo tibial de sujeitos saudáveis (MACEFIELD; GANDEVIA; BURKE, 1989), optou-se por estimar a velocidade de condução das aferentes Ia no modelo da neuropatia utilizando dados de aferentes cutâneas encontrados na literatura.

Devido à falta de informações acerca da distribuição da velocidade de condução de aferentes Ia em sujeitos com AIDP, apenas os valores dos limites inferior e superior da distribuição de velocidade de condução foram alterados, ou seja, o desvio padrão e o intervalo entre os limites inferior e superior foram mantidos nos mesmos valores que os utilizados para a parametrização das aferentes Ia de sujeitos controle.

O limite superior da distribuição de velocidade de condução foi estimado de acordo com o valor médio aproximado de latência N8 apresentado em Gilmore e Nelson (1989) em sujeitos com altura entre 160 cm e 170 cm, que variou entre aproximadamente 9,8 ms e 11,8 ms, o que indica um aumento aproximado da latência N8 de 117% a 142% do valor médio obtido em sujeitos saudáveis. Ao utilizar o maior aumento de latência reportado em Gilmore e Nelson (1989) para estimar o limite superior de velocidade de condução das aferentes Ia no caso em que essas fibras são afetadas, temos uma velocidade máxima de aproximadamente 47,4 m/s, que é próximo ao valor médio de velocidade de condução no nervo sural em sujeitos com AIDP obtido em Kuwabara et al. (2004).

Portanto, no caso em que as aferentes Ia são afetadas, o valor do limite superior da distribuição de velocidade de condução foi definido como 47 m/s, enquanto o limite inferior foi definido como 42 m/s, mantendo o intervalo entre limite superior e inferior de velocidades definido para parametrização de sujeitos controle.

3.4 Validação do simulador neuromuscular - ReMoto Fortran em tarefas de força

As simulações de sujeitos com neuropatias serão comparadas com simulações de sujeitos controle. O simulador neuromuscular ReMoto foi reportado e validado de forma completa apenas em sua versão inicial, escrita na linguagem de programação Java. Por ser um sistema de grande complexidade, envolvendo diversos modelos matemáticos para representação dos sistemas biológicos, é fundamental que a versão atual em Fortran seja cotejada com resultados obtidos em simulações anteriores realizadas na versão original em Java.

Essa validação também é importante para prover algum grau de confiabilidade dos resultados obtidos nas simulações de tarefas motoras, em que foram alterados valores de parâmetros representando condições de neuropatias tipo AIDP, enfatizando que não foram encontrados na literatura dados de testes funcionais em seres humanos com neuropatia similares aos simulados nesse trabalho. Portanto, fez-se necessário validar a simulação para sujeitos saudáveis em tarefa de força e tarefa de posição, levando em consideração as alterações realizadas na nova versão do simulador neuromuscular em Fortran.

Para a validação do simulador, realizou-se simulações em tarefa de força (TF). Nesta simulação, o ângulo da articulação do tornozelo permanece constante pois é exercida uma contração isométrica em um determinado nível de força ou torque (W) pressionando-se um pedal rígido com um dos pés. O protocolo de simulação e os resultados reportados em Watanabe et al. (2013) foram utilizados como referência. Em Watanabe et al. (2013) utiliza-se o modelo de abalo descrito em Raikova e Aladjov (2002). De modo que fosse possível realizar as simulações de acordo com o protocolo do trabalho de referência, foi necessário acrescentar o modelo de abalo mecânico alternativo, o qual ainda não havia sido incluído na nova versão do simulador, apesar de já estar presente na versão anterior em Java.

O modelo de abalo mecânico adotado no presente trabalho foi o elaborado por Raikova e Aladjov (2002), descrito na equação abaixo, o qual é capaz de reproduzir melhor o comportamento de abalos observados experimentalmente (DALTON et al., 2009; DIDERIKSEN; NEGRO, 2018; TODD; GORMAN; GANDEVIA, 2004; VERGARA et al., 2016) em relação ao modelo de segunda ordem utilizado previamente, visto que possibilita definir os parâmetros de tempo de contração e tempo de descida do abalo de maneira independente. A força associada a um abalo muscular é descrita pela Equação 1.

$$F_{MU}(t) = pt^m e^{-kt} \tag{1}$$

em que os parâmetros $p, m \in k$ são dados por:

$$k = \frac{\ln(2)}{-T_c \ln\left(\frac{T_{hr}}{T_c}\right) + T_{hr} - T_c}, \qquad m = kT_c, \qquad p = F_{MU}^{MAX} e^{-kT_c(\ln(T_c) - 1)}$$

 T_c é a duração de contração da unidade motora (tempo até atingir o pico de força da MU), F_{MU}^{MAX} é o valor de pico da força máxima da MU em resposta a um estímulo neural, e T_{hr} é o tempo de descida do abalo até atingir metade da força. Os parâmetros utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 12. Uma MU recebe um trem de disparos de potenciais de ação advindo do seu respectivo MN. A convolução entre o trem de disparos e a força associada a um abalo muscular gera então o sinal de ativação muscular ($a_{MU}(t)$).

		SOL		GM		GL	
		Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
	S	0,03	1,9	0,015	1,7	0,015	1,7
$F_{MAX}^{MAX}(\mathbf{N})$	FR	1,9	2,5	1,7	1,9	1,7	1,9
	FF	2,5	3	1,9	2,15	1,9	2,15
	S	140	170		110	100	110
$T_{\rm c}$ (ms)	FR	105	125	55,5	73,5	55,5	73,5
<i>c</i> (110)	FF	84	96	25	55	25	55
	S	120	140	82	92	82	92
T_{hr} (ms)	FR	75	120	45	60	45	60
	FF	50	72	40	60	40	60

Tabela 12 - Parâmetros do modelo de abalo para cada músculo e diferentes tipos de fibras.

Fonte: Bellemare et al. (1983); Buchthal e Schmalbruch (1980); Garnett et al. (1979); Watanabe (2012)

Para simulação da tarefa de força no ReMoto Fortran, utilizou-se um sistema de malha fechada com *feedback* sensorial fornecido pelas fibras aferentes tipo Ia e modelo de músculo "tipo Hill" contendo três *pools* de MNs, os quais ativam os músculos SOL, GM e GL. Como a contribuição do músculo TA na flexão plantar do tornozelo é mínima (BILLOT et al., 2009),

esse músculo não foi utilizado no modelo. Os comandos neurais descendentes foram modelados por 400 processos estocásticos independentes com distribuição Gama dos intervalos entre disparos, exceto no caso da determinação da contração voluntária máxima (MVC) em que se utilizou processos estocásticos Poisson, com média do intervalo entre disparos (ISI) igual a 4 ms (WATANABE et al., 2013). Esse valor foi escolhido pois resulta em uma taxa de disparos máxima de 30 disparos/s nos MNs, valor aproximado aos obtidos em seres humanos durante a MVC no músculo SOL (ENOKA; FUGLEVAND, 2001).

Para validação do sinal de torque no ReMoto foram realizadas 10 simulações com nível de força correspondendo a 10% da MVC durante um período de 6 segundos. A força foi ajustada alterando o valor médio do intervalo entre disparos dos comandos neurais descendentes da distribuição Gama até atingir o valor alvo. O melhor ajuste obtido foi equivalente a um ISI médio de 13,0 ms e processo Gama de ordem 7. Também foram necessários ajustes nas condutâncias excitatórias máximas entre aferentes Ia e MNs, atribuindo-se o valor de 0,1 μ S, dado que o ganho sináptico em tarefas de força é menor que em tarefas de posição, conforme concluído em Watanabe, Elias e Kohn (2013). Os valores de frequência de disparos dos MNs gama dinâmicos (γ_a) e estáticos (γ_e), que servem de entrada para o modelo do fuso neuromuscular, também foram ajustados, visando obter uma frequência média de disparos das aferentes Ia dentro dos limites fisiológicos para músculos de membro inferior, de acordo com dados de Knellwolf et al. (2019) e Macefield e Knellwolf (2018). Ambos os valores de γ_d e γ_s foram ajustados para 25 Hz. Os demais parâmetros foram mantidos conforme já apresentado em trabalhos anteriores (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014).

Os sinais de torque resultantes das simulações foram filtrados utilizando um filtro Butterworth passa-baixas de 4ª ordem e fase zero com frequência de corte em 20 Hz. O primeiro e o último segundo do sinal foram excluídos para evitar efeitos de adaptação e filtragem, e em seguida foram normalizados em relação ao valor do torque máximo em 100% da MVC. Os valores de média e desvio padrão de cada sinal foram obtidos. Para o cálculo do desvio padrão, foi realizado um *detrend* do sinal, de modo que as tendências fossem removidas. O sinal de torque também foi analisado no domínio da frequência, em que foram obtidas as densidades espectrais de potência utilizando o método de Welch com janelas de Hamming e *overlap* de 50%.

Foi feita uma média dos resultados obtidos nas 10 simulações realizadas, de forma que o torque médio em 10% da MVC representa a média dos valores médios obtidos em cada uma das 10 simulações, o desvio padrão médio representa a média dos desvios padrão obtidos em

cada simulação, assim como o espectro de potência médio representa a média dos espectros de potência obtidos em cada uma das 10 simulações.

Os resultados das simulações foram comparados com dados experimentais de seres humanos durante a realização de tarefa de força apresentados em Mello (2011) e Watanabe et al. (2013), assim como dados não publicados obtidos no LEB por Cristiano Rocha e Felipe Fava de Lima. Na tarefa de força, o sujeito deve se sentar em uma cadeira customizável capaz de evitar movimentos do quadril e tronco, e com o joelho estendido o pé deve ser fixado em um pedal fixo, sobre o qual deverá ser realizada uma força correspondente a 10% da força na MVC.

Os sinais experimentais de torque não publicados também foram filtrados com um filtro Butterworth passa-baixas de 4^a ordem e fase zero com frequência de corte em 20 Hz. O experimento durou 90 segundos e o participante utilizava *feedback* visual para o controle da força no nível adequado. Trechos de 4 segundos do sinal de torque foram selecionados, evitando trechos contendo grandes variações que poderiam ocorrer devido a possíveis ajustes no nível de força. O espectro experimental médio foi obtido a partir de sinais de torque de 10 indivíduos, em que foram realizadas duas repetições do experimento para cada indivíduo. O espectro médio dessas duas repetições foi calculado, e então a média desses 10 espectros médios resultou no espectro experimental médio.

O torque médio obtido nas simulações correspondeu a $9,76 \pm 0,05$ %MVC, e o desvio padrão médio correspondeu a $0,18 \pm 0,04$ %MVC. Os valores experimentais apresentados em Mello (2011) e Watanabe et al. (2013) correspondem a um torque médio de $9,56 \pm 0,95$ %MVC e desvio padrão médio de $0,15 \pm 0,07$ %MVC. O espectro do torque médio obtido nas 10 simulações pode ser visto na Figura 23 (traço de cor preta), assim como o espectro do torque médio obtido em 10 diferentes sujeitos a partir de dados não publicados do LEB (traço de cor azul). O espectro do torque médio simulado apresentou pico em 0,55 Hz, enquanto o espectro médio do torque experimental apresentou pico em 0,46 Hz. Caso no futuro haja interesse em se ter uma frequência de pico mais baixa, pode-se considerar a possibilidade de haver uma modulação descendente de baixa frequência, como sugerido por Lodha e Christou (2017), ou verificar a sensibilidade da frequência do pico espectral em relação a parâmetros dos modelos de abalos de unidades motoras.



Figura 23 - Espectros do torque médio em nível de força correspondente a 10% da MVC simulado e experimental Fonte: A autora

3.5 Validação do simulador neuromuscular - ReMoto Fortran em tarefas de posição

O segundo passo para a validação do simulador neuromuscular na versão em Fortran se deu pela realização de simulações de sujeitos saudáveis em tarefas de posição (TP). A TP consiste em simular um sujeito realizando uma contração não isométrica de flexão plantar, enquanto tenta manter constante o ângulo da articulação do tornozelo, sendo que o ponto de rotação do pedal coincide com a articulação do tornozelo. O torque médio exercido é determinado por meio da escolha de uma carga constante acoplada ao pedal, de modo a se gerar um torque médio equivalente ao exercido em uma das condições ensaiadas em TF, mas com uma carga inercial para gerar esse torque. Para essas simulações foram utilizados como referência o protocolo e os resultados reportados em Watanabe, Elias e Kohn (2013).

O modelo mecânico do tornozelo em TP adicionado à nova versão do simulador neuromuscular foi o mesmo utilizado em trabalhos anteriores (WATANABE; ELIAS; KOHN, 2013; WATANABE, 2016). A Equação 2 descreve o modelo utilizado para calcular ângulo θ :

$$\ddot{\theta} = \frac{M - M_g - M_p + W}{J_f} \tag{2}$$

em que θ é o ângulo agudo entre o pedal e a horizontal, *M* representa o torque gerado pelo sistema ósteo-muscular (valores positivos indicam dorsiflexão e valores negativos indicam flexão plantar), *M_g* representa o torque gravitacional do pé, *M_p* representa o torque passivo,

resultante das forças viscoelásticas do tecido, W representa o torque da carga e J_f é o momento de inércia do pé.

 M_q é dado pela Equação 3:

$$M_g = d_f m_f gsen(\theta_l - \theta) \tag{3}$$

em que d_f é a distância entre o centro do pé e o ponto de rotação do tornozelo, adotada como 0,052 m, g é a aceleração da gravidade (9,81 m/s²), m_f representa a massa do pé, definida como 2,01 kg, e θ_l é o ângulo da perna com o solo, igual a $\frac{\pi}{4}$ rad.

 M_p é dado pela Equação 4:

$$M_p = b_A \dot{\theta}(t) + K_A \theta(t) \tag{4}$$

em que b_A é a viscosidade do tecido, adotada como 1,1 $\frac{N.m.s}{rad}$ e K_A representa a elasticidade do tecido, adotada como 320 $\frac{N.m}{rad}$ (valores baseados em estimativas experimentais (CASADIO; MORASSO; SANGUINETI, 2005).

O momento de inércia do pé é dado pela Equação 5:

$$J_f = \frac{4}{3}m_f d_f^2 \tag{5}$$

Além dos três *pools* de MNs descritos para TF, para as simulações de TP foram incluídos o *pool* de MNs referentes ao núcleo motor do músculo TA.

Foram realizadas 5 simulações de TP utilizando uma carga de 20% da MVC, de modo semelhante ao protocolo de simulação apresentado em Watanabe, Elias e Kohn (2013), com 6 segundos de duração cada simulação. O torque na MVC foi obtido conforme descrito na seção anterior. No início da simulação o tornozelo se mantém fixo em um ângulo de 5 graus durante um segundo, e então é solto e precisa equilibrar a carga durante outros 5 segundos. Os sinais de torque foram filtrados utilizando um filtro Butterworth passa-baixas de 4ª ordem e fase zero, com frequência de corte em 20 Hz. Os primeiros 2 segundos e o último segundo do sinal de torque de cada simulação foram excluídos, de modo que adaptação e efeitos de filtragem fossem evitados. A densidade espectral de potência do torque foi obtida para cada simulação utilizando o método de Welch com janelas de Hamming, resolução espectral de 1 Hz e *overlap* de 50%. A média da densidade do espectro de potência entre as 5 simulações foi obtida e os resultados foram comparados com os reportados em Watanabe, Elias e Kohn (2013).

Na Figura 24a estão apresentados o resultado experimental e o simulado reportados em Watanabe, Elias e Kohn (2013). Os picos observados nos experimentos foram de $3,40 \pm 0,48$ Hz e $6,24 \pm 1,66$ Hz, enquanto os picos observados na simulação foram de 3,05 Hz e 6,01 Hz. Na Figura 24b está apresentadas a média do espectro do torque obtido em três simulações de TP na versão em FORTRAN do ReMoto. Em 5 simulações, foram observados dois picos distintos, sendo o primeiro em $2,13 \pm 0,24$ Hz e o segundo em $5,55 \pm 0,40$ Hz.

O espectro de potência resultante da simulação de TP no ReMoto Fortran foi similar ao espectro de potência reportado no artigo de referência, como é possível observar ao comparar as Figura 24a e Figura 24b e os valores dos picos obtidos nas respectivas situações.



Figura 24 - Espectro do torque em TP com carga referente a 20% da MVC. a) Resultados reportados em Watanabe, Elias e Kohn (2013). O sinal experimental é referente a um único sujeito, em que o espectro foi estimado a partir da média dos resultados de três ensaios b) Resultados simulados no ReMoto Fortran. O espectro do torque representado é referente à média obtida em 5 simulações. Fonte: Watanabe, Elias e Kohn (2013); A autora

3.6 Modelo neuromuscular

Para as simulações de tarefa de força realizadas nesse estudo, adotou-se um modelo do sistema neuromuscular composto por três *pools* de MUs representando os núcleos motores dos músculos SOL, GM e GL. Para as simulações de tarefa de posição, além desses três *pools* de MUs, também se incluiu o *pool* que representa o núcleo motor do músculo TA. O modelo neuromuscular também é composto por comandos neurais descendentes, que são modelados por 400 processos estocásticos Gama, representando parte das entradas sinápticas do encéfalo e que são responsáveis pela ativação dos MNs. Cada MN compõe uma MU que irá gerar um abalo muscular. O sinal de ativação, que servirá de entrada para o modelo de músculo de Hill, o qual será detalhado adiante, é o modelo de abalo muscular apresentado em Raikova e Aladjov (2002) e detalhado na Seção 3.4.

O sinal de ativação muscular $(a_{MU}(t))$ gerado por cada MU passa então por uma saturação não linear (Equação 6), que representa os mecanismos de saturação da força muscular. Nessa função, *c* é ajustado de modo que a força gerada por determinada MU sature quando atingir a frequência de disparos desejada. Portanto, $a_{MU_{SAT}}(t)$ é o sinal de ativação muscular produzido por determinada MU.

$$a_{MU_{SAT}}(t) = \frac{1 - e^{-ca_{MU}(t)}}{1 + e^{-ca_{MU}(t)}}$$
(6)

Os sinais de ativação muscular $a_{MU_{SAT}}(t)$ gerados por cada MU são subdivididos em tipo S e tipo F, de modo a representar as fibras musculares lentas e as fibras musculares rápidas, respectivamente. Para cada um desses dois grupos, o sinal de ativação de cada MU é multiplicado pela ativação tetânica referente a essa MU para que as MUs mais lentas gerem sinais de ativação menores que as MUs mais rápidas. O sinal de ativação muscular das fibras tipo S ($a_S(t)$) é obtido pela soma de todos os sinais de ativação produzidos por unidades motoras do tipo S dividida pela ativação tetânica máxima, enquanto o sinal de ativação muscular das fibras tipo F ($a_F(t)$) é obtido pela soma de todos os sinais de ativação produzidos por unidades motoras tipo F dividida pela ativação tetânica máxima. A ativação tetânica máxima é dada pela soma das ativações tetânicas geradas por todas as MUs de determinado músculo.

Esses sinais de ativação são utilizados como entrada para o modelo da unidade músculotendínea (MTU, do inglês *muscle-tendon unit*) 'tipo Hill'. A MTU consiste em um elemento elástico não linear em série que representa o tendão e em paralelo estão os elementos que representam as propriedades das fibras musculares, sendo eles compostos por elementos viscoelásticos passivos (K^{PE} e B) e um elemento contrátil ativo. O elemento contrátil ativo é subdividido em duas unidades, de modo a representar tanto as fibras musculares lentas (tipo S), quanto as fibras musculares rápidas (tipo FR e FF).

A força do elemento elástico em série (F^{SE}) é representada pela função não linear apresentada na Equação 7 e já reportada na literatura (CHENG; BROWN; LOEB, 2000), em que \tilde{F}^{SE} representa a força do elemento elástico em série normalizado pela força máxima para dado músculo (F_0^M). Nesta função, K^{SE} é o coeficiente elástico do tendão, c^T é uma constante de ajuste da curvatura da região não linear da curva de força (\tilde{F}^{SE}), \tilde{L}^T é o comprimento do tendão normalizado pelo comprimento ótimo do tendão (L_0^T), e L_r^T é o comprimento do tendão na região inicial da curva de força.

$$\tilde{F}^{SE} = K^{SE} c^{\mathrm{T}} log(e^{\tilde{L}^{T} - L_{T}^{T}} / c^{T} + 1)$$
(7)

67

A força do elemento elástico em paralelo (F^{PE}) é calculada pela Equação 8, \tilde{F}^{SE} é a força normalizada em relação a F_0^M , K^{PE} é o coeficiente elástico do músculo, \tilde{L}^M é o comprimento do músculo normalizado pelo comprimento ótimo do músculo (L_0^M) , e ϵ_0^M é a deformação normalizada do músculo.

$$\tilde{F}^{PE} = \frac{e^{K^{PE}(\tilde{L}^M - 1)/\epsilon_0^M}}{e^{K^{PE}}}$$
(8)

A força do elemento viscoso (F^B) é dada pela Equação 9, em que \tilde{F}^B é a força normalizada em relação a F_0^M , *b* é o coeficiente de viscosidade do músculo, e \tilde{V} é a velocidade muscular normalizada por L_0^M .

$$\tilde{F}^B = -b\tilde{V} \tag{9}$$

O comprimento da MTU (L^{MT}) é calculado pela Equação 10, em que L^T é o comprimento do tendão, L^M é o comprimento do músculo, e $\alpha(\tilde{L}^M)$ é o ângulo de penação das fibras musculares em função do comprimento normalizado do músculo (\tilde{L}^M) .

$$L^{MT} = L^T + L^M \cos\left(\alpha(\tilde{L}^M)\right) \tag{10}$$

Na Tabela 13 estão os valores dos parâmetros utilizados no modelo muscular para os quatro músculos representados no sistema neuromuscular. Os parâmetros foram baseados em diferentes estudos reportados na literatura (ARNOLD et al., 2010; BROWN; SCOTT; LOEB, 1996; CHENG; BROWN; LOEB, 2000; DE VLUGT et al., 2012; DELP et al., 2007; THELEN, 2003).

Tabela 13 – Valores dos	parâmetros do	modelo mu	iscular pa	ara os mú	isculos sć	leo (SOL), gastrocnêmio
	medial (GM) e gasti	ocnêmio	lateral (GL)	_
	Parâmetro	SOL	GM	GL	ТА	-

Parâmetro	SOL	GM	GL	TA
F_0^M (N)	3586	1306	606	674
L_0^M (m)	0,049	0,057	0,064	0,068
L_0^T (m)	0,289	0,422	0,413	0,249
K^{SE} (N/m)	27,800	27,800	27,800	27,800
с ^т (-)	0,005	0,005	0,005	0,005
$L_r^T (L_0^T)$	0,960	0,960	0,960	0,960
$K^{PE}(F_0^M/L_0^T)$	5	5	5	5
ϵ_0^M (-)	0,500	0,500	0,500	0,500
$b(F_0^M.s/L_0^T)$	0,005	0,005	0,005	0,005
α (rad)	0,494	0,173	0,209	0,168

Fonte: Arnold et al. (2010); Brown, Scott e Loeb (1996); Cheng, Brown e Loeb (2000); De Vlugt et al. (2012); Delp et al. (2007); Thelen (2003)

A força gerada pelo elemento contrátil ativo (\tilde{F}^{CE}) de cada MU é calculada pela Equação 11, em que a(t) é o sinal de ativação muscular, $fL(\tilde{L}^M)$ é a relação força-comprimento e $fV(\tilde{L}^M, \tilde{V})$ é a relação força-velocidade. Os subscritos S e F dizem respeito ao tipo de fibra muscular, lenta (S) ou rápida (F), dado que a força do elemento contrátil ativo é subdividida em duas unidades como forma de representar esses dois tipos de fibras. A relação forçacomprimento $(fL(\tilde{L}^M))$ é dada pela Equação 12, e a relação força-velocidade é dada pela Equação 13, em que β , ρ , ω , a_{V0} , a_{V1} , a_{V2} , b_V , c_{V0} e c_{V1} são parâmetros de ajuste das curvas aos dados experimentais (BROWN; CHENG; LOEB, 1999; BROWN; SCOTT; LOEB, 1996) e V_{max} é a velocidade máxima do músculo. Os parâmetros utilizados nas relações forçacomprimento e força-velocidade estão apresentados na Tabela 14.

$$\tilde{F}^{CE} = a_S(t) f L_S(\tilde{L}^M) f V_S(\tilde{L}^M, \tilde{V}) + a_F(t) f L_F(\tilde{L}^M) f V_F(\tilde{L}^M, \tilde{V})$$
(11)

$$fL(\tilde{L}^{M}) = e^{\left|\frac{\left(\tilde{L}^{M}\right)^{P} - 1}{\omega}\right|^{2}}$$
(12)

$$fV(\tilde{L}^{M},\tilde{V}) = \begin{cases} \frac{b_{V} - (a_{V0} + a_{V1}\tilde{L}^{M} + a_{V2}(\tilde{L}^{M})^{2})\tilde{V}}{b_{V} + \tilde{V}}, \quad \tilde{V} \leq 0\\ \frac{V_{max} - \tilde{V}}{V_{max} + \tilde{V}(c_{V0} + c_{V1}\tilde{L}^{M})}, \quad \tilde{V} > 0 \end{cases}$$
(13)

Tabela 14 – Parâmetros adotados para os cálculos das curvas força-comprimento (*fL*) e forçavelocidade (*fV*) baseados nos valores apresentados em Cheng, Brown e Loeb (2000).

	1	
Parâmetro	Fibras S	Fibras F
β	2,30	1,55
ρ	1,62	2,12
ω	1,12	0,75
b_V	0,35	0,69
a_{V0}	-4,7	-1,53
a_{V1}	8,41	0
a_{V2}	-5,34	0
c_{V0}	5,88	-5,70
c_{V1}	0	9,18
V_{max}	-7,88	-9,15

Fonte: Cheng, Brown e Loeb (2000)

A aceleração do músculo, por sua vez, é descrita pela Equação (, m representa a massa do músculo e é um parâmetro que tem como objetivo fornecer uma maior estabilidade computacional ao modelo. Ao realizar a integração numérica da aceleração muscular é possível obter a velocidade do músculo (V), e ao integrar numericamente V obtém-se o comprimento muscular. Os valores adotados para m foram de 1,5 kg, 0,22 kg e 0,12 kg para os músculos SOL, GM e GL, respectivamente (ELIAS, 2013; WATANABE, 2012).

$$\dot{V} = \frac{F_0}{m} \left(F^{SE} \cos\left(\alpha(\tilde{L}^M)\right) - (\tilde{F}^{CE} + \tilde{F}^{PE}) \cos^2\left(\alpha(\tilde{L}^M)\right) \right)$$
(14)

No presente trabalho, considera-se que o joelho se encontra estendido durante a tarefa de força, correspondendo a um ângulo de 0°. A relação entre o comprimento da MTU e o ângulo (L^{MT}) do tornozelo (θ_A) , assim como a relação entre θ_A e o braço de momento (m_x) , foram estimadas com base nas equações apresentadas em Menegaldo; De Toledo Fleury e Weber (2004) (Equações 15 e 16), em que A_K e B_K são coeficientes de ajuste das curvas, esses coeficientes são apresentados na Tabela 15.

$$L^{MT} = \sum_{K=0}^{4} A_K \theta_A^K \tag{15}$$

$$m_{\chi} = \sum_{K=0} B_K \theta_A^K \tag{16}$$

Tabela 15 – Parâmetros utilizados nas curvas que relacionam comprimento da MTU (L^{MT}) e o ângulo do tornozelo (θ_A), e θ_A e o braco de momento (m_r)

	$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$					
Parâmetro	SOL	GM	GL	TA		
$A_0(m)$	0,323	0,464	0,455	0,306		
A_1 (m/deg)	7,219×10-4	7,479×10-4	7,623×10-4	-7,441×10-4		
A_2 (m/deg2)	-2,243×10-6	-1,133×10-6	-1,249×10-6	-1,411×10-6		
A_3 (m/deg3)	-3,148×10-8	-3,496×10-8	-3,553×10-8	2,422×10-8		
A_4 (m/deg4)	9,274×10-11	7,349×10-11	7,645×10-11	1,500×10-10		
B_0 (m)	-0,041	-0,043	-0,044	0,043		
B_1 (m/deg)	2,574×10-4	1,305×10-4	1,439×10-4	1,660×10-4		
B_2 (m/deg2)	5,451×10-6	6,083×10-6	6,180×10-6	-3,890×10-6		
B_3 (m/deg3)	-2,219×10-8	-1,866×10-8	-1,935×10-8	-4,450×10-8		
B_4 (m/deg4)	-5,494×10-11	-1,021×10-10	-1,023×10-10	-4,340×10-10		

Fonte: Menegaldo; De Toledo Fleury e Weber (2004)

Os valores de comprimento muscular, velocidade muscular e aceleração muscular, calculados utilizando o modelo do músculo de Hill, servem de entrada para o modelo do fuso neuromuscular. O modelo do fuso neuromuscular presente no simulador ReMoto é baseado no modelo fisiologicamente realista apresentado em Mileusnic et al. (2006), composto por três tipos de fibras intrafusais, sendo elas as fibras de saco nuclear 1 e 2 e as fibras de cadeia nuclear. As fibras intrafusais de saco nuclear 1 recebem entradas de MNs gama dinâmicos (γ_d) e as fibras intrafusais de saco nuclear 2 e as fibras de cadeia nuclear recebem entradas de MNs gama estáticos (γ_s). O modelo do fuso neuromuscular tem como saída as atividades das aferentes primárias (aferentes Ia) e das aferentes secundárias (aferentes II). Para fins do presente estudo, apenas as aferentes Ia foram utilizadas no modelo.

3.7 Protocolos de simulação

Inicialmente foram realizadas simulações na condição de máxima contração voluntária (MVC) em cada um dos cenários propostos, de modo a se verificar o quanto os sinais de força são alterados na MVC em cada cenário de simulação da neuropatia. A força obtida na MVC na situação controle é utilizada como referência para as simulações de neuropatias, partindo da hipótese de que, mesmo com a neuropatia, o paciente deve realizar torques típicos de sujeitos saudáveis para execução de atividades rotineiras, como manter a postura ereta quieta, caminhar etc. Para simular a MVC, a atividade dos comandos neurais descendentes foi gerada por um processo de Poisson com ISIs de 4 ms, dessa forma, a média de disparos dos MNs do SOL fica próxima a 30 Hz, valor de saturação da força nesse músculo (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; ENOKA; FUGLEVAND, 2001).

Para o primeiro protocolo de simulação foram realizadas 10 simulações para cada cenário proposto com o intuito de analisar como as consequências da desmielinização axonal influenciam o desempenho de tarefas motoras realizadas em flexão plantar unipodal utilizandose um pedal fixo. Para isso, foram realizadas simulações que consistem na realização de uma força isométrica correspondente a 10% da força voluntária máxima de um sujeito saudável, a qual deve ser iniciada após um período em estado de força basal (repouso). No estado de repouso não há ativação dos MNs, e esse tempo corresponde aos 2 segundos iniciais da simulação, após esse período a força isométrica é iniciada e se mantém por mais 10 segundos. No repouso, apesar de não haver atividade motora, definiu-se uma atividade para os comandos neurais descendentes referente a ISIs com valor médio de 25 ms, capaz de despolarizar minimamente a membrana, porém sem gerar potenciais de ação. Nesse período transitório, em que o torque parte de um nível nulo até atingir um nível alvo de força, são analisadas variáveis referentes a resposta ao degrau, como tempo de subida, tempo de atraso e sobressinal ou *overshoot*, os quais serão detalhados na seção 3.8.

Para gerar a força correspondente a 10% da MVC na contração isométrica ajustou-se a atividade dos comandos neurais descendentes com uma média de ISIs de 13 ms para as simulações em que não há alteração no número de MUs, e ordem da distribuição Gama igual a 7. No caso em que ocorre o bloqueio de condução, foi necessário alterar a média dos ISIs, de modo que fosse possível recrutar um número maior de unidades motoras e assim gerar a força necessária para atingir 10% da MVC de um sujeito controle, mesmo com as unidades motoras menores sendo não funcionais. No período estacionário da tarefa de força são quantificados os coeficientes de variação do torque em cada um dos cenários, a densidade espectral de potência

do torque, assim como o valor eficaz do EMG e a densidade espectral de potência do EMG, que serão detalhados na seção 3.8.

O segundo protocolo de simulação consistiu na realização de 10 simulações de tarefa de posição (TP) para cada cenário proposto, com o intuito de analisar como as consequências da desmielinização axonal influenciam o desempenho de tarefas motoras de flexão plantar unipedal utilizando-se um pedal móvel. Para isso, foram realizadas simulações que representam um sujeito em repouso durante 2 segundos, e em seguida executando uma força não isométrica sobre um pedal móvel no qual se deve manter o ângulo do tornozelo fixo em 90° com a perna por mais 10 segundos. A força a ser exercida no pedal é de 10% da MVC de um sujeito saudável e é determinada por uma carga acoplada ao pedal. No caso das simulações de TP, as características da resposta ao degrau no estado transitório do ângulo do tornozelo foram observadas, assim como a variabilidade do ângulo durante o período estacionário. Durante o período estacionário também foi analisada a densidade espectral de potência do sinal de torque e do EMG do músculo SOL em TP, assim como o valor eficaz do EMG.

3.8 Análise de dados

Os sinais de torque resultantes das simulações de ambos os protocolos de simulação (TF e TP) foram filtrados utilizando um filtro passa-baixas Butterworth de 4^a ordem e fase zero com frequência de corte em 20 Hz. O primeiro e o último segundo do sinal foram removidos para eliminar quaisquer efeitos transitórios de filtragem.

Para a análise da resposta transitória do sinal de torque foi feita uma média dos 10 sinais de torque simulados para cada cenário, com o objetivo de reduzir o ruído causado pela variabilidade do torque e possibilitar uma melhor análise das características da resposta ao degrau. As características da resposta ao degrau observadas foram o *overshoot* (OS) ou sobressinal, correspondente à diferença entre o valor de pico e o valor da média do sinal no estado estacionário, tempo de subida (t_s) , correspondente ao tempo necessário para que a resposta ao degrau atinja o valor da média do sinal no estado estacionário pela primeira vez, e o tempo de atraso a uma entrada em degrau (t_a) , correspondente ao tempo entre o instante de início da atividade dos comandos neurais descendentes até o instante em que o sinal atinge metade do percurso de subida até o torque médio no estado estacionário.

Para a análise do estado estacionário do sinal de torque selecionou-se um período de 4 segundos, correspondendo ao intervalo de 4 a 8 segundos do sinal de torque pré-processado. No domínio do tempo, calculou-se a média (μ) e o desvio padrão (σ) do torque para cada
simulação de cada cenário, e então obteve-se o valor médio das 10 simulações para cada cenário. Para obter o desvio padrão do torque, aplicou-se a função *detrend* do Matlab, visando eliminar possíveis tendências do sinal. Com o valor médio do torque em cada uma das 10 simulações e o desvio padrão obteve-se o coeficiente de variação do torque (CV) em cada simulação, como mostrado na Equação 17. Para a análise espectral do sinal de torque no estado estacionário a densidade espectral de potência (PSD, do inglês *power spectral density*) foi estimada utilizando o método de Welch com janela tipo Hamming, *overlap* de 50% e resolução espectral de 0,25 Hz.

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

Os sinais de EMG resultantes das simulações foram filtrados utilizando um filtro passafaixas Butterworth de primeira ordem e fase zero com banda passante de 10 a 500 Hz (MERLETTI; CERONE, 2020; WATANABE et al., 2013). Para análise do estado estacionário do sinal de EMG, selecionou-se uma faixa de 4 segundos do sinal correspondente ao mesmo intervalo selecionado para análise do sinal de torque. No domínio do tempo obteve-se o valor eficaz, quantificado pela raiz do valor quadrático médio (RMS) de cada sinal de EMG no estado estacionário, medido em cada uma das dez simulações realizadas em cada cenário de simulação. As PSDs dos sinais de EMG foram estimadas no sinal de EMG filtrado, antes do cálculo do valor absoluto do sinal, utilizando o método de Welch com janela tipo Hamming, *overlap* de 50% e resolução espectral de 1 Hz. Para cada espectro de potência do sinal de EMG nessa condição, obteve-se a frequência média (MNF) e a frequência mediana (MDF).

Após obter o espectro de potência do sinal de EMG no estado estacionário, obteve-se a envoltória calculando o valor absoluto do sinal de EMG e utilizando um filtro passa-baixas Butterworth de quarta ordem e fase zero com frequência de corte em 5 Hz (WATANABE et al., 2013). O primeiro e o último segundo do sinal foram removidos para evitar efeitos transitórios da filtragem. A partir da envoltória do EMG calculou-se o valor médio e o desvio padrão da envoltória para cada sinal simulado e então, obteve-se o coeficiente de variação da envoltória em cada simulação para o respectivo cenário.

Os sinais de ângulo do tornozelo durante a TP também foram analisados. Para isso, os sinais de ângulo foram filtrados por um filtro passa-baixas Butterworth de 4^a ordem e fase zero com frequência de corte em 20 Hz. O primeiro e o último segundo do sinal foram removidos para eliminar efeitos transitórios de filtragem. Durante o estado transitório, foram medidas as características da resposta ao degrau (t_a, t_s e OS) da variação do ângulo do tornozelo. No período

estacionário, em que se deve tentar manter o ângulo do tornozelo constante, foram obtidos os valores de desvio padrão para cada cenário (após aplicar a função *detrend* do Matlab).

4 RESULTADOS

4.1 Simulações do tríceps sural em contração isométrica – Tarefa de Força (TF)

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos a partir das simulações de contração isométrica do tríceps sural (TS) nos cenários controle e com neuropatia. Nas figuras apresentadas nesta seção, a legenda "redução na velocidade de condução" indica os cenários em que houve alteração na distribuição de velocidade de condução axonal, enquanto a legenda "bloqueio" indica os cenários em que além da alteração na distribuição de velocidade de condução axonal, enquanto a legenda "bloqueio" indica os cenários em que além da alteração na distribuição de velocidade de condução axonal, também ocorreu o bloqueio de condução em 65% dos axônios motores.

Para obter os sinais de torque na MVC em cada um dos cenários propostos, o comando descendente foi gerado por um processo de Poisson com média de ISIs 4 ms. Apenas as modificações nas distribuições de velocidades de condução não são capazes de gerar alterações no nível de força, dado que os potenciais de ação ainda são conduzidos do nervo ao músculo. Por conta disso, os valores de torque obtidos na MVC para o cenário controle e nos cenários em que não houve bloqueio de condução não apresentaram grandes diferenças, enquanto nos cenários em que ocorre o bloqueio de condução, o torque máximo é reduzido em aproximadamente 50%, como é possível observar na Figura 25.



O torque máximo gerado no cenário controle correspondeu a um valor de 118,83 N.m. O torque máximo nos cenários em que não ocorre bloqueio de condução foi de 118,56 N.m, no caso em que apenas os axônios motores são desmielinizados, e 119,21 N.m, no caso em que os axônios motores e as aferentes Ia sofreram desmielinização. Para os cenários em que ocorre redução na velocidade de condução axonal e bloqueio de condução dos axônios motores, o torque máximo obtido foi de 57,76 N.m no caso em que apenas os axônios motores são afetados, e de 57,81 N.m no caso em que axônios motores e aferentes Ia são afetados.

Também foi possível observar alterações no padrão de recrutamento de MUs no sinal de EMG do SOL durante a TF na MVC, como pode ser visto na

Figura 26, em que o cenário em que ocorre bloqueio de condução apresentou um padrão de recrutamento reduzido. Um padrão de recrutamento reduzido ocorre quando é possível observar áreas sem atividade no sinal de EMG, mesmo em situação de máxima atividade muscular (MVC). Observa-se também que no cenário em que ocorre bloqueio de condução tem-se uma amplitude reduzida do sinal de EMG na MVC, devido a uma menor quantidade de MUs funcionais disparando potenciais de ação nos terminais axonais.



Figura 26 – Sinais de EMG do músculo SOL na MVC em três diferentes cenários Fonte: A autora

4.1.1 Análise da resposta transitória do torque

As características da resposta transitória do torque observadas e definidas na seção 3.8 estão apresentadas na Figura 27.



Figura 27 – Características da resposta transitória do torque observadas Fonte: A autora

O tempo de atraso (t_a) do sinal de torque é decorrente da velocidade de condução das fibras que disparam os primeiros potenciais de ação na junção neuromuscular, e irá variar a depender da distribuição de velocidade de condução. No cenário controle, o tempo de atraso é equivalente a aproximadamente 149 ms. Nos cenários que representam a neuropatia desmielinizante, o tempo de atraso chega a ser aproximadamente 40% maior que o valor obtido nas simulações controle. Um gráfico de barras contendo os tempos de atraso obtidos em cada um dos cenários propostos pode ser visualizado na Figura 28.

Os tempos de atraso são mais longos nos cenários em que ocorre apenas redução na velocidade de condução dos axônios (apenas desmielinização axonal, sem bloqueio de condução), e não há diferença entre os cenários em que apenas os axônios motores são desmielinizados e o cenário em que axônios motores e aferentes Ia são desmielinizados. Nos cenários em que ocorre bloqueio de condução, o tempo de atraso é mais curto do que nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal porque as fibras mais rápidas são recrutadas a fim de gerar força suficiente para atingir a força alvo de 10% da MVC do cenário controle, e assim compensar a ausência das fibras mais lentas na geração da força. Por isso, a distribuição de velocidade de condução motora no cenário em que ocorre apenas redução na velocidade de condução, como pode ser visto na Figura 29, justificando o menor tempo de atraso.



Figura 28 – Tempo de atraso do sinal médio de torque em TF nos cenários controle e neuropatia Fonte: A autora



Figura 29 – Distribuições da velocidade de condução motora dos MNs funcionais Cenários em que ocorre apenas redução da velocidade de condução axonal motora (azul) e cenário em que também ocorre bloqueio de condução (laranja) (as distribuições apresentadas são referentes às velocidades de condução das fibras do músculo sóleo em uma única simulação) Fonte: A autora

Na Figura 30 estão os tempos de subida dos sinais médios de torque em cada um dos cenários propostos. O valor do tempo de subida no cenário controle é menor do que o valor do tempo de subida nos cenários que representam a neuropatia periférica desmielinizante. Além disso, observa-se que o tempo de subida é maior nos cenários de neuropatia em que não ocorre bloqueio de condução, de modo semelhante ao que é observado no tempo de atraso da resposta ao degrau.



Fonte: A autora

Na análise da característica do *overshoot* (OS) do sinal de torque, em que o gráfico de barras com os valores obtidos em cada cenário estão apresentados na Figura 31, pode-se observar que o OS foi menor nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal em relação ao cenário controle, tanto no caso em que só os axônios motores são desmielinizados, quanto no caso em que axônios motores e aferentes Ia são desmielinizados. Nos cenários em que ocorre bloqueio de condução, foi possível observar um aumento do OS, especialmente quando axônios motores e aferentes Ia são afetados.



Para melhor entender os mecanismos por trás da parte transitória do sinal de torque, foram observados os instantes de disparos dos MNs durante o trecho correspondente. Nas figuras abaixo encontram-se exemplos do trecho transitório do sinal de torque nas simulações controle e nas simulações em que apenas os axônios motores são desmielinizados, em conjunto com os respectivos instantes de disparos dos MNs de cada núcleo motor na junção neuromuscular. Nessas figuras, pode-se observar que o primeiro disparo de MN do cenário controle (Figura 32) ocorre antes que o primeiro disparo de MN nos cenários que representam a neuropatia desmielinizante (Figura 33 e Figura 34), resultando no maior tempo de atraso do sinal.



Figura 32 - Resposta transitória do torque no cenário controle e instantes de disparos dos MNs funcionais

 a) Trecho da resposta transitória do sinal de torque em uma simulação do cenário controle b) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do SOL c) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do GM d) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do GL Fonte: A autora

A subida do sinal de torque começa quando um número suficiente de MNs é recrutado para iniciar a tarefa motora. No cenário controle (Figura 32), observa-se que os MNs de menor índice (mais lentos e de menor diâmetro) são recrutados primeiro, seguidos pelos MNs de maior índice (mais rápidos e de maior diâmetro), seguindo o princípio do tamanho de Henneman. Já no cenário em que ocorre a desmielinização dos axônios motores (sem bloqueio de condução) (Figura 33), os MNs de menor índice (menor diâmetro) possuem velocidade de condução reduzida devido ao efeito da desmielinização, enquanto as fibras de maior diâmetro possuem maiores velocidades de condução (histograma de cor azul da Figura 29). Como consequência,

as fibras de menor índice só atingem a junção neuromuscular depois das fibras de maior índice, alterando o padrão de disparos dos MNs funcionais nas junções neuromusculares, como pode ser visto na Figura 33(b, c e d).



Figura 33 - Resposta transitória do torque no cenário em que ocorre desmielinização de axônios motores (sem bloqueio de condução) e instantes de disparos dos MNs funcionais
a) Trecho da resposta transitória do sinal de torque em uma simulação do cenário da neuropatia em que ocorre apenas desmielinização dos axônios motores (sem bloqueio de condução) b) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do SOL c) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do GM d) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do GL Fonte: A autora

No cenário em que ocorre a desmielinização e o bloqueio de condução de axônios motores (Figura 34), observa-se um número reduzido de MNs funcionais no núcleo motor do SOL devido ao bloqueio de condução de 65% das menores fibras nervosas. Além disso, não houve disparos nas junções neuromusculares dos músculos GM e GL, sendo o SOL o único responsável pela geração do torque.



Figura 34- Resposta transitória do torque no cenário em que ocorre desmielinização e bloqueio de axônios motores, e instantes de disparos dos MNs funcionais
a) Trecho da resposta transitória do sinal de torque em uma simulação do cenário da neuropatia em que ocorre desmielinização e bloqueio dos axônios motores b) Instantes de disparos dos MNs funcionais do núcleo motor do SOL

Fonte: A autora

4.1.2 Variabilidade do torque

Na Figura 35 estão apresentados os valores médios dos torques obtidos nas simulações em que o torque alvo corresponde a 10% do torque na MVC. Como a MVC considerada é a de sujeitos saudáveis, a distribuição dos comandos neurais descendentes foi ajustada de modo que o torque atingido fosse de aproximadamente 11,88 N.m em todos os cenários propostos. Nos cenários em que o número de MNs funcionais é o mesmo do cenário controle, a distribuição dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo estocástico Gama de ordem 7 e média do ISIs de 13 ms. Nos cenários em que ocorre bloqueio de condução, é necessário que um maior número de MNs seja recrutado, de modo que seja possível atingir a força alvo mesmo com a ausência das MNs de menor tamanho. Portanto, no cenário em que ocorre o bloqueio de condução de 65% das fibras nervosas motoras, a distribuição dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo Gama de ordem 7 e média dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo Bara de ordem 7 e média dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo Gama de ordem 7 e média dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo Gama de ordem 7 e média dos ISIs



Figura 35 – Valor médio do torque nas 10 simulações, em cada um dos cenários de simulação propostos. Fonte: A autora

O coeficiente de variação do torque obtido a partir de experimentos em sujeitos saudáveis durante uma tarefa de força é de aproximadamente 1,57% (MELLO, 2011; WATANABE et al., 2013). Nas simulações controle, o coeficiente de variação médio do torque obtido foi de 1,67%. Na Figura 36 estão os valores médios do coeficiente de variação do torque em cada um dos cenários propostos. Nessa figura é possível observar que não houve grande diferença nos valores do coeficiente de variação do torque nos cenários em que apenas a distribuição da velocidade de condução é alterada e não ocorre bloqueio de condução, independentemente de haver desmielinização nas aferentes Ia ou não. No caso em que as aferentes Ia são preservadas, o coeficiente de variação obtido corresponde a 1,57%, enquanto no caso em que ocorre a desmielinização das aferentes Ia, o coeficiente de variação corresponde a 1,70%.



Figura 36 - Valor médio do coeficiente de variação do torque nas 10 simulações, em cada um dos cenários de simulação propostos. Fonte: A autora

Nos cenários em que ocorre o bloqueio de condução, pode-se observar que o coeficiente de variação médio obtido é aproximadamente o dobro do obtido no cenário controle. No cenário em que apenas os axônios motores são afetados e houve uma parcela dos axônios motores com bloqueio, o coeficiente de variação médio é de 3,2%, enquanto no cenário em que os axônios motores e as aferentes Ia são afetados e ocorre bloqueio parcial de axônios motores, o coeficiente de variação médio é de 3,5%. Essa maior variabilidade do torque nos cenários em que ocorre bloqueio de condução de uma parcela dos axônios motores está associada a uma menor fusão dos abalos mais breves das MUs tipo F, que disparam potenciais de ação a uma frequência abaixo daquela necessária para que seja possível uma contração mais suave (Figura 41).

4.1.3 Análise espectral do torque

Na Figura 37 e na Figura 38 estão as densidades espectrais de potência (PSDs) obtidas a partir do trecho estacionário dos sinais de torque em cada um dos cenários propostos. A partir das figuras apresentadas, é possível observar que não houve alterações nos espectros de potência do cenário controle (Figura 37) e dos cenários que representam a neuropatia periférica desmielinizante () no que se diz respeito à faixa de frequências presentes nos sinais. Os picos de frequência obtidos permaneceram em sua grande maioria abaixo de 2,5 Hz.



Figura 37 – Densidade espectral de potência (PSD) do sinal de torque no cenário controle (o traçado preto indica a média da densidade espectral de potência obtida nas 10 simulações, enquanto os traçados cinzas correspondem à densidade espectral de potência de cada simulação) Fonte: A autora

Nos cenários em que ocorre bloqueio de condução (Figura 38b e Figura 38d) observa-se um aumento da potência espectral em relação aos cenários controle (Figura 37) e cenários em que ocorre apenas a redução da velocidade de condução dos axônios motores ou axônios motores e sensoriais (sem presença de bloqueio de condução) (Figura 38a e Figura 38c).

Esse aumento na potência nas baixas frequências dos sinais de torque nos cenários em que ocorre bloqueio de condução pode estar associado a um aumento da variabilidade do torque nesses respectivos cenários, como pode ser visto na Figura 39, em que estão apresentados três exemplos de sinais de torque no estado estacionário da TF, referentes ao cenário controle (linha preta), cenário em que apenas os axônios motores são desmielinizados e não ocorre bloqueio de condução (linha azul), e cenário em que apenas os axônios motores são desmielinizados e ocorre bloqueio de condução (linha laranja). Foi feito um *detrending* dos sinais de torque da Figura 39 para melhor observar as flutuações dos sinais. Além disso, esse aumento da variabilidade também é observado ao analisar o coeficiente de variação, no gráfico de barras da Figura 36.



Figura 38 - Densidade espectral de potência (PSD) dos sinais de torque nos cenários que representam a neuropatia desmielinizante

O traçado preto indica a média da densidade espectral de potência obtida nas 10 simulações, enquanto os traçados cinzas correspondem à densidade espectral de potência de cada simulação. a) Cenário em que ocorre a redução na velocidade de condução dos axônios motores sem a presença de bloqueio de condução. b) Cenário em que ocorre redução na velocidade de condução e bloqueio de condução nos axônios motores. c) Cenário em que ocorre redução na velocidade de condução de axônios motores e sensoriais. d) Cenário em que ocorre redução na velocidade de condução de axônios motores e

sensoriais e bloqueio de condução de axônios motores.

Fonte: A autora



Figura 39 – Exemplos de sinais de torque obtidos em simulações nos cenários controle e cenários que representam a neuropatia Fonte: A autora

4.1.4 Análise do sinal de EMG

Os valores médios do valor eficaz (RMS) do sinal de EMG referentes ao músculo SOL obtidos em cada um dos cenários propostos estão apresentados na Figura 40. Pode-se observar que o valor eficaz dos sinais de EMG reduziu nos cenários em que ocorre apenas redução na velocidade de condução, tanto no caso em que somente os axônios motores são afetados, quanto no caso em que axônios motores e aferentes Ia são afetados. Já nos cenários em que ocorre bloqueio de condução, percebe-se que há um aumento do valor eficaz do EMG.

A redução no valor eficaz do sinal de EMG nos cenários em que houve apenas alteração na distribuição de velocidades de condução pode ser justificada pelo fato de que, com a diminuição das velocidades de condução das fibras nervosas, assim como o aumento da faixa de valores de velocidade de condução, ocorre uma dessincronização das chegadas dos potenciais de ação dos motoneurônios na junção neuromuscular, resultando um maior grau de cancelamento dos potenciais de ação de unidades motoras captados pelos eletrodos de EMG de superfície (coincidência de fases positivas de um MUAP com fases negativas de outro MUAP), e, consequentemente, redução no valor de RMS do EMG.





As MUs de maior índice possuem maior amplitude do potencial de unidade motora, além disso, os disparos ocorrem em intervalos maiores e com menos sobreposição devido à menor quantidade de MNs disponíveis. Por isso, nos cenários em que ocorre o bloqueio de condução o valor eficaz do EMG é maior do que nos cenários controle e em que ocorre apenas a redução na velocidade de condução. Para melhor visualizar os padrões de disparos de potenciais de ação na junção neuromuscular em cada cenário, os instantes de disparos estão apresentados na Figura 41. As linhas verticais indicam os instantes de disparos de cada MN. No cenário controle observa-se uma maior sobreposição, indicando maior sincronismo dos potenciais de ação, enquanto no cenário em que ocorre a desmielinização de axônios motores as linhas verticais encontram-se mais espalhadas. Já no cenário em que ocorre bloqueio de condução, observa-se que o intervalo entre disparos é maior do que nos demais cenários.



Figura 41 – Disparos de potenciais de ação de MNs do SOL na junção neuromuscular em diferentes cenários de simulação.
 Cada linha vertical corresponde a um instante de disparo de um MN do SOL na junção neuromuscular, a sobreposição dessas linhas indica maior sincronismo nos disparos. Os pontos pretos representam os instantes de disparos de cada MN do SOL na junção neuromuscular.
 Fonte: A autora

Os resultados da densidade espectral de potência média obtidos a partir dos trechos de estado estacionário dos sinais de EMG do músculo SOL podem ser vistos na Figura 42. Nas Figura 42a e Figura 42b estão os espectros médios do EMG do músculo SOL normalizados pelo valor máximo nos cenários controle (linha preta), e nos cenários que representam a AIDP (linha azul) em que apenas os axônios motores são afetados. Nas Figura 42c e Figura 42d estão os espectros do EMG do músculo SOL normalizados pelo valor máximo do cenário controle (linha preta) e dos cenários em que tanto os axônios motores quanto as aferentes Ia sofrem desmielinização (linha azul).

Nos cenários que representam a neuropatia periférica desmielinizante é possível observar um deslocamento dos espectros para a direita em relação ao espectro do cenário controle. O espectro médio do cenário controle apresenta picos de maior amplitude entre 70 Hz e 105 Hz. No cenário de neuropatia em que ocorre apenas desmielinização de axônios motores (Figura 42a), observa-se que os maiores picos estão na faixa de frequência de 110 Hz a 140 Hz, enquanto no cenário em que ocorre desmielinização e bloqueio de condução de axônios motores (Figura 42b), os maiores picos se situam entre as faixas de frequência de 112 Hz a 135 Hz.

Nos cenários em que tanto axônios motores quanto aferentes Ia são desmielinizados (Figura 42c e Figura 42d), também ocorre um deslocamento para a direita do espectro dos cenários com neuropatia em relação ao cenário controle. No cenário em que não ocorre bloqueio de condução (Figura 42c), é possível observar que as maiores amplitudes do espectro se situam entre 103 Hz até aproximadamente 160 Hz. Já no cenário em que ocorre desmielinização de axônios motores e aferentes Ia, assim como bloqueio de condução de axônios motores (Figura 42d), observa-se que a região de maior amplitude espectral está entre 100 Hz e 140 Hz.



Figura 42 – PSD média dos sinais de EMG do SOL normalizada pelo valor máximo a) Cenário controle e cenário em que ocorre apenas alteração na distribuição de velocidade de condução motora b) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração na distribuição de velocidade de condução motora e bloqueio de condução de axônios motores c) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração nas distribuições de velocidade de condução motora e das aferentes Ia d) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração nas distribuições de velocidade de condução motora e das aferentes e bloqueio de condução de axônios motores

Fonte: A autora

Na Tabela 16 estão apresentados os valores de frequência média (MNF) e frequência mediana (MDF) da densidade espectral de potência dos sinais de EMG do músculo SOL. Observa-se que no cenário controle tanto a MNF quanto a MDF encontradas são menores que nos cenários que representam a neuropatia periférica, indicando um deslocamento da PSD do sinal de EMG para a direita nos cenários de neuropatia.

Na Figura 43 estão apresentados os valores médios dos coeficientes de variação (CVs) das envoltórias do EMG do SOL obtidos nas 10 simulações para cada cenário proposto. Ao observar os valores médios e seus respectivos desvios padrões, percebe-se que não houve alteração na variabilidade da envoltória do EMG do SOL nos cenários que representam a neuropatia periférica em relação ao cenário controle, diferentemente do que ocorre com a variabilidade do torque, que foi maior nos casos em que ocorre bloqueio de condução.

Tabela 16 – Valores médios de frequência média (MNF) e frequência mediana (MDF) obtidos a partir da PSD dos sinais de EMG do músculo SOL em TF

	MNF (Hz)	MDF (Hz)
Controle	$124,29 \pm 6,60$	$111,42 \pm 7,46$
Desmielinização de axônios motores	$149,05 \pm 3,99$	$140,72 \pm 5,43$
Desmielinização e bloqueio de axônios motores	$150,73 \pm 11,47$	$143,36 \pm 12,55$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia	$150,42 \pm 7,32$	$143,\!24 \pm 7,\!11$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio	$150,\!42 \pm 10,\!25$	$142,05 \pm 10,82$
de axônios motores		



Fonte: A autora

O sóleo é o principal músculo utilizado na flexão plantar, sendo responsável por mais de 50% do torque total do tríceps sural (OLIVEIRA; MENEGALDO, 2010), além disso, aproximadamente 80% de suas fibras musculares são fibras tipo S (GOLLNICK et al., 1974). Pela grande influência do sóleo na flexão plantar, os efeitos da desmielinização no músculo gastrocnêmio acabam sendo camuflados quando as medições englobam a flexão plantar como um todo.

Por essa razão, além das simulações de TF envolvendo todos os músculos do tríceps sural, realizaram-se simulações de contração isométrica utilizando apenas o gastrocnêmio lateral (GL), uma das cabeças do gastrocnêmio, que possui aproximadamente 50% de fibras musculares tipo S (JOHNSON et al., 1973). A contribuição do GL no torque total de flexão plantar é de aproximadamente 10% do torque (OLIVEIRA; MENEGALDO., 2010), podendo variar a depender do nível de contração muscular, bem como da angulação do pé, sendo o GL mais acionado quando o pé está rotacionado internamente (RIEMANN et al., 2011).

As simulações de contração isométrica no GL seguiram o mesmo protocolo utilizado para TF com todo o TS. A força alvo correspondeu a 10% da força do GL na MVC. Conforme colocado na Tabela 3, o modelo do GL no ReMoto é composto por 130 MUs do tipo S, 65 do tipo FR e 65 do tipo FF. Nos cenários de simulação em que ocorre o bloqueio de condução, as 169 MUs de menor tamanho sofrem bloqueio de condução, ou seja, todas as fibras tipo S e parte das fibras tipo FR são bloqueadas.

Como o limiar de excitação das fibras tipo F é mais alto que o das fibras tipo S, é necessário um maior estímulo dos comandos neurais descendentes para que seja possível ativar as MUs de maior índice no GL, e assim atingir o nível de força alvo. Nos cenários em que ocorre bloqueio de condução, a distribuição dos ISIs de cada axônio descendente é representada por um processo Gama de ordem 7 e média dos ISIs equivalente a 2,85 ms.

4.2.1 Análise da resposta transitória da força do GL

Como os sinais de força apresentam uma maior variabilidade, por vezes se torna difícil identificar o primeiro pico para medir o valor do OS do sinal. Por essa razão, para a análise da resposta transitória dos sinais de força do GL optou-se por realizar uma média dos 10 sinais de

força simulados para cada cenário, com o objetivo de reduzir o ruído causado pela variabilidade e possibilitar uma melhor análise das características da resposta ao degrau.

Os tempos de atraso dos sinais de força do GL apresentaram-se semelhantes aos obtidos para os sinais de torque do TS em todos os cenários propostos, como pode ser visto na Figura 44. Observa-se que no cenário controle o tempo de atraso é o mais curto, enquanto nos cenários em que ocorre apenas redução na velocidade de condução (desmielinização) o tempo de atraso é mais longo, refletindo as características da distribuição de velocidade de condução.



Na Figura 45 estão os tempos médios de subida do sinal de força do músculo GL em cada um dos cenários propostos. No caso do sinal de força do GL isolado, pode-se observar que o tempo médio de subida é menor do que no cenário controle em todos os cenários de neuropatia, sendo especialmente menor nos cenários em que ocorre bloqueio de condução. Na Figura 46 estão os valores de OS obtidos a partir da média dos sinais de força do GL. Observa-se que o valor do OS encontrado é menor nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização de axônios motores.



Figura 45 - Tempo de subida do sinal médio de força do músculo GL em TF nos cenários controle e neuropatia





Os instantes de disparos dos potenciais de ação na junção neuromuscular no trecho transitório do sinal estão apresentados nas figuras abaixo. Na Figura 47 tem-se o trecho do estado transitório do sinal de força (acima), assim como os respectivos instantes de disparos das MUs na junção neuromuscular no cenário controle (abaixo). No cenário controle, o tempo de atraso é menor devido à maior velocidade de condução das fibras motoras. Além disso, as MUs de menor índice disparam potenciais de ação primeiro, seguidas pelas MUs de maior índice.



Figura 47 – a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário controle e
 b) instantes de disparos dos MNs funcionais
 Fonte: A autora

Na Figura 48 estão apresentados o sinal de força e os respectivos instantes de disparos na junção neuromuscular em uma simulação do cenário de neuropatia em que ocorre desmielinização de axônios motores. Como na AIDP os axônios de menor diâmetro são mais afetados pela desmielinização, os potenciais de ação dos axônios de maior diâmetro atingem a junção neuromuscular primeiro. Os axônios de maior diâmetro estão associados a uma maior amplitude de abalo muscular, e ao atingirem primeiro a junção neuromuscular, gera-se uma força maior no início da contração muscular, e consequentemente há um menor tempo de subida do sinal.



Figura 48 - a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário de neuropatia em que apenas os axônios motores são desmielinizados, e b) instantes de disparos das MNs funcionais do respectivo cenário Fonte: A autora

Na Figura 49 estão o sinal de força e os instantes de disparos da junção neuromuscular em uma simulação do cenário em que ocorre desmielinização e bloqueio de axônios motores. Como ocorreu o bloqueio de condução, tem-se apenas 3 MUs disparando potenciais de ação na junção neuromuscular. As MUs funcionais são de maior índice, e consequentemente maior força, resultando em um tempo de subida ainda menor nos cenários em que ocorre bloqueio de condução.



Figura 49 - a) Resposta transitória do sinal de força do GL em uma simulação do cenário de neuropatia em que apenas os axônios motores são desmielinizados, e b) instantes de disparos dos MNs funcionais do respectivo cenário Fonte: A autora

4.2.2 Variabilidade da força do GL

Na Figura 50 estão apresentados os valores médios dos sinais de força do GL no estado estacionário obtidos nas simulações. Da mesma forma que foi feito para as simulações que envolviam todos os músculos do TS, o valor médio da força foi aproximadamente o mesmo em cada um dos cenários propostos.



Fonte: A autora

O CV da força no estado estacionário, apresentado na Figura 51 manteve o padrão encontrado nos sinais de torque das simulações envolvendo todos os músculos do TS. Praticamente não houve alteração dos valores de CV do cenário controle e nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização dos axônios (sem bloqueio de condução), assim como houve um aumento do CV nos cenários em que ocorre também o bloqueio de condução, tanto no casos

em que apenas os axônios motores são afetados, quanto no caso em que axônios motores e aferentes Ia são afetados.



Figura 51 - Valor médio do coeficiente de variação da força do GL nas 10 simulações, em cada um dos cenários de simulação propostos. Fonte: A autora

4.2.3 Análise espectral da força do GL

As PSDs médias obtidas a partir do trecho estacionário do sinal de força do GL estão apresentadas na Figura 52. O traçado preto corresponde à PSD média do sinal de força do GL no cenário controle. Observa-se que as frequências predominantes são abaixo de 2,5 Hz. Os traçados de cor azul correspondem à PSD média dos cenários que representam a neuropatia periférica desmielinizante. Assim como no cenário controle, nos cenários em que ocorre a desmielinização de axônios sem bloqueio de condução (Figura 52a e Figura 52c) as frequências predominantes são abaixo de 2,5 Hz, não havendo muita alteração nos espectros. Já nos espectros que representam a neuropatia periférica desmielinizante em que ocorre bloqueio de condução (Figura 52b e Figura 52d), é possível observar picos na faixa de 3-6 Hz. Tremores de frequência entre 3 e 6 Hz podem estar presentes em casos de neuropatias periféricas, principalmente as desmielinizantes, em que não há presença de outras doenças neurológicas que causam tremores (DEUSCHL et al., 2001).



Figura 52 - PSDs médias normalizadas pelo valor máximo do sinal de força do GL em TF a) Desmielinização de axônios motores sem bloqueio de condução b) Desmielinização e bloqueio de 65% dos axônios motores c) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia sem bloqueio de condução d) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio de condução de 65% dos axônios motores Fonte: A autora

4.2.4 Análise do sinal de EMG do GL

Os valores médios de RMS do sinal de EMG do músculo GL de cada um dos cenários propostos estão apresentados na Figura 53. Os resultados obtidos para o músculo GL nos cenários em que ocorre bloqueio de condução foram maiores, assim como observado no EMG do SOL na simulação de TF envolvendo todo o TS, enquanto os resultados nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal, sem o bloqueio de condução, não apresentaram diferença em relação ao cenário controle.

Com o nível de contração muscular do GL de 10% da MVC, poucas MUs são recrutadas para a geração da força. Por essa razão, não ocorre uma dessincronização das chegadas dos potenciais de ação na junção neuromuscular suficiente para resultar em uma redução no valor eficaz do EMG



Fonte: A autora

Os instantes de disparos de potenciais de ação na junção neuromuscular nos cenários em que apenas os axônios motores são afetados estão apresentados na Figura 54. As linhas verticais representam os instantes de disparos dos MNs, enquanto os pontos pretos representam o instante de disparo de cada um dos MNs funcionais do *pool*. Observa-se que, apesar de haver um menor sincronismo no cenário em que ocorre a desmielinização de axônios motores, o espalhamento não é tão intenso a ponto de reduzir o valor eficaz do EMG. Já no cenário em que ocorre bloqueio de condução, observa-se menos MNs disparando potenciais de ação na junção neuromuscular. Os índices dos MNs que disparam potenciais de ação são maiores, além disso, apresentam menor frequência de disparos, resultando em um maior valor eficaz do sinal de EMG.

As PSDs médias obtidas dos trechos estacionários dos sinais de EMG do músculo GL estão apresentadas na Figura 55. Na Figura 55a e Figura 55b estão os resultados dos cenários em que apenas os axônios motores são afetados pela neuropatia, as linhas de cor azul representam a PSD média das simulações em que ocorreu desmielinização (Figura 55a) ou desmielinização e bloqueio de condução (Figura 55b), e as linhas pretas representam a PSD média do cenário controle. O espectro médio do cenário em que ocorre apenas a desmielinização de axônios motores (Figura 55a) não se apresentou diferente do espectro do cenário controle, enquanto no espectro do cenário em que ocorre desmielinização e bloqueio de axônios motores (Figura 55b), pode-se observar picos de maior amplitude em 50 Hz, 102 Hz e 150 Hz.



Figura 54 - Disparos de potenciais de ação de MNs do GL na junção neuromuscular em diferentes cenários de simulação. Cada linha vertical corresponde a um instante de disparo de um MN do GL na junção neuromuscular, a sobreposição dessas linhas indica maior sincronismo nos disparos. Os pontos pretos representam os instantes de disparos de cada MN do GL na junção neuromuscular. Fonte: A autora

Na Figura 55c e Figura 55d estão os espectros médios obtidos no cenário controle (linhas pretas) e nos cenários de neuropatia em que os axônios motores e as aferentes Ia sofrem desmielinização sem bloqueio de condução (Figura 55c) e com bloqueio de condução de axônios motores (Figura 55d) (linhas de cor azul). No cenário em que não ocorre bloqueio de condução (Figura 55c), observa-se um pequeno deslocamento do espectro médio para a direita, o que também pode ser demonstrado pelos valores médios de MNF e MDF dos espectros no respectivo cenário, apresentados na Tabela 17. No cenário em que ocorre também o bloqueio de condução de axônios motores (Figura 55b, com picos de maior amplitude em 55 Hz, 110 Hz e 163 Hz.

Desmielinização de axônios motores



Figura 55 - PSD média dos sinais de EMG do músculo GL normalizada pelo valor máximo a) Cenário controle e cenário em que ocorre apenas alteração na distribuição de velocidade de condução motora b) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração na distribuição de velocidade de condução motora e bloqueio de condução de axônios motores c) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração nas distribuições de velocidade de condução motora e das aferentes Ia d) Cenário controle e cenário em que ocorre alteração nas distribuições de velocidade de condução motora e das aferentes e bloqueio de condução de axônios motores Fonte: A autora

Na Tabela 17 estão os valores de MNF e MDF da PSD dos sinais de EMG do GL. Nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal, ocorreu um pequeno aumento dos valores de MNF e MDF em relação ao cenário controle, enquanto nos cenários em que ocorre bloqueio de condução a MNF foi menor.

Tabela 17 - Valores médios de MNF e MDI	F obtidos a partir	das PSDs dos sir	nais de EMG do	músculo
GL em todos os cenários de simulação prop	ostos			

	MNF (Hz)	MDF (Hz)
Controle	$146,96 \pm 16,77$	$139,52 \pm 18,99$
Desmielinização de axônios motores	$148,\!87 \pm 9,\!58$	$141,97 \pm 9,04$
Desmielinização e bloqueio de axônios motores	$141,74 \pm 23,59$	$143,36 \pm 12,55$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia	$153,22 \pm 12,66$	$146,\!38 \pm 12,\!68$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio	$142,52 \pm 28,87$	$136,42 \pm 30,70$
de axônios motores		

Fonte: A autora

Em relação ao CV da envoltória do EMG do GL, não foram observadas alterações entre os cenários controle e os cenários que representam a neuropatia periférica, como pode ser visto na Figura 56.





Nas simulações de TP foram analisados os sinais de ângulo do tornozelo, torque e EMG do músculo SOL. Para os sinais de ângulo observou-se as características da resposta ao degrau (t_a, t_s e OS), o desvio padrão e a PSD do ângulo do tornozelo durante o período estacionário.

4.3.1 Análise da resposta transitória do ângulo

Nas Figura 57 e Figura 58 estão os gráficos de barras com os tempos de atraso e tempos de subida do sinal de ângulo durante o período transitório do sinal, respectivamente. Tanto os tempos de atraso quanto os tempos de subida foram maiores nos cenários que representavam a neuropatia periférica desmielinizante, sendo especialmente maiores nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal (sem ocorrência de bloqueio de condução em parte dos axônios motores), e não apresentando diferença entre os cenários em que apenas os axônios motores são afetados e cenários em que tanto axônios motores quanto aferentes Ia são afetados.



Fonte: A autora



O OS do ângulo (Figura 59) apresentou alterações em relação ao cenário controle apenas nos cenários em que ocorre bloqueio de condução de parte dos axônios motores. Não houve alteração dos valores de OS entre os cenários em que apenas os axônios motores são afetados e nos cenários em que axônios motores e aferentes Ia são afetados.



Figura 59 - Overshoot (OS) do sinal de ângulo do tornozelo em TP nos cenários controle e neuropatia Fonte: A autora

4.3.2 Variabilidade do ângulo

O valor médio dos ângulos do tornozelo obtidos nos diferentes cenários manteve-se sempre próximo a 90° com a perna. Os valores de desvio padrão do ângulo nos diferentes cenários estão apresentados no gráfico de barras da Figura 60. Os cenários em que ocorre bloqueio de condução de axônios motores apresentaram maior desvio padrão em relação aos cenários controle e em que ocorre apenas a desmielinização axonal sem bloqueio de condução. A variabilidade angular média ainda foi maior no cenário em que apenas os axônios motores são desmielinizados e sofrem bloqueio de condução.



4.3.3 Análise espectral do torque

Na Figura 61 estão apresentados os gráficos de densidade espectral de potência normalizados pelo valor máximo do sinal de torque em TP, as linhas de cor preta indicam a PSD normalizada do cenário controle e as linhas de cor azul indicam as PSD normalizada em um dos cenários de neuropatia. Nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização axonal (linha azul da Figura 61a e Figura 61c), observou-se uma maior magnitude do espectro de potência entre 4 e 6 Hz em relação ao cenário controle (linha preta). Já nos cenários em que ocorre bloqueio de condução (linha azul da Figura 61b e Figura 61d), não foram observadas alterações no espectro em relação ao cenário controle. Além disso, não houve diferença entre espectros dos cenários em que apenas axônios motores são afetados em relação aos cenários em que axônios motores e aferentes Ia são afetados.



Figura 61 - PSDs médias normalizadas pelo valor máximo do sinal de torque em TP a) Desmielinização de axônios motores sem bloqueio de condução b) Desmielinização e bloqueio de 65% dos axônios motores c) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia sem bloqueio de condução d) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio de condução de 65% dos axônios motores Fonte: A autora

4.3.4 Análise do sinal de EMG

Os valores médios de RMS obtidos a partir dos sinais simulados de EMG do músculo SOL em TP estão apresentados na Figura 62. Assim como observado nos valores de RMS dos sinais de EMG do SOL em TF, ocorre uma redução do valor eficaz médio nos cenários de neuropatia em que houve apenas a desmielinização axonal, seja de apenas axônios motores, seja de axônios motores e aferentes Ia. Já os valores médios de RMS dos cenários em que ocorre bloqueio de condução, apesar de serem maiores, ainda se aproximam do resultado obtido no cenário controle.



Figura 62 - Valor eficaz médio do sinal de EMG referente ao músculo SOL em TP nas 10 simulações para cada cenário proposto Fonte: A autora

As PSDs dos sinais de EMG do SOL em TP também apresentaram um deslocamento de frequências espectrais para valores maiores, de modo semelhante ao que foi observado nos sinais de EMG do SOL em TF, como pode ser visto na Figura 63. O espectro médio do cenário controle (representado pela curva de cor preta) apresentou pico de maior amplitude em 76 Hz, já o espectro médio do cenário de neuropatia em que ocorreu apenas a desmielinização de axônios motores (Figura 63a) apresentou pico de maior amplitude em 138 Hz, enquanto o cenário em que ocorreu desmielinização e bloqueio de condução de parte dos axônios motores apresentou pico de maior amplitude em 145 Hz (Figura 63b). Nos cenários em que tanto os axônios motores quanto as aferentes Ia sofrem desmielinização (sem bloqueio de condução), teve-se um pico de maior amplitude em 112 Hz (Figura 63c), e no cenário em que axônios motores (Figura 63d), teve-se um pico de maior amplitude em 129 Hz.



Figura 63 - PSDs média dos sinais de EMG do músculo SOL em TP normalizadas pelo valor máximo a) Desmielinização de axônios motores sem bloqueio de condução b) Desmielinização e bloqueio de 65% dos axônios motores c) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia sem bloqueio de condução d) Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio de condução de 65% dos axônios motores Fonte: A autora

Os valores médios de MNF e MDF das PSDs dos sinais de EMG do SOL em TP estão apresentados na Tabela 18. Assim como observado para os resultados de TF (Tabela 16), temse que os valores de MNF e MDF encontrados são maiores nos cenários que representam a neuropatia periférica em relação ao cenário controle.

da FSD dos sinais de EMO do indiceito SOL em TF		
	MNF (Hz)	MDF (Hz)
Controle	$122,57 \pm 2,92$	$110,38 \pm 3,01$
Desmielinização de axônios motores	$146,\!94 \pm 5,\!42$	$142,\!23\pm 6,\!70$
Desmielinização e bloqueio de axônios motores	$144,\!68 \pm 9,\!21$	$137,12 \pm 9,91$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia	$146,76 \pm 4,77$	$143,\!24 \pm 7,\!11$
Desmielinização de axônios motores e aferentes Ia e bloqueio	$148,57 \pm 9,41$	$140,\!80 \pm 5,\!87$
de axônios motores		

Tabela 18 - Valores médios de frequência média (MNF) e frequência mediana (MDF) obtidos a partir da PSD dos sinais de EMG do músculo SOL em TP

Fonte: A autora

5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou por meio de simulações computacionais como neuropatias periféricas desmielinizantes, mais especificamente a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), um dos subtipos da síndrome de Guillain-Barré (GBS), influenciam na execução de tarefas monoarticulares de controle motor de membro inferior.

Para a representação da AIDP, foi elaborado um modelo fenomenológico de axônios periféricos capaz de representar características como distribuição de velocidades de condução axonal e número de unidades motoras funcionais de sujeitos com a neuropatia em diferentes níveis de acometimento. Os parâmetros adotados para a representação da AIDP foram fortemente baseados em achados eletrofisiológicos disponíveis na literatura, de maneira que o modelo fosse o mais fidedigno possível a um paciente com a doença. O modelo axonal utilizado no presente trabalho foi adaptado a partir do modelo de atrasos de axônios presentes no simulador neuromuscular ReMoto (CISI; KOHN, 2008)

Visando se obter um entendimento mais completo acerca de como alterações axonais influenciam o controle motor de membros inferiores, foram estudados diferentes cenários da neuropatia em dois protocolos de simulação. Os cenários estudados incluíram um cenário controle como referência, um segundo cenário em que ocorre apenas a desmielinização de axônios motores, um terceiro cenário em que ocorre desmielinização de axônios motores e bloqueio de condução de 65% desses axônios, um quarto cenário em que ocorre desmielinização de axônios motores e aferentes Ia, e por fim um cenário em que ocorre desmielinização de axônios motores e aferentes Ia, e bloqueio de condução de 65% dos axônios motores. Os protocolos de simulação consistiram em tarefas de força, em que uma contração isométrica de flexão plantar é mantida por determinado período, e em tarefas de posição, em que a angulação da articulação do tornozelo é mantida por determinado intervalo de tempo. Os parágrafos seguintes sintetizam os principais achados deste estudo.

No cenário em que ocorre apenas a desmielinização de axônios motores, sem bloqueio de condução, no trecho transitório do sinal de torque em TF observou-se um aumento do tempo de atraso e do tempo de subida do sinal. O sobressinal ou *overshoot* (OS) do torque neste cenário foi menor em relação ao cenário controle. Já no trecho estacionário do torque, não foi possível observar alterações no valor do coeficiente de variação e na PSD ao se comparar com o cenário controle. Em relação ao sinal de EMG do SOL em TF no trecho estacionário, observou-se uma redução no valor eficaz do sinal. Na análise da PSD do sinal de EMG do SOL em TF ocorreu um deslocamento do espectro para a direita, assim como um aumento nos valores de MNF e MDF. Nas simulações de TP os valores de tempo de atraso e tempo de subida do ângulo do

tornozelo durante o trecho transitório também foram maiores que no cenário controle, sem se observar alterações em outros quantificadores do ângulo do tornozelo. No espectro de potência do torque em TP durante o trecho estacionário foi possível observar um aumento da amplitude espectral entre 4 e 6 Hz em relação ao cenário controle, sugerindo a gênese de tremores. Tanto o valor eficaz do EMG do SOL em TP quanto a PSD obtida foram semelhantes ao que foi encontrado nas simulações em TF.

No cenário em que ocorre desmielinização e bloqueio de axônios motores, observou-se uma redução em aproximadamente 50% do valor do torque na MVC, quando simulada seguindo o mesmo padrão da simulação da MVC em sujeitos saudáveis. Além disso, no protocolo de simulação de TF, no trecho transitório do sinal de torque também se observou um aumento dos valores de tempo de atraso e tempo de subida do sinal, sendo que neste caso, os valores foram menores do que no cenário em que não ocorre bloqueio de condução. Quanto à variabilidade do torque em TF no trecho estacionário, observou-se que o valor do coeficiente de variação foi aproximadamente o dobro do que foi obtido no cenário controle. Apesar disso, não foram observadas alterações nos espectros de potência do trecho estacionário do sinal de torque no respectivo cenário. Devido ao bloqueio de condução, o valor eficaz do EMG do SOL em TF foi maior do que no cenário controle. O espectro de potência do EMG do SOL em TF também se apresentou mais deslocado para a direita, de modo semelhante ao que foi observado no cenário anterior. Nas simulações de TP, o OS do ângulo do tornozelo foi aproximadamente 48% maior do que o valor obtido no cenário controle. Não foram observadas alterações na análise espectral do torque em TP. O valor eficaz do EMG do SOL em TP também foi maior do que o valor do cenário controle, assim como a PSD também se apresentou mais deslocada para a direita.

Nos cenários em que além da desmielinização de axônios motores, as aferentes Ia também são desmielinizadas (ou seja, tem sua distribuição de velocidade de condução alterada), não foi possível observar diferenças expressivas na maioria dos resultados analisados em relação aos que foram obtidos nos cenários em que ocorre apenas a desmielinização de axônios motores.

5.1 Influência da desmielinização das aferentes Ia no controle motor do tornozelo em casos de AIDP

Muitos autores consideram a AIDP uma neuropatia predominantemente motora (CHANSON; ECHANIZ-LAGUNA, 2014; KANDA et al., 1989; SHEIKH, 2020) visto que,
muitas vezes, alterações nos estudos de condução sensorial são encontradas mais raramente, ou aparecem apenas algumas semanas depois do início dos sintomas da doença.

Na Síndrome de Miller-Fisher, uma rara variante da GBS em que nervos faciais também são afetados, e que ocorre em aproximadamente 5% dos casos de GBS (ESPOSITO; LONGO, 2017), é pressuposto que há um envolvimento das aferentes Ia devido à ausência de reflexos H e presença do anticorpo anti-GQ1b, responsável pela ataxia e arreflexia (ARÁNYI et al., 2012; LIU; WILLISON; PEDROSA-DOMELLÖF, 2009; SEKIGUCHI et al., 2013). Já na AIDP, apesar dos reflexos-H também serem ausentes na maior parte dos casos, as alterações nesse reflexo não são necessariamente atribuídas a danos nas aferentes Ia, visto que ondas F anormais (prolongadas ou ausentes) também são observadas (GILMORE; NELSON, 1989; SHEIKH, 2020; UNCINI; KUWABARA, 2018), e diferentes autores possuem diferentes hipóteses sobre as possíveis causas dessas alterações, conforme mencionado na Seção 3.3.4. Além disso, não é de conhecimento da autora nenhum estudo em que é abordado o modo como as aferentes musculares são afetadas na AIDP, o que também foi mencionado em Magistris, Sukockiené e Truffert (2021).

Como as alterações eletrofisiológicas de condução sensorial aparecem mais tardiamente do que as anormalidades na condução motora, em conjunto com a ausência de dados eletrofisiológicos para a elaboração de um modelo fenomenológico de condução de potenciais de ação das aferentes Ia, optou-se por seguir em uma primeira etapa uma abordagem sugerida em Albers, Donofrio e McGonagle (1985), de elaborar um modelo em que inicialmente as fibras sensoriais não são afetadas, com a neuropatia atingindo apenas as fibras motoras. Adicionalmente, foi proposto um modelo em que as aferentes Ia também são afetadas, possuindo sua distribuição de velocidade de condução deslocada para valores menores.

A alteração na distribuição das velocidades de condução das aferentes Ia não foi suficiente para resultar em reflexos H ausentes (resultados não apresentados) e tampouco para se observar diferenças consideráveis entre os cenários em que apenas axônios motores são afetados e cenários em que axônios motores e aferentes Ia são afetados. A maior diferença observada foi no valor do OS do cenário em que as aferentes Ia são desmielinizadas e ocorre bloqueio de condução de axônios motores. As modificações paramétricas de subsistemas que fazem parte do sistema de controle em malha fechada envolvendo conjuntos de motoneurônios, seus axônios e as respectivas atividades de aferentes de fusos neuromusculares devem justificar os efeitos diferenciais encontrados no quantificador de sobressinal (OS). No presente estudo não foi realizada uma análise mais detalhada do sistema realimentado para melhor entender como essas alterações axonais influenciam o comportamento transitório do sistema.

Em face dos resultados encontrados, supõe-se que mesmo com danos nos axônios motores, é necessário que as aferentes Ia sejam atingidas de modo mais intenso, ou que ocorram alterações também nos motoneurônios gama, responsáveis por regular a sensibilidade do fuso neuromuscular, para que os reflexos-H estejam ausentes. Essas observações contrariam a suposição feita por Voitenkov et al. (2018) de que as alterações no reflexo-H estão associadas a lesões desmielinizantes nas fibras motoras, que causam dispersão e redução na velocidade de propagação dos potenciais de ação, dado que apenas alterações na condução de axônios motores não foram suficientes para resultar em ausência de reflexo-H.

No presente estudo optou-se por investigar apenas um tipo de alteração na distribuição de velocidade de condução das aferentes Ia, com o objetivo de se obter um conhecimento inicial acerca de como alterações nessas fibras podem vir a influenciar o controle motor do tornozelo. Um próximo passo que pode ser promissor seria investigar diferentes alterações na distribuição de velocidade de condução das aferentes Ia que resultam em ausência do reflexo-H, assim como alterações nas atividades dos motoneurônios gama, que podem influenciar no funcionamento do fuso neuromuscular, alterando o ganho de realimentação, e, com isto, alterar o controle motor, principalmente em TP.

5.2 Influência da desmielinização axonal e do bloqueio de condução de parte dos axônios motores no controle motor do tornozelo

O bloqueio de condução axonal é uma das consequências da desmielinização e uma das características eletrofisiológicas mais comuns nos primeiros dias após o início dos sintomas da AIDP (BROWN; FEASBY, 1984; SHEIKH, 2020; UNCINI; KUWABARA, 2018). Apesar de ser bastante comum, o bloqueio de condução nem sempre é observado em exames eletrofisiológicos realizados durante a primeira semana da doença. Por exemplo, no estudo realizado por Chanson e Echaniz-Laguna (2014), o bloqueio de condução foi encontrado em 43% dos pacientes na primeira semana desde o início dos sintomas, já no estudo realizado por Vucic et al. (2004), o bloqueio de condução estava presente em 29% dos pacientes. Por essa razão, neste trabalho optou-se por investigar como a desmielinização axonal sozinha e a desmielinização axonal com bloqueio de condução podem influenciar a execução de tarefas motoras do tornozelo.

Os resultados das simulações mostraram que uma redução na velocidade de condução axonal, assim como uma dispersão temporal dos disparos de potenciais de ação na junção neuromuscular resultantes dos diferentes atrasos axonais, não são suficientes para causar fraqueza muscular. Na análise dos sinais de torque das simulações de TF nos cenários em que não ocorre bloqueio de condução, as maiores alterações observadas foram relacionadas ao tempo de atraso e ao tempo de subida do sinal, os quais estão diretamente relacionados com a velocidade de condução dos primeiros axônios motores a disparar potencial de ação e ativar as respectivas junções neuromusculares.

Um resultado esperado neste estudo era de que a dispersão temporal pudesse gerar alterações no controle motor do tornozelo que pudessem ser observadas por meio de experimentos como o de TP, visto que é possível que a dispersão temporal contribua com características não incapacitantes observadas em neuropatias desmielinizantes, como a arreflexia (FEASBY et al., 1985). O único achado que pode ter alguma relevância em termos de controle motor nas simulações de TP foi o aparecimento de algum grau de tremor que associamos à maior amplitude espectral que ocorreu entre 4 e 6 Hz nos cenários de desmielinização axonal (sem a presença do bloqueio de condução), especialmente no cenário em que ocorre a desmielinização das aferentes Ia, como pôde ser visto na Figura 61.

Nos cenários de simulação em que ocorre bloqueio de condução de 65% dos axônios motores mais finos, observa-se além das alterações nos tempos de atraso e de subida, um aumento no CV do torque em TF, e no CV do ângulo em TP, o que pode resultar em comportamentos motores mais imprecisos. Essas observações já eram de certa forma esperadas, visto que os danos clínicos correlacionam melhor com o nível de bloqueio de condução, e não com a redução na velocidade de condução motora (ALBERS; DONOFRIO; MCGONAGLE, 1985).

Esse aumento no CV da força ou torque após perda de MUs funcionais com axônios de menor diâmetro também foi observado em um modelo de *pool* de MUs apresentado em Huang et al. (2021), em que foi simulada uma perda de 60% das MUs com axônios de menor diâmetro. O aumento do CV da força em ambos os trabalhos têm relação com a menor fusão dos abalos musculares das MUs maiores, que possuem abalos mais breves, resultando em um sinal de força com mais ondulações (menos suave).

5.3 Sinal de EMG

Sinais de EMG de superfície captados em resposta a contrações voluntárias podem ser utilizados para detecção de doenças neuromusculares. No entanto, segundo estudo de Meekins et al. (2008), não se tem dados suficientes que possibilitem o seu uso para o diagnóstico de alguma doença específica, ou até mesmo a distinção entre neuropatia e miopatia. Para fins de diagnóstico ou acompanhamento da AIDP, os sinais de EMG de superfície (sem estimulação externa) também não são muito utilizados, visto que no domínio do tempo mostram apenas um padrão de recrutamento reduzido de MUs de aparência normal quando ocorre bloqueio de condução (MILLS, 2005). Possivelmente por essa razão, estudos encontrados na literatura não realizaram uma análise mais quantitativa dos sinais de EMG sob contração voluntária.

No presente estudo, foram observadas alterações no valor eficaz do EMG, sendo menor que o valor médio do cenário controle nos cenários em que ocorre apenas desmielinização, e maior que o valor médio do cenário controle nos cenários em que ocorre desmielinização e bloqueio de condução (Figura 40, Figura 53 e Figura 62). Porém os valores de CV da envoltória do EMG nos diferentes cenários foram bastante semelhantes entre si (Figura 43 e Figura 51). Além disso, também foi possível observar o padrão de recrutamento reduzido mencionado em Mills (2005), como pôde ser visto na parte inferior da

Figura 26 no cenário em que ocorre bloqueio de condução de 65% dos axônios motores de menor diâmetro.

Alterações no espectro de potência do EMG podem estar relacionadas a anormalidades fisiológicas e servir como um método para detecção precoce de neuropatias e miopatias, assim como para análise da progressão da doença, segundo hipótese de um trabalho clássico de modelagem matemática de PSDs de disparos de MUs (LAGO; JONES, 1977). Esse tipo de análise costuma ser utilizado para avaliação de fadiga muscular (LINDSTRÖM; MAGNUSSON, 1977; NAGATA et al., 1990), de alterações neurais e musculares resultantes de acidente vascular cerebral (ANGELOVA et al., 2018; LI et al., 2014), e para o diagnóstico ou estudo de doenças neuromusculares, como a doença de Pompe (CORTI et al., 2015), doenças do neurônio motor (RNAGER; CHRISTENSEN; FUGLSANG-FREDERIKSEN, 1989), distrofia muscular de Duchenne (FRASCARELLI; ROCCHI; FEOLA, 1988), entre outras. Apesar do amplo uso desse tipo de análise, a autora não encontrou na literatura estudos em que a densidade espectral de potência do EMG foi utilizada para diagnóstico, acompanhamento ou estudo da AIDP.

Nas simulações de TF e TP realizadas neste trabalho, foi observado que nos cenários que representavam a AIDP houve uma redução da amplitude espectral do EMG em frequências mais baixas, entre 30 e 100 Hz e um aumento da amplitude espectral em frequências acima de 100 Hz, representando um deslocamento da densidade espectral de potência para frequências mais altas, resultando em valores de MNF e MDF cerca de 20 Hz acima do que foi obtido nos cenários controle. Não foram observadas diferenças entre os cenários em que ocorre bloqueio de condução e os cenários em que não ocorre bloqueio de condução.

O sincronismo de potenciais de ação de unidades motoras leva a um aumento da amplitude espectral em frequências maiores (WEYTJENS; STEENBERGHE, 1984). Nos resultados de PSDs do EMG do SOL nos casos de neuropatia observou-se exatamente o contrário, possivelmente devido a uma assincronia dos disparos de MUAPs, resultante dos efeitos da desmielinização axonal. De acordo com resultados de diferentes estudos presentes na literatura, o comportamento da MNF e MDF em sujeitos saudáveis é sempre similar, sendo a MNF sempre um pouco maior que a MDF, devido ao formato do espectro do EMG (KNAFLITZ; MERLETTI; DE LUCA, 1990; PHINYOMARK et al., 2012). No presente estudo, valores de MNF mantiveram-se sempre maiores que os valores de MDF, indicando que não houve alteração expressiva no espectro de potência do EMG, visto que as interrelações entre as frequências maiores e as frequências menores não foram modificadas (ANGELOVA et al., 2018).

O diagnóstico da AIDP nos estágios iniciais geralmente é difícil, visto que os principais sintomas clínicos são semelhantes aos de outras doenças neuromusculares. A partir dos resultados encontrados nas simulações, pode-se sugerir que a análise do espectro do EMG possa ser útil em uma fase de pré-diagnóstico ou triagem para melhor encaminhamento do paciente. O deslocamento dos valores de MDF e MNF para frequências mais altas pode ser indicativo da desmielinização axonal, que provoca uma maior dispersão temporal devido à assincronia dos disparos de potenciais de ação de unidades motoras. A análise do sinal de EMG também pode ser útil para a diferenciação entre a GBS axonal e a AIDP, visto que enquanto nos sinais de EMG de pacientes com AIDP observa-se apenas uma alteração no padrão de recrutamento de MUs, em pacientes com a GBS do tipo axonal podem ser observadas fibrilações nos sinais de EMG, indicativas de degeneração axonal (MILLS, 2005).

5.4 Influência da desmielinização axonal e do bloqueio de condução de parte dos axônios motores em simulações de TF do músculo GL isolado

Nas simulações de TF com a participação de todos os músculos do TS não foram observadas alterações no espectro de potência nos cenários que representam a neuropatia periférica desmielinizante, independentemente de ter ocorrido ou não bloqueio de condução de parte dos axônios motores. Isso não aconteceu quando foram realizadas simulações de TF isolando o GL, visto que neste caso pôde-se perceber picos de maior amplitude entre 3 e 6 Hz (Figura 52), que podem estar presentes em casos de neuropatias periféricas desmielinizantes (DEUSCHL et al., 2001).

Em Cao et al. (2017) foi investigado se o tremor é uma característica clínica comum em pacientes com CIDP, outro tipo de polineuropatia inflamatória desmielinizante. Nesse estudo o tremor não foi observado em membros inferiores durante uma tarefa postural, enquanto foi presente nos membros superiores, principalmente nos músculos flexor radial do carpo e extensor radial do carpo, músculos do antebraço. O flexor radial do carpo possui aproximadamente 37% de MUs tipo S e 63% de MUs tipo F (GONYEA; ERICSON, 1977), o músculo abdutor do mínimo possui aproximadamente 52% de MUs tipo S e 48% de MUs tipo F (JOHNSON et al., 1973). Outros músculos da mão responsáveis pelo controle do dedo indicador também possuem em sua maioria MUs do tipo F (HWANG; HUAN; KIM, 2013).

Pode-se supor que o tremor observado em polineuropatias inflamatórias desmielinizantes deve estar relacionado ao bloqueio de condução das MUs de menor diâmetro (tipo S), e como consequência desse bloqueio, as MUs tipo F precisam ser ativadas para gerar movimento. Como o músculo SOL, o principal responsável pelo movimento de flexão plantar, é composto majoritariamente por MUs tipo S, o bloqueio de condução de 65% dessas MUs não é suficiente para resultar em ativação das MUs tipo F a níveis mais baixos de força, e, portanto, não é observado tremor no membro inferior. Como o músculo GL possui aproximadamente 50% de fibras tipo S e 50% de fibras tipo F, já é possível observar algum tremor nas mesmas frequências encontradas em membro superior de sujeitos com a neuropatia, mesmo a níveis de contração menores. Uma proposta para melhor investigar a ocorrência de tremor no membro inferior seria realizar simulações com níveis de força alvo maiores, tal que as MUs tipo F sejam recrutadas.

Como já exposto anteriormente, devido ao bloqueio de condução, poucas MUs são capazes de disparar potenciais de ação na junção neuromuscular, e para compensar essa ausência, é necessária uma maior atividade dos comandos neurais descendentes, visando recrutar um número maior de MUs. Como todas as MUs tipo S do GL sofrem bloqueio de condução, os ISIs dos comandos descendentes precisam ser próximos o suficiente para conseguir gerar a força necessária para a realização da tarefa motora. Por conta desse aumento na atividade dos comandos descendentes, tem-se MUs disparando a frequências mais altas do que nos cenários em que não acontece o bloqueio de condução. Além disso, por se ter uma população menor de MUs disparando potenciais de ação na junção neuromuscular, a frequência de disparos dessas MUs pode ser vista no gráfico de densidade espectral de potência do EMG, o que é ilustrado pela região de maior amplitude espectral em aproximadamente 50 Hz nos espectros de potência do EMG do GL, nos cenários em que ocorreu bloqueio de condução de 65% dos axônios motores de menor diâmetro.

Esses resultados obtidos a partir das simulações do músculo GL isolado têm importância conceitual. Porém, sob um ponto de vista de aplicações em diagnóstico, o impacto é menor, dado que no subsistema neuromuscular responsável pela flexão plantar o músculo SOL predomina no que tange aos aspectos de geração de torque. Entretanto, esses resultados apresentados podem ser de relevância prática para casos em que músculos que apresentam uma menor quantidade de MUs tipo S. Com isso, outra sugestão para trabalhos futuros é a realização de simulações de tarefas motoras em dorsiflexão plantar, em que o principal músculo responsável é o tibial anterior (TA), a maiores níveis de contração muscular, visto que este é um músculo menor, e que possui uma maior proporção de MUs tipo S no SOL (aproximadamente 70% de MUs tipo S no TA para 80% de MUs tipo S no SOL).

5.5 Limitações do estudo

O presente estudo possui algumas limitações que devem ser reconhecidas. Primeiramente, apesar de os valores de velocidade de condução máxima atribuídos ao modelo serem fortemente baseados em dados eletrofisiológicos de pacientes com a neuropatia, não foram encontradas informações acerca da velocidade mínima de condução axonal, tampouco acerca da distribuição de velocidades de condução em nervos de pacientes com a neuropatia. Por isso, esses dados precisaram ser estimados a partir do formato de onda dos CMAPs do nervo tibial de sujeitos com a AIDP, levando em consideração características como amplitude, duração e latência do sinal, conforme foi apresentado na Seção 3.3.3.

Outra limitação é a ausência de estudos em pacientes com a AIDP que utilizam protocolos experimentais semelhantes aos protocolos de simulação propostos, em que são realizadas tarefas de controle motor do tornozelo, nas quais deve-se manter determinado nível de força durante uma flexão plantar, ou determinado ângulo do tornozelo. A carência desses resultados experimentais prejudica tanto o ajuste quanto a validação do modelo proposto. Apesar disso, os CMAPs simulados são semelhantes aos CMAPs obtidos experimentalmente, sendo um indicativo de que o modelo proposto foi capaz de representar o nervo tibial de um sujeito afetado pela neuropatia.

Além disso, também não foram encontrados dados suficientes para estimar a distribuição de velocidades de condução das aferentes Ia em sujeitos com a neuropatia, de modo que se possa garantir que a distribuição de velocidade de condução das aferentes Ia proposta se aproxima do que é encontrado em seres humanos. Como ainda não se tem conhecimento definitivo sobre como essas fibras são afetadas na neuropatia, o modelo proposto pode ser

utilizado para investigar como diferentes alterações na distribuição de velocidades de condução das aferentes Ia podem influenciar no controle motor do tornozelo.

Em resumo, a ausência de dados experimentais de sujeitos acometidos com a AIDP foi um fator limitante neste estudo, visto que devido a isso não foi possível fazer um ajuste mais fino do modelo, nem validar os resultados de força e EMG obtidos a partir das simulações. Um próximo passo seria realizar experimentos de TF e TP com pacientes com a AIDP, e então utilizar os dados obtidos para aprimorar o modelo elaborado neste estudo.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo investigou por meio de simulações computacionais como a desmielinização axonal, causada pela polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), influencia na realização de tarefas motoras de membro inferior (flexão plantar). Um papel de simulações com base fisiológica é justamente servir de indicador para possíveis abordagens ainda não utilizadas em clínica e que possam ser úteis para diagnóstico. Como as neuropatias periféricas podem resultar em fraqueza muscular e arreflexia, esperava-se observar alterações nos sinais simulados de torque, ângulo ou EMG durante a realização da tarefa motora, que pudessem sugerir novas propostas na avaliação clínica-quantitativa de pacientes, tanto para diagnóstico precoce, quanto para acompanhamento da evolução da neuropatia, assim como ajudar a compreender como diferentes níveis de danos axonais podem influenciar nos comportamentos motores.

Os resultados encontrados a partir das simulações sugerem que em pacientes com AIDP sejam detectáveis alterações em características tanto do torque quanto dos sinais de EMG em tarefas de TF e TP. Esses achados podem complementar as avaliações qualitativas e quantitativas classicamente utilizadas em neurologia clínica, como por exemplo, o CMAP. Os sinais de torque em TF apresentaram alterações apenas nos cenários em que houve bloqueio de condução de 65% dos axônios motores, enquanto os sinais de torque em TP apresentaram oscilações de maior amplitude espectral entre 4 e 6 Hz nos casos em que ocorreu desmielinização de axônios motores sem bloqueio de condução, o que não foi observado nos cenários de simulação de sujeitos saudáveis. Os sinais de EMG das simulações de neuropatia apresentaram um deslocamento da densidade espectral de potência para frequências mais altas.

Apesar de o reflexo-H estar ausente em grande parte dos pacientes com AIDP, tanto a alteração na distribuição de velocidade de condução motora proposta, a qual foi validada a partir de dados de CMAPs de pacientes com a neuropatia, quanto as alterações nas velocidades de condução das aferentes Ia realizadas nesse estudo, não parecem ser suficientes para resultar na ausência desse reflexo. Esses achados abrem uma série de possibilidades que podem ser investigadas por meio de simulações computacionais para avaliar que alterações neurofisiológicas podem ser responsáveis pelas anormalidades encontradas nos reflexos motores de pacientes com a AIDP.

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que, pelo menos para as tarefas de flexão plantar, que envolvem uma única articulação, há uma certa robustez nos comportamentos do sistema em face de variações no funcionamento axonal. Um passo seguinte seria avaliar

como essas mesmas variações axonais podem influenciar em movimentos que envolvam dorsiflexão, bem como nos movimentos multiarticulares durante a realização de tarefas de controle motor.

O modelo elaborado pode ser facilmente adaptado para investigação de outros cenários, ou modificado para representar outras neuropatias periféricas desmielinizantes que afetam membros inferiores. Para isso é necessário apenas realizar as alterações adequadas nos parâmetros do modelo de distribuição de velocidades de condução de axônios motores ou sensoriais, definir se ocorre ou não bloqueio de condução, em que padrão as fibras devem ser atingidas pelo bloqueio, e qual o percentual de fibras a serem bloqueadas.

Uma limitação deste estudo é a falta de dados experimentais de TF e TP realizados em sujeitos com a neuropatia estudada. Ou seja, uma etapa seguinte ao presente trabalho seria verificar se as predições das simulações dos modelos de fato são encontradas e confirmadas em pacientes com diferentes graus de acometimento, o que pode ser utilizado tanto para validação quanto para aprimoramento do modelo apresentado, sendo peça essencial para a consolidação do conhecimento obtido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-RUMEILEH, S. et al. Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. **Journal of Neurology**, v. 1, p. 3, 25 ago. 2020.

ALAM, T. A.; CHAUDHRY, V.; CORNBLATH, D. R. Electrophysiological studies in the Guillain-Barre syndrome: Distinguishing subtypes by published criteria. **Muscle and Nerve**, v. 21, n. October, p. 1275–1279, 1 out. 1998.

ALBERS, J. W.; DONOFRIO, P. D.; MCGONAGLE, T. K. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 8, n. 6, p. 528–539, 1985.

ANGELOVA, S. et al. Power frequency spectrum analysis of surface EMG signals of upper limb muscles during elbow flexion – A comparison between healthy subjects and stroke survivors. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 38, p. 7–16, 1 fev. 2018.

ARANCIBIA-CARCAMO, I. L.; ATTWELL, D. The node of Ranvier in CNS pathology. Acta Neuropathologica, v. 128, n. 2, p. 161–175, 2014.

ARÁNYI, Z. et al. Miller Fisher syndrome: Brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 1, p. 15e–3, 2012.

ARNOLD, E. M. et al. A model of the lower limb for analysis of human movement. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 38, n. 2, p. 269–279, 2010.

ARROYO, E. J. et al. Acute demyelination disrupts the molecular organization of peripheral nervous system nodes. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 479, n. 4, p. 424–434, 22 nov. 2004.

AWISZUS, F.; FEISTNER, H. The relationship between estimates of Ia-EPSP amplitude and conduction velocity in human soleus motoneurons. **Experimental Brain Research**, v. 95, n. 2, p. 365–370, 1993.

BARKER, A. T.; BROWN, B. H.; FREESTON, I. L. Determination of the Distribution of Conduction Velocities in Human Nerve Trunks. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. BME-26, n. 2, p. 76–81, 1979.

BEAR, MARK; CONNORS, BARRY; PARADISO, M. A. Neuroscience: Exploring the Brain. [s.l.] Jones & Bartlett Learning, LLC, 2015.

BELLEMARE, F. et al. Motor-unit discharge rates in maximal voluntary contractions of three human muscles. **Journal of Neurophysiology**, v. 50, n. 6, p. 1380–1392, 1983.

BILLOT, M. et al. Coactivation at the ankle joint is not sufficient to estimate agonist and antagonist mechanical contribution. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 41, n. 4, p. 511-518, 2010.

BOSTOCK, H.; BURKE, D.; HALES, J. P. Differences in behaviour of sensory and motor axons following release of ischaemia. **Brain**, v. 117, n. 2, p. 225–234, 1994.

BOSTOCK, H.; CIKUREL, K.; BURKE, D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. **Muscle and Nerve**, v. 21, n. 2, p. 137–158, 1998.

BROWN, I. E.; CHENG, E. J.; LOEB, G. E. Measured and modeled properties of mammalian skeletal muscle. II. The effects of stimulus frequency on force-length and force-velocity relationships. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 20, n. 7, p. 627–643, 1999.

BROWN, I. E.; SCOTT, S. H.; LOEB, G. E. Mechanics of feline soleus: II design and validation of a mathematical model. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 17, n. 2, p. 221–233, 1996.

BROWN, W. F.; FEASBY, T. E. Conduction block and denervation in guillain-barré polyneuropathy. **Brain**, v. 107, n. 1, p. 219–239, 1984.

BUCHTHAL, F.; SCHMALBRUCH, H. Motor unit of mammalian muscle. **Physiological Reviews**, v. 60, n. 1, p. 90–142, 1980.

BUSCHBACHER, R. M. Peroneal nerve motor conduction to the extensor digitorum brevis. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 78, n. 6 SUPPL., p. 26–31, 1999.

CAO, Y. et al. Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle and Nerve**, v. 55, n. 3, p. 338–343, 2017.

CARESS, J. B. et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. **Muscle & Nerve**, v. 62, n. 4, p. 485–491, 11 out. 2020.

CASADIO, M.; MORASSO, P. G.; SANGUINETI, V. Direct measurement of ankle stiffness during quiet standing: Implications for control modelling and clinical application. **Gait and Posture**, v. 21, n. 4, p. 410–424, 2005.

CHANSON, J. B.; ECHANIZ-LAGUNA, A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective study of 58 patients. **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 9, p. 1900–1905, 2014.

CHENG, E. J.; BROWN, I. E.; LOEB, G. E. Virtual muscle: A computational approach to understanding the effects of muscle properties on motor control. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 101, n. 2, p. 117–130, 2000.

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

CLELAND, J. C. et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: Contribution of a dispersed distal compound muscle action potential to electrodiagnosis. **Muscle and Nerve**, v. 33, n. 6, p. 771–777, 2006.

CORTI, M. et al. Altered activation of the tibialis anterior in individuals with Pompe disease: Implications for motor unit dysfunction. **Muscle & Nerve**, v. 51, n. 6, p. 877–883, 1 jun. 2015.

CUMMINS, K. L.; DORFMAN, L. J. Nerve fiber conduction velocity distributions: Studies of normal and diabetic human nerves. **Annals of Neurology**, v. 9, n. 1, p. 67–74, 1981.

CUTSEM, M. V. et al. Mechanical properties and behaviour of motor units in the tibialis anterior during voluntary contractions. **Canadian journal of applied physiology**, v. 22, n. 6, p. 585–597, 1997.

DACHY, B. et al. The H reflex as a diagnostic tool for Miller Fisher syndrome in pediatric patients. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 410–411, 2010.

DALAKAS, M. C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nature Reviews Neurology, v. 7, n. 9, p. 507–517, 2011.

DALAKAS, M. C. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 17, n. SUPPL. 2, p. 34–39, 2012.

DALTON, B. H. et al. Triceps surae contractile properties and firing rates in the soleus of young and old men. **J Appl Physiol**, v. 107, p. 1781–1788, 2009.

DE SOUSA, E. A. Neuropathies, Overview. In: **Encyclopedia of the Neurological Sciences**. [s.l: s.n.]. v. 3p. 557–565.

DE VLUGT, E. et al. Clonus is explained from increased reflex gain and enlarged tissue viscoelasticity. **Journal of Biomechanics**, v. 45, n. 1, p. 148–155, 3 jan. 2012.

DEBANNE, D. et al. Axon physiology. Physiological Reviews, v. 91, n. 2, p. 555–602, 2011.

DEL TORO, D. R. et al. Electrophysiologic mapping and cadaveric dissection of the lateral foot: Implications for tibial motor nerve conduction studies. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, v. 79, n. 7, p. 823–826, 1998.

DELP, S. L. et al. OpenSim: Open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 54, n. 11, p. 1940–1950, nov. 2007.

DENGLER, R.; STEIN, R. B.; THOMAS, C. K. Axonal conduction velocity and force of single human motor units. **Muscle & Nerve**, v. 11, n. 2, p. 136–145, fev. 1988.

DEUSCHL, G. et al. THE PATHOPHYSIOLOGY OF TREMOR. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 24, n. 6, p. 716–735, 2001.

DEVOS, D. et al. Guillain-Barré syndrome during childhood: Particular clinical and electrophysiological features. **Muscle and Nerve**, v. 48, n. 2, p. 247–251, 2013.

DEWHURST, S. et al. Temperature dependence of soleus H-reflex and M wave in young and older women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 5–6, p. 491–499, 2005.

DIDERIKSEN, J. L. et al. Motor unit recruitment by size does not provide functional advantages for motor performance. The Journal of Physiology C 2013 The Authors. The Journal of Physiology C, v. 591, p. 24, 2013.

DIDERIKSEN, J. L.; NEGRO, F. Spike-triggered averaging provides inaccurate estimates of motor unit twitch properties under optimal conditions. Journal of Electromyography and Kinesiology, v. 43, n. September, p. 104–110, 2018.

DOURADO, M. E. et al. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: A Brazilian experience. Acta Neurologica Scandinavica, v. 125, n. 1, p. 47–53, 2012.

DUBOURG, O. et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Brain**, v. 124, n. 10, p. 1958–1967, 2001.

ELIAS, L. A. Modelagem e simulação do sistema neuromuscular responsável pelo controle do torque gerado na articulação do tornozelo. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ELIAS, L. A. et al. Perspectives on the modeling of the neuromusculoskeletal system to investigate the influence of neurodegenerative diseases on sensorimotor control. **Research on Biomedical Engineering**, v. 34, n. 2, p. 176–186, 2018.

ELIAS, L. A.; WATANABE, R. N.; KOHN, A. F. Spinal Mechanisms May Provide a Combination of Intermittent and Continuous Control of Human Posture: Predictions from a Biologically Based Neuromusculoskeletal Model. **PLoS Computational Biology**, v. 10, n. 11, 1 nov. 2014.

ELZENHEIMER, E. et al. Signal Modeling and Simulation of Temporal Dispersion and Conduction Block in Motor Nerves. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Anais...IEEE, 2020.

ENOKA, R. M.; FUGLEVAND, A. J. Motor unit physiology: Some unresolved issues. **Muscle and Nerve**, v. 24, n. 1, p. 4–17, 2001.

ESPOSITO, S.; LONGO, M. R. Guillain–Barré syndrome. Autoimmunity Reviews, v. 16, n. 1, p. 96–101, 2017.

FEASBY, T. E. et al. The pathological basis of conduction block in human neuropathies. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 48, n. 3, p. 239–244, 1985.

FEHMI, J. et al. Nodes, paranodes and neuropathies. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 89, n. 1, p. 61–71, 2018.

FISHER, M. A. H reflexes and F waves fundamentals, normal and abnormal patterns. **Neurologic Clinics**, v. 20, n. 2, p. 339–360, 2002.

FRANSSEN, H. Physiology of Myelinated Nerve Conduction and Pathophysiology of Demyelination. Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 1190, p. 85–106, 2019.

FRANSSEN, H.; STRAVER, D. C. G. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. **Muscle & nerve**, v. 48, n. 6, p. 851–864, dez. 2013.

FRANSSEN, HESSEL; STRAVER, D. C. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-Part II: Neurology. **Muscle and Nerve**, v. 49, n. 1, p. 4–20, jan. 2014.

FRASCARELLI, M.; ROCCHI, L.; FEOLA, I. EMG computerized analysis of localized fatigue in duchenne muscular dystrophy. **Muscle & Nerve**, v. 11, n. 7, p. 757–761, 1988.

FREITAS, R. M.; KOHN, A. F. Quantitative and Qualitative Parameters of Myoelectric Signals for Computational Simulations of Human Surface Electromyograms. **ACM International Conference Proceeding Series**, p. 256–262, 2020.

FRIGON, A. et al. Ankle position and voluntary contraction alter maximal M waves in soleus and tibialis anterior. **Muscle and Nerve**, v. 35, n. 6, p. 756–766, 2007.

FUGLEVAND, A. J. et al. Detection of motor unit action potentials with surface electrodes: influence of electrode size and spacing. **Biological Cybernetics**, v. 67, n. 2, p. 143–153, 1992.

FUGLEVAND, A. J.; WINTER, D. A.; PATLA, A. E. Models of recruitment and rate coding organization in motor-unit pools. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, n. 6, p. 2470–2488, 1993.

GARNETT, R. A. et al. Motor unit organization of human medial gastrocnemius. **The Journal of Physiology**, v. 287, n. 1, p. 33–43, 1979.

GILMORE, R. L.; NELSON, K. R. SSEP and F-wave studies in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 12, n. 7, p. 538–543, 1989.

GOLLNICK, P. D. et al. Human soleus muscle: A comparison of fiber composition and enzyme activities with other leg muscles. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 348, n. 3, p. 247–255, 1974.

GONYEA, W. J.; ERICSON, G. C. Morphological and histochemical organization of the flexor carpi radialis muscle in the cat. **American journal of Anatomy**, v. 148, n. 3, p. 329–344, 1977. GORDON, P. H.; WILBOURN, A. J. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 6, p. 913–917, jun. 2001.

GUPTA, D. et al. Electrodiagnostic and Clinical Aspects of Guillain-Barré Syndrome: An Analysis of 142 Cases. Journal of Clinical Neuromuscular Disease, v. 10, n. 2, p. 42–51, 2008.

HANEWINCKEL, R.; IKRAM, M. A.; VAN DOORN, P. A. **Peripheral neuropathies**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2016. v. 138

HATTORI, N. ET AL. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): A clinicopathological study of 205 Japanese patients. **Brain**, v. 126, n. 1, p. 134–151, 2003.

HECKMAN, C. J.; ENOKA, R. M. Motor Unit. In: **Comprehensive Physiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. v. 2p. 2629–2682.

HENDERSON, R. D.; MCCOMBE, P. A. Assessment of Motor Units in Neuromuscular Disease. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 1, p. 69–77, 2017.

HENNEMAN, E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. **Science**, v. 126, n. 3287, p. 1345–1347, 1957.

HENNESSEY, W. J.; FALCO, F. J. E.; BRADDOM, R. L. Median and ulnar nerve conduction studies: Normative data for young adults. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 75, n. 3, p. 259–264, 1994.

HILL, A. VIVIAN. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. **Proceedings** of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences, v. 126, n. 843, p. 136–195, 1938.

HINES, A. E. et al. Fiber type composition of articular branches of the tibial nerve at the knee joint in man. **Anatomical Record**, v. 246, n. 4, p. 573–578, 1996.

HUANG, C. et al. Model-Based Analysis of Muscle Strength and EMG-Force Relation with respect to Different Patterns of Motor Unit Loss. **Neural Plasticity**, v. 2021, 2021.

HUGHES, R. A. C.; CORNBLATH, D. R. Guillain-Barré syndrome. Lancet, v. 366, n. 9497, p. 1653–1666, 2005.

HWANG, K.; HUAN, F.; KIM, D. J. Muscle fibre types of the lumbrical, interossei, flexor, and extensor muscles moving the index finger. **Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery**, v. 47, n. 4, p. 268–272, 2013.

ISOSE, S. et al. Utility of the distal compound muscle action potential duration for diagnosis of demyelinating neuropathies. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 14, n. 3, p. 151–158, 2009.

J. B. HURSH. Velocity and diameter. American Journal of Physiology, v. 127, p. 131–139, 1939.

JOHNSON, M. A. et al. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 111–129, 1973.

KANDA, T. et al. A fulminant case of Guillain-Barre syndrome: Topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 52, n. 7, p. 857–864, 1989.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 5. ed. [s.l.] McGraw Hill Medical, 2013. v. 5

KEDDIE, S. et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. **Brain**, v. 144, n. 2, p. 682–693, 3 mar. 2021.

KERASNOUDIS, A. et al. Correlation of Nerve Ultrasound, Electrophysiological and Clinical Findings in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. **Journal of Neuroimaging**, v. 25, n. 2, p. 207–216, 1 mar. 2015.

KIESEIER, B. C. et al. Immune-mediated neuropathies. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1–23, 1 dez. 2018.

KIMURA, J. Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. **Annals of Neurology**, v. 3, n. 4, p. 344–350, 1978.

KIMURA, J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. **Oxford university press**, 2013.

KNAFLITZ, M.; MERLETTI, R.; DE LUCA, C. J. Inference of motor unit recruitment order in voluntary and electrically elicited contractions. **Journal of Applied Physiology**, v. 68, n. 4, p. 1657–1667, 1990.

KNELLWOLF, T. P. et al. Firing properties of muscle spindles supplying the intrinsic foot muscles of humans in unloaded and freestanding conditions. **Journal of Neurophysiology**, v. 121, n. 1, p. 74–84, 2019.

KOHARA, N. et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: Multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. **Diabetologia**, v. 43, n. 7, p. 915–921, 2000.

KUWABARA, S. Guillain-Barré Syndrome. CNS Drugs, v. 64, n. 6, p. 597–610, 2004.

KUWABARA, S.; MISAWA, S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical subtypes and their correlation with electrophysiology. **Clinical and Experimental Neuroimmunology**, v. 2, n. 2, p. 41–48, 2011.

KUWABARA, SATOSHI. ET AL. et al. Sensory nerve conduction in demyelinating and axonal Guillain-Barré syndromes. **European Neurology**, v. 51, n. 4, p. 196–198, 2004.

LACHMAN, T.; SHAHANI, B. T.; YOUNG, R. R. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 43, n. 2, p. 156–162, 1980.

LAGO, P.; JONES, N. B. Effect of motor-unit firing time statistics on e.m.g. spectra. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 15, n. 6, p. 648–655, 1977.

LI, X. et al. Power spectral analysis of surface electromyography (EMG) at matched contraction levels of the first dorsal interosseous muscle in stroke survivors. **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 5, p. 988–994, 1 maio 2014.

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

LIN, C. S. -Y et al. Excitability of human muscle afferents studied using threshold tracking of the H reflex. **Journal of Physiology**, v. 545, n. 2, p. 661–669, 1 dez. 2002.

LINDSTRÖM, L. H.; MAGNUSSON, R. I. Interpretation of Myoelectric Power Spectra: A Model and Its Applications. **Proceedings of the IEEE**, v. 65, n. 5, p. 653–662, 1977.

LIU, J. X.; WILLISON, H. J.; PEDROSA-DOMELLÖF, F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 50, n. 7, p. 3226–3232, 2009.

LODHA, N.; CHRISTOU, E. A. Low-frequency oscillations and control of the motor output. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. FEB, p. 78, 14 fev. 2017.

LOEB, G. E.; TSIANOS, G. A. Major remaining gaps in models of sensorimotor systems. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 9, n. JUNE, p. 70, 2015.

MACEFIELD, G.; GANDEVIA, S. C.; BURKE, D. Conduction velocities of muscle and cutaneous afferents in the upper and lower limbs of human subjects. **Brain**, v. 112, n. 6, p. 1519–1532, 1989.

MACEFIELD, V. G.; KNELLWOLF, T. P. Functional properties of human muscle spindles. **Journal of Neurophysiology**, v. 120, n. 2, p. 452–467, 2018.

MAGISTRIS, M. R.; SUKOCKIENĖ, E.; TRUFFERT, A. Does impaired conduction of Ia afferents explain early tendon areflexia in Guillain-Barré Syndrome? **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 104–105, 2021.

MALLIK, A.; WEIR, A. I. Nerve conduction studies: Essentials and pitfalls in practice. **Neurology in Practice**, v. 76, n. 2, p. 23–31, 2005.

MANGANELLI, F. et al. Nerve conduction velocity in CMT1A: what else can we tell? **European Journal of Neurology**, v. 23, n. 10, p. 1566–1571, 2016.

MARTINEZ FIGUEROA, A.; HANSEN, S.; BALLANTYNE, J. P. A quantitative electrophysiological study of acute idiopathic polyneuritis. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 40, n. 2, p. 156–161, 1977.

MCINTYRE, C. C.; RICHARDSON, A. G.; GRILL, W. M. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. **Journal of Neurophysiology**, v. 87, n. 2, p. 995–1006, 2002.

MCLEOD, J. G. Electrophysiological studies in the Guillain-Barré syndrome. Annals of Neurology, v. 9, n. 1 S, p. 20–27, 1981.

MEEKINS, G. D. et al. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine evidenced-based review: Use of surface electromyography in the diagnosis and study of neuromuscular disorders. **Muscle and Nerve**, v. 38, n. 4, p. 1219–1224, 2008.

MELLO, E. M. O controle neural do tríceps sural e implicações na manutenção da postura ortostática. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MENEGALDO, L. L.; DE TOLEDO FLEURY, A.; WEBER, H. I. Moment arms and musculotendon lengths estimation for a three-dimensional lower-limb model. **Journal of Biomechanics**, v. 37, n. 9, p. 1447–1453, 2004.

MENEGALDO, L. L.; OLIVEIRA, L. F. DE. Effect of muscle model parameter scaling for isometric plantar flexion torque prediction. **Journal of Biomechanics**, v. 42, n. 15, p. 2597–2601, 13 nov. 2009.

MERLETTI, R.; CERONE, G. L. Tutorial. Surface EMG detection, conditioning and preprocessing: Best practices. Journal of Electromyography and Kinesiology, v. 54, 1 out. 2020.

MILEUSNIC, M. P. et al. Mathematical models of proprioceptors. I. Control and transduction in the muscle spindle. **Journal of Neurophysiology**, v. 96, n. 4, p. 1772–1788, 2006.

MILLS, K. R. The basics of electromyography. **Neurology in Practice**, v. 76, n. 2, p. 32–35, 2005.

MOGYOROS, I.; KIERNAN, M. C.; BURKE, D. Strength-duration properties of human peripheral nerve. **Brain**, v. 119, n. 2, p. 439–447, 1996.

MOHAMED, W. M. Y. et al. Peripheral Demyelinating Diseases: From Biology to Translational Medicine. Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org, v. 1, p. 87, 2019.

MORITA, G. et al. Estimation of the conduction velocity distribution of human sensory nerve fibers. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 12, n. 1, p. 37–43, 2002.

MULLER, E. et al. Python in neuroscienceFrontiers in Neuroinformatics, 2015.

NAGATA, S. et al. EMG power spectrum as a measure of muscular fatigue at different levels of contraction. **Medical and Biological Engineering and Computing 1990 28:4**, v. 28, n. 4, p. 374–378, jul. 1990.

NIELSEN, C. S. et al. F37. Motor unit number estimation methods for quantification of motor unit loss in Guillain Barre Syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, p. e80, maio 2018.

NODERA, H. et al. Nerve excitability properties in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Brain**, v. 127, n. 1, p. 203–211, 2004.

OLIVEIRA, L. DE; MENEGALDO., L. L. Torque sharing in submaximal isometric plantar flexion: an analysis based on an EMG-driven muscle model. **Proceedings of XXII Brazilian Congress on Biomedical Engineering.**, **Tiradentes**, **Brazil**. 2010.

PARAMANATHAN, S. et al. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 898–904, 2016.

PEHLIVAN, F.; DALKILIC, N.; KIZILTAN, E. Does the conduction velocity distribution change along the nerve? **Medical Engineering and Physics**, v. 26, n. 5, p. 395–401, 2004.

PHINYOMARK, A. et al. The Usefulness of Mean and Median Frequencies in Electromyography Analysis. Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges, p. 195–220, 2012.

PIERROT-DESEILLIGNY, E.; BURKE, D. **The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.** [s.l.] Cambridge University Press, 2012. RAIKOVA, R. T.; ALADJOV, H. T. Hierarchical genetic algorithm versus static optimization - Investigation of elbow flexion and extension movements. **Journal of Biomechanics**, v. 35, n. 8, p. 1123–1135, 2002.

RAJABALLY, Y. A.; NICOLAS, G. Value of distal compound muscle action potential duration prolongation in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: A european perspective. **Muscle and Nerve**, v. 43, n. 5, p. 751–755, 2011.

RASBAND, M. N. et al. Potassium channel distribution, clustering, and function in remyelinating rat axons. **Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 36–47, 1998.

RASBAND, M. N. Mini-Review It's "Juxta" Potassium Channel! 2004.

RIEMANN, B. L. et al. Medial and lateral gastrocnemius activation differences during heelraise exercise with three different foot positions. **Strength And Conditioning**, v. 25, n. 3, p. 634–639, 2011.

RNAGER, J.; CHRISTENSEN, H.; FUGLSANG-FREDERIKSEN, A. Power spectrum analysis of the EMG pattern in normal and diseased muscles. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 94, n. 1–3, p. 283–294, 1989.

RÖHRLE, O. et al. Multiscale modeling of the neuromuscular system: Coupling neurophysiology and skeletal muscle mechanics. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 11, n. 6, p. 1–43, 2019.

ROSENBLUTH, J. Multiple functions of the paranodal junction of myelinated nerve fibers. **Journal of Neuroscience Research**, v. 87, n. 15, p. 3250–3258, 2009.

SAFRONOV, B. V; KAMPE, K.; VOGEL, W. Single voltage-dependent potassium channels in rat peripheral nerve membrane. **The Journal of Physiology**, v. 460, n. 1, p. 675–691, 1993.

SAJIC, M. et al. Mitochondrial damage and "plugging" of transport selectively in myelinated, small-diameter axons are major early events in peripheral neuroinflammation. Journal of Neuroinflammation, v. 15, n. 1, p. 1–13, 2018.

SCHULTE-MATTLER, W. J. Conduction velocity distribution. In: Handbook of Clinical Neurophysiology. [s.l.] Elsevier B.V., 2006. v. 7p. 405–419.

SEJVAR, J. J. et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Neuroepidemiology**, v. 36, n. 2, p. 123–133, 2011.

SEKIGUCHI, Y. et al. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: More predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. **Clinical Neurophysiology**, v. 124, n. 7, p. 1465–1469, 1 jul. 2013.

SHAHRIZAILA, N.; LEHMANN, H. C.; KUWABARA, S. Guillain-Barré syndrome. **The Lancet**, v. 397, n. 10280, p. 1214–1228, 27 mar. 2021.

SHEIKH, A. B. et al. Association of Guillain-Barre syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. **Journal of Neuroimmunology**, v. 355, n. March, p. 577577, 2021.

SHEIKH, K. A. Guillain-Barré Syndrome. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 26, n. 5, p. 1184–1204, 2020.

SIMON, N. G. et al. Dissociated lower limb muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol**, v. 262, p. 1424–1432, 2015.

SLEUTJES, B. T. H. M. et al. Simulating perinodal changes observed in immune-mediated neuropathies: impact on conduction in a model of myelinated motor and sensory axons. **Journal of Neurophysiology**, v. 122, n. 3, p. 1036–1049, 1 set. 2019.

STEPHANOVA, D. I.; BOSTOCK, H. A distributed-parameter model of the myelinated human motor nerve fibre: Temporal and spatial distributions of electrotonic potentials and ionic currents. **Biological Cybernetics**, v. 73, n. 6, p. 275–280, 1995.

STEPHANOVA, D. I.; DASKALOVA, M. Differences in potentials and excitability properties in simulated cases of demyelinating neuropathies. Part II. Paranodal demyelination. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 5, p. 1159–1166, 2005.

STEPHANOVA, D. I.; DASKALOVA, M.; ALEXANDROV, A. S. Differences in potentials and excitability properties in simulated cases of demyelinating neuropathies. Part I. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 5, p. 1153–1158, 2005.

STEPHANOVA, D. I.; DASKALOVA, M. S.; ALEXANDROV, A. S. Differences in membrane properties in simulated cases of demyelinating neuropathies: Internodal focal demyelinations with conduction block. **Journal of Biological Physics**, v. 32, n. 2, p. 129–144, 2006.

STEPHANOVA, D.; KOLEV, B. Computational neuroscience: simulated demyelinating neuropathies and neuronopathies. 2013.

STOTZ, P. J.; BAWA, P. Motor unit recruitment during lengthening contractions of human wrist flexors. **Muscle and Nerve**, v. 24, n. 11, p. 1535–1541, 2001.

STYCZYNSKI, A. R. et al. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 8, 2017.

SUMNER, A. J. The physiological basis for symptoms in Guillain-Barré syndrome. Annals of Neurology, v. 9, n. 1 S, p. 28–30, 1981.

SUN, J. et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Primary Care Diabetes**, v. 14, n. 5, p. 435–444, 2020.

SWALLOW, M. Fibre size and content of the anterior tibial nerve of the foot. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, v. 29, n. 3, p. 205–213, 1966.

SZIGETI, K.; LUPSKI, J. R. Charcot-Marie-Tooth disease. European Journal of Human Genetics, v. 17, n. 6, p. 703–710, 2009.

THELEN, D. G. Adjustment of muscle mechanics model parameters to simulate dynamic contractions in older adults. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 125, n. 1, p. 70–77, 2003.

TODD, G.; GORMAN, R. B.; GANDEVIA, S. C. Measurement and reproducibility of strength and voluntary activation of lower-limb muscles. **Muscle and Nerve**, v. 29, n. 6, p. 834–842, 2004.

TOSCANO, G. et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 26, p. 2574–2576, 25 jun. 2020.

UNCINI, A. et al. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 7, p. 1176–1183, 2017.

UNCINI, A.; KUWABARA, S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: Where do we stand? **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 12, p. 2586–2593, 2018.

VAN DEN BERG, B. et al. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 8, p. 469–482, 2014.

VERGARA, J. L. et al. Muscle Fatigue Affects the Interpolated Twitch Technique When Assessed Using Electrically-Induced Contractions in Human and Rat Muscles. Frontiers in Physiology | www.frontiersin.org, v. 1, p. 252, 2016.

VOITENKOV, V. B. et al. Absence of H-Reflex as an Additional Neurophysiological Sign of the Development of Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Children. **Human Physiology**, v. 44, n. 8, p. 891–895, 2018.

VUCIC, S. et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 10, p. 2329–2335, 2004.

WATANABE, R. N. Simulação computacional do sistema neuromuscular para o estudo da variabilidade do torque exercido durante uma flexão plantar. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo.

WATANABE, R. N. et al. Influences of premotoneuronal command statistics on the scaling of motor output variability during isometric plantar flexion. **Journal of Neurophysiology**, v. 110, n. 11, p. 2592–2606, 1 dez. 2013.

WATANABE, R. N. **Identificação de sistemas para o estudo de controle motor**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

WATANABE, R. N.; ELIAS, L. A.; KOHN, A. F. A. F. Low-frequency fluctuations of plantar flexion torque in force and position control tasks studied experimentally and by a neuromusculoskeletal model. **International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER**, p. 794–797, 2013.

WATANABE, R. N.; KOHN, A. F. Nonlinear Frequency-Domain Analysis of the Transformation of Cortical Inputs by a Motoneuron Pool-Muscle Complex. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 25, n. 11, p. 1930–1939, 1 nov. 2017.

WAXMAN, S. G.; MURDOCH RITCHIE, J. Organization of ion channels in the myelinated nerve fiber. **Science**, v. 228, n. 4707, p. 1502–1507, 1985.

WAXMAN, S. G.; RITCHIE, J. M. Molecular dissection of the myelinated axon. Annals of Neurology, v. 33, n. 2, p. 121–136, 1993.

WEYTJENS, J. L. F.; STEENBERGHE, D. VAN. Motor unit synchronization and the power spectrum of the electromyogram. Archives of Physiology and Biochemistry, v. 92, n. 4, p. 71–77, 1984.

WILLISON, H. J.; JACOBS, B. C.; VAN DOORN, P. A. Guillain-Barré syndrome. **The Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 717–727, 2016.