

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ – PUCPR  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**MAYKON CHRISTIAN MENEGHEL**

**APLICAÇÃO, *IN SILICO*, DE ESTÍMULOS ELÉTRICOS EM UM MODELO  
NEUROMUSCULAR COMPATÍVEL COM A LESÃO MEDULAR CRÔNICA**

**CURITIBA**

**2019**



**MAYKON CHRISTIAN MENEGHEL**

**APLICAÇÃO, *IN SILICO*, DE ESTÍMULOS ELÉTRICOS EM UM MODELO  
NEUROMUSCULAR COMPATÍVEL COM A LESÃO MEDULAR CRÔNICA**

Projeto de Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde (PPGTS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Bioengenharia.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr. Guilherme Nunes Nogueira Neto

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisangela Ferretti Manffra

**CURITIBA**

**2019**



Dados da Catalogação na Publicação  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR  
Biblioteca Central  
Edilene de Oliveira dos Santos CRB 9 / 1636

M541a  
2019 Meneghel, Maykon Christian  
Aplicação, in silico, de estímulos elétricos em um modelo neuromuscular compatível com a lesão medular crônica / Maykon Christian Meneghel ; orientador, Guilherme Nunes Nogueira Neto ; co-orientadora, Elisangela Ferretti Manffra. -- 2019  
100 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2019  
Bibliografia: f. 86-100

1. Medula espinhal – Ferimentos e lesões. 2. Doenças neuromusculares. 3. Estimulação elétrica. 4. Modelos matemáticos. 5. Simulação (Computadores). I. Nogueira Neto, Guilherme Nunes. II. Manffra, Elisangela Ferretti, 1973-. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde. IV. Título.

CDD 20. ed. – 616.41



**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 267**

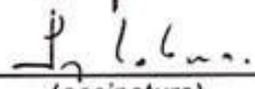
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Aos vinte e seis dias do mês de abril de 2019 às 14:00h no auditório Bento Munhoz da Rocha, 1º Andar-Bloco 9 (Parque Tecnológico - Bloco Mecânica), realizou-se a sessão pública de Defesa da Dissertação: **APLICAÇÃO, IN SÍLICO, DE ESTÍMULOS ELÉTRICOS EM UM MODELO NEUROMUSCULAR COMPATÍVEL COM A LESÃO MEDULAR CRÔNICA** apresentado pelo aluno Maykon Christian Meneghel sob orientação do Prof. Dr. Guilherme Nunes Nogueira Neto e coorientação da Prof. Dr. Elisangela Ferretti Manfira como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde, perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

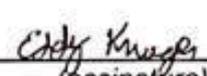
Prof. Dr. Guilherme Nunes Nogueira Neto  
PUCPR (Presidente)

  
\_\_\_\_\_  
(assinatura) Aprovado  
(Aprov/Reprov.)

Prof. Dr. Percy Nohama  
PUCPR (Examinador)

  
\_\_\_\_\_  
(assinatura) APROVADO  
(Aprov/Reprov.)

Prof. Dr. Eddy Krueger  
UEL (Examinador)

  
\_\_\_\_\_  
(assinatura) APROV  
(Aprov/Reprov.)

Prof. Dr. José Carlos Pereira Coninck  
UTFPR (Examinador)

  
\_\_\_\_\_  
(assinatura) Aprovado  
(Aprov/Reprov.)

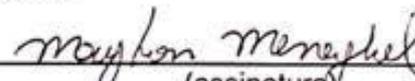
Início: 14:00 Término: 17:00

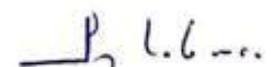
Conforme as normas regimentais do PPGTS e da PUCPR, o trabalho apresentado foi considerado aprovado (aprovado/reprovado), segundo avaliação da maioria dos membros desta Banca Examinadora.

Observações: as sugestões da banca deverão ser incorporadas na versão final

O(a) aluno(a) está ciente que a homologação deste resultado está condicionada: (I) ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora, que determina um prazo de 60 dias para o cumprimento dos requisitos; (II) entrega da dissertação em conformidade com as normas especificadas no Regulamento do PPGTS/PUCPR; (III) entrega da documentação necessária para elaboração do Diploma.

ALUNO (A): MAYKON CHRISTIAN MENEGHEL

  
\_\_\_\_\_  
(assinatura)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Percy Nohama,  
Coordenador do PPGTS PUCPR





*Dedico este trabalho sobretudo à minha família. Ao Sr. Raul Meneghel, pelo apoio financeiro, pelo suporte emocional e pelos ensinamentos de humildade, trabalho e dedicação que serviram de base para que esta pesquisa acontecesse. Dedico também à Sra. Jandira Bento Maria Meneghel, pelo apoio incondicional, onipresente e pelo suporte emocional em todas as dificuldades que surgiram e que foram facilmente mitigadas por conta deste apoio. Dedico ao Sr. Marcus Vinicius Meneghel, homem de boa índole que com palavras calmas trouxe paz para os momentos mais turbulentos. Dedico este trabalho à Sra. Emanuelle Alves Campestrini que esteve comigo durante toda essa jornada, que acompanhou cada passo e execução desta obra e que foi a principal coadjuvante para que esse desafio se tornasse uma grande conquista, pessoa por quem eu divido esse mérito. Enfim, dedico essa obra àqueles que direta ou indiretamente tornaram possível esse trabalho de pesquisa.*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à todo o corpo docente do Programa de Pós Graduação em Tecnologia em Saúde (PPGTS) pela aceitação no programa e por me auxiliar em todas as dificuldades que surgiram durante a execução desse projeto. Quero agradecer ao professor Dr. Agnelo Dênis Vieira por ter me convidado a participar do PPGTS e pelos ensinamentos em Biomecânica, agradeço ao professor Dr. Guilherme Nunes Nogueira Neto por ter me aceitado como orientando, por me instruir durante todo o percurso desta dissertação de mestrado, pelo ensinamentos na área de estimulação elétrica funcional. Agradeço também à professora Dra. Elisangela Ferretti Manffra por ter aceito me co-orientar, pelas instruções durante a confecção deste documento e do modelo neuromuscular e pelos ensinamentos em modelagens matemáticas inspirados na fisiologia humana. Agradeço ao professor e coordenador do PPGTS Dr. Percy Nohama, pelo apoio emocional e pelas palavras de motivação que foram fundamentais durante essa etapa da minha vida, pelos ensinamentos em tecnologias assistivas e pelas contribuições na área da biomedicina que foram enriquecedoras para o desenvolvimento deste estudo. Agradeço ao professor Dr. Eduardo Mendonça Scheeren pelos ensinamentos na área da mecânica muscular e pelas contribuições na área da fisiologia humana. Agradeço mais uma vez à toda a minha família, para quem dedico este trabalho, e a todos os meus amigos e pesquisadores do PPGTS que direta ou indiretamente contribuíram para a consolidação deste aprendizado.



*“É um fato que a ciência procede pela elaboração de modelos que primeiro dividem o real em níveis de organização, em grandes categorias que nos permitem penetrar em uma selva neural e sináptica de complexidade extraordinária. Esses modelos não pretendem esgotar toda a realidade do mundo! A ambição do neurobiólogo é muito limitada. O objeto que ele estuda é muito complexo para compreendê-lo em sua totalidade.”*

**(JEAN-PIERRE CHANGEUX, 1998)**



## RESUMO

A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) tem sido utilizada na reabilitação de pacientes com lesão medular crônica. Quando usada corretamente é capaz de proporcionar o bem-estar dos pacientes. No entanto, a aplicação de uma intensidade maior que o suficiente, por exemplo, pode acelerar o processo de instalação da fadiga muscular, reduzindo o tempo que o indivíduo permanece na atividade motora programada. Em suma, a seleção de parâmetros é um processo delicado que pode implicar na redução de desempenho do paciente durante uma sessão de EENM e causar desconforto se os parâmetros forem aplicados incorretamente. Modelos matemáticos inspirados na fisiologia de um sistema neuromuscular em conjunto com simulações computacionais poderiam ser utilizados para determinar perfis de EENM otimizados para cada paciente, ajudando os terapeutas a estreitar os ajustes dos parâmetros estimulatórios, reduzindo o tempo de pré-sessão e, conseqüentemente, estendendo o tempo das atividades programadas. Os modelos neuromusculares apresentam em suas estruturas componentes neurais integrados a elementos musculares em diversos níveis de complexidade e poderiam ser utilizados para representar o sistema fisiológico do recrutamento muscular amplamente utilizado na reabilitação com EENM. Para otimizar a configuração dos parâmetros de estimulação, foi desenvolvido um sistema de simulação computacional, capaz de simular a aplicação de diferentes perfis estimulatórios através de experimentos *in silico* em um modelo neuromuscular, gerando diferentes desempenhos de produção de força muscular isométrica. O sistema foi capaz de reproduzir um modelo neuromuscular compatível com a lesão medular crônica e estimar a força muscular resultante da aplicação de diferentes estímulos em concordância com dados experimentais disponíveis na literatura. Neste estudo, conclui-se que com o sistema *EENM Simulation System* é possível projetar e simular diferentes perfis de EENM, permitindo que diferentes hipóteses possam ser testadas antes mesmo de serem reproduzidas *in vivo*.

**Palavras-chave:** Lesão Medular. Estimulação Elétrica Neuromuscular. Modelos Matemáticos. Simulação Computacional.

## ABSTRACT

Neuromuscular electrical stimulation (NMES) has been used in the rehabilitation of patients with chronic spinal cord injury. When used correctly it is able to provide the well-being of patients. However, applying a greater than enough intensity, for example, can speed up the process of installing muscle fatigue, reducing the time that the individual remains in the programmed motor activity. In short, parameter selection is a delicate process that can lead to the reduction of the patient performance during a NMES session and cause discomfort if the parameters are applied incorrectly. Mathematical models inspired by the physiology of a neuromuscular system in addition of computational simulations could be used to determine optimized NMES profiles for each patient, helping therapists narrow the settings of the stimulatory parameters, reducing the pre-session time and, consequently, extending the time of the scheduled activities. The neuromuscular models have in their structures neural components integrated to muscular elements at various levels of complexity and could be used to represent the physiological system of the muscular recruitment widely used in the rehabilitation with NMES. To optimize the configuration of the stimulation parameters, a computer simulation system was developed, capable of simulating the application of different stimulatory profiles through *in silico* experiments in a neuromuscular model, generating different performance of isometric muscular strength. The system was able to reproduce a neuromuscular model compatible with chronic spinal cord injury and to estimate the muscular strength resulting from the application of different stimuli in agreement with experimental data available in the literature. In this study, we conclude that with the NMES Simulation System it is possible to design and simulate different NMES profiles, allowing different hypotheses to be tested before they can even be reproduced *in vivo*.

**Keywords: Spinal Cord Injury. Neuromuscular Electrical Stimulation. Mathematical Models. Computational Simulation.**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estruturas do sistema nervoso central .....	16
Figura 2 – Distribuição dos nervos espinais ao longo da medula.....	17
Figura 3 – Secção transversal da medula espinal.....	18
Figura 4 – Membranas fibrosas da medula espinal.....	18
Figura 5 – Lesão em um segmento da lesão medular .....	20
Figura 6 – Comprometimentos neurofisiológicos .....	22
Figura 7 – Estimulação elétrica sendo aplicada em um indivíduo com lesão medular para a atividade de pedaladas .....	27
Figura 8 – Estímulos elétricos naturais (potenciais de ação) em comparação com os estímulos elétricos evocados artificialmente.....	27
Figura 9 – Parâmetros de estimulação elétrica .....	28
Figura 10 – Estruturas de um modelo neuromuscular.....	34
Figura 11 – Potencial de ação da membrana celular .....	35
Figura 12 – Circuito eletrotônico da membrana celular .....	36
Figura 13 – Estrutura eletrotônica do segmento axonal.....	38
Figura 14 – Estrutura biológica de uma unidade motora presente em humanos .....	46
Figura 15 – Comparação entre o modelo realista inspirado na biologia e o modelo sob uma perspectiva matemática.....	47
Figura 16 – Diagrama de blocos dos processos envolvidos na geração de força muscular a partir de estímulos elétricos artificiais evocados no nível medular.	48
Figura 17 – Modelo de motoneurônios bi-compartimentado, baseado em condutâncias .....	50
Figura 18 – Circuito eletrônico que representa o compartimento soma de um motoneurônio .....	52
Figura 19 – Circuito eletrônico do compartimento dendrítico de um motoneurônio .....	54
Figura 20 – Representação do segmento axonal.....	57
Figura 21 – Potencial de ação da unidade motora em sua forma bifásica e trifásica.....	59
Figura 22 – Tela inicial do sistema computacional.....	65
Figura 23 – Tela de cadastro / identificação de um determinado paciente .....	66

Figura 24 – Tela de configuração dos parâmetros físicos dos motoneurônios	67
Figura 25 – Tela de configuração dos parâmetros físicos das fbras musculares .....	67
Figura 26 – Ambiente de simulação e configuração dos parâmetros estimulatórios.....	68
Figura 27 – Tela de desempenhos e resultados obtidos após a simulação.....	69
Figura 28 – Efeitos de pulsos com frequências variáveis.....	70
Figura 29 – Relação força-frequência dos resultados obtidos para os pulsos com frequências constantes .....	71
Figura 30 – Efeito de pulsos com ciclos de trabalho variáveis .....	72
Figura 31 – Potenciais de ação dos motoneurônios tipo S, FR e FF em diferentes frequências.....	74
Figura 32 – Efeito de correntes com amplitudes variáveis .....	75
Figura 33 – Efeito de diferentes modulações de sinal no desempenho da produção de força muscular .....	76
Figura 34 – Resposta de força muscular isométrica para a aplicação de correntes moduladas em amplitude e frequência por uma função rampa.....	77
Figura 35 – Efeito da variação de diferentes temperaturas da membrana do motoneurônio na produção de força muscular .....	78
Figura 36 – Efeito do número de motoneurônios do tipo FF, FR e S .....	79
Figura 37 – Efeito de diferentes quantidades motoneurônios na produção de força isométrica .....	80

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação quanto a preservação, grau de força e quantidades dos músculos abaixo do nível lesionado com grau de força maior que três de acordo com a Escala de Imparidade ASIA (AIS).....	23
Tabela 2 – Propriedades geométricas dos motoneurônios .....	51
Tabela 3 – Valores de condutâncias e potenciais de reversão iônicos .....	53
Tabela 4 – Valores do passo inicial para o integrador na cinética de ativação e inativação dos canais iônicos .....	56
Tabela 5 – Propriedades dos segmentos axonais.....	59
Tabela 6 – Propriedades musculares para diferentes tipos de unidades motoras .....	60
Tabela 7 – Configuração dos experimentos in silico. ....	64
Tabela 8 – Configurações da corrente estimulatória de diferentes sistemas de simulação computacional fisiologicamente inspirado .....	81
Tabela 9 – Configurações dos motoneurônios em diferentes sistemas de simulação computacional fisiologicamente inspirados .....	81
Tabela 10 – Correntes iônicas utilizadas pelos diferentes sistemas computacionais .....	82

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1	OBJETIVO GERAL	14
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO TEÓRICA</b>	<b>16</b>
2.1	DA MEDULA ESPINAL AO TRAUMA MEDULAR	16
2.2	LESÃO MEDULAR	19
2.2.1	Do trauma à lesão medular crônica	20
2.2.2	Implicações neurológicas da lesão medular	21
2.2.3	Implicações musculotendíneas da lesão medular	24
2.2.4	Reabilitação de indivíduos com lesão medular	25
2.3	ESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR	26
2.3.1	Estimulação elétrica para pacientes com lesão medular	26
2.3.2	Configuração dos parâmetros estimulatórios	28
2.3.3	Das primeiras aplicações às técnicas atuais	29
2.3.4	Desafios da estimulação elétrica na lesão medular	32
2.4	MODELOS MATEMÁTICOS DA FISIOLOGIA NEUROMUSCULAR	33
2.4.1	Potencial de ação das células nervosas	34
2.4.2	Potencial de ação das unidades motoras	39
2.4.3	Dinâmica de ativação e força muscular	40
2.5	SISTEMAS COMPUTACIONAIS PARA SIMULAÇÕES DE RESPOSTAS NEUROMUSCULARES	43
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>46</b>
3.1	MODELO NEUROMUSCULAR	46
3.1.1	Modelo de motoneurônios	49
3.1.2	Modelo do axônio motor	57
3.1.3	Modelo de ativação e força muscular	60
3.1.4	Ambiente de implementação dos modelos	61
3.2	EXPERIMENTOS <i>IN SILICO</i>	61
3.2.1	Configuração dos experimentos e validação do sistema	62
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>65</b>
4.1	EENM SIMULATION SYSTEM	65
4.2	EFEITO DE DIFERENTES FREQUÊNCIAS DE ESTÍMULOS	69

4.3	EFEITO DE DIFERENTES CICLOS DE TRABALHO.....	71
4.4	EFEITO DE DIFERENTES INTENSIDADES DE CORRENTE.....	73
4.5	EFEITO DA VARIAÇÃO DOS SINAIS DE MODULAÇÃO.....	76
4.6	EFEITO DA TEMPERATURA NOS MOTONEURÔNIOS.....	77
4.7	EFEITO DO NÚMERO DE MOTONEURÔNIOS .....	78
4.8	COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES SISTEMAS.....	80
4.9	LIMITAÇÕES E ESTUDOS FUTUROS .....	82
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE A – DIAGRAMA <i>USE-CASE</i> DO SISTEMA .....</b>	<b>85</b>
	<b>APÊNDICE B – REPOSITÓRIO ONLINE DO PROJETO.....</b>	<b>86</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>87</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A estimulação elétrica é utilizada em pessoas com lesão medular para ativar os músculos paralisados (LYNCH; POPOVIC, 2008), auxiliando principalmente na execução de tarefas ativas e no fortalecimento da musculatura (PAPACHRISTOS, 2014). A configuração dos parâmetros estimulatórios permite uma variedade de perfis de ativação muscular (LYNCH; POPOVIC, 2008). Por exemplo, a aplicação de estímulos elétricos pode restaurar a função postural (NATARAJ; AUDU; TRIOLO, 2013), prevenir a atrofia e ajudar a reduzir a espasticidade (BAJD; KRALJ; TURK, 1982), as contraturas e os edemas (CLIQUET JR; BAXENDALE; ANDREWS, 1989; QUEVEDO et al., 1997).

As evidências sugerem que, quando aplicada com a intensidade correta, a estimulação elétrica contribui significativamente para o bem-estar do paciente (QUINTERN, 1998). No entanto, um perfil de corrente elétrica inadequado, pode acelerar o processo de instalação da fadiga muscular (DOWNEY et al., 2017) e causar desconforto aos pacientes (QUINTERN, 1998).

Geralmente, a escolha é baseada em relatos científicos e na própria experiência técnica do terapeuta (KOBETIC; MARSOLAIS, 1994; MCNEAL et al., 1989; WATSON, 2008), que procura aplicar a menor intensidade de corrente possível para produzir a resposta muscular desejada (KRUEGER-BECK et al., 2011). Por outro lado, a aplicação de estímulos elétricos deve promover o desenvolvimento de habilidades motoras a partir de habilidades residuais que variam muito de pessoa para pessoa, mesmo com o nível de lesão igual (ABBAS; GILLETTE, 2001; KIM et al., 2010). Em suma, o terapeuta tem um grande desafio na customização dos parâmetros estimulatórios.

Para auxiliar os terapeutas na seleção desses parâmetros, poderiam ser realizadas simulações *in silico* de diferentes perfis estimulatórios, empregando modelos realistas (QUINTERN, 1998). Já foi demonstrado que modelos computacionais do sistema neuromusculosquelético têm o potencial de reproduzir diferentes condições fisiológicas e patológicas (BAWA; STEIN, 1976; DING et al., 2007; DING; BINDER-MACLEOD; WEXLER, 1998; LAW; SHIELDS, 2005; QUINTERN, 1998). Sabe-se que os modelos matemáticos têm limitações. Mesmo assim, simulações *in silico* podem auxiliar a estreitar as faixas de

parâmetros estimulatórios mais adequados, reduzindo o tempo de ajuste desses parâmetros em uma pré-sessão, minimizando o desconforto do paciente e, conseqüentemente, prolongando o tempo de realização da tarefa efetiva em uma sessão de estimulação elétrica.

Existem diversos sistemas que simulam a propagação e interação de sinais elétricos e químicos ao longo de um neurônio. O MetaNeuron (NEWMAN; NEWMAN, 2013) e o NEURON (HINES; CARNEVALE, 1997), por exemplo, são sistemas que simulam a aplicação de estímulos elétricos em um modelo baseado nas condutâncias de apenas dois canais iônicos: o sódio ( $\text{Na}^+$ ) e o potássio ( $\text{K}^+$ ), tendo como resultado o potencial de ação em diferentes membranas celulares.

O sistema ReMoto (ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014), por outro lado, utiliza as condutâncias de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  rápido,  $\text{K}^+$  lento e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) do tipo L para modelar o potencial de ação da célula nervosa e, ainda, obter respostas de força muscular e de amplitude angular. O sistema PyMUS (KIM; KIM, 2018) utiliza uma gama maior de canais de condutâncias e também produz respostas da força muscular gerada pelo conjunto de todas as unidades motoras. No entanto, os sistemas de simulação citados não levam em consideração a fisiologia da lesão medular e, portanto, não são os mais indicados para simularem esse cenário. Além do mais, o ajuste da corrente estimulatória não é rica em detalhes a ponto de reproduzir uma gama maior de ajustes nos perfis estimulatórios.

Em suma, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma ferramenta computacional que auxilie terapeutas e fisiatras na seleção de diferentes parâmetros estimulatórios para otimizar a execução de protocolos de estimulação elétrica praticados nas musculaturas de pacientes com lesão medular crônica, ou ainda, auxiliar no desenvolvimento de neuropróteses implantáveis.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é desenvolver uma ferramenta computacional que simule a aplicação de diferentes perfis de correntes de estimulação elétrica em um modelo neuromuscular adequado à lesão medular crônica.

## 1.2 OJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo, são:

I. Implementar modelos matemáticos inspirados na fisiologia dos sistemas neuromusculares de indivíduos com lesão medular crônica em um ambiente computacional contendo uma interface gráfica que permite ajustar os perfis de correntes de estimulação elétrica neuromuscular, as propriedades dos motoneurônios e as propriedades das fibras musculares;

II. Reproduzir, por meio de experimentos *in silico*, a aplicação de diferentes perfis de estimulação elétrica no modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica, para medir alguns desempenhos de força muscular isométrica;

III. Comparar os resultados de força muscular isométrica produzidos pela ferramenta computacional com os resultados *in vivo* de experimentos realizados anteriormente na literatura para indivíduos com lesão medular crônica e também para indivíduos hígidos.

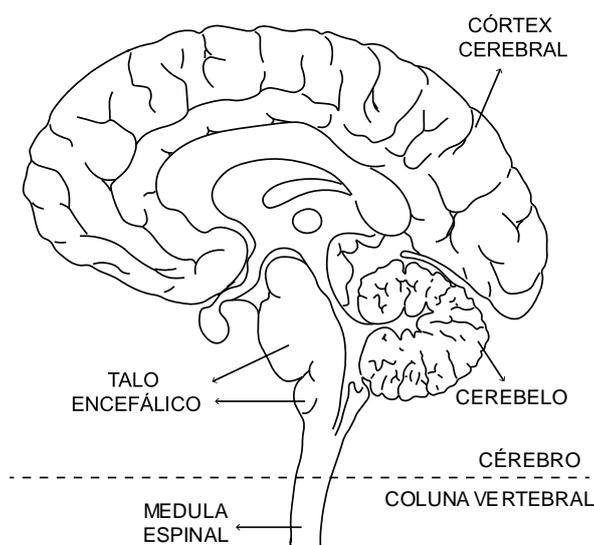
## 2 REVISÃO TEÓRICA

Neste capítulo, após revisar algumas estruturas da medula espinal, serão retratados os comprometimentos neurofisiológicos e musculotendíneos de pacientes acometidos por traumas medulares, os benefícios e os desafios encontrados pelos terapeutas em programas de reabilitação que utilizam estimulação elétrica em pacientes com lesão medular. Outro assunto abordado é a utilização de modelos matemáticos na ciência biomédica como ferramenta de auxílio para um aprofundamento maior nos estudos de comportamentos patológicos e os sistemas de simulações computacionais disponíveis para pesquisadores e terapeutas que trabalham com essa técnica de reabilitação.

### 2.1 DA MEDULA ESPINAL AO TRAUMA MEDULAR

O sistema nervoso central (SNC) é composto pelo córtex cerebral, pelo tronco encefálico e pelo cerebelo que estão localizados no interior do crânio, e pela medula espinal que encontra-se no interior da coluna vertebral (Figura 1).

Figura 1 – Estruturas do sistema nervoso central



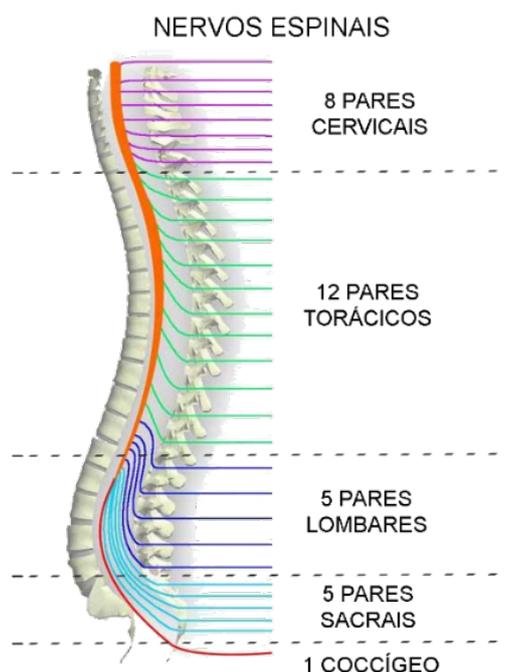
Fonte: Pillgreens: education- knows about world, science and technology. Disponível em: <<https://pillgreens.com/2018/10/13/brain/>>. Acesso em: 20 Jan, 2019

A medula espinal é uma estrutura com funções complexas e organizadas capaz de proporcionar comunicações motoras e sensitivas entre o SNC e o sistema nervoso periférico (SNP), trabalhando de forma indissociável (HALL; GUYTON, 2011).

A medula espinal tem um formato tubular, com assimetrias ou dilatações, que se estende do nível do osso occipital, na base do crânio, percorrendo até a primeira ou segunda vértebra lombar (HERLIHY, 2002).

A secção longitudinal da medula espinal verificado pela Figura 2 apresenta a distribuição dos níveis vertebrais contendo 8 pares de nervos espinais cervicais, 12 pares de nervos torácicos, 5 pares de nervos lombares, 5 pares de nervos sacrais e um par de nervos coccígeos (GRUENER; BILLER, 2008).

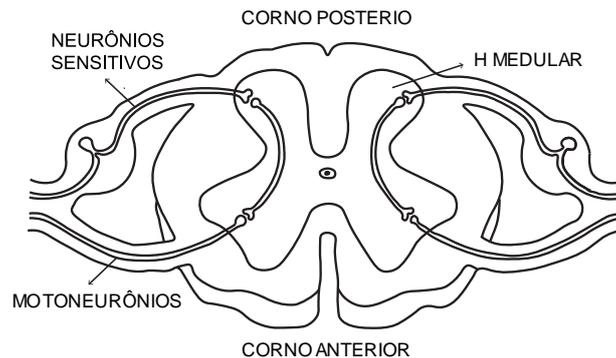
Figura 2 – Distribuição dos nervos espinais ao longo da medula



Fonte: Digital Spinal Medical. Disponível em: <<https://www.digitalspine.in/SPINE%E2%80%93Root-of-Human-Body.html>>. Acesso em: 21 de Jan, 2019

Já a secção transversal, vide Figura 3, apresenta internamente um formato de H, conhecido como H medular, que se divide em corno posterior, por onde entram os neurônios sensitivos e corno anterior, por onde saem os neurônios motores, ou motoneurônios (LUNDY-EKMAN, 2008).

Figura 3 – Secção transversal da medula espinal

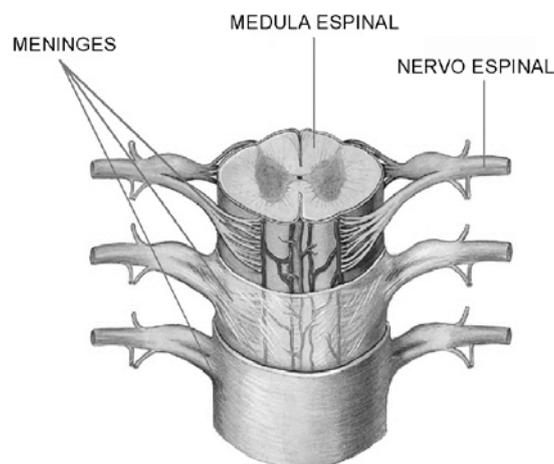


Fonte: Backyard Brains: neuroscience for everyone. Disponível em: <<https://backyardbrains.com/experiments/Musclekneejerk>>. Acesso em: 21 de Jan, 2018

Os motoneurônios são responsáveis por controlar direta ou indiretamente os órgãos efetores, como por exemplo os músculos, acionando as fibras musculares em resposta à integração neuronal (CISI, 2007).

Os esquemas de proteção da medula seguem os criteriosos sistemas de proteção das demais estruturas do SNC, sendo envolvida por três camadas de membranas fibrosas, denominadas meninges, cujo papel é isolar e proteger a medula de agentes externos (Figura. 4). Da camada mais superficial para a camada mais profunda, têm-se: a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter, respectivamente.

Figura 4 – Membranas fibrosas da medula espinal



Fonte: Anatomy Of The Spinal Cord. Disponível em: <<http://yourdiagrams.info/anatomy-of-the-spinal-cord/anatomy-of-the-spinal-cord-3/>>. Acesso em: 22 de Jan, 2018

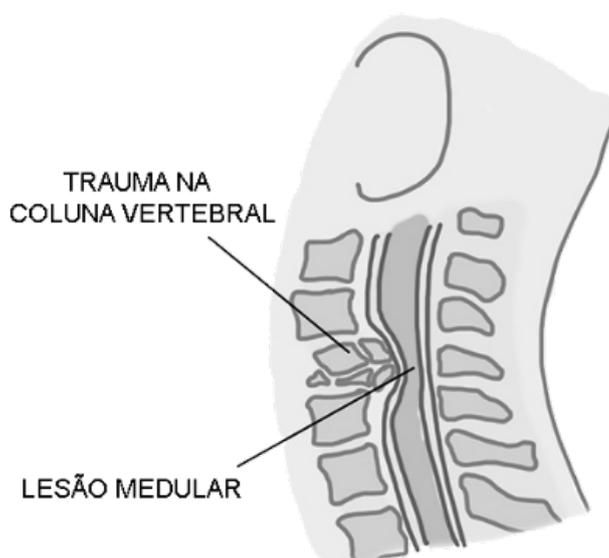
A dura-máter é a meninge mais externa, envolvendo toda a medula espinal, sendo uma camada densa composta por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas. Na medula, a dura-máter possui apenas um folheto que corresponde a continuação do folheto meníngeo da dura-máter craniana. A aracnoide é uma membrana sem vascularização com a funcionalidade de transferir o líquido céfalorraquidiano para o sangue e a pia-mater é uma membrana extremamente vascularizada e delicada, que se encontra junto do tecido nervoso, ajudando a dar forma e resistência à medula espinal (BERNARDS, 2002; VANDENABEELE; CREEMERS; LAMBRICHTS, 1996).

No entanto, as estruturas da medula não são imunes a traumatismos. Quando essas estruturas são lesionadas, ocorrem comprometimentos parciais ou totais, os quais implicam em disfunções motoras e sensitivas. Os traumas podem ocorrer em virtude de uma má formação congênita, doenças crônicas, causas iatrogênicas ou eventos traumáticos (ORGANIZATION; SOCIETY, 2013).

## 2.2 LESÃO MEDULAR

A ocorrência de traumas na medula espinal é conhecida como lesão medular (Figura 5). A lesão medular pode desencadear numerosas complicações médicas (ABBAS; GILLETTE, 2001; ROTH et al., 1991), como a perda do desempenho motor, da sensibilidade tátil, dolorosa e térmica, e alterações do controle urinário e fecal (CHEN et al., 2003). Uma série de comprometimentos fisiológicos também são desencadeados abaixo do nível da lesão. Na maioria das vezes, tais comprometimentos são agravados em decorrência do repouso prolongado (MONTEIRO; SILVA; FATARELLI, 2006), levando a variações morfológicas, metabólicas e contráteis (BURNHAM et al., 1997) como as transformações histoquímicas, a hiperreflexia, o aumento do tônus muscular, a espasticidade e as atrofia musculares (TEIVE; ZONTA; KUMAGAI, 1998).

Figura 5 – Lesão em um segmento da lesão medular



Fonte: XI Congresso Brasileiro de Estomatoterapia: fisiopatologia da lesão medular traumática. Disponível em: <<https://slideplayer.com.br/slide/9760893/>>. Acesso em: 22 de Jan, 2018

### 2.2.1 Do trauma à lesão medular crônica

Logo após a lesão medular, a medula espinhal entra em estado de choque espinal (DITUNNO et al., 2004), onde são observadas perdas de sensibilidade acompanhadas por graves paralisias motoras (SHERRINGTON, 1899, 1909), e a perda inicial seguida de uma recuperação gradual dos reflexos (DITUNNO et al., 2004; LEIS et al., 1996).

Na primeira fase do choque espinal, caracterizada pela arreflexia durante as primeiras 24 h após a lesão, ocorrem as interrupções dos estímulos excitatórios provenientes dos tratos descendentes, tornando os neurônios hiperpolarizados e, portanto, menos responsivos aos estímulos (DITUNNO et al., 2004).

Na segunda fase, ocorre um aumento acentuado da sensibilidade das membranas pós-sinápticas após a denervação, sendo notada pelo retorno gradativo de alguns reflexos polissinápticos e monossinápticos no período de 1 a 3 dias após a lesão (HIERSEMENZEL; CURT; DIETZ, 2000; KO et al., 1999).

A terceira fase é marcada pelo retorno dos reflexos, o aparecimento de reflexos exagerados (hiperreflexia) e o crescimento das sinapses na região do

axônio dos motoneurônios e interneurônios, que estão abaixo do nível lesionado, sendo observado entre a primeira e a quarta semana após a lesão medular (D'AMICO et al., 2014; DITUNNO et al., 2004).

A quarta fase do choque espinal é marcada pelo crescimento das sinapses na região do soma, pela continuação da hiperreflexia e pelo surgimento da espasticidade, sendo observado nos intervalos de 1 a 12 meses após a lesão. No entanto, pode-se considerar que o choque espinal em humanos, é completamente resolvido no intervalo de 1 a 6 meses após a lesão, com eventual desenvolvimento de hiperreflexia, clônus e espasmos musculares (DITUNNO et al., 2004; KO et al., 1999).

A lesão medular se torna crônica quando esses comprometimentos estão presentes por, no mínimo, 6 meses. Após esse período, embora ainda prevaleça o dogma de que as cavidades na medula espinal, resultado dos restos de tecido neural, representam uma barreira física que impede a regeneração axonal (FLEMING et al., 2006; KRAMER et al., 2013), Anderson, *et al.*, (2016) observaram que a formação da cicatriz ajuda, ao invés de prevenir a regeneração do axônio.

### **2.2.2 Implicações neurológicas da lesão medular**

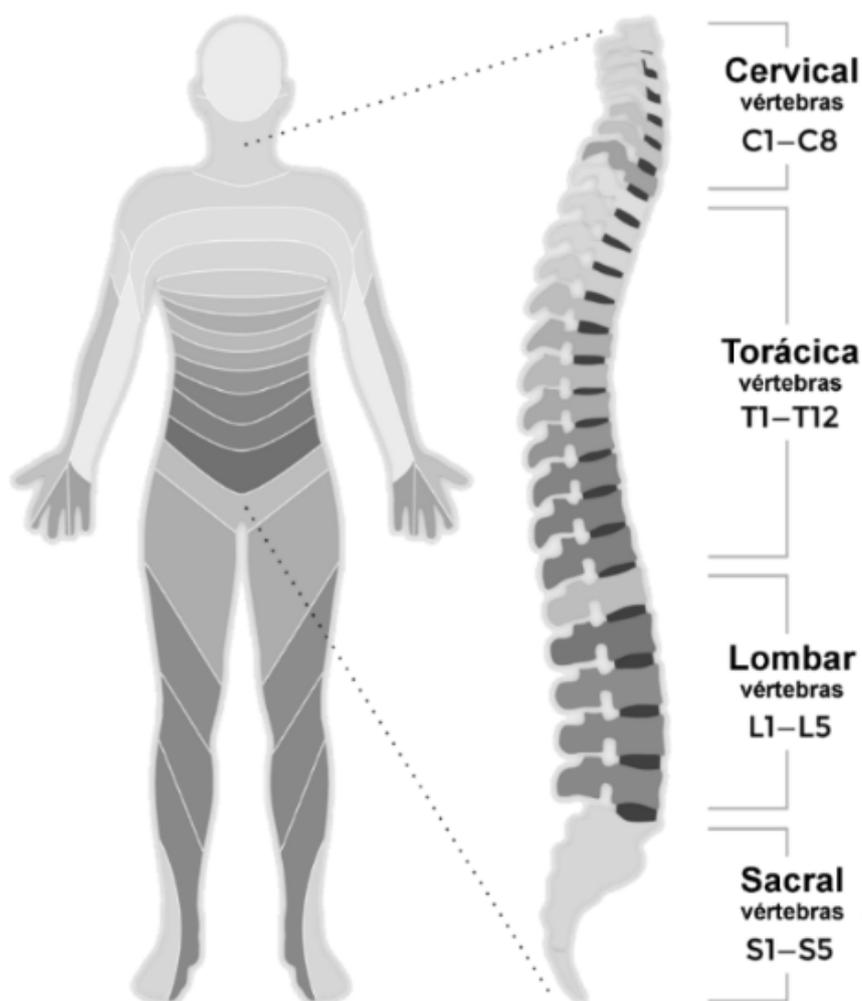
Cada nível da coluna vertebral possui nervos espinais, que se ramificam em ambos os lados da medula espinal innervando partes específicas do corpo, sendo que a lesão nesses nervos espinais compromete esse nível da coluna e os inferiores. A lesão medular pode ser cervical (C1 – C8), torácica (T1 – T12), lombar (L1 – L5) ou sacral (S1 – S5).

Para classificar os diferentes graus de comprometimentos da lesão medular geralmente utiliza-se a escala ASIA (*American Spinal Injury Association*, Associação Americana de Lesão Medular, tradução nossa), definida pelos Padrões Internacionais para Classificação Neurológica de Lesão Medular (ISNCSCI, acrônimo de *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*). A escala ASIA é utilizada para verificar o nível de preservação das funções motoras e sensitivas, sendo avaliada por meio de índices numéricos que variam de 0 (paralisia total) a 5 (funcionalidade normal)

para indicar o grau de atividade motora e de 0 (ausência) a 3 (normal) para definir o grau de sensibilidade (MAYNARD JR et al., 1997).

O nível de comprometimento neurológico é definido com base nas respostas motoras e sensitivas de um indivíduo com lesão medular. Se o nível de comprometimento motor for diferente do nível de comprometimento sensitivo, utiliza-se o nível mais alto identificado (MAYNARD JR et al., 1997). O nível neurológico é apresentado de acordo com a região e a vértebra da coluna vertebral, como ilustra a Figura 6. Quanto mais alto for o nível neurológico, mais severos serão os comprometimentos.

Figura 6 – Comprometimentos neurofisiológicos



As lesões ocorridas na região cervical, possivelmente, afetarão as musculaturas dos membros superiores e membros inferiores. Lesões entre as vértebras torácicas, podem comprometer as funções motoras e sensitivas das musculaturas das pernas, mãos, tórax e abdômen. Lesões na região lombar, podem implicar em disfuncionalidades musculares nas pernas e nos pés. Se as lesões ocorrerem na região do cóccix os comprometimentos são mais leves e localizados nos membros inferiores.

A lesão medular também pode ser classificada como completa ou incompleta. Uma lesão completa significa que nenhuma função motora ou sensitiva foi preservada abaixo do nível lesionado, caso contrário, a lesão é dita incompleta, sendo possível classificá-la com base na escala de imparidade ASIA (AIS - *ASIA Impairment Scale*, Escala de Imparidade ASIA, tradução nossa) (WATERS; ADKINS; YAKURA, 1991), conforme ilustra a Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação quanto a preservação, grau de força e quantidades dos músculos abaixo do nível lesionado com grau de força maior que três de acordo com a Escala de Imparidade ASIA (AIS)

	Possui Preservação?		O Grau de Força (GF) é > 3 ?	Quantidade Mínima de Músculos com GF > 3
	<i>Motora</i>	<i>Sensitiva</i>	<i>Ambos</i>	<i>Ambos</i>
AIS A <sup>1</sup>	Não	Não	-	-
AIS B <sup>2</sup>	Não	Sim	-	-
AIS C <sup>2</sup>	Sim	Sim	Não	-
AIS D <sup>2</sup>	Sim	Sim	Sim	Mais da metade
AIS E <sup>2</sup>	Sim	Sim	Sim	Todos

Fonte: Waters, Adkins e Yakura, (1991) e Maynard Jr *et al.*, (1997)

Nota: <sup>1</sup>Lesão Completa, <sup>2</sup>Lesão Incompleta, '-' Indiferente.

Uma lesão completa (AIS A) representa que nenhuma funcionalidade motora ou sensitiva foi preservada abaixo do nível da lesão. Uma lesão medular classificada como AIS B, indica que as funções sensoriais foram preservadas, mas não há respostas motoras. Uma lesão medular AIS C compreende funcionalidades sensitivas e motoras preservadas, sendo que a parte motora

apresenta menos da metade dos músculos, abaixo da lesão, com grau de força menor ou igual a 3 (apesar de ocorrer contração muscular, esses indivíduos não são capazes de vencer a gravidade para realizar um movimento articular).

Já em uma lesão classificada como AIS D, também há preservação dos sinais sensitivos, mas agora pelo menos metade dos músculos (abaixo da lesão) possui grau de força maior que 3 (nesse caso, os indivíduos são capazes de vencer a gravidade). E, por fim, em uma lesão AIS E, as funções motoras e sensitivas são preservadas em todos os segmentos (MAYNARD JR et al., 1997).

### **2.2.3 Implicações musculotendíneas da lesão medular**

Um dos principais problemas em pacientes com lesão medular crônica é o aparecimento de reflexos exagerados abaixo do nível lesionado (D'AMICO et al., 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012), conhecido como hiperreflexia. A hiperreflexia está relacionada aos disparos prolongados e auto-sustentados (ELBASIOUNY; SCHUSTER; HECKMAN, 2010; SCHWINDT; CRILL, 1980) marcados, principalmente, pelo resurgimento das correntes internas persistentes de cálcio e outros mecanismos iônicos intrínsecos após o estágio do choque espinal, em resposta a uma breve entrada sináptica nos compartimentos dendríticos dos motoneurônios. A hiperreflexia em conjunto com o aumento do tônus muscular leva à espasticidade (LANCE, 1980; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012).

A espasticidade é comumente observada durante o movimento passivo da articulação, onde a resistência muscular é maior que o esperado, e está relacionada com o aumento da atividade reflexiva dos tendões (LANCE, 1990).

As atrofia musculares, por sua vez, estão diretamente ligadas à diminuição quantitativa dos componentes estruturais das fibras musculares, como a redução da massa, o encurtamento e alterações nas propriedades visco-elásticas resultantes da diminuição do volume celular. As atrofia podem induzir a diminuição da tensão gerada pelos tendões, fazendo com que os músculos fiquem mais propensos à fadiga muscular.

Ainda, em virtude da supressão de alguns agentes biológicos nas fibras musculares podem ocorrer mudanças no perfil histoquímico muscular levando a

uma predominância de fibras rápidas, pela transformação histoquímica das fibras lentas em fibras rápidas. Em alguns casos, as fibras lentas desapareceram por completo, no entanto, estima-se que 62% das fibras poderão sofrer essas transformações em um período de 4,7 meses após a lesão medular (BURNHAM et al., 1997).

#### **2.2.4 Reabilitação de indivíduos com lesão medular**

Fisiatras, ou fisioterapeutas, têm um papel essencial no gerenciamento das deficiências mais severas de pacientes com lesão medular, de modo que seja possível aproveitar ao máximo as funções residuais, para que esses indivíduos possam ser reintegrados na vida cotidiana (MCDONALD; SADOWSKY, 2002). Realizar essa assistência especializada é fundamental no tratamento da lesão medular para garantir a sobrevivência e evitar maiores complicações no futuro, uma vez que a medicina ainda não oferece um tratamento completo. Portanto, cabe a cada indivíduo conviver com suas limitações e procurar meios para se reabilitar (HAMMELL, 2013). A reabilitação tem o intuito de reduzir os prejuízos físicos, cognitivos e as incapacidades de pacientes com lesão medular (DOBKIN, 2004).

Uma série de benefícios são evidenciados em programas de reabilitação de pacientes com lesão medular, como: a redução do tônus muscular, o aumento da amplitude articular (ADAMS; HICKS, 2011; HENDRIE, 2005; SHIELDS; DUDLEY-JAVOROSKI, 2005), melhorias nas funções intestinais e na bexiga (SHIELDS; DUDLEY-JAVOROSKI, 2005) e a melhora do desempenho motor (SARTORI et al., 2009).

Dentre as diferentes técnicas de reabilitação, existe a estimulação elétrica neuromuscular (EENM), recomendada para pacientes com lesão medular cujo caminho entre a medula e o músculo, abaixo do nível da lesão, não esteja comprometido. A EENM é capaz de contornar parcialmente as limitações geradas pela lesão medular, devido à ausência de função dos membros, evocando artificialmente a musculatura para produzir movimentos funcionais (KOBETIC, 1994).

## 2.3 ESTIMULAÇÃO NEUROMUSCULAR

A Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) tem sido utilizada para restaurar as funções motoras (CLIQUET JR, 2001; MATHEUS et al., 2007), vestibulares (WILDENBERG et al., 2011) e posturais (NATARAJ; AUDU; TRIOLO, 2013). A capacidade de modularizar trens de pulsos de estímulos permite um controle muscular mais refinado, que nem sempre é fácil de ser alcançado, mas quando alcançado permite obter diferentes níveis de ativações musculares que podem produzir atividades motoras de forma mais precisa (LYNCH; POPOVIC, 2008; WU; YOUNG; KUO, 2002).

### 2.3.1 Estimulação elétrica para pacientes com lesão medular

A EENM é largamente utilizada na reabilitação de indivíduos com lesão medular, principalmente na execução de tarefas ativas e no fortalecimento da musculatura (PAPACHRISTOS, 2014) para ativar artificialmente o nervo ligado ao músculo paralisado (LYNCH; POPOVIC, 2008) no intuito de prevenir atrofias, reduzir temporariamente a espasticidade (BAJD; KRALJ; TURK, 1982), as contraturas e os edemas (CLIQUET JR; BAXENDALE; ANDREWS, 1989; QUEVEDO et al., 1997).

As evidências sugerem que, quando a estimulação elétrica é aplicada corretamente pode contribuir significativamente para o bem-estar do paciente (QUINTERN, 1998). A Figura 7 ilustra um indivíduo com lesão medular submetido à aplicação de estimulação elétrica funcional para produzir movimentos de pedaladas.

Quando um conjunto de motoneurônios, de um indivíduo com lesão medular, com as características motoras e sensitivas preservadas abaixo do nível da lesão, recebe estímulos elétricos, desencadeiam-se contrações nas fibras musculares por eles inervados. A força gerada na musculatura por dessas contrações atua em conjunto com a força produzida pelo tendão para alcançar o movimento, antes interrompido pela lesão medular (NOGUEIRA-NETO, 2013).

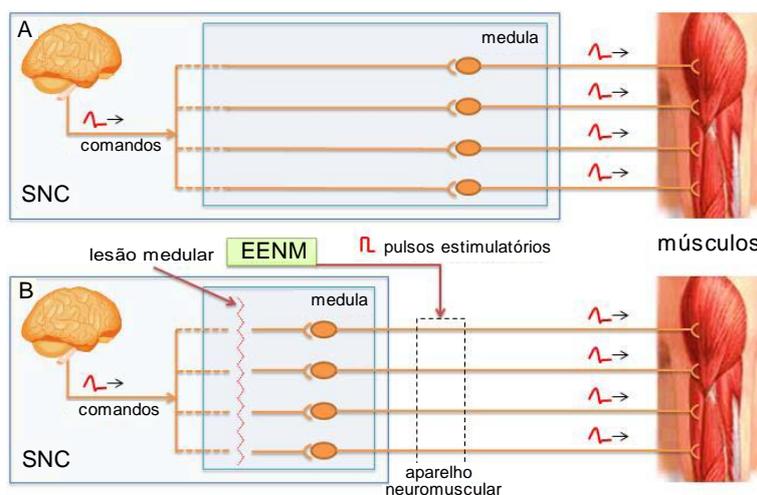
Figura 7 – Estimulação elétrica sendo aplicada em um indivíduo com lesão medular para a atividade de pedaladas



Fonte: Simpson, K. (2016). Disponível em: <<http://www.rehabpub.com/2016/01/promoting-motor-recovery-spinal-cord-injury/>>. Acesso em: 22 Abr. 2018

A Figura 8 ilustra a propagação do potencial de ação ao longo da medula espinal de um indivíduo hígido (A) em comparação com um indivíduo com lesão medular (B).

Figura 8 – Estímulos elétricos naturais (potenciais de ação) em comparação com os estímulos elétricos evocados artificialmente



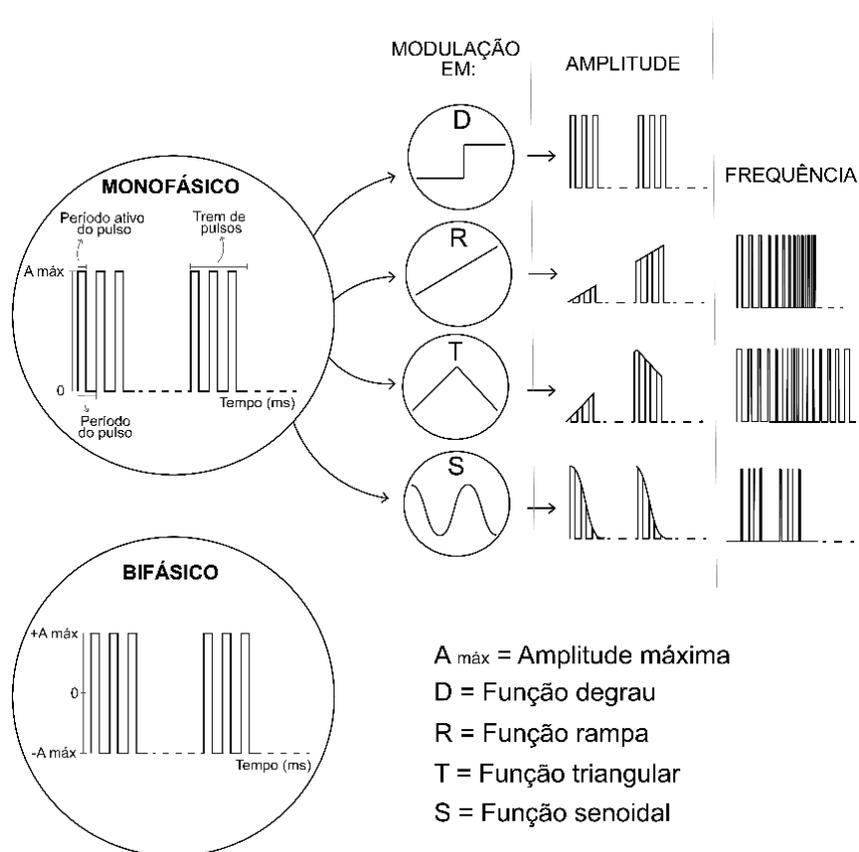
Fonte: Nogueira-Neto, (2013)

Nota: (A) Propagação de estímulos elétricos naturais em um indivíduo hígido e (B) a propagação de estímulos elétricos artificiais em um indivíduo com lesão medular

### 2.3.2 Configuração dos parâmetros estimulatórios

Para evocar um movimento funcional por meio de aplicações de estímulos elétricos, alguns parâmetros devem ser definidos, como: o período total e ativo do trem de pulso e do pulso estimulatório, a amplitude, a tipologia física (sinal monofásico, bifásico, trifásico, etc.) e o formato de onda (retangular, senoidal, rampa, etc.) do sinal elétrico artificial, conforme ilustra a Figura 9.

Figura 9 – Parâmetros de estimulação elétrica



Fonte: Adaptado de Nogueira-Neto, (2013)

As estratégias de estimulação elétrica para realização de movimentos funcionais abrangem desde a parametrização dos sinais elétricos excitatórios a serem evocados, quantidades, tipos e disposições dos eletrodos, se os eletrodos são implantáveis ou de superfície e quantidades de canais utilizados para realizar a estimulação elétrica (KRALJ; BAJD, 1989).

### 2.3.3 Das primeiras aplicações às técnicas atuais

A primeira aplicação de estimulação elétrica em indivíduos com lesão medular foi realizada em um paciente paraplégico na década de 1960 por Kantrowitz, por meio de eletrodos de superfície, cujos estímulos aplicados nos músculos do quadríceps e do glúteo permitiram que a posição ereta fosse alcançada por alguns minutos (BAJD; MUNIH; KRALJ, 1999).

Da mesma forma, em 1970, no hospital *Rancho Los Amigos* na Califórnia, EUA, uma paciente paraplégica foi capaz de ficar em pé com a ajuda de estímulos elétricos implantados nos nervos femoral e glúteo em conjunto com muletas e cintos para fixação de perna e tornozelo, quando aplicados estímulos nas frequências de 20 e 25 Hz e duração de pulso de 0,3 ms. A intensidade foi ajustada vagarosamente até produzir atividade motora suficiente para a tarefa da posição bípede (BAJD; MUNIH; KRALJ, 1999).

Jaeger (1986) aplicou estímulos elétricos nos flexores do tornozelo com duração do trem de pulso de 4 s e frequência de trem de pulso de 20 Hz, tensão entre 70 e 110 V (ajustados para produzir um torque de 25 Nm), com frequência e duração do trem de pulso mantidas constantes enquanto as gravações eram realizadas em intervalos de 30 s e com larguras de pulso variando entre 25 e 700  $\mu$ s. Naquele estudo foi implementado um circuito em malha fechada realimentado com o torque articular do tornozelo. Jaeger (1986) relatou instabilidade sempre que o ganho muscular era reduzido pela metade.

Em um estudo de caso, eletrodos implantados forneceram pulsos de corrente bifásica com amplitude de 20 mA, largura de pulso de até 150  $\mu$ s e variações na frequência de trem de pulso entre 20 e 50 Hz, diretamente na musculatura do gastrocnêmio, em 11 paraplégicos, para realizar movimentos de dorsi e plantiflexão dos tornozelos. Na tarefa de equilíbrio postural, mais de 80% foi capaz de se manter na posição ereta (KRALJ; BAJD, 1989).

Em outro estudo, Hunt *et al.* (1998) utilizaram um estimulador elétrico em malha fechada para excitar os músculos sóleo e gastrocnêmio de indivíduos paraplégicos, aplicando estímulos com intensidade de 10, 20, 30 e 150 mA, aumentando gradativamente a largura do pulso, com uma frequência de trem de pulso de 20 Hz, enquanto realimentava o sistema com o torque do tornozelo,

medido por meio de transdutores de torque. O circuito em malha fechada possuía um controlador de malha interno que fornecia o controle de largura de banda e um controlador de malha externo para controlar o ângulo. O ângulo e a frequência de balanço do tornozelo foram medidas em um teste H a partir da perturbação aplicada no circuito em malha aberta.

Bajd, Munih e Kralj (1999) aplicaram estimulação elétrica de superfície em ambos os extensores do joelho com frequência de 20 Hz, largura de pulso de 0,3 ms e intensidade suficientemente ajustável, em cinco indivíduos com diferentes níveis de lesão medular para a manutenção da postura ereta. Os indivíduos puderam utilizar-se de aparatos de apoio de braço para auxiliar no equilíbrio postural. Três indivíduos permaneceram eretos por cerca de 15 min, enquanto os outros dois alcançaram um desempenho superior, permanecendo entre 1 e 2 h na posição vertical.

Frotzler *et al.* (2008) utilizaram a atividade de ciclismo em conjunto com a estimulação elétrica em pacientes com lesão medular crônica. Os estímulos foram aplicados nos músculos glúteo, quadríceps e isquiotibiais com frequência de 50 Hz, duração de pulso de 500  $\mu$ s e intensidades de correntes elétricas suficientes para reproduzir movimentos de pedaladas, utilizando um estimulador de 8 canais, sendo relatado que a utilização de um treinamento de alto volume, isto é, encorajando cada indivíduo a alcançar a resistência máxima e uma cadência de pedaladas de 45 a 50 rotações por minuto, em conjunto com a estimulação elétrica produziu alterações esqueléticas locais em membros paralisados, revertendo parcialmente a perda óssea nesses indivíduos.

Krueger-Beck *et al.* (2010) avaliaram o índice de eficiência ao aplicar diferentes perfis estimulatórios relatados na literatura, na musculatura do quadríceps de indivíduos com lesão medular, sendo observada uma eficiência maior para o perfil de ondas retangulares monofásicas com frequência de pulso de 1 kHz, largura de pulso ativo de 200  $\mu$ s, frequência de trem de pulsos de 50 Hz e largura do trem de pulso ativo de 3 ms.

Triolo *et al.* (2012) demonstraram que alguns indivíduos com lesão medular no nível neurológico de C6 a T9 conseguiram permanecer na postura ereta, em média 4,3 min, sendo que alguns indivíduos conseguiram, ainda, liberar uma mão do apoio para realizar uma determinada tarefa, como por

exemplo alcançar objetos altos, utilizando neuropróteses, durante 12 semanas de reabilitação, com eletrodos intramusculares implantados nas raízes espinhais L1-L2 para ativar os eretores da espinha para a extensão do tronco, em conjunto com eletrodos de superfície colocados próximos aos pontos motores do vasto lateral para a extensão do joelho e no gúteo máximo e semimembranoso para a extensão do quadril. A neuroprótese implantada utilizou estímulos de um receptor implantável de oito canais, que forneceu pulsos bifásicos com amplitudes de correntes controladas de 2, 8 e 14 mA, duração de pulsos de até 200  $\mu$ s e frequências de trem de pulsos de até 50 Hz.

Um estudo de viabilidade, comprovou a eficácia de um controlador com Rede Neural Artificial na utilização de neuropróteses com estimulação elétrica modulada pelo centro de massa em indivíduos com lesão medular (NATARAJ et al., 2012) e pela combinação da cinemática articular com a aceleração do centro de massa (NATARAJ; AUDU; TRIOLO, 2012a). Foram utilizados parâmetros estimulatórios em ambos os estudos com duração de pulso de 150  $\mu$ s (140  $\mu$ s) para o quadríceps esquerdo (direito), 167  $\mu$ s (119  $\mu$ s) para semi-membranoso esquerdo (direito), 44  $\mu$ s (32  $\mu$ s) para o glúteo máximo esquerdo (direito) e 113  $\mu$ s (85  $\mu$ s) para os eretores da coluna esquerda (direita); intensidade de 2 mA para os eretores da coluna e 20 mA para os demais, e frequência fixa de 20 Hz em todos os estímulos. Como resultado, os sujeitos foram capazes de se manter em pé durante as perturbações posturais geradas voluntariamente (internamente) (NATARAJ; AUDU; TRIOLO, 2012b) e durante os distúrbios posturais externos (NATARAJ; AUDU; TRIOLO, 2013).

Murphy *et al.* (2014) demonstraram a viabilidade de um controlador em malha fechada realimentado por um sensor acelerômetro para modular a estimulação do quadril e do tronco na restauração da inclinação da postura ereta em pacientes com lesão medular nos níveis neurológicos C6, C7, T5, T6 e T10. Os voluntários receberam estímulos contínuos com larguras de pulsos de 0 a 250  $\mu$ s, frequência de 20 Hz (ampliadas para 25 e 30 Hz com o controlador) e amplitude variando de 2 a 20 mA. Sem o uso da estimulação elétrica o esforço médio exigido pelo voluntário para retornar a posição vertical foi de 16, mais ou menos um desvio padrão de 6,0% do peso corporal, enquanto que com a estimulação elétrica contínua (sem controlador) o esforço foi reduzido para 12,8

$\pm 6,5\%$  do peso corporal. Com o uso de um simples sensor para modular a estimulação elétrica implantada nas musculaturas do quadril e das costas, o esforço de cada voluntário foi reduzido ainda mais, para  $7,4 \pm 3,7\%$  do peso corporal, indicando que há viabilidade na construção de neuropróteses controladas, em malha fechada, por sensores.

Audu *et al.* (2015) também utilizaram sistemas de controle na estimulação elétrica neuromuscular em pacientes com lesão medular nos níveis torácico e cervical, para aplicar estímulos elétricos com frequências estimulatórias de 20 Hz e 30 Hz (para alguns pacientes). Sempre que o corpo sofria alteração na postura vertical, os estímulos eram aplicados no intuito de manter o equilíbrio. Foram avaliadas três amplitudes de perturbação: 30%, 40% e 45% do peso corporal. Os resultados apontaram que o controlador foi capaz de rejeitar perturbações de até 45% do peso corporal, trazendo a viabilidade desta técnica em diversas aplicações como, por exemplo, evitar quedas na propulsão de cadeiras de rodas ou ao dirigir um veículo adaptado.

#### **2.3.4 Desafios da estimulação elétrica na lesão medular**

Contudo, um perfil de estimulação elétrica inadequado, pode acelerar o processo de instalação da fadiga muscular (DOWNEY *et al.*, 2017) e causar desconforto aos pacientes (QUINTERN, 1998), diminuindo o desempenho de produção de força e reduzindo o tempo de permanência do indivíduo na recepção dos estímulos durante uma sessão de estimulação elétrica.

Para auxiliar os terapeutas a selecionar esses parâmetros e reduzir o tempo de uma pré-sessão, onde são ajustados os padrões de estímulos para cada paciente, poderiam ser realizadas simulações *in silico* de diferentes perfis estimulatórios, empregando modelos realistas (QUINTERN, 1998), que são capazes de imitar o comportamento neurofisiológico do sistema de recrutamento muscular, muito úteis para representar uma atividade motora evocada artificialmente.

Os modelos matemáticos têm o potencial de reproduzir diferentes condições fisiológicas e patológicas (KOBETIC; MARSOLAIS, 1994; MCNEAL *et al.*, 1989; WATSON, 2008), e por esse motivo são os mais indicados para

confrontar diferentes hipóteses, como é o caso dos ajustes dos parâmetros estimulatórios de correntes de estimulação elétrica quando aplicados em indivíduos com lesão medular crônica. Sabe-se que os modelos matemáticos são limitados; no entanto, essa pequena aproximação da realidade neurofisiológica do sistema de recrutamento muscular poderia ser utilizada para ajudar os terapeutas a regular os parâmetros de estimulação elétrica durante a realização desses protocolos em indivíduos com lesão medular crônica.

## 2.4 MODELOS MATEMÁTICOS DA FISIOLOGIA NEUROMUSCULAR

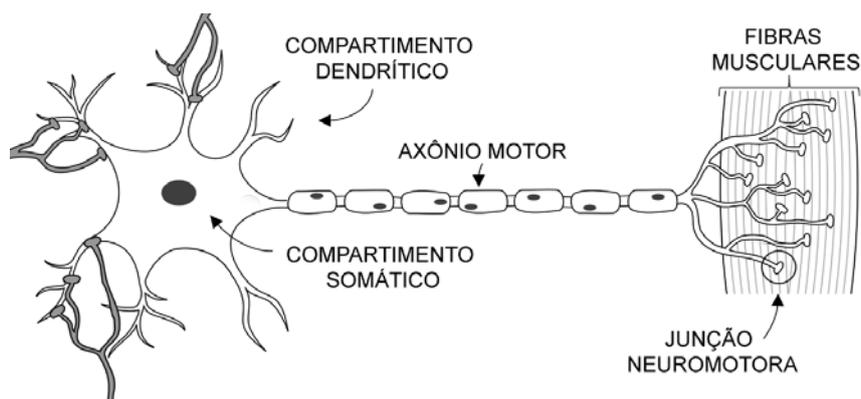
Os modelos matemáticos, no campo da engenharia biomédica, são construídos a partir da derivação de sistemas fisiológicos com aproximações da realidade e que possibilitam estudar posteriormente esses comportamentos dinâmicos por meio de simulações computacionais.

Nas últimas décadas, tem sido crescente a utilização de modelos matemáticos para representar sistemas fisiológicos do corpo humano (VAN BRIEVINGH; MÖLLER; SHEN, 2013). Essa prática é bem aceita no campo multidisciplinar por cientistas biomédicos, onde há a cooperação direta de profissionais como engenheiros, cientistas da computação ou matemáticos em conjunto com médicos e fisiologistas. A modelagem matemática inspirada na biologia é um processo árduo e contínuo que requer envolvimento de toda a comunidade científica das áreas afins, pois trata-se de problemas de estruturas complexas e não-lineares abstraídos de uma forma matemática para representar uma amostra empobrecida da realidade.

Os modelos neuromusculares apresentam estruturas neurais integradas com elementos musculares em diversos níveis de complexidade (VENUGOPAL, 2013). A Figura 10 ilustra a síntese de uma estrutura neuromuscular. Geralmente, a modelagem neuromuscular fisiologicamente inspirada apresenta modelos de iniciação e propagação do potencial de ação na membrana celular nervosa, além da dinâmica de ativação e contração da musculatura para produzir a força muscular em resposta a aplicação de estímulos na membrana celular de nervos motores (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; KIM; KIM, 2018).

Os modelos que descrevem os sistemas fisiológicos não se limitam a condições saudáveis ou ortológicas (VAN BRIEVINGH; MÖLLER; SHEN, 2013), estendendo-se também a condições patológicas (VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012). A escolha dos modelos depende do objetivo do estudo e das limitações que os modelos possam apresentar.

Figura 10 – Estruturas de um modelo neuromuscular



Fonte: Scienze Motorie Found MMXIII. Disponível em: <<https://www.scienzemotorie.com/la-malattia-del-motoneurone-e-lo-sport/>>. Acesso em: 28 Jul, 2018

#### 2.4.1 Potencial de ação das células nervosas

Em repouso, a membrana celular dos neurônios possui um gradiente de concentração iônica, de tal forma que a diferença de potencial entre o meio intracelular e extracelular é de aproximadamente -60 mV. Esse gradiente é gerado devido, principalmente, a diferentes concentrações de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , cloreto e  $\text{Ca}^{2+}$  presentes no interior e no exterior das células. O potencial de repouso é moderadamente mais positivo em fibras de contração lenta, em virtude de uma maior permeabilidade que é justificada pelo aumento da demanda de  $\text{Na}^+$  no meio interno das fibras lentas em comparação com as fibras de contração rápida (HAMMELSBECK; RATHMAYER, 1989; KAMEN; GABRIEL, 2010; WALLINGA-DE JONGE et al., 1985).

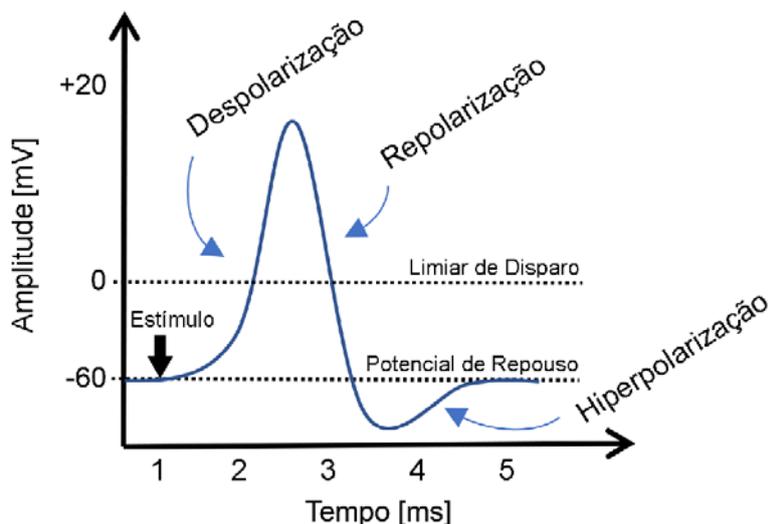
De forma geral, quando um pulso nervoso atinge a membrana celular, os canais de  $\text{Na}^+$  tensão-dependentes se abrem permitindo a entrada de íons de  $\text{Na}^+$  para o interior da célula, despolarizando a membrana. Quando a concentração de  $\text{Na}^+$  atinge um determinado limiar, os canais de  $\text{Na}^+$  tensão-dependentes se fecham e os canais de  $\text{K}^+$  se abrem, fazendo com que o  $\text{K}^+$  se

desloque do meio interno da célula para o meio extracelular, repolarizando a membrana.

O  $\text{Na}^+$  tende a retornar para o meio externo e o  $\text{K}^+$  para o meio interno da célula de forma que seja reestabelecido o potencial de repouso da membrana. No entanto, durante esse processo pode sair mais íons de  $\text{Na}^+$  e entrar mais íons de  $\text{K}^+$  que o desejado, ocasionando uma hiperpolarização na membrana. Essa regularização das concentrações iônicas é mediada pelas bombas de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  até alcançar o potencial de repouso da membrana. O potencial de ação da membrana celular e as suas fases podem ser observados na Figura 11.

Um dos mais antigos modelos de neurônios é o modelo de integração e disparo, (ABBOTT, 1999; LAPIQUE, 1907). Nesse modelo, a tensão da membrana aumenta em função do tempo até atingir um limiar constante sendo que a frequência de disparo aumenta linearmente à medida que a corrente aumenta; dessa forma, se receber um novo disparo abaixo do limiar, o modelo irá reter esse aumento indefinidamente até que seja novamente acionado (BURKITT, 2006).

Figura 11 – Potencial de ação da membrana celular



Fonte: Adaptado de Kamen e Gabriel, (2010)

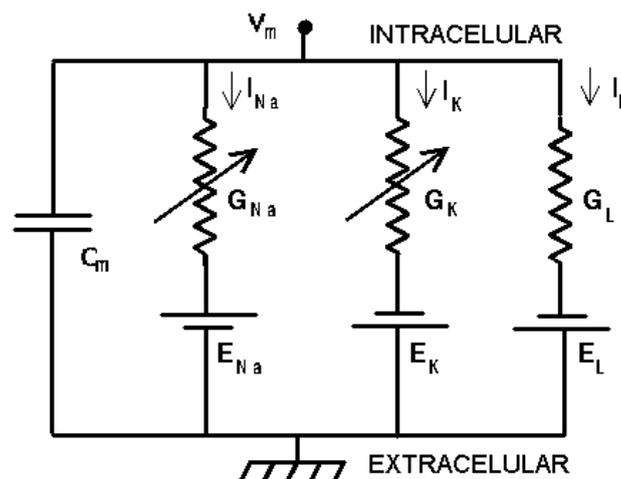
O modelo de integração e disparo desconsidera aspectos biológicos para enfatizar as relações causais da dinâmica neuronal, embora sejam representações simplificadas das células, esse modelo serviu de base para

sucedidos modelos mais realistas. Gerstein e Mandelbrot (1964) descreveram a dinâmica para desencadear um pico de potencial de ação utilizando o processo de Wiener<sup>1</sup>, na tentativa de formular um modelo estocástico de IF (SACERDOTE; GIRAUDO, 2013).

Hodgkin e Huxley descreveram um modelo realista baseado em condutâncias iônicas para explicar a iniciação e propagação do potencial de ação de um axônio gigante de lula (HODGKIN; HUXLEY, 1952), e desde, então, diversos estudos têm utilizado esse modelo na tentativa de elucidar os mecanismos iônicos subjacentes presentes no processo de despolarização da membrana celular nervosa (CISI; KOHN, 2008; DANNER; WENGER; RATTAY, 2011; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012; WU et al., 2002).

O modelo de Hodgkin e Huxley consiste em um circuito eletrônico contendo: a capacitância da membrana ( $C_m$ ) que representa a camada bi-lipídica, responsável pela atenuação do estímulo, fontes que representam as tensões de repouso ( $E_{Na}$ ,  $E_K$  e  $E_L$ ), condutâncias variáveis ( $G_{Na}$  e  $G_K$ ) que representam as correntes iônicas de  $Na^+$  e  $K^+$  e, ainda, uma condutância de vazamento ( $G_L$ ) constante, conforme ilustra a Figura. 12.

Figura 12 – Circuito eletrotônico da membrana celular



Fonte: Albreiki, Alali e Shubair, (2016)

Nota:  $V_m$  é a tensão da membrana,  $I_{Na}$ ,  $I_K$  e  $I_L$  são as correntes de  $Na^+$ ,  $K^+$  e vazamento, respectivamente

<sup>1</sup> Wiener é um processo estocástico que representa a evolução de um sistema de valores em relação ao tempo, desenvolvido por Norbert Wiener, muito utilizado para representar a integral de um processo gaussiano de ruído branco

Os motoneurônios são a via final comum para todos os impulsos neurais da musculatura esquelética, apresentando um comportamento de disparo repetitivo em resposta à excitação, cuja frequência de disparo determina o grau de contração muscular (VENUGOPAL, 2013). Os modelos de motoneurônios podem apresentar um compartimento (POWERS; BINDER, 1996), como também podem ser bi-compartimentado (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012), multi-compartimentados (HINES; CARNEVALE, 1997; MUKHERJEE, 2014; THEUNISSEN; EECKMAN; MILLER, 1993) ou ainda, modelos morfológicamente realistas (TORBEN-NIELSEN; TUYLS; POSTMA, 2008).

Cisi e Kohn (2008) introduziram correntes de  $K^+$  rápido e  $K^+$  lento no modelo de Hodgkin e Huxley para reproduzir o potencial de ação dos motoneurônios e interneurônios de indivíduos hígidos. Enquanto que Venugopal, Hamm e Jung (2012) adotaram correntes rápidas de  $Na^+$ , de  $K^+$  retificador retardado, de pós-hiperpolarização média gerando  $Ca^{2+}$  tipo-N, de  $K^+$  dependente de  $Ca^{2+}$  tipo-N, correntes internas persistentes de  $Ca^{2+}$  tipo-L e  $Na^+$ , para representar o fluxo de correntes iônicas de motoneurônios seguidos de lesão medular crônica.

O axônio motor, segmento caudal de um motoneurônio, estende-se por longas distâncias até fornecer sinais eletroquímicos aos músculos efetores. A propagação do potencial de ação ao longo da cauda axonal foi abordada utilizando a teoria dos cabos (ANTONI et al., 1998; HINES; CARNEVALE, 1997; KOCH, 1984), modelos baseados em condutâncias (CHIU et al., 1979; DANNER, 2010; MCNEAL, 1976) ou ainda, alguns autores apenas consideraram o axônio motor como um simples condutor de pulsos (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014).

McNeal (1976) demonstrou um modelo espacial de um axônio estimulado por uma fonte externa, assumindo que o segmento axonal é infinitamente longo, os nós de Ranvier são igualmente espaçados, a distância entre os nós e o diâmetro do axônio são proporcionais ao diâmetro da fibra nervosa, o vazamento é constante para todos os nós e, ainda, que a mielina é um isolador perfeito.

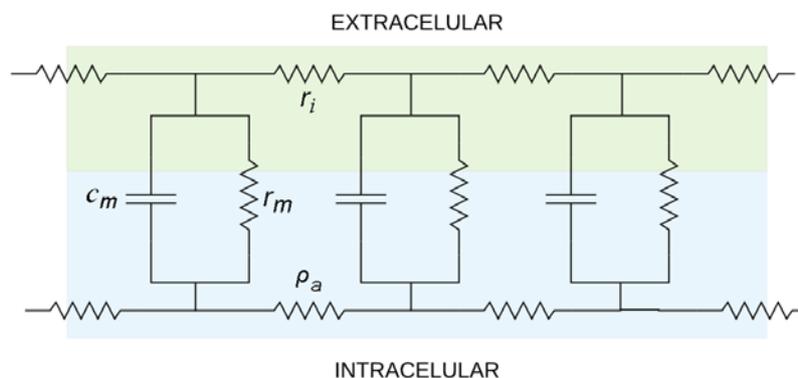
Nesse modelo, o nó de Ranvier é representado como uma estrutura baseada nas condutâncias de Hodgkin e Huxley.

Em acréscimo ao modelo de McNeal (1976), Chiu *et al.* (1979) introduziram a mielina como um compartimento do segmento axonal, eliminando a suposição da mielina apenas como um isolador perfeito, tratando-a como um modelo baseado em condutâncias e capacitâncias próprias.

Danner (2010) modelou o axônio como uma estrutura de cabo duplo, com a corrente fluindo tanto no segmento axonal como no espaço entre o axônio e a bainha de mielina, defendendo que a geometria tem um papel fundamental na propagação do potencial de ação ao longo do segmento axonal. Ainda, este estudo demonstrou que introduzir a fixação da mielina no segmento do axônio foi um fator importante na geração de pós-potenciais de despolarização, contribuindo para o aumento da excitabilidade da membrana nervosa, resultado de uma descarga capacitiva do segmento axonal internodal.

O axônio motor também pode ser modelado utilizando a clássica teoria dos cabos para calcular a queda de tensão no estado estacionário ao longo do comprimento de um cabo; com essa abordagem, assume-se que o segmento axonal é cilíndrico e composto por capacitâncias e resistências combinadas em paralelo (ANTONI *et al.*, 1998; HINES; CARNEVALE, 1997; KOCH, 1984), conforme ilustra a Figura 13, que simbolizam as forças eletrostáticas atuantes na camada lipídica e a resistência do axoplasma em relação ao movimento da carga elétrica, respectivamente.

Figura 13 – Estrutura eletrotônica do segmento axonal.



### 2.4.2 Potencial de ação das unidades motoras

Quando um potencial de ação suficientemente forte (acima de de 10 mV de amplitude) chega à junção neuromuscular ocorre a exocitose de vesículas de acetilcolina nas fendas sinápticas (GUYTON, 1996). A acetilcolina entra nos canais proteicos das fibras musculares permitindo também o influxo de íons de Na<sup>+</sup> gerando um potencial de ação gradiente, conhecido como Potencial de Ação da Fibra Muscular (PAFM).

Os PAFMs despolarizam as membranas das fibras musculares, espalhando-se rapidamente pelo sarcolema através dos tubulos transversos (HAYASHI; MILLER; BROWNELL, 1987). Os tubulos transversos são essenciais para transmitir PAFM para dentro das miofibrilas, ativando completamente as fibras musculares e, portanto, realizando a dinâmica de contração muscular.

A velocidade em que o PAFM é propagado nas fibras musculares depende do ambiente intramuscular, da temperatura (STALBERG, 1966), do diâmetro, da morfologia (HAKANSSON, 1956), do comprimento e do tipo de fibra muscular, além de ser reduzida quando em estágio de fadiga muscular (SADOYAMA; MASUDA; MIYANO, 1985; STALBERG, 1966; ZWARTS; ARENDT-NIELSEN, 1988) ou na presença de doenças neuromusculares (GRUENER; STERN; WEISZ, 1979; HONG; LIBERSON, 1987) sendo, no entanto, bem correlacionada com o torque de contração da unidade motora (NISHIZONO et al., 1990).

O somatório de todos os PAFMs de um determinada unidade motora é conhecido como Potencial de Ação da Unidade Motora, ou PAUM. Boyd, Lawrence e Bratty (1978) propuseram um modelo para a geração do PAUM com características semelhantes aos resultados observados no músculo bíceps braquial de humanos saudáveis (BUCHTHAL; GULD; ROSENFALCK, 1957). Esse modelo assume que o conjunto de fibras está dentro de um extenso condutor de volume homogêneo e que a tensão em um ponto causada por mais de uma fonte de força eletromotriz é a soma algébrica da tensão em cada força eletromotriz atuando sozinha. Logo, o PAUM é calculado como a soma do potencial que cada fibra muscular contribui a partir das coordenadas de um ponto dentro ou fora do conjunto de fibras (BOYD; LAWRENCE; BRATTY, 1978). Esse

modelo visa avaliar o efeito da dispersão da placa motora axial nos potenciais de ação observados fora do território da unidade motora.

Nandedkar e St (1983) sugeriram um modelo de fonte de linha com correntes propagando-se da placa final em direção aos tendões para reproduzir o PAUM. Nesse modelo, a fibra muscular tem formato cilíndrico e extenso, e a região despolarizada tem correntes fluindo através da membrana, com densidade proporcional à segunda derivada do potencial intracelular (ROSENFALCK, 1969), sendo possível realizar ponderações no potencial de ação dependendo do tipo de eletrodo simulado (NANDEDKAR; ST, 1983).

As equações de Hermite-Rodriguez, que consistem em modelos de primeira ordem que geram potenciais bifásicos e modelos de segunda ordem que geram potenciais de ação trifásicos, parecem ser ótimas alternativas para estimar o PAUM (CISI; KOHN, 2008; CONTE; MERLETTI; SANDRI, 1994; ZHOU; RYMER, 2004) de uma única fibra muscular. Conte, Merletti e Sandri (1994) indicaram que os sinais mioelétricos evocados eletricamente podem ser estimados com a mesma exatidão fornecida pela análise espectral de uma série complexa de Fourier.

As diferenças nos tempos de chegada dos potenciais de ação na junção neuromotora, a variação da localização do eletrodo na unidade motora e as diferentes velocidades de propagação do PAUM foram empregadas nas equações de Hermite-Rodriguez em (CISI; KOHN, 2008; ZHOU; RYMER, 2004). Cisi e Kohn (2008) assumiram eletrodos bipolares de superfície com 8 mm de diâmetro e 20 mm de separação entre os polos.

O sinal de eletromiografia pode ser obtido pela superposição de todos os PAUMs com amplitude atenuada (FUGLEVAND et al., 1992) representando a camada de superfície da pele e com incremento de duração de tempo do PAUM proporcional à distância entre as fibras musculares e os eletrodos de superfície (CISI; KOHN, 2008; HERMENS et al., 1992).

### **2.4.3 Dinâmica de ativação e força muscular**

O potencial de ação que trafega pelos túbulos transversos no interior das fibras musculares, eventualmente excita as proteínas (rianodinas) sensíveis à

tensão que são uma classe especial de canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , fazendo com que esses receptores de rianodina liberem íons de  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo sarcoplasmático, provocando uma mudança conformacional no complexo actina-troponina-tropomiosina, atraindo a tropomiosina para longe dos filamentos de actina.

Quando os sítios de ativação de actina não estão envolvidos pelo complexo troponina-tropomiosina; a miosina pode ligar-se à actina. Nesse mecanismo, a miosina já deve ter realizado o processo de quebra da molécula de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorgânico (Pi), por meio da enzima ADPase, movendo-se para uma posição estendida contendo as moléculas de ADP e Pi e, ainda, armazenando a energia liberada com a quebra.

No processo de ligação, a miosina libera toda essa energia armazenada alterando a sua forma física, atraindo o filamento de actina, mecanismo esse conhecido como deslizamento de pontes cruzadas, que faz com que o sarcômero inteiro se encurte realizando, portanto, uma contração na fibra muscular. Com toda a energia gasta nessa mecânica, a miosina não consegue processar ADP e Pi forçando um “desligamento” entre a actina. Esse desligamento causa uma pequena mudança na conformação, permitindo que a miosina se conecte a uma nova molécula de ATP, pronto para iniciar um novo ciclo.

Enquanto isso, o  $\text{Ca}^{2+}$  que se encontra disperso na célula é coletado do retículo sarcoplasmático através das bombas de  $\text{Ca}^{2+}$ , fazendo com que ele se desligue da troponina, resultando numa mudança de conformação que põe as tropomiosinas de volta aos seus postos de trabalho, ou seja, em torno da actina.

A produção de força muscular pode ser modelada matematicamente a partir de uma perspectiva biológica, como modelos do tipo Huxley (HUXLEY, 1957; ZAHALAK; MA, 1990) ou de uma perspectiva mecânica, como os modelos do tipo Hill (BERNARDS; HILL, 1990; CISI; KOHN, 2008; DING et al., 2005; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014). Os modelos do tipo Huxley se baseiam, principalmente, em mecanismos biofísicos e bioquímicos da contração muscular em nível molecular (HUXLEY, 1957). Os modelos do tipo Hill são caracterizados pela representação da resposta mecânica dos músculos e tendões, constituído por elementos visco-elásticos não lineares, elementos contráteis das fibras

musculares e elementos visco-elásticos do tendão (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; ROBERTSON et al., 2018).

Ding, Wexler e Binder-Macleod (2000) assumiram que a força ativa do elemento contrátil provém da força gerada pelo mecanismo de pontes cruzadas de actina e miosina no nível do sarcômero mediada por um termo de *Michaelis-Menten*<sup>2</sup>. Modelaram a ativação muscular como uma dinâmica limitante da velocidade de conformação do complexo de troponinas em relação ao transiente de  $Ca^{2+}$  no retículo sarcoplasmático. Ainda, nesse modelo são abordadas a sensibilidade das pontes cruzadas, a influência do  $Ca^{2+}$  no complexo de troponina, os fatores de escala de força e velocidade de encurtamento do músculo e, ainda, reproduziram o declínio de força utilizando duas constantes de tempo que indicam a ausência de pontes cruzadas fortemente ligadas e a fricção extra entre actina e miosina quando elas estão fortemente ligadas.

Cisi e Kohn (2008) modelaram a força isométrica como uma convolução no tempo entre o somatório dos potenciais de ação que chegam na unidade motora e a contração produzido por uma fibra muscular, em concordância com Fuglevand, Winter e Patla (1993). Nesse modelo, a força muscular isométrica é o somatório de todas as forças produzidas em cada unidade motora. A ativação muscular é mediada pela liberação e saturação de  $Ca^{2+}$  no retículo sarcoplasmático e foi modelada matematicamente como a resposta ao impulso de um sistema de segunda ordem criticamente amortecido (CISI; KOHN, 2008; FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993).

Elias, Watanabe e Kohn (2014) também utilizaram um modelo do tipo Hill para representar a mecânica de toda a musculatura, incorporando ao modelo elementos passivos que representam a rigidez e a viscosidade das fibras musculares em paralelo com dois elementos que representam as propriedades contráteis das fibras musculares lentas e rápidas, um ângulo de pinagem entre as fibras e a aponeurose, uma massa muscular e, ainda, a rigidez não linear concentrada nos tendões.

Embora os modelos não expressam fielmente a realidade observada, utiliza-se a abstração como uma forma de obter o conhecimento efetivo de um

---

<sup>2</sup> Michaelis-Menten é um modelo matemático bioquímico que descreve a taxa de reações enzimáticas, desenvolvido por Leonor Michaelis (1875-1949) e Maud Menten (1879-1960)

fenômeno concreto. A evolução da ciência biomédica torna possível oferecer essa abstração trazendo tratamentos cada vez mais seguros para os diferentes tipos de doenças utilizando-se de modelos matemáticos para aprofundar os estudos dos mais variados e complexos comportamentos do sistemas fisiológicos, integrando diferentes áreas do conhecimento e apresentando uma abordagem quantitativa e não invasiva de um fenômeno fisiológico por meio de poderosas ferramentas e sistemas de simulação computacional.

## 2.5 SISTEMAS COMPUTACIONAIS PARA SIMULAÇÕES DE RESPOSTAS NEUROMUSCULARES

Existem diversos sistemas que abordam a propagação e interação de sinais elétricos e químicos ao longo de um neurônio motor, dentre os quais se destacam: o AxonSim, o NEURON, o MetaNeuron, o PyMUS e o Remoto. Todos os sistemas mencionados fornecem uma importante ferramenta de interface homem-computador (IHC), proporcionando ao usuário desses sistemas, tanto o aprendizado de fisiologia, como a possibilidade de simular e testar diferentes hipóteses em um ambiente de trabalho interativo e altamente controlado.

O sistema AxonSim modela um axônio motor e propagação de um sinal elétrico ao longo do segmento axonal, utilizando o modelo de cabo duplo descrito por Danner (2010). Nesse sistema, é possível optar por eletrodos simples ou duplos, definir a distância de separação e a posição dos eletrodos, alterar a curvatura da fibra e configurar funções de estimulação de pulso único ou duplo pulso, ou ainda, incluir uma função customizada (DANNER; WENGER; RATTAY, 2011).

O NEURON fornece um ambiente flexível para simulações de neurônios individuais, ou pequenos números de células, levando em consideração a geometria e a não-linearidade de modelos biologicamente realistas. Esse sistema utiliza modelos de motoneurônios multicompartimentados para gerar o potencial de ação da membrana celular, e a equação dos cabos com condições de contorno apropriadas para incorporar a arquitetura ramificada, típica dos neurônios (HINES; CARNEVALE, 1997). É possível, ainda, ajustar a duração, a

amplitude e o atraso de tempo da corrente de estimulação que é aplicado no soma do neurônio.

O MetaNeuron é uma ferramenta interativa, utilizada para o ensino de neurofisiologia celular, capaz de modelar as propriedades elétricas básicas dos neurônios e axônios, simulando alguns comportamentos neuronais, sendo eles: o potencial de repouso, a constante de tempo e a constante de comprimento da membrana, o potencial de ação axonal, o *clamp* de tensão do axônio e o potencial sináptico.

Com esse sistema, é possível (i) simular a influência da temperatura e ajustar alguns parâmetros da corrente de estimulação, como a duração, o atraso de tempo, a amplitude e a largura de pulso, (ii) aplicar uma fonte de corrente contínua (*holding current*) ou pulsos de correntes simples e duplos, obtendo resultados como a soma temporal dos potenciais sinápticos, a disseminação passiva de um potencial sináptico do dendrito para o soma, o período refratário, as famílias de traços de tensão de *clamp* e o potencial de reversão das respostas sinápticas (NEWMAN; NEWMAN, 2013). Tanto o sistema NEURON como o sistema MetaNeuron utilizam apenas canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  para modelar as condutâncias iônicas na membrana dos neurônios.

O sistema ReMoto, por outro lado, modela o reflexo medular da coluna espinal, utilizando conjuntos de fibras musculares e músculos, conjuntos de motoneurônios bi-compartimentados e interneurônios. Esse sistema utiliza canais iônicos com condutâncias de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  rápido,  $\text{K}^+$  lento e  $\text{Ca}^{2+}$  tipo-L para reproduzir o potencial de ação na membrana celular, obtendo respostas de força muscular, amplitude angular, além de inibições recíprocas e recorrentes na medula espinal e os reflexos H, abordando quatro núcleos motores nos movimentos de extensão e flexão do tornozelo, considerando três diferentes tipos de unidade motora: lentas, rápidas e facilmente fatigáveis e rápidas e resistentes à fadiga muscular (ELIAS, 2014; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014).

O sistema PyMUS utiliza uma gama maior de canais de condutâncias. A corrente é aplicada no compartimento somático interagindo com os canais de  $\text{Na}^+$  rápido,  $\text{K}^+$  retificador retardado,  $\text{Ca}^{2+}$  do tipo N,  $\text{K}^+$  dependente de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  persistente e canais de cátion-mistos ativados por hiperpolarização (KIM; KIM, 2018). O mecanismo de contração muscular isométrica é representado em três

módulos biofísicos que (i) captam os picos de tensão e transformam em concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no sarcoplasma, (ii) transformam essa concentração em ativação muscular e (iii) produzem uma força muscular inspirada nos preceitos de Hill.

No entanto, os sistemas de simulação citados não levam em consideração a fisiologia da lesão medular e, portanto, não são os mais indicados para serem utilizados por terapeutas, ou profissionais que trabalham com estimulação elétrica para simular diferentes hipóteses de correntes estimulatórias em um modelo adequado para representar indivíduos com lesão medular crônica.

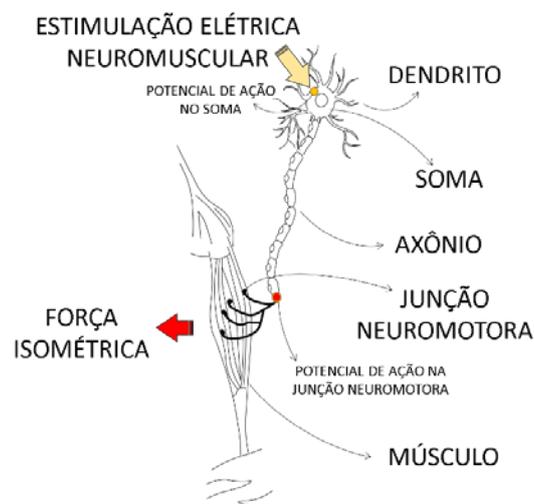
### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo possui um recorte transversal, de caráter exploratório, que tem como objetivo desenvolver uma ferramenta computacional para simular a aplicação de Estimulação Elétrica Neuromuscular (EENM) em um modelo matemático adequado à lesão medular. Neste estudo foi implementado um modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica, e nele foram aplicados diferentes perfis de EENM que geraram diferentes desempenhos de força muscular isométrica. Para validar o modelo proposto, os resultados de força foram comparados com os registros encontrados na literatura quando aplicado correntes de estimulação elétrica nesses indivíduos. Neste capítulo será descrito a construção do modelo neuromuscular adequado à lesão medular crônica e a metodologia utilizada para realizar os experimentos *in silico* no modelo.

#### 3.1 MODELO NEUROMUSCULAR

A Figura 14 ilustra a estrutura biologicamente realista de uma unidade motora e a aplicação de EENM na membrana somática de um motoneurônio e as fibras musculares por ele inervado, por onde são propagados os potenciais de ação até a geração da força muscular isométrica.

Figura 14 – Estrutura biológica de uma unidade motora presente em humanos

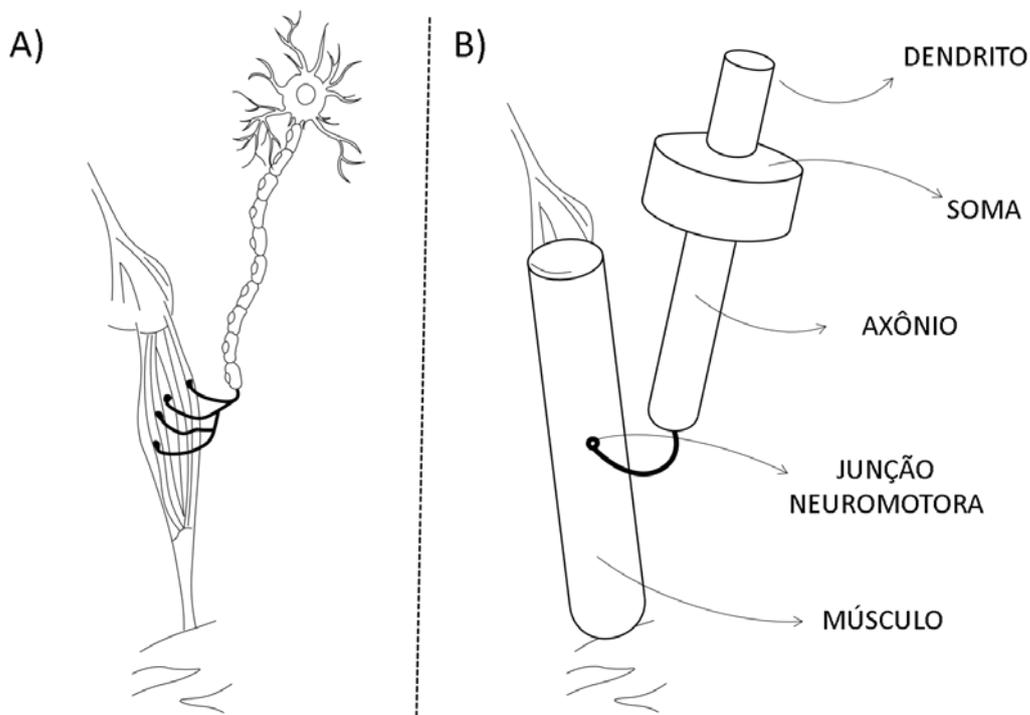


Fonte: Autoria própria

Nota: Além da estrutura biológica da unidade motora também é possível observar a representação de uma aplicação de estímulos elétricos implantáveis na medula para produzir força muscular isométrica

A Figura 15 faz uma comparação entre as estruturas morfológicamente realistas (Figura 15-A) e a aproximação matemática dessas estruturas (Figura 15-B). No modelo neuromuscular proposto, assume-se que (i) existem três diferentes tipos de motoneurônios: lentos, rápidos e resistentes à fadiga e rápidos e facilmente fatigáveis, (ii) cada motoneurônio possui dois compartimentos cilíndricos e um axônio cujo segmento axonal é representado por um cabo cilíndrico, (iii) cada axônio motor conduz um potencial de ação do compartimento soma até a junção neuromotora com tensão atenuada proporcionalmente ao comprimento do segmento axonal, (iv) o músculo é considerado como uma única fibra muscular e portanto o potencial de ação da fibra muscular se iguala ao potencial de ação da unidade motora, (v) os picos de potencial de ação que chegam à uma unidade motora modelam a força muscular e (vi) o abalo muscular produzido na unidade motora, depende somente das propriedades das fibras musculares.

Figura 15 – Comparação entre o modelo realista inspirado na biologia e o modelo sob uma perspectiva matemática

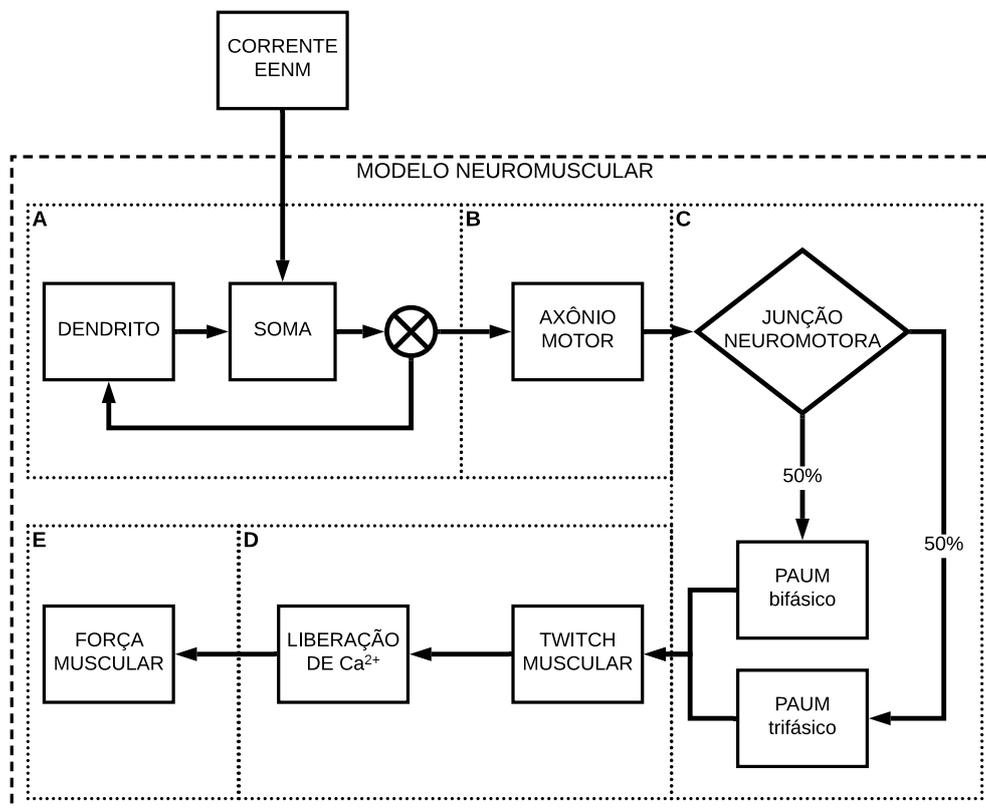


Fonte: Autoria própria

Nota: A) estrutura morfológicamente realista de uma unidade motora. B) Estrutura de uma unidade motora “empobrecida” da realidade, sob um olhar matemático

O modelo neuromuscular foi construído considerando cinco processos (conforme Figura 16), sendo eles: (i) a geração de potencial de ação na membrana celular dos motoneurônios fisiologicamente inspirados nas condutâncias iônicas de ratos com lesão medular crônica (VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012), (ii) a propagação deste potencial de ação ao longo do segmento axonal até o final da junção neuromotora (ANTONI et al., 1998; HINES; CARNEVALE, 1997; KOCH, 1984), (iii) a propagação do potencial de ação da junção neuromotora ao longo do sarcolema representado por uma única fibra muscular que adota características de um músculo específico (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014), (iv) a contração muscular mediada pela captação e liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo sarcoplasmático e (v) a produção de força muscular resultante da convolução temporal entre os picos de contração e os disparos dos potenciais de ação das unidades motoras (CISI; KOHN, 2008).

Figura 16 – Diagrama de blocos dos processos envolvidos na geração de força muscular a partir de estímulos elétricos artificiais evocados no nível medular



Fonte: Autoria própria

Nota: EENM – Estimulação Elétrica Neuromuscular; A – Geração do potencial de ação; B – Propagação do potencial de ação; C – Propagação do potencial de ação ao longo da fibra muscular gerando o PAUM; D – Contração muscular mediada pelo  $\text{Ca}^{2+}$  disperso no sarcoplasma; E – Modelo de produção de força muscular isométrica

Durante todos os experimentos, a corrente estimulatória foi aplicada diretamente na membrana do soma, representando eletrodos implantáveis na medula espinal (HOSHIMIYA; MATSUKI; HANDA, 1998; MATJAČIĆ et al., 1997; TECHER et al., 2004), assim como utilizaram Cisi e Kohn (2008), uma vez que essa abordagem diminui a complexidade do sistema e, conseqüentemente, reduz o custo computacional.

### **3.1.1 Modelo de motoneurônios**

A hiperreflexia é um problema comum e muito presente em pacientes com lesão medular, e ela está associada aos disparos prolongados e auto-sustentados (ELBASIOUNY; SCHUSTER; HECKMAN, 2010; SCHWINDT; CRILL, 1980) notados pelos reflexos exagerados abaixo do nível da lesão (D'AMICO et al., 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012). Esses disparos são marcados, principalmente, pelo reaparecimento das correntes internas persistentes de cálcio e outros mecanismos iônicos intrínsecos após o estágio de choque medular, em resposta a uma breve entrada sináptica nos compartimentos dendríticos. A hiperreflexia em conjunto com o aumento do tônus muscular, leva à espasticidade (LANCE, 1980; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012), também notada em indivíduos com lesão medular crônica (DITUNNO et al., 2004; KO et al., 1999).

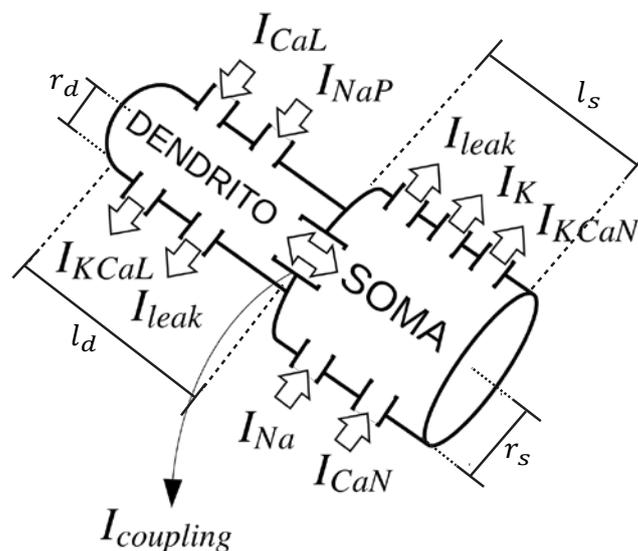
O papel das correntes internas persistentes no compartimento dendrítico é amplificar as entradas sinápticas (D'AMICO et al., 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012), sendo um importante mecanismo a ser considerado na modelagem dos padrões de disparo dos motoneurônios, pois além de estarem associadas com a hiperreflexia e a espasticidade após a lesão medular, também está presente no comportamento motor normal (D'AMICO et al., 2014; HECKMAN et al., 2008, 2009; HECKMAN; HYGSTROM; JOHNSON, 2008).

Dentre os modelos de geração do potencial de ação na membrana dos motoneurônios que foram revisados neste estudo, o modelo de Venugopal, Hamm e Jung (2012) foi o que melhor representou as correntes iônicas das membranas celulares. A utilização deste modelo parece ser a melhor alternativa para representar a despolarização e propagação do potencial de ação ao longo

da membrana celular. O modelo neuromuscular proposto neste estudo, possui dois compartimentos cilíndricos, sendo eles: o soma e o dendrito (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014; VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012). As estruturas geométricas do modelo e os canais por onde fluem as correntes iônicas podem ser observadas na Figura 17.

Venugopal, Hamm e Jung (2012) utilizaram um valor constante de 0,1 e 0,9 para representar a razão da área do soma e do dendrito em relação à área total do motoneurônio, assumindo em seu modelo uma geometria constante. Tendo em vista o objetivo de desenvolver um modelo mais realista, foram introduzidas algumas propriedades geométricas no modelo proposto, classificando os motoneurônios em três diferentes tipos: motoneurônios lentos (S), motoneurônios rápidos e resistentes à fadiga (FR) e motoneurônios rápidos e facilmente fatigáveis (FF).

Figura 17 – Modelo de motoneurônios bi-compartimentado, baseado em condutâncias



Fonte: Adaptado de Venugopal, Hamm e Jung, (2012).

A geometria influencia nas correntes que fluem através do canal de acoplamento entre os dois compartimentos. As equações (1) e (2) representam a razão entre a área dos compartimentos e a área total do motoneurônio para o soma ( $p_{area_s}$ ) e o dendrito ( $p_{area_d}$ ), respectivamente. A Tabela 2 apresenta os

intervalos de valores mínimos e máximos das propriedades geométricas para cada tipo de motoneurônio, distribuídos através de uma interpolação linear, como adotaram Cisi e Kohn (2008) para indivíduos hígidos.

$$p_{area_s} = \frac{r_s \cdot l_s}{(r_s \cdot l_s + r_d \cdot l_d)} \quad (1)$$

$$p_{area_d} = \frac{r_d \cdot l_d}{(r_s \cdot l_s + r_d \cdot l_d)} = 1 - p_{area_s} \quad (2)$$

sendo  $r_s$ ,  $l_s$  e  $r_d$ ,  $l_d$  o raio e o comprimento do soma e o raio e o comprimento do dendrito, respectivamente.

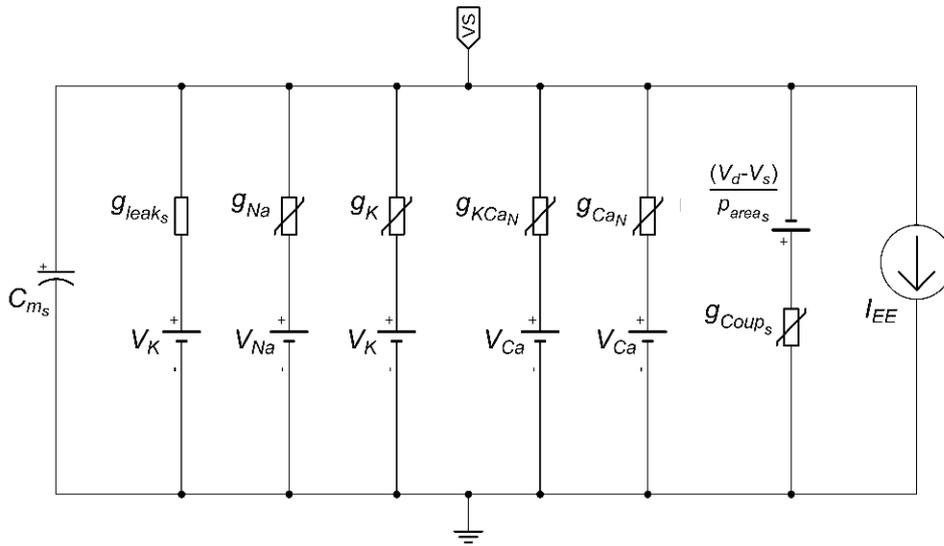
Tabela 2 – Propriedades geométricas dos motoneurônios

Propriedades	Intervalo de Valores		
	Tipo S	Tipo FR	Tipo FF
Raio do soma [ $\mu\text{m}$ ]	(38,75, 41,25)	(41,25, 43,75)	(43,75, 56,50)
Comprimento do soma [ $\mu\text{m}$ ]	(77,50, 82,50)	(82,50, 87,50)	(87,50, 113,0)
Raio do dendrito [ $\mu\text{m}$ ]	(20,75, 31,25)	(31,25, 41,75)	(41,75, 46,25)
Comprimento do dendrito [mm]	(5,500, 6,800)	(6,800, 8,100)	(8,100, 10,60)

Fonte: Cisi R., Kohn A. (2008)

A equação (3) descreve o circuito eletrônico (Figura 18) para representar a tensão gerada na membrana celular nervosa do compartimento soma ( $V_s$ ), a partir do fluxo de correntes dependentes de tensão e da capacitância da membrana somática ( $C_{m_s}$ ) sendo adotadas correntes rápidas de sódio ( $I_{Na}$ ), correntes de potássio retificador retardado ( $I_K$ ), correntes de pós-hiperpolarização média gerando  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N ( $I_{Ca_N}$ ), correntes de potássio dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N ( $I_{KCa_N}$ ), correntes de fuga ( $I_{leak_s}$ ), correntes de acoplamento entre o compartimento somático e o compartimento dendrítico ( $I_{Coup_s}$ ) e uma corrente de estimulação elétrica artificial ( $I_{EE}$ ) (VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012).

Figura 18 – Circuito eletrônico que representa o compartimento soma de um motoneurônio



Fonte: Adaptado de Venugopal, Hamm e Jung, (2012).

Os canais de vazamento ( $I_{leak}$ ) representam canais passivos que se abrem e fecham aleatoriamente, possuindo a sua própria taxa de mudança entre os estados abertos e fechados (RUZOV, 2014), e os canais de acoplamento ( $I_{Coup}$ ) simbolizam o fluxo de correntes entre os compartimentos que dependem da morfologia dos motoneurônios.

$$C_{m_s} \frac{dV_s}{dt} = (I_{EE} - I_{Na} - I_K - I_{Ca_N} - I_{KCa_N} - I_{leak_s} + I_{Coup_s}) \quad (3)$$

$$I_{Na} = g_{Na} (m_{Na_\infty}(V_s))^3 h_{Na} (V_s - V_{Na}) \quad (3.1)$$

$$I_K = g_K (n_K)^4 (V_s - V_K) \quad (3.2)$$

$$I_{Ca_N} = g_{Ca_N} (m_{Ca_N})^2 h_{Ca_N} (V_s - V_{Ca}) \quad (3.3)$$

$$I_{KCa_N} = g_{KCa_N} \left( \frac{Ca_s}{0.2 + Ca_s} \right) \quad (3.4)$$

$$I_{leak_s} = g_{leak_s} (V_s - V_K) \quad (3.5)$$

$$I_{Coup_s} = g_{Coup_s} \left( \frac{V_d - V_s}{p_{area_s}} \right) \quad (3.6)$$

As equações (3.1), (3.2) e (3.3) representam as correntes iônicas de  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{2+}$  tipo N que fluem pela membrana do soma e são mediadas pelas condutâncias  $g_{Na}$ ,  $g_K$  e  $g_{Ca_N}$ , pelos potenciais de reversão  $V_{Na}$ ,  $V_K$  e  $V_{Ca}$  e pelas

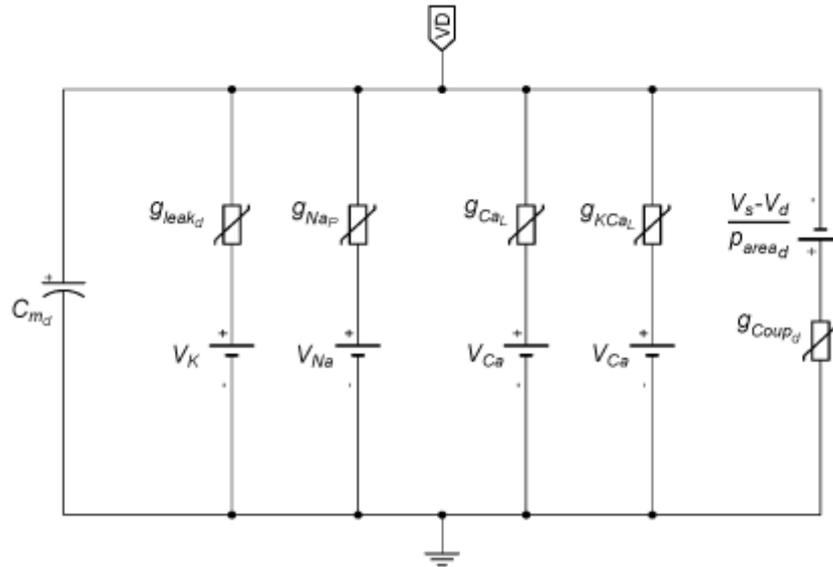
equações dependentes de tensão responsáveis pela dinâmica de ativação ( $m_{Na_{\infty}}$ ) e inativação ( $h_{Na}$ ) dos canais de  $Na^+$ , ativação ( $n_K$ ) dos canais de  $K^+$  e ativação ( $m_{Ca_N}$ ) e inativação ( $h_{Ca_N}$ ) dos canais de  $Ca^{2+}$ . Os valores adotados para as condutâncias iônicas e para os potenciais de reversão iônicos são apresentados na Tabela 3. A dinâmica de ativação e inativação dos canais iônicos foram descritas em detalhes por Venugopal, Hamm e Jung (2012). A equação (3.4) descreve a corrente de  $K^+$  dependente de  $Ca^{2+}$  tipo N, a condutância ( $g_{KCa_N}$ ) é mediada pela concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  tipo N ( $Ca_s$ ) na membrana do soma. A equação (3.5) representa a corrente de fuga que flui com uma certa condutância ( $g_{leak_s}$ ). A equação (3.6) modela as correntes que fluem entre os compartimentos dos motoneurônios, e dependem da diferença entre a tensão gerada na membrana do compartimento dendrítico e a tensão do compartimento somático, da condutância máxima ( $g_{Coup_s}$ ) e da razão  $P_{area_s}$ :

Tabela 3 – Valores de condutâncias e potenciais de reversão iônicos

Propriedades Iônicas		
Símbolo	Descrição	Valor
$g_{leak_s}$	Condutância de vazamento do soma	0,51 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{leak_d}$	Condutância de vazamento do dendrito	0,51 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Na}$	Condutância máxima de $Na^+$	80 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Na_p}$	Condutância máxima de $Na^+$ persistente	0,1 mS/cm <sup>2</sup>
$g_K$	Condutância máxima de $K^+$	100 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{KCa_L}$	Condutância máxima de $K^+$ dependente de $Ca^{2+}$ tipo L	1 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{KCa_N}$	Condutância máxima de $K^+$ dependente de $Ca^{2+}$ tipo N	6 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Ca_L}$	Condutância máxima de $Ca^{2+}$ tipo L	0,25 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Ca_N}$	Condutância máxima de $Ca^{2+}$ tipo N	14 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Coup_s}$	Condutância de acoplamento Soma-Dendrito	0,1 mS/cm <sup>2</sup>
$g_{Coup_d}$	Condutância de acoplamento Dendrito- Soma	0,1 mS/cm <sup>2</sup>
$V_K$	Potencial de reversão de $K^+$	-80 mV
$V_{Na}$	Potencial de reversão de $Na^+$	55 mV
$V_{Ca}$	Potencial de reversão de $Ca^{2+}$	80 mV

Fonte: Venugopal, Hamm e Jung (2012)

Figura 19 – Circuito eletrônico do compartimento dendrítico de um motoneurônio



Fonte: Venugopal, Hamm e Jung, (2012).

A equação (4) descreve a tensão da membrana dendrítica ( $V_d$ ) através do fluxo de correntes iônicas e da capacitância da membrana, adotando correntes internas persistentes de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L ( $I_{\text{CaL}}$ ), correntes persistentes de sódio ( $I_{\text{NaP}}$ ), correntes de potássio dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L ( $I_{\text{KCaL}}$ ), correntes de vazamento ( $I_{\text{leak}_d}$ ) e correntes de acoplamento entre os dois compartimentos do motoneurônio ( $I_{\text{Coup}_d}$ ) (Figura 19). A condutância  $I_{\text{KCaL}}$  limita a magnitude do potencial do platô modulando os limiares atuais de correntes injetadas no compartimento soma, sendo um mecanismo importante para representar a hiperexcitabilidade dos motoneurônios, induzida após o resurgimento das correntes internas persistentes de  $\text{Ca}^{2+}$  no compartimento dendrítico (VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012).

$$C_{m_d} \frac{dV_d}{dt} = (-I_{\text{CaL}} - I_{\text{NaP}} - I_{\text{KCaL}} - I_{\text{leak}_d} + I_{\text{Coup}_d}) \quad (4)$$

$$I_{\text{CaL}} = g_{\text{CaL}} m_{\text{CaL}} (V_d - V_{\text{Ca}}) \quad (4.1)$$

$$I_{\text{NaP}} = g_{\text{NaP}} m_{\text{NaP}} h_{\text{NaP}} (V_d - V_{\text{Na}}) \quad (4.2)$$

$$I_{\text{KCaL}} = g_{\text{KCaL}} \left( \frac{\text{Ca}_d}{0.2 + \text{Ca}_d} \right) \quad (4.3)$$

$$I_{\text{leak}_d} = g_{\text{leak}_d} (V_d - V_K) \quad (4.4)$$

$$I_{\text{Coup}_d} = g_{\text{Coup}_d} \left( \frac{V_s - V_d}{p_{\text{area}_d}} \right) \quad (4.5)$$

As equações (4.1) e (4.2) descrevem o comportamento das correntes iônicas de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L e  $\text{Na}^+$  persistentes que fluem na membrana do compartimento dendrítico com condutâncias  $g_{\text{Ca}_L}$  e  $g_{\text{Na}_P}$  e potenciais de reversão iônico de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Na}^+$ , respectivamente (Tabela 3). A ativação dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L são determinadas pela equação  $m_{\text{Ca}_L}$ . A dinâmica de ativação e inativação dos canais de  $\text{Na}^+$  persistentes são determinadas pelas equações  $m_{\text{Na}_P}$  e  $h_{\text{Na}_P}$ , respectivamente. A equação (4.3) modela a corrente  $\text{K}^+$  dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L mediada pela condutância ( $g_{\text{KCa}_L}$ ) e pela concentração intracelular de íons de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L no dendrito dos motoneurônios ( $\text{Ca}_d$ ). A equação (4.4) descreve a corrente de fuga em detrimento da condutância ( $g_{\text{leak}_d}$ ) e da tensão gerada em ambos os compartimentos celulares. A equação (4.5) descreve a corrente que flui entre os compartimentos dos motoneurônios, dependente da condutância iônica ( $g_{\text{Coup}_d}$ ), da diferença de tensão entre as membranas do soma e do dendrito e da razão  $p_{\text{area}_d}$ .

As equações de ativação e inativação dos canais iônicos também são modeladas como equações diferenciais, como apresenta a equação (5) de forma generalizada, onde  $\alpha$  representa as cinéticas de ativação e inativação  $h$ ,  $n$  e  $m$ , e  $\beta$  a constante de tempo. As equações dependentes de tensão como em  $\alpha(V)$  e os valores de  $\beta$  foram descritas em detalhes por Venugopal, Hamm e Jung (2012). A Tabela 4 apresenta o valor inicial do passo do integrador para a resolução dessas equações diferenciais.

$$\dot{\alpha} = \frac{\alpha(V) - \alpha}{\beta} \quad (5)$$

A concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  em cada compartimento também foi modelada como uma equação diferencial, vide equação (6), que depende da corrente de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}}$ ), do porcentual de  $\text{Ca}^{2+}$  disperso no citoplasma ( $f$ ) e da taxa de remoção desse  $\text{Ca}^{2+}$  ( $K_{\text{Ca}}$ ).

$$\dot{C}_a = f(\varphi \cdot I_{\text{Ca}} - K_{\text{Ca}} \cdot C_a) \quad (6)$$

onde  $\varphi$  representa uma constante de conversão em  $mol/C/\mu m$  para obter a concentração de  $Ca^{2+}$  a partir da corrente total.

Tabela 4 – Valores do passo inicial para o integrador na cinética de ativação e inativação dos canais iônicos

Cinética de ativação e inativação dos canais iônicos		
Símbolo	Descrição	Valor
$h_{Na}$	Cinética de inativação do canal de $Na^+$	0,5829
$n_K$	Cinética de ativação do canal de $K^+$	0,1239
$m_{CaN}$	Cinética de ativação do canal de $Ca^{2+}$ tipo N	0,004199
$h_{CaN}$	Cinética de inativação do canal de $Ca^{2+}$ tipo N	0,9219
$Ca_s$	Concentração intracelular de $Ca^{2+}$ no soma	0,0001406
$m_{CaL}$	Cinética de ativação do canal de $Ca^{2+}$ tipo L	0,08493
$m_{NaP}$	Cinética de ativação do canal de $Na^+$ persistente	0,1
$h_{NaP}$	Cinética de inativação do canal de $Na^+$ persistente	0,9
$Ca_d$	Concentração intracelular de $Ca^{2+}$ no dendrito	0,01724

Fonte: Venugopal, Hamm e Jung (2012).

Em acréscimo, foi introduzido na equação (5) a influência da variação de temperatura nas taxas de ativação e inativação dos canais iônicos presentes na membrana dos motoneurônios (MALMIVUO; MALMIVUO; PLONSEY, 1995), conforme descreve a equação (7).

$$\dot{\alpha} = \left( \frac{\alpha(V) - \alpha}{\beta} \right) \times T \quad (7)$$

em que  $T$  é dado por:

$$T = Q_{10}^{\left( \frac{T_2 - T_1}{10} \right)} \quad (8)$$

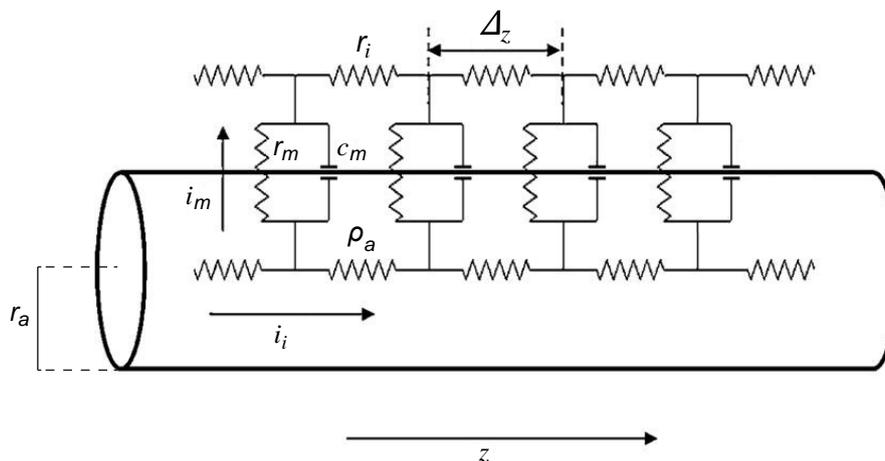
onde  $T$  é o efeito da variação da temperatura nas dinâmicas de ativação e inativação dos canais de íons,  $Q_{10}$  é o coeficiente de temperatura medido para uma mudança de 10 °C,  $T_2$  é a temperatura medida no experimento em °C e  $T_1$  é a temperatura inicial na amostra experimental, também medida em °C. Para este estudo, foi utilizado  $Q_{10}$  igual a 3 e  $T_1$  igual a 6,3 °C assumindo que essa

temperatura foi medida na descrição original da dinâmica da membrana por Hodgkin e Huxley, assim como assumiram Peterson, (2013) e Ruzov, (2014).

### 3.1.2 Modelo do axônio motor

O axônio motor foi modelado como um longo cilindro com segmentos divididos, conforme ilustra a Figura 20, cada segmento contém uma capacitância em paralelo com uma fonte de corrente e duas resistências longitudinais, representando as forças eletrostáticas que atuam na camada lipídica e a resistência ao movimento da carga elétrica no axoplasma. A propagação do potencial de ação ao longo da membrana do axônio foi modelada utilizando a equação de cabos infinitos (ANTONI et al., 1998; DANNER, 2010; HINES; CARNEVALE, 1997), porque se fosse utilizada a equação de cabos finitos a tensão seria completamente atenuada (0 mV) na extremidade final do segmento, o que não é desejável neste estudo. Particularmente, essa equação descreve a corrente em regime estacionário ao longo do axônio motor, podendo ser reduzida para:

Figura 20 – Representação do segmento axonal



Fonte: Xiang et al., (2017)

Nota:  $c_m$  – capacitância da membrana;  $i_m$  – corrente da membrana;  $i_i$  – corrente longitudinal;  $\rho_a$  – resistividade do axoplasma;  $r_i$  – resistência longitudinal extracelular;  $g_m$  – condutância da membrana;  $r_m$  – resistência da membrana;  $\Delta_z$  – variação de comprimento;  $z$  – comprimento

$$V_z = V_0 e^{-\left(\frac{z}{\lambda}\right)} \quad (9)$$

em que  $V_z$  representa a tensão no comprimento  $z$ ,  $V_0$  representa a tensão inicial e  $\lambda$  representa a constante espacial. A equação (10) (RUZOV, 2014) descreve a constante de comprimento  $\lambda$  responsável por modular a influência da corrente elétrica ao longo do segmento axonal.

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m \cdot r_a}{2 \cdot \rho_a}} \quad (10)$$

em que  $r_m$  e  $\rho_a$  representam a resistência específica da membrana do axônio medida em  $\Omega \cdot cm^2$  e a resistividade específica do axoplasma medida em  $\Omega \cdot cm$ , nessa ordem, e  $r_a$  o raio do axônio motor (em  $cm$ ). Para este estudo, utilizou-se uma  $\rho_a$  de  $70 \Omega \cdot cm$  (CISI; KOHN, 2008). Os valores de  $r_m$  e  $r_a$  foram distribuídos através de uma interpolação linear, seguindo os intervalos descritos na Tabela 5. Utilizou-se, também, um comprimento axonal máximo ( $z_{max}$ ) de 80 cm (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014).

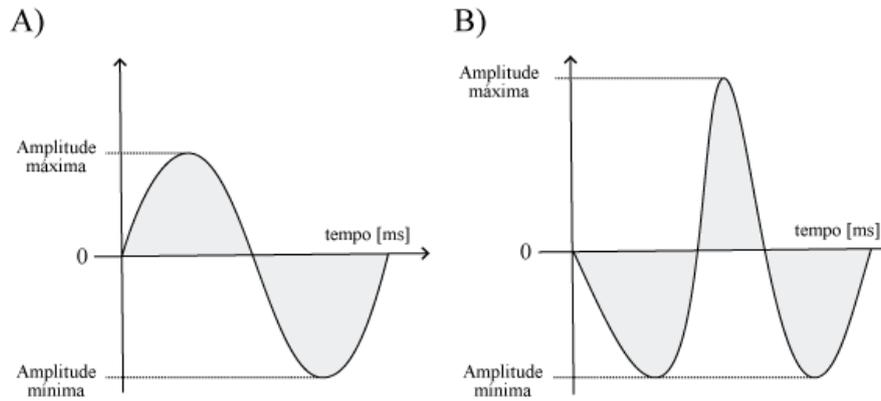
Quanto maior for a resistência específica da membrana, maior será o valor de  $\lambda$ , uma vez que esses valores são diretamente proporcionais e, conseqüentemente, quanto maior o valor de  $\lambda$ , maior será a tensão em regime estacionário na extremidade final do segmento axonal. Esse aumento na tensão está relacionado à uma menor resistência ao movimento de cargas elétricas e uma diminuição nas forças eletrostáticas que representam a camada bilipídica, causando um fluxo maior de correntes iônicas para percorrer longitudinalmente todo o segmento do axônio. Em conformidade com a equação (9), sempre que  $z$  for igual à  $\lambda$ , a tensão será atenuada em, aproximadamente, 36,8% da tensão inicialmente aplicada ( $V_0$ ).

A tensão medida no comprimento final do axônio motor ( $V_{z_{max}}$ ) representa o potencial de ação na junção da placa neuromotora, assume-se que sempre que esse potencial de ação for superior à 0 mV, um potencial de ação é percebido nas fibras musculares de uma determinada unidade motora, conhecido como potencial de ação de unidade motora.

O Potencial de Ação da Unidade Motora (PAUM) foi modelado seguindo as equações bifásicas (11) e trifásicas (12) de Hermite-Rodriguez (Figura 21) (CISI; KOHN, 2008; ELIAS; WATANABE; KOHN, 2014). Os PAUMs chegam às

fibras musculares com atrasos de tempo distribuídos por uma interpolação linear, da mesma forma que Cisi e Kohn (2008), e são dependentes da velocidade axonal (Tabela 5) e do comprimento total do axônio motor ( $z_{max}$ ).

Figura 21 – Potencial de ação da unidade motora em sua forma bifásica e trifásica



Fonte: Fuglevand, Winter e Patla, (1993)

Nota: A) potencial de ação bifásico modelado por uma equação de primeira ordem criticamente amortecida; B) potencial de ação trifásico modelado por uma equação de segunda ordem. As áreas rachuradas indicam as fases do potencial de ação

Tabela 5 – Propriedades dos segmentos axonais

Propriedades	Intervalo de Valores		
	Tipo S	Tipo FR	Tipo FF
$R_m$ [K $\Omega$ /cm <sup>2</sup> ]	(14,40, 10,70)	(10,70, 6,950)	(6,950, 6,050)
$r_a$ [ $\mu$ m]	(20,75, 31,25)	(31,25, 41,75)	(41,75, 46,25)
Velocidade Axonal [m/s]	(44,00, 47,00)	(47,00, 50,00)	(50,00, 53,00)

Fonte: Cisi e Kohn (2008)

$$PAUM_{bi}(t) = A_M(t - t_{PA})e^{-\left(\frac{t-t_{PA}}{\lambda_M}\right)^2}u(t - t_{PA}) \quad (11)$$

$$PAUM_{tri}(t) = A_M \left[ 1 - 2 \left( \frac{t-t_{PA}}{\lambda_M} \right)^2 \right] e^{-\left(\frac{t-t_{PA}}{\lambda_M}\right)^2} u(t - t_{PA}) \quad (12)$$

sendo que  $A_M$ ,  $\lambda_M$  e  $t_{PA}$  são: o fator de escala, o fator de tempo e o instante de chegada do potencial de ação à fibra muscular em uma determinada unidade motora. Os valores de  $A_M$ ,  $\lambda_M$  e  $t_{PA}$  são distribuídos linearmente de acordo com o tipo de unidade motora, conforme Tabela 6.

Tabela 6 – Propriedades musculares para diferentes tipos de unidades motoras

Propriedades	Intervalo de Valores		
	Tipo S	Tipo FR	Tipo FF
$A_M$ – Fator de Escala [ $\mu$ V]	(0,105, 0,125)	(0,125, 0,300)	(0,30, 0,50)
$\lambda_M$ – Fator de Tempo [ms]	(0,800, 0,700)	(0,700, 0,600)	(0,60, 0,50)
$A_{peak}$ – Amplitude de Contração [g-Force]	(10,50, 12,50)	(12,50, 30,00)	(30,0, 50,0)
$t_{peak}$ – Tempo de Contração [ms]	(110,0, 100,0)	(73,50, 55,50)	(82,5, 56,9)

Fonte: Cisi R., Kohn A. (2008).

### 3.1.3 Modelo de ativação e força muscular

O evento mecânico que representa a contração muscular isométrica, em resposta a um pico de tensão descarregado na fibra muscular pelos motoneurônios, e que produz um abalo na unidade motora, foi modelado como a resposta ao impulso de um sistema de segunda ordem criticamente amortecido (13) (CISI; KOHN, 2008; FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993). Essa equação descreve o comportamento de contração muscular isométrica.

$$a(t) = A_{peak} \frac{t}{t_{peak}} e^{\left(1 - \frac{t}{t_{peak}}\right)} u(t) \quad (13)$$

sendo que  $A_{peak}$ ,  $t_{peak}$ ,  $a(t)$  e  $u(t)$  são a amplitude e o tempo de contração da unidade motora, o abalo da unidade motora em função do tempo e a função degrau, respectivamente. Os valores de  $A_{peak}$  e  $t_{peak}$  são apresentados na Tabela 6, distribuídos por uma interpolação linear (CISI; KOHN, 2008).

A força  $f$  de cada unidade motora em função do tempo é obtida pela convolução temporal entre o somatório de todos os PAUMs que chegam nas  $i$ -ésimas unidades motoras e o abalo muscular produzido nessa mesma unidade motora, conforme a equação (14) que segue.

$$f(t) = a(t) * \sum_{i=1}^N PAUM_i(t) \quad (14)$$

em que  $N$  representa a quantidade total de um determinado tipo de unidade motora.

O somatório das forças musculares produzidas nas unidades motoras do tipo S, FR e FF definem a força da musculatura em função do tempo, como ilustra a equação (15), sendo  $k$  o tipo de unidade motora ( $k=1$  para tipo S,  $k=2$  para tipo FR e  $k=3$  para tipo FF).

$$F(t) = \sum_{k=1}^3 \sum_{i=1}^N f_{i,k}(t) \quad (15)$$

### 3.1.4 Ambiente de implementação dos modelos

Os modelos matemáticos foram implementados na interface gráfica de usuário (GUI) do *MATLAB R2018b*, versão acadêmica. Para este estudo, utilizou-se as equações diferenciais ordinárias de passo variável, com métodos implícitos de Runge-Kutta de segunda e terceira ordens baseado na fórmula de Rosenbrock e, portanto, ideal para solucionar problemas de sistemas rígidos de forma eficiente, com tolerâncias mais brutas, como é o caso da geração do potencial de ação na membrana celular.

O simulador possui as seguintes funcionalidades: (i) configurar o músculo de trabalho considerando as características dos motoneurônios e a composição das fibras musculares, tais como diferentes tipos de propriedades geométricas dos motoneurônios, e fatores de escala e tempo do PAUM, tempo e amplitude de contração das fibras musculares, quantidades de motoneurônios e unidades motoras, (ii) selecionar os parâmetros de estimulação elétrica como frequências, ciclos de trabalho e amplitudes dos pulsos dos estímulos, sinais de modulação, temperatura dos motoneurônios e natureza física da corrente estimulação elétrica e (iii) traçar curvas de força muscular resultantes da aplicação de estimulação elétrica nos compartimentos dos motoneurônios.

## 3.2 EXPERIMENTOS *IN SILICO*

A metodologia utilizada nesta pesquisa consiste em simular alguns experimentos *in silico* aplicando diferentes perfis estimulatórios no modelo

neuromuscular seguido de lesão medular crônica, na tentativa de validar o modelo neuromuscular proposto confrontando os resultados obtidos com dados já relatados em estudos anteriores de experimentos *in vivo* em indivíduos com lesão medular e indivíduos saudáveis. Essa técnica de investigação é a base para a construção de modelos de sistemas fisiológicos (VAN BRIEVINGH; MÖLLER; SHEN, 2013).

### 3.2.1 Configuração dos experimentos e validação do sistema

Testes *in silico* foram realizados variando amplitudes, frequências, ciclos de trabalho, funções de modulação, temperaturas e o número de motoneurônios utilizando diferentes parâmetros estimulatórios, simulando a aplicação de corrente elétrica através da membrana somática de motoneurônios inervados no músculo sóleo. Neste trabalho, foi assumido que o sóleo possui 800 motoneurônios do tipo S, 50 motoneurônios do tipo FR e 50 motoneurônios do tipo FF, da mesma forma que Cisi e Kohn (2008) utilizaram para reproduzir modelos de indivíduos saudáveis.

Na lesão medular crônica, as alterações morfológicas, metabólicas e contráteis nas fibras musculares levam a um predomínio de fibras rápidas, pela transformação das fibras lentas em fibras rápidas. Em alguns casos, as fibras lentas podem desaparecer completamente, no entanto, estima-se que 62% das fibras possam sofrer tais transformações dentro de um período de cerca de 5 meses após a lesão medular (BURNHAM et al., 1997). Para representar esse fenômeno, o número de motoneurônios lentos foi reduzido para 61 unidades.

Seis experimentos com um total de 30 aplicações foram realizados neste estudo, conforme ilustra a Tabela 7. O primeiro deles consistiu na aplicação de pulsos de estímulos com frequências variáveis com amplitude de 100  $\mu\text{A}$  e ciclo de trabalho de 15%, modulados em amplitude por uma função de rampa com inclinação de 0,05  $\text{Hz}\cdot\text{ms}^{-1}$  e, também, pulsos de estímulos constantes, modulados por uma função escalonada de 10, 20, 30, 40 e 50 Hz para a mesma configuração de amplitude e ciclo de trabalho. Neste experimento, foi verificado o desempenho de força do modelo neuromuscular ao longo de 1s de duração.

O segundo experimento visa identificar o desempenho de força produzido pelo modelo neuromuscular quando o ciclo de trabalho varia. Neste experimento,

estímulos elétricos foram aplicados *in silico* com ciclos de trabalho constantes de 5%, 10%, 15%, 20%, 25% e 30%, amplitude de corrente de 100  $\mu\text{A}$  e a frequência que produziu o melhor desempenho de força no primeiro experimento. Também foram aplicados estímulos com ciclos de trabalho variando linearmente, modulados por uma rampa com inclinação de  $0,03\%ms^{-1}$ .

O terceiro experimento busca identificar o melhor desempenho de força muscular em resposta a diferentes amplitudes de corrente. Para tanto, dois tipos de estímulos foram aplicados: (i) Estímulos com amplitude de variação linear, modulados por uma rampa com inclinação de  $0,2 \mu\text{A}\cdot\text{ms}^{-1}$  e (ii) estímulos com amplitudes constantes de 50, 100 e 150  $\mu\text{A}$ , modulados por uma função degrau.

No quarto experimento, diferentes funções de modulação de amplitude foram aplicadas usando os parâmetros de frequência, amplitude e ciclo de trabalho que obtiveram o melhor desempenho de força nos experimentos anteriores. Este experimento permite avaliar o efeito das funções degrau, rampa e triangular na produção de força do modelo neuromuscular.

O quinto experimento consiste em verificar a influência da temperatura da membrana dos motoneurônios na produção de força no modelo neuromuscular. Para este experimento, foram aplicadas correntes de estímulo com os parâmetros que produziram os melhores desempenhos dos experimentos anteriores, considerando as temperaturas de 6,3; 18,5; 19,2 e 36  $^{\circ}\text{C}$ .

O sexto e último experimento foi realizado para verificar o efeito da quantidade de cada tipo de motoneurônios na produção de força muscular. As configurações dos parâmetros estimulatórios que produziram o melhor desempenho de força foram mantidas, mas as quantidades de motoneurônios tipo S foram avaliadas em 31, 61 e 121 unidades, as quantidades de FR e FF foram avaliadas em 25, 50 e 100 unidades.

Os resultados dos experimentos serão confrontados com os resultados dos experimentos realizados em indivíduos com lesão medular crônica e indivíduos saudáveis. Neste contexto, procura-se validar o modelo neuromuscular proposto neste estudo e, ainda, avaliar o efeito da variação dos parâmetros estimulatórios na produção de força muscular durante testes *in silico*.

Tabela 7 – Configuração dos experimentos *in silico*.

Testes <i>in silico</i>										
Experimento	Aplicação	Frêq.	Período Ativo	Amp.	Modulação em	Sinal de modulação	Temp.	Quantidade de Motoneurônios		
		Hz	%	$\mu A$				-	$^{\circ}C$	S
01	1	10	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	2	20	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	3	30	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	4	40	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	5	50	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	6	1-50	15	100	Frequência	Rampa <sup>1</sup>	6,3	61	50	50
02	1	50	5	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	2	50	10	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	3	50	15	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	4	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	5	50	25	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	6	50	30	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	7	50	1-30	100	Período Ativo	Rampa <sup>2</sup>	6,3	61	50	50
03	1	50	20	50	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	2	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	3	50	20	150	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	4	50	20	0-200	Amplitude	Rampa <sup>3</sup>	6,3	61	50	50
04	1	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	2	50	20	0-100	Amplitude	Rampa	6,3	61	50	50
	3	50	20	0-100-0	Amplitude	Triangular	6,3	61	50	50
	4	50	20	100	Frequência	Degrau	6,3	61	50	50
	5	50	20	0-100	Frequência	Rampa	6,3	61	50	50
	6	50	20	0-100-0	Frequência	Triangular	6,3	61	50	50
05	1	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	2	50	20	100	Amplitude	Degrau	18,5	61	50	50
	3	50	20	100	Amplitude	Degrau	19,2	61	50	50
	4	50	20	100	Amplitude	Degrau	36	61	50	50
06	1	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	31	50	50
	2	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	61	50	50
	3	50	20	100	Amplitude	Degrau	6,3	121	50	50

Fonte: Autoria própria

Nota: Frêq. – frequência do trem de pulsos; Amp. – amplitude, ou intensidade da corrente; Temp. – temperatura na membrana do motoneurônio. <sup>1</sup>Rampa com inclinação de  $0,05\text{Hz ms}^{-1}$ ; <sup>2</sup>Rampa com inclinação de  $0,03\%\text{ms}^{-1}$ ; <sup>3</sup>Rampa com inclinação de  $0,2\ \mu\text{Ams}^{-1}$

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa seção, serão apresentados os resultados finais do desenvolvimento da ferramenta computacional que permite simular diferentes perfis de correntes elétricas, bem como os resultados obtidos após reproduzir os testes experimentais descritos na Seção 3, confrontando-os com base nas evidências que foram publicadas na literatura. A ferramenta computacional, a partir de agora, será chamada de *EENM Simulation System*.

### 4.1 EENM SIMULATION SYSTEM

O *EENM Simulation System* (Figura 22) foi desenvolvido para facilitar a inserção e ajuste dos parâmetros de estimulação elétrica e das propriedades neuromusculares cujas correntes e condutâncias em iônicas estão adequados à lesão medular crônica, permitindo que, futuramente, terapeutas e fisioterapeutas possam projetar protocolos de estimulação elétrica com maior agilidade. O sistema tem como principais interações: cadastrar ou apenas identificar o paciente, configurar as propriedades do modelo neuromuscular e projetar diferentes perfis de correntes estimulatórias. O diagrama de uso e caso do sistema pode ser visualizado no APÊNDICE A.

Figura 22 – Tela inicial do sistema computacional



Fonte: Autoria própria

Na aba “*Patient Profile*” (Figura 23) é possível cadastrar, ou apenas identificar, um paciente, sendo uma etapa importante para rotular os experimentos facilitando na hora de referenciar as diferentes hipóteses de perfis estimulatórios que serão estudadas em um determinado indivíduo. Nessa janela é possível interagir com outros aplicativos facilitando a comunicação entre paciente e terapeuta, além de poder carregar informações extras, como: a ficha de anamnese, a tabela de classificação ASIA, classificação CID<sup>3</sup> e anotações diversas formando uma ficha clínica completa.

Figura 23 – Tela de cadastro / identificação de um determinado paciente

The screenshot shows the 'PATIENT PROFILE' form in the EENM Simulation System. The form is titled 'PATIENT PROFILE' and includes a 'Consult Old Patient' dropdown menu. The fields are as follows:

- CPF: XXX.XXX.XXX-XX
- Born Date: mm/dd/yyyy
- Name: Maykon
- Middle Name: Christian
- Last Name: Meneghel
- Email: maykon.meneghel@pucpr.br
- Current Profession: Engineer
- Gender:  Male,  Female,  Doesn't Inform
- Marital Status: Married
- Neurological Level: Complete

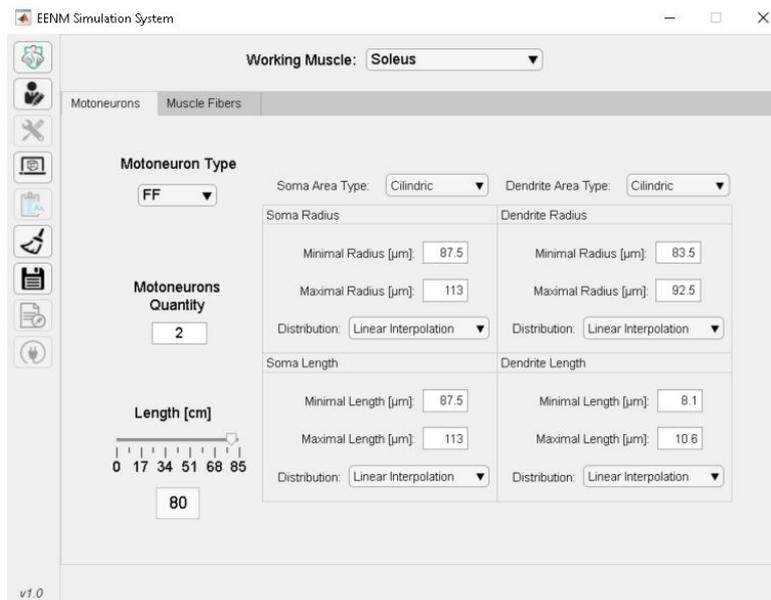
At the bottom of the form, there are five icons: a heart, a grid of dots, a checkmark, a lightbulb, and an envelope. The version number 'v1.0' is visible in the bottom left corner.

Fonte: Autoria própria

As Figuras 24 e 25 demonstram as telas de configurações dos parâmetros fisiológicos dos motoneurônios e das fibras musculares, respectivamente. Primeiramente, o usuário deve definir o músculo de trabalho, em seguida são exibidos os intervalos de valores pré-definidos para cada tipo de motoneurônio e unidade motora do músculo em questão, tanto na aba “*Motoneurons*” quanto na aba “*Muscle Fibers*”.

<sup>3</sup> CID – Classificação Internacional de Doenças é um padrão criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para padronizar a codificação de doenças e demais problemas relacionados à saúde.

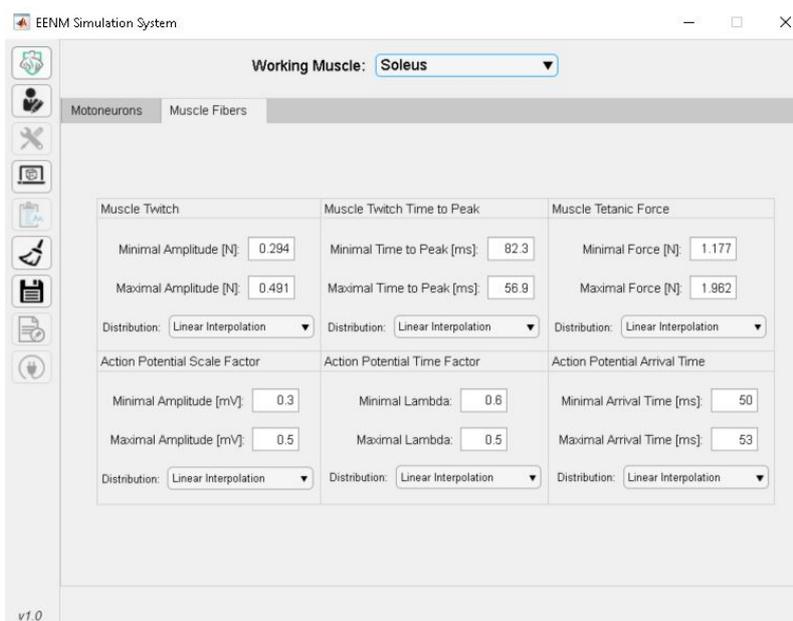
Figura 24 – Tela de configuração dos parâmetros físicos dos motoneurônios



Fonte: Autoria própria

Os intervalos dos valores de diâmetro e comprimento dos compartimentos dos motoneurônios podem ser alterados pelo usuário na aba “*Motoneurons*”, assim como é possível optar pela distribuição gaussiana ou interpolação linear desses intervalos e pelo formato cilíndrico ou esférico desses compartimentos. Ainda, é possível alterar as quantidades de cada tipo de motoneurônio e o comprimento do segmento axonal pertencente a ele.

Figura 25 – Tela de configuração dos parâmetros físicos das fibras musculares

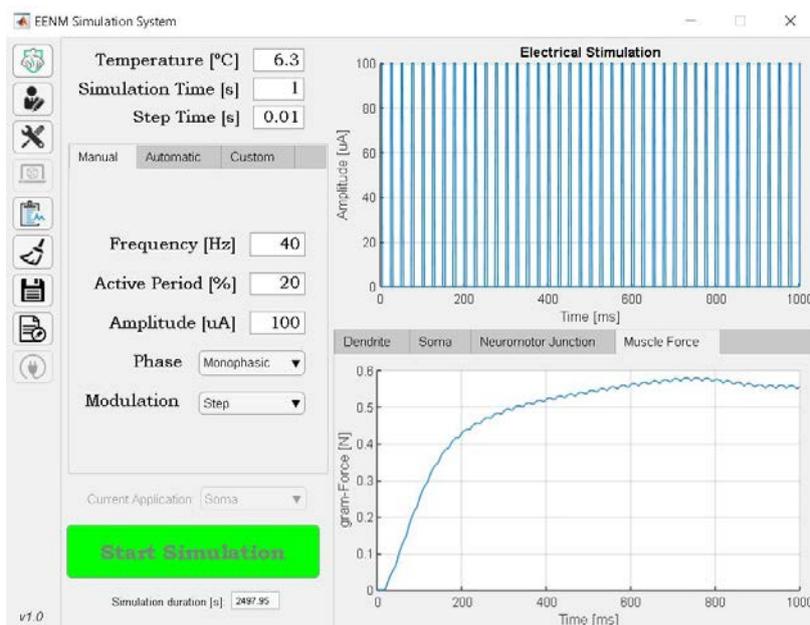


Fonte: Autoria própria

Na aba “*Muscle Fibers*” é possível alterar os intervalos máximos e mínimos das propriedades musculares como: o abalo, tempo de pico, força tetânica, fatores de escala e tempo do potencial de ação e o tempo de chegada do potencial de ação na unidade motora.

Tão logo as propriedades neuromusculares são definidas, é possível projetar diferentes parâmetros de estimulação elétrica no ambiente de simulação da ferramenta computacional, como ilustra a Figura 26. Nessa tela, é possível alterar a temperatura do motoneurônio, a frequência e o período ativo do pulso, a amplitude e a fase da corrente, além de permitir modular em frequência, em período ativo e em amplitude com diferentes tipos de funções moduladoras, como: degrau, rampa, sinal triangular e sinal sinusoidal. É possível também definir o compartimento em que será aplicada a corrente elétrica, ainda que isso não tenha utilidade para o terapeuta, essa possibilidade pode ser de interesse para aplicações futuras, como a construção de neuropróteses implantáveis.

Figura 26 – Ambiente de simulação e configuração dos parâmetros estimulatórios

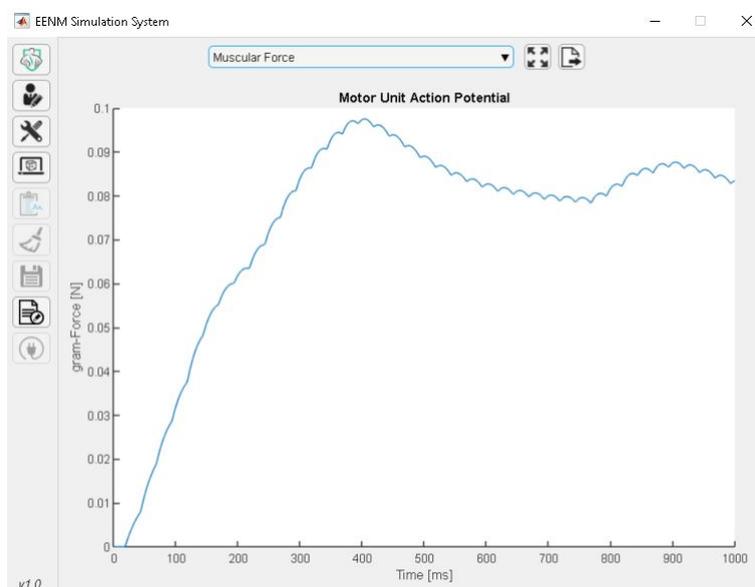


Fonte: Autoria própria

Também é possível realizar uma varredura entre intervalos de frequência, período ativo e amplitude, a fim de encontrar a combinação de parâmetros que mais despolarizam picos de potenciais de ação. Essa otimização pode ser realizada selecionando-se a aba “*Automatic*” dentro do ambiente de simulação da ferramenta computacional.

Os resultados de força muscular em decorrência da aplicação de corrente estimulação elétrica no modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica pode ser visualizado na tela “*Performance & Results*” (Figura 27). Os resultados da simulação podem ser exportados clicando no botão “*export as a EDF file*”, gerando dois arquivos estruturados com extensão “.*edf*”, compatível com o ambiente de trabalho do MATLAB e com o padrão europeu para troca e armazenamento de sinais biológicos e físicos, onde um deles contém informações dos parâmetros que foram adotados e o outro contém os resultados gerados pela simulação.

Figura 27 – Tela de desempenhos e resultados obtidos após a simulação



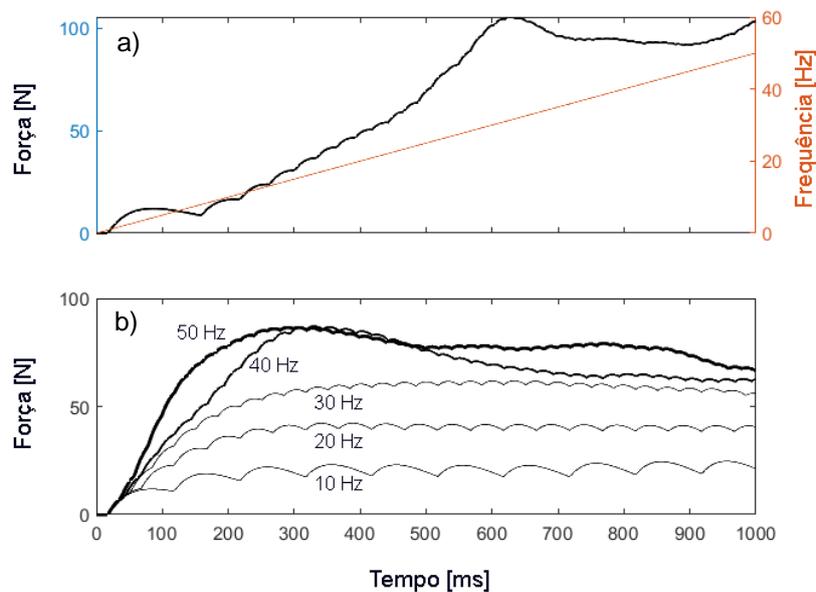
Fonte: Autoria própria

## 4.2 EFEITO DE DIFERENTES FREQUÊNCIAS DE ESTÍMULOS

A Figura 28 ilustra as diferentes respostas de força muscular isométrica produzidas pelo modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica, quando submetido a correntes constantes de estimulação elétrica com intensidade de  $100 \mu\text{A}$ , período ativo de 15%, com: (i) pulsos com frequências variáveis, modulados por uma rampa com inclinação de  $0,05 \text{ Hz}\cdot\text{ms}^{-1}$  (Figura 22a) e (ii) pulsos com frequências constantes de 10, 20, 30, 40 e 50 Hz (Figura 22b).

Note que frequências mais altas produziram forças maiores, como já observado na literatura (JAILANI; TOKHI, 2012; SHIELDS, 2002; SHIELDS; CHANG, 1997). Pulsos com frequências variáveis alcançaram maior desempenho de força em comparação com pulsos com frequências constantes como em Kesar *et al.* (2010). No entanto, o tempo de acomodação para produzir o platô de força foi menor para as frequências constantes.

Figura 28 – Efeitos de pulsos com frequências variáveis



Fonte: Autoria própria

Nota: (a) modulados por uma rampa com inclinação de  $0.05 \text{ Hz}\cdot\text{ms}^{-1}$  e pulsos com frequências constantes (b) de 10 a 50 Hz no desempenho da produção de força muscular aplicando correntes com intensidade de  $100 \mu\text{A}$  e ciclos de trabalhos de 15%

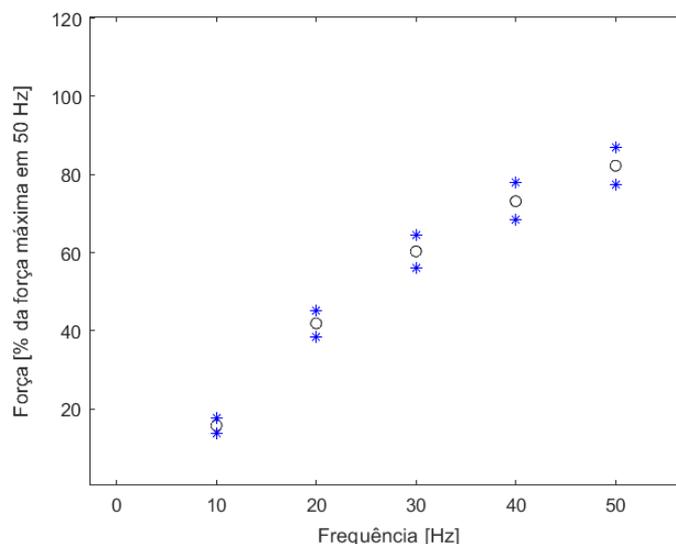
Segundo Petrofsky (2004), os trens de pulso com frequências constantes entre 20 e 50 Hz produzem boas contrações musculares em aplicações clínicas. Isso está de acordo com nosso estudo, uma vez que a força muscular foi maior nessa faixa de frequência.

É possível observar que em frequências mais baixas de estímulos ocorreu uma depressão duradoura da produção de força conhecida na literatura como “fadiga de baixa frequência” (DOUCET; LAM; GRIFFIN, 2012; EDWARDS *et al.*, 1977). Algumas evidências sugerem que o complexo excitação-contração é afetado no estágio de liberação do  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo sarcoplasmático durante a estimulação em baixas frequências (CHIN; BALNAVE; ALLEN, 1997; WESTERBLAD; DUTY; ALLEN, 1993), levando a essa depressão de força.

Uma relação sigmoideal entre a força muscular e a frequência de eletroestimulação em UMs também é observada (POWERS; BINDER, 1991; SHIELDS; CHANG, 1997). Isso pode ser explicado pelo aumento progressivo das contrações musculares que se fundem, gerando maior força muscular. Assim que a musculatura está completamente fundida, o aumento adicional na frequência provoca mudanças na força muscular (SHIELDS, 2002), assim como é mostrado na Figura 28a.

A Figura 29 ilustra a relação força-frequência, as forças foram normalizadas pela força máxima obtida em 50 Hz, os círculos e os asteriscos representam a média e as variâncias dessa força, respectivamente, os resultados de força-frequência são similares aos achados por Gerrits *et al.* (2000) para indivíduos com lesão medular.

Figura 29 – Relação força-frequência dos resultados obtidos para os pulsos com frequências constantes



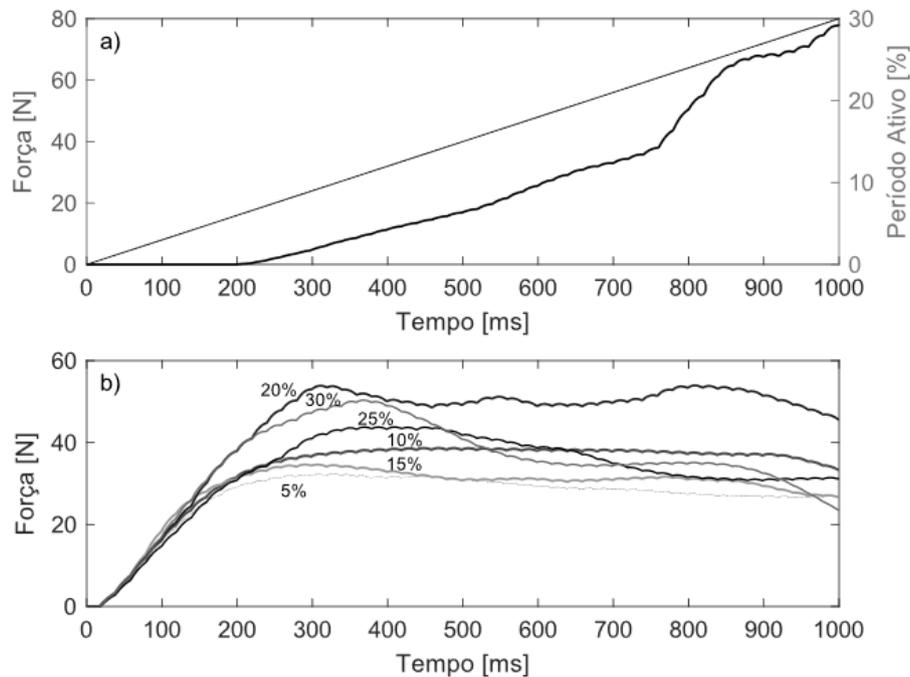
Fonte: Autoria própria

#### 4.3 EFEITO DE DIFERENTES CICLOS DE TRABALHO

Ciclos de trabalho maiores não produzem necessariamente melhores desempenhos de força, como relatado em Nelson, Cowling (1999) e Packman-Braun (1988). A aplicação de estímulos com ciclos de trabalho progressivamente alterados produziu um desempenho pior do que a aplicação de ciclos de trabalho contínuos. A Figura 30 mostra o desempenho de força em resposta a um estímulo com amplitude de 100  $\mu$ A, frequência de 50 Hz e ciclos de trabalho

modulados por uma rampa com inclinação de  $0,03\% \text{ ms}^{-1}$  (Figura 30a) e ciclos de trabalho constantes de 5, 10, 15, 20, 25 e 30% (Figura 30b).

Figura 30 – Efeito de pulsos com ciclos de trabalho variáveis



Fonte: Autoria própria

Nota: (a) modulados por uma rampa com inclinação de  $0,03\% \text{ ms}^{-1}$  e pulsos com ciclos de trabalho constantes (b) de 5 a 30% no desempenho da produção de força aplicando correntes com intensidades de  $100 \mu\text{A}$  e frequências de 50 Hz

Da Figura 30b nota-se que entre optar por um ciclo de trabalho de 5 a 15% é preferível utilizar 10%. Também é possível notar que os estímulos com ciclo de trabalho de 20% produziram melhores resultados que os ciclos de 30%. Em contraste, Lagerquist e Collins, (2010) identificaram que larguras de pulso mais amplas produziam contrações mais fortes, naquele estudo eles utilizaram larguras de pulsos com ciclos de trabalho de até 10%, neste estudo também foi verificado um aumento de força utilizando ciclos de trabalho de até 10%, no entanto, para as larguras de pulsos com ciclo de trabalho acima de 10% a força isométrica produzida não obedeceu esse padrão, como é visto na Figura 30b e, portanto, os ciclos de trabalhos mais longos não produziram necessariamente contrações mais fortes. Os ciclos de trabalho são amplamente utilizados na atividade cíclica em indivíduos com lesão medular (BÉLANGER et al., 2000; ESER et al., 2003; HORVATH et al., 2010; SCHUTTE et al., 1993) porque, além

de reduzir o desconforto dos pacientes ao receber os estímulos, eles preservam o desenvolvimento de força (DOUCET; LAM; GRIFFIN, 2012).

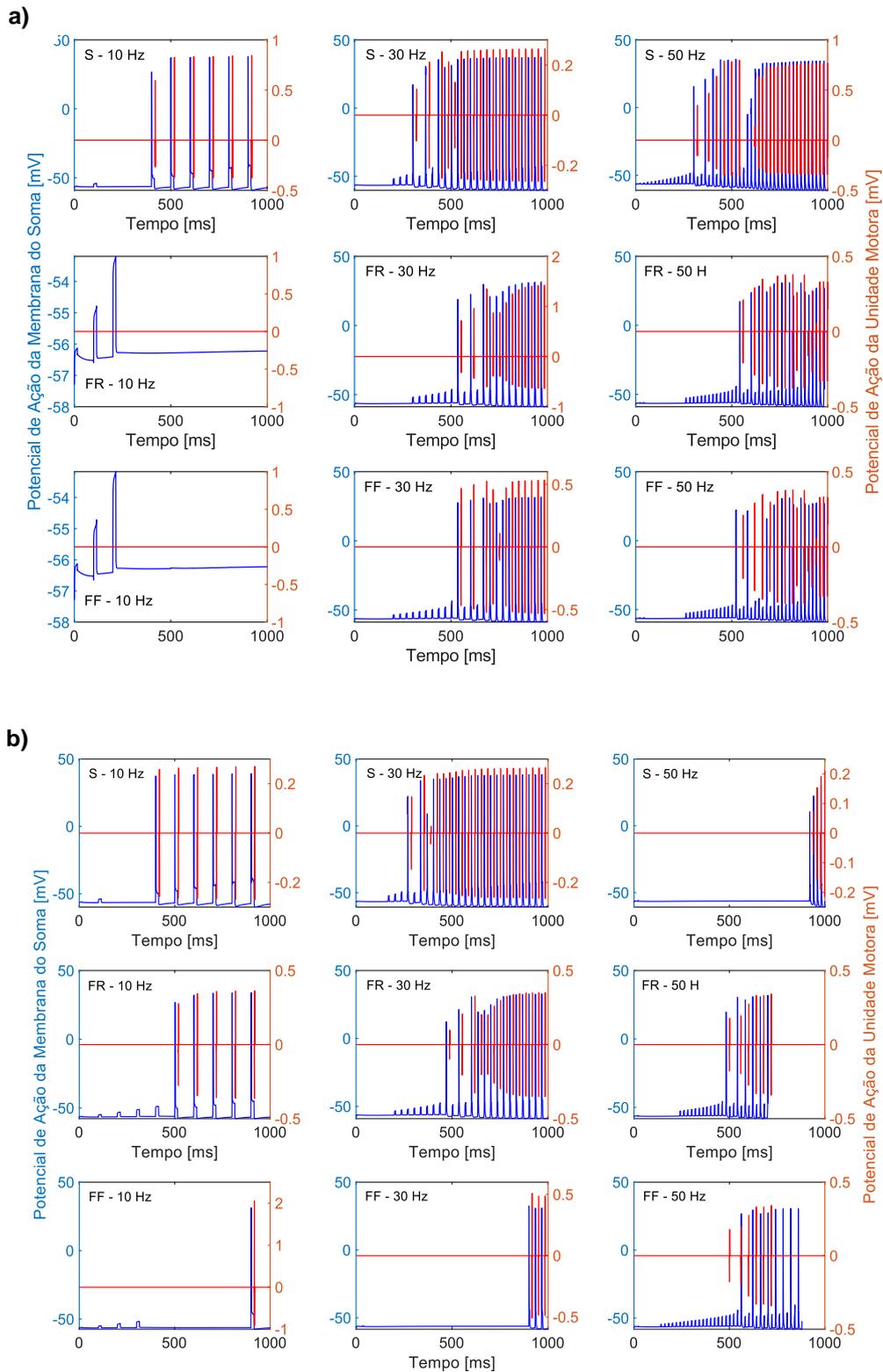
#### 4.4 EFEITO DE DIFERENTES INTENSIDADES DE CORRENTE

A Figura 31 ilustra os potenciais de ação da membrana do soma em resposta à aplicação de correntes com intensidades variáveis moduladas por uma rampa com uma inclinação de  $0,1 \mu\text{A}\cdot\text{ms}^{-1}$ . Da Figura 31a nota-se que, em primeiro lugar, os potenciais de ação de motoneurônios do tipo S são desencadeados, logo após os motoneurônios tipo FR e, finalmente, os motoneurônios tipo FF, seguindo o princípio de tamanho cujo padrão de recrutamento é semelhante às contrações voluntárias, como foi relatado em indivíduos saudáveis (GREGORY; BICKEL, 2005) e indivíduos com lesão medular (DOLBOW; GORGEY, 2016). No entanto, neste estudo foi observado em algumas unidades motoras uma reversão no padrão de recrutamento conforme ilustra a Figura 31b, assim como observaram Feiereisen, Duchateau e Hainaut (1997). Essa ideia de reversão no padrão de recrutamento é sustentada pela hipótese de que as fibras de contração rápida dependem principalmente da glicólise, sendo que essas fibras não são capazes de reabastecer a sua capacidade de armazenamento de glicogênio durante a EENM (DOLBOW; GORGEY, 2016).

O padrão de recrutamento durante a EENM tem sido uma área ativa de investigação e pode explicar o início da fadiga prematura (DOLBOW; GORGEY, 2016). Quando os estímulos são aplicados diretamente no nervo, as unidades motoras são recrutadas seguindo uma reversão no padrão de recrutamento e quando a estimulação não é aplicada no nervo, geralmente seguem o princípio de tamanho (KNAFLITZ; MERLETTI; DE LUCA, 1990).

Em nossos experimentos *in silico* (vide Figura 31) foram observados os dois tipos de comportamentos, tanto o padrão seguindo o princípio de tamanho, quanto a reversão nesse padrão de recrutamento em diferentes unidades motoras. Contudo, pode-se sugerir que o padrão de recrutamento também possa estar relacionado com o fluxo de correntes iônicas presentes na membrana dos motoneurônios.

Figura 31 – Potenciais de ação dos motoneurônios tipo S, FR e FF em diferentes frequências

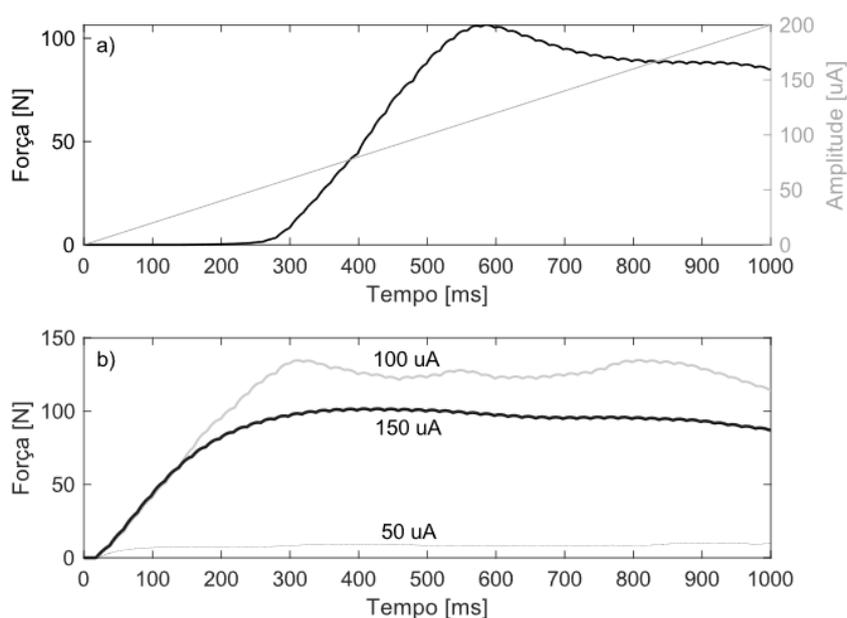


Fonte: Autoria própria

Nota: Potenciais de ação dos motoneurônios tipo S, FR e FF em resposta à aplicação de intensidades de corrente variáveis modulados por uma rampa com inclinação de  $0,1 \mu\text{A}\cdot\text{ms}^{-1}$ ; a) Padrão de recrutamento seguindo o princípio de tamanho; b) Reversão no padrão de recrutamento quando aplicado EENM com frequência de trem de pulso de 50 Hz

A aplicação de correntes com intensidades variáveis moduladas por uma rampa com inclinação de  $0,2 \mu\text{A}/\text{ms}$  resultou em menor desempenho de força do que na aplicação de correntes com intensidades constantes de  $100$  e  $150 \mu\text{A}$  (Figura 32), diferentemente dos resultados encontrados por Downey *et al.* (2011) em sujeitos saudáveis, que relatou um aumento nos tempos de execuções bem sucedidas ao variar a frequência de estimulação durante a modulação em amplitude. Na Figura 32a, inicialmente, ocorreu um aumento na força de até  $100\%$  da força máxima medida, depois uma diminuição e estabilização dos valores de força durante a aplicação da estimulação elétrica, como relatado por Faller *et al.* (2009) em indivíduos saudáveis. Essa diminuição encontrada após cerca de  $600$  ms pode estar relacionada à adaptação neuronal (O'BRIEN; RUBINSTEIN, 2016), que representa a capacidade da membrana celular nervosa em adaptar-se aos estímulos elétricos aumentando o limiar de despolarização sendo, portanto, necessário uma intensidade de corrente maior ainda para propagar o potencial de ação pela membrana celular nervosa, causando uma diminuição na produção de força muscular isométrica. Isso mostra que correntes mais altas nem sempre produzem melhor desempenho de força. A Figura 32b mostra que a intensidade de  $100 \mu\text{A}$  produziu resultados melhores do que  $150 \mu\text{A}$ .

Figura 32 – Efeito de correntes com amplitudes variáveis



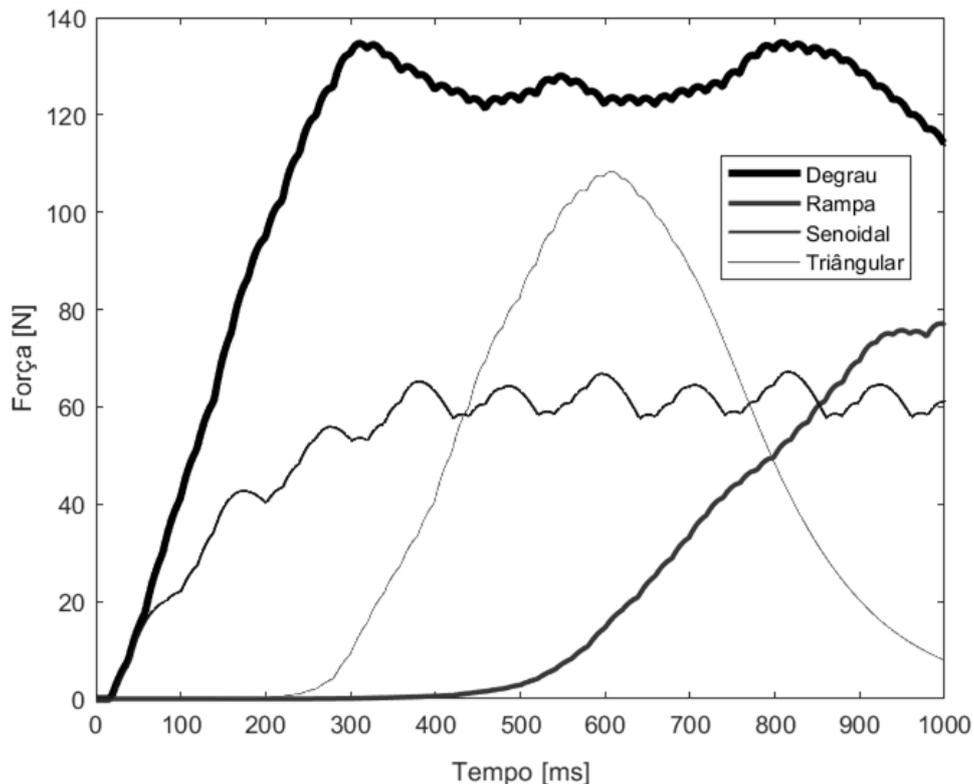
Fonte: Autoria própria

Nota: Efeito de correntes com amplitudes variáveis moduladas por uma rampa de 0,2 Hz.ms<sup>-1</sup> e correntes com amplitudes constantes de 50, 100, 150  $\mu$ A. Foram utilizados em ambos frequências de 50 Hz e 20% de ciclos de trabalho

#### 4.5 EFEITO DA VARIAÇÃO DOS SINAIS DE MODULAÇÃO

O efeito de diferentes modulações na corrente de estimulação elétrica pode ser visto na Figura 33. Observe que a modulação do sinal por uma função degrau produziu um desempenho melhor do que os outros sinais de modulação, aplicando estímulos com amplitudes de 100  $\mu$ A, frequências de 50 Hz e ciclos de trabalho de 20%, em uma aplicação de curta duração (1s).

Figura 33 – Efeito de diferentes modulações de sinal no desempenho da produção de força muscular



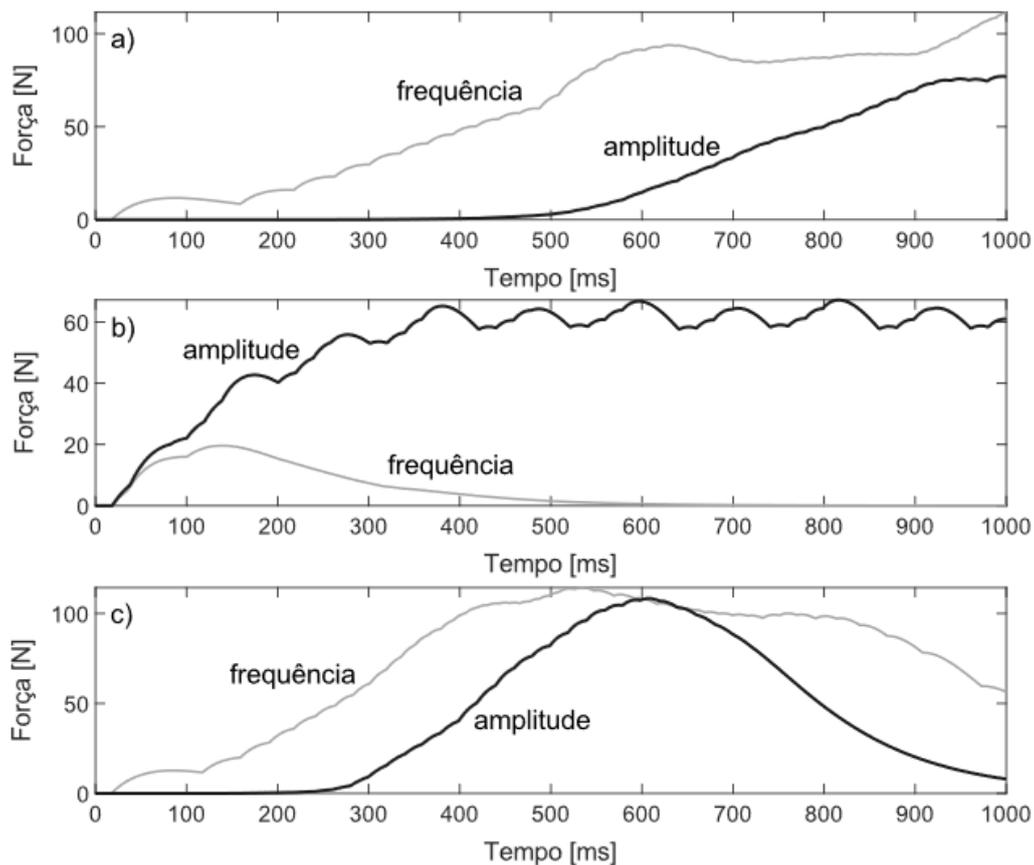
Fonte: Autoria própria

Nota: Efeito de diferentes modulações de sinal no desempenho da produção de força muscular quando aplicadas correntes de estimulação elétrica com frequências de 50 Hz, amplitude de 100  $\mu$ A e ciclos de trabalho de 20%

A Figura 34 mostra as diferentes respostas de força isométrica quando aplicado correntes de estimulação elétrica moduladas em frequência ou amplitude em três funções diferentes: rampa (Figura 34a), sinusoidal (Figura 34b) e triângulo (Figura 34c). Observe que, em comparação com as modulações

de amplitude, as modulações de frequência usando as funções de rampa e triângulo produziram melhores desempenhos.

Figura 34 – Resposta de força muscular isométrica para a aplicação de correntes moduladas em amplitude e frequência por uma função rampa



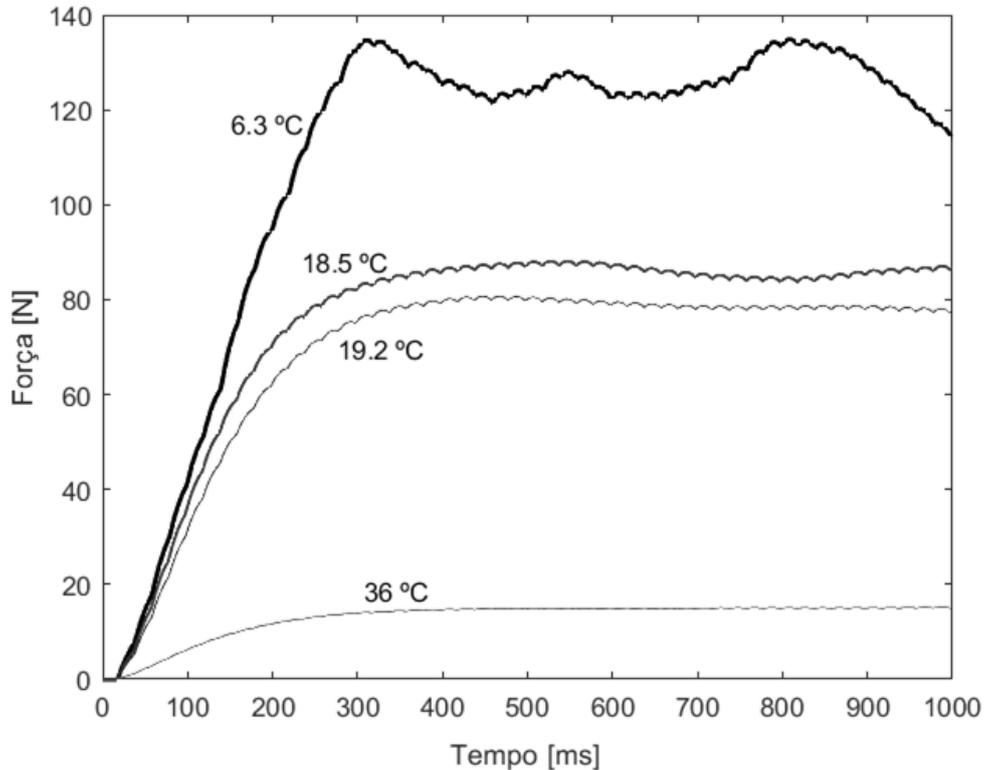
Fonte: Autoria própria

Nota: função rampa (a), senoidal (b) e triangular (c)

#### 4.6 EFEITO DA TEMPERATURA NOS MOTONEURÔNIOS

O resfriamento aumenta significativamente o grau de ativação durante a contração de unidades motoras rápidas (RANATUNGA, 1977), levando a um maior desempenho de força quando comparado a temperaturas mais altas. Isso pode ser visto na Figura 35, que ilustra o efeito das diferentes temperaturas da membrana do motoneurônio durante a aplicação de correntes estímulação elétrica no modelo neuromuscular desenvolvido neste trabalho, com intensidades de 100  $\mu$ A, frequências de 50 Hz e ciclos de trabalho de 20% modulada em amplitude por uma função degrau.

Figura 35 – Efeito da variação de diferentes temperaturas da membrana do motoneurônio na produção de força muscular



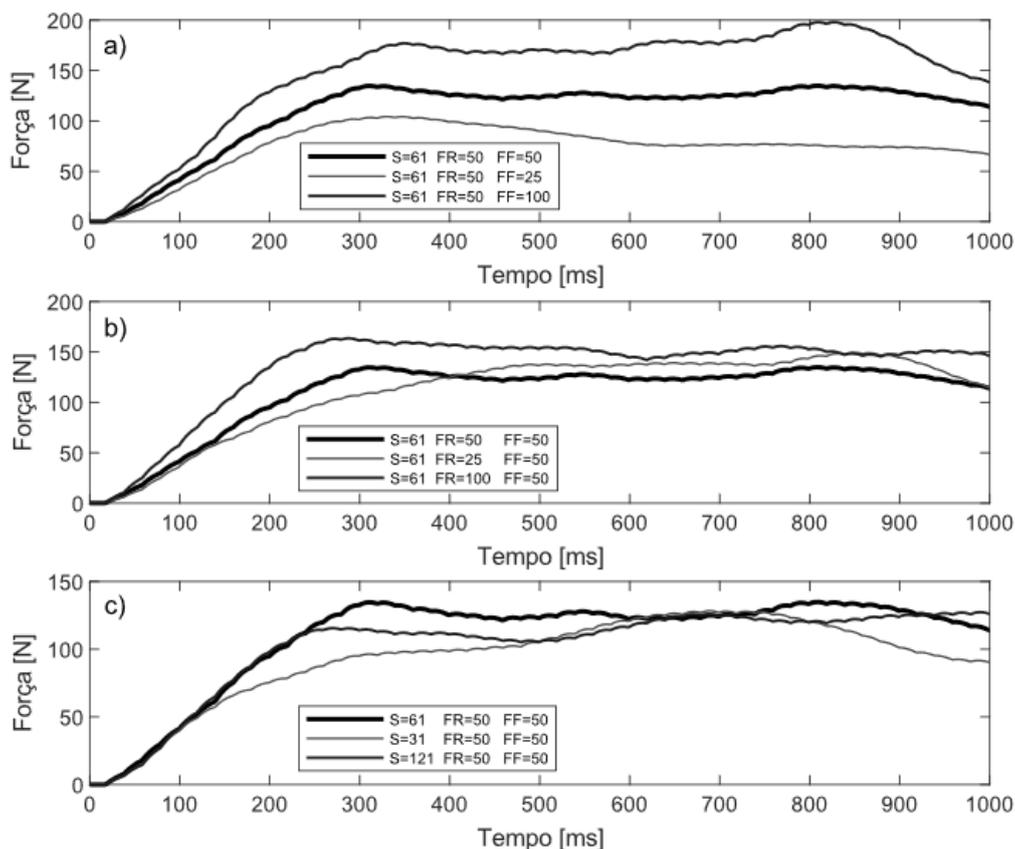
Fonte: Autoria própria

Nota: O efeito da variação das diferentes temperaturas da membrana do motoneurônio na produção de força muscular pelo modelo neuromuscular quando submetida a correntes estímulo elétrica com intensidade de 100  $\mu$ A, frequência de 50 Hz e ciclos de trabalho de 20%

#### 4.7 EFEITO DO NÚMERO DE MOTONEURÔNIOS

A Figura 36a demonstra que a força isométrica aumentou conforme o número de motoneurônios do tipo FF. Na Figura 36b, pode-se observar que inicialmente os motoneurônios do tipo FR tem o mesmo comportamento que os motoneurônios do tipo FF. No entanto, após aproximadamente 400 ms, o desempenho da força muscular isométrica foi maior para quantidades menores de motoneurônios tipo FR. A partir da Figura 36c, pode-se observar que a redução no número de fibras lentas, devido à inativação voluntária da contração, contribui para uma diminuição na capacidade de produção de força, como relatou Andersen *et al.* (1999).

Figura 36 – Efeito do número de motoneurônios do tipo FF, FR e S

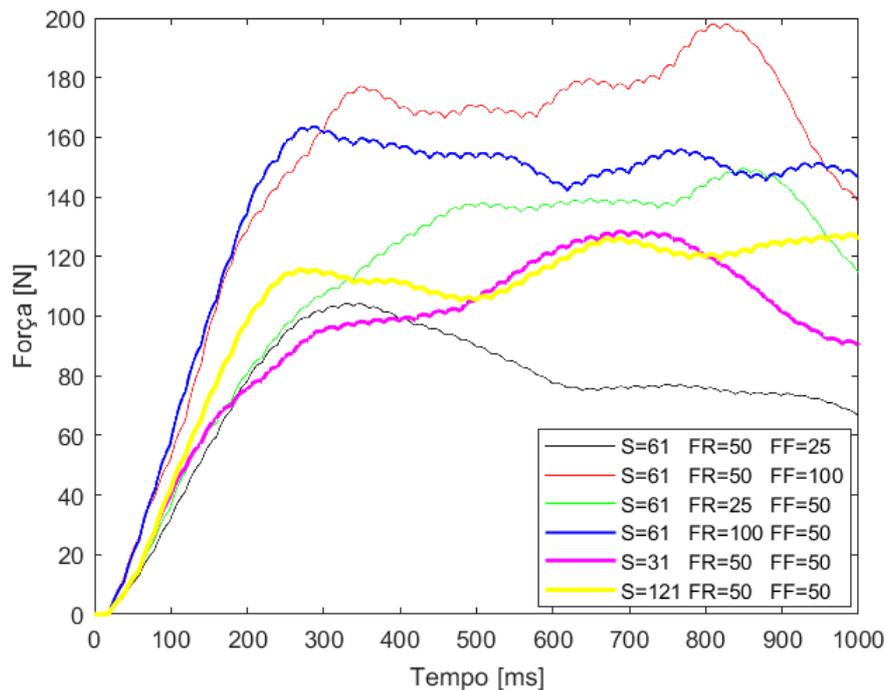


Fonte: Autoria própria

Nota: Efeito do número de motoneurônios do tipo FF (a), tipo FR (b) e tipo S (c) quando submetidos a correntes com frequências constantes de 50 Hz, amplitude de 100  $\mu$ A, ciclo de trabalho de 20%, modulado em amplitude por uma função degrau

Para melhor compará-las, todas as respostas de força isométrica do modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica foram exibidas em uma só escala de força, conforme a Figura 37, sendo possível identificar que a configuração que produziu o melhor desempenho de força foi S=61, FR=50 e FF=100, em conformidade com os achados que sugerem que a sobre força na lesão medular está associada a uma maior quantidade de fibras rápidas e facilmente fatigáveis (SHIELDS; CHANG, 1997; SHIELDS; CHANG; ROSS, 1998), possivelmente provenientes das transformações histoquímicas após a lesão medular, relatado por Bajd, Munih e Kralj (1999).

Figura 37 – Efeito de diferentes quantidades de motoneurônios na produção de força isométrica



Fonte: Autoria própria

#### 4.8 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES SISTEMAS

Na Tabela 8 é possível visualizar os diferentes parâmetros de configuração das correntes estimulatórias dos sistemas AxonSim, MetaNeuron, NEURON, PyMUS, ReMoto em comparação com o sistema computacional, escopo deste trabalho. Nota-se que o sistema possui uma gama maior de parâmetros de ajustes para projetar diferentes correntes de estimulação elétrica *in silico*. Uma comparação direta entre os demais sistemas seria impraticável porque não era possível reproduzir o mesmo comportamento da corrente elétrica de entrada, e a maioria dos modelos tinha apenas um tipo de motoneurônio (HINES; CARNEVALE, 1997; KIM; KIM, 2018; NEWMAN; NEWMAN, 2013).

A maioria dos sistemas observados permite pouca (NEWMAN; NEWMAN, 2013), ou nenhuma (HINES; CARNEVALE, 1997; KIM; KIM, 2018) alteração nas características dos motoneurônios na interface gráfica do sistema durante a interação com o usuário. O *EENM Simulation System* permite ajustar a temperatura da membrana dos motoneurônios. No entanto, o sistema ReMoto (ELIAS, 2014) é mais completo para permitir que o usuário realize alterações nas propriedades fisiológicas dos motoneurônios, conforme indica a Tabela 9.

Tabela 8 – Configurações da corrente estimulatória de diferentes sistemas de simulação computacional fisiologicamente inspirado

Sistemas	Freq.	Periodo Ativo		Fase	Amp.	Sinal de Modulação	Natureza	Degrau Único
		S	FR					
AxonSim	X	X	-	-	X	-	-	X
EENM System <sup>1</sup>	X	X	-	-	X	X	X	-
MetaNeuron	-	-	X	X	X	X	-	-
NEURON	-	X	X	X	X	-	-	X
PyMUS	X	X	-	-	X	X	-	-
ReMoto	X	X	X	X	-	X	-	-

Fonte: Autoria própria

Nota: *Freq.* = frequência e *Amp.* = amplitude

O *EENM Simulation System* não permite que o usuário realize alterações nas condutâncias iônicas; no entanto, utiliza uma quantidade superior de correntes iônicas em comparação com os demais sistemas (Tabela 10), sendo um importante mecanismo para representar a hiperreflexia pós lesão medular, e que são fortemente influenciadas pelas correntes internas persistentes (VENUGOPAL; HAMM; JUNG, 2012).

Tabela 9 – Configurações dos motoneurônios em diferentes sistemas de simulação computacional fisiologicamente inspirados

Sistemas	Temp.	Geometria dos MNs			Resist. da membrana	Capacit. da Membrana	Resist. do Axoplasma	Condutâncias Iônicas
		S	FR	FF				
AxonSim	-	-	-	-	X	-	X	-
EENM System <sup>1</sup>	X	X	X	X	-	-	-	-
MetaNeuron	X	-	-	-	X	X	-	-
NEURON	-	-	-	-	-	-	-	-
PyMUS	-	-	-	-	-	-	-	-
ReMoto	-	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Autoria própria

Nota: *Temp.* = temperatura, *Resist.* = resistividade, *Capacit.* = capacitância e MNs = motoneurônios

Tabela 10 – Correntes iônicas utilizadas pelos diferentes sistemas computacionais

Sistemas	Correntes Iônicas									
	Na <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> P	K <sup>+</sup> lento	K <sup>+</sup> rápido	Vazam.	Acop.	Ca <sup>2+</sup> -L	Ca <sup>2+</sup> -N	K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> -L	K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> -N
EENM System <sup>1</sup>	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X
MetaNeuron	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-
NEURON	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-
PyMUS	X	X	-	X	-	-	X	X	-	X
ReMoto	X	-	X	X	X	X	X	-	-	-

Fonte: Autoria própria

Legenda: *Vazam.* = vazamento e *Acop.* = acoplamento

#### 4.9 LIMITAÇÕES E ESTUDOS FUTUROS

O que determina que o modelo neuromuscular é capaz de representar indivíduos com lesão medular é que os resultados estão mais próximos daqueles realizados nesses indivíduos, de acordo com a literatura (DOUCET; LAM; GRIFFIN, 2012; DOWNEY et al., 2011; JAILANI; TOKHI, 2012; MATSUNAGA; SHIMADA; SATO, 1999; SHIELDS, 2002; SHIELDS; CHANG, 1997), do que os experimentos em indivíduos saudáveis (DOWNEY et al., 2011; EDWARDS et al., 1977).

Este estudo foi baseado no modelo em andamento proposto por Venugopal, Hamm e Jung (2012), que abordou as correntes internas persistentes do compartimento dendrítico e a hiperexcitabilidade da membrana em resposta a um único estímulo. O uso deste modelo e suas correntes foi determinante para produzir respostas de força muscular encontradas neste estudo. Embora não tenhamos abordado o fluxo de correntes iônicas, uma pequena mudança nas condutâncias e potenciais de reversão poderiam ser realizados para reproduzir outros comportamentos intrínsecos dos sistemas neurofisiológicos.

O modelo desenvolvido aqui pode ser utilizado como ferramenta, possibilitando a implementação e validação de diferentes hipóteses de perfis estimulatórios e, portanto, pode servir como suporte para otimizar esses ajustes durante os protocolos de estimulação elétrica em indivíduos com lesão medular crônica. Entretanto, é importante ressaltar que as respostas resultantes da aplicação da estimulação elétrica neuromuscular utilizando eletrodos de

superfície são diferentes das respostas produzidas pela estimulação direta dos nervos motores (GREGORY; BICKEL, 2005).

Indo ainda mais longe, este sistema pode ser incorporado em sistemas que utilizam neuroprosteses com estimulação elétrica, criando um modelo de circuito fechado para otimizar a aplicação atual, retardando o início da instalação da fadiga muscular e, conseqüentemente, prolongando a duração do estímulo.

Um passo importante para estudos futuros seria comparar a eficácia prática de modelos *in silico* com a real aplicabilidade em sujeitos *in vivo*. Outros estudos podem surgir em conjunto com esta ferramenta, incorporando uma inteligência artificial capaz de encontrar as melhores configurações de perfis estimulatórios para uma dada característica neurofisiológica.

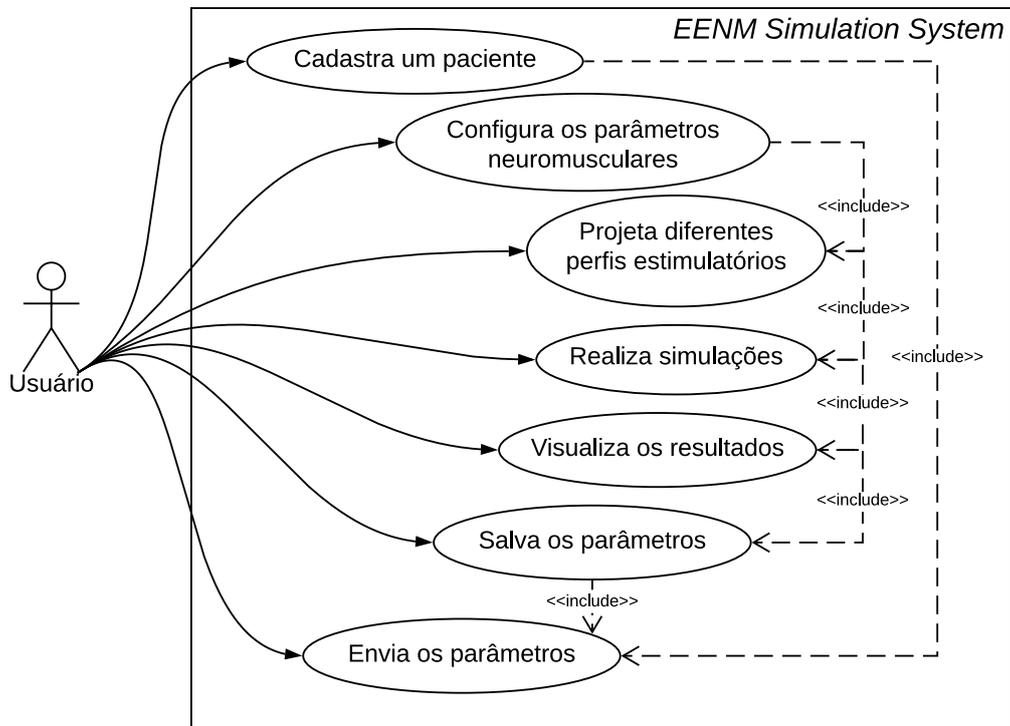
Com algumas pequenas alterações nas concentrações iônicas e nas propriedades neuromusculares, é possível reproduzir diferentes doenças do sistema nervoso juntamente com o sistema muscular, como o Acidente Vascular Cerebral (ZHUANG et al., 2015), Parkinsonismo (FUKUMOTO, 1986), Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS) (VUCIC; KIERNAN, 2006), entre outros.

Como forma de aperfeiçoar essa ferramenta, poderiam ser desenvolvidas integrações com o sistema OpenSIM, como forma de introduzir um modelo musculoesquelético permitindo avaliar forças isotônicas e isocinéticas, além das cinemáticas angulares, importantes para compreensão do equilíbrio motor e das amplitudes de movimentos, muito utilizados em programas de reabilitação de pacientes com lesão medular.

## 5 CONCLUSÃO

O modelo neuromuscular fisiologicamente inspirado foi capaz de reproduzir o compartimento da força muscular isométrica de indivíduos com lesão medular crônica, como observado na literatura. Portanto, ele pode ser usado para testar e validar diferentes hipóteses de perfis estimulatórios para a produção de força muscular. Os resultados mostraram que: (i) a ferramenta pode ser utilizada para configurar diferentes perfis estimulatórios, (ii) o modelo neuromuscular fisiologicamente inspirado pode ser utilizado para representar uma aproximação do sistema neuromuscular de indivíduos com lesão medular crônica, (iii) o ambiente de simulação *EENM Simulation System* permite uma gama maior de ajustes na corrente estimulatória, com uma interface intuitiva que pode ser facilmente manipulada por terapeutas em programas de reabilitação.

Em acréscimo, este estudo constatou que os ajustes de correntes de estimulação elétrica com frequências de trens de pulsos de 50 Hz, amplitudes de 100  $\mu$ A e ciclos de trabalho de 20%, produziram um desempenho de força maior quando aplicadas no modelo neuromuscular seguido de lesão medular crônica, dentre toda as aplicações que foram realizadas neste estudo.

**APÊNDICE A – DIAGRAMA USE-CASE DO SISTEMA**

Fonte: Autoria própria

## APÊNDICE B – REPOSITÓRIO ONLINE DO PROJETO

Toda a documentação do *EENM Simulation System* e do modelo neuromuscular desenvolvido neste estudo está disponível no repositório online do GitHub do autor, no *link* que segue:

<https://github.com/maykonmeneghel/EENM-Simulation-System>

Ainda, é possível acessar o repositório através do *Qrcode* que segue:



## REFERÊNCIAS

ABBAS, J. J.; GILLETTE, J. C. Using electrical stimulation to control standing posture. **IEEE Control Systems**, v. 21, n. 4, p. 80–90, 2001.

ABBOTT, L. F. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). **Brain research bulletin**, v. 50, n. 5–6, p. 303–304, 1999.

ADAMS, M. M.; HICKS, A. L. Comparison of the effects of body-weight-supported treadmill training and tilt-table standing on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury. **The journal of spinal cord medicine**, v. 34, n. 5, p. 488–494, 2011.

ALBREIKI, S.; ALALI, A.; SHUBAIR, R. M. **Coding brain neurons via electrical network models for neuro-signal synthesis in computational neuroscience**. 2016 5th international conference on electronic devices, systems and applications (ICEDSA). **Anais...IEEE**, 2016

ANDERSEN, J. L. et al. Bed rest increases the amount of mismatched fibers in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 2, p. 455–460, 1999.

ANDERSON, M. A. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. **Nature**, v. 532, n. 7598, p. 195, 2016.

ANDREWS, B. et al. **Paraplegic locomotion: a linked knee-ankle-foot hybrid system**. IN: 2 nd Annual IFESS Conference and Neural Prosthesis: Motor Systems. **Anais...1997**

ANTONI, H. et al. Applied bioelectricity: From electrical stimulation to electrophathology. **JP Reilly**, p. 12–72, 1998.

AUDU, M. L. et al. A neuroprosthesis for control of seated balance after spinal cord injury. **J Neuroeng Rehabil**, v. 12, p. 8, 2015.

BAJD, T.; KRALJ, A.; TURK, R. Standing-up of a healthy subject and a paraplegic patient. **Journal of biomechanics**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 1982.

BAJD, T.; MUNIH, M.; KRALJ, A. Problems associated with FES-standing in paraplegia. **Technology and Health Care**, v. 7, n. 4, p. 301–308, 1999.

BAWA, P.; STEIN, R. B. Frequency response of human soleus muscle. **Journal of Neurophysiology**, v. 39, n. 4, p. 788–793, 1976.

BÉLANGER, M. et al. Electrical stimulation: can it increase muscle

strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 81, n. 8, p. 1090–1098, 2000.

BERNARDS, C. M. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 16, n. 4, p. 489–505, 2002.

BERNARDS, C. M.; HILL, H. F. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. **Anesthesiology**, v. 73, n. 6, p. 1214–1219, 1990.

BOYD, D. C.; LAWRENCE, P. D.; BRATTY, P. J. A. On modeling the single motor unit action potential. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, n. 3, p. 236–243, 1978.

BUCHTHAL, F.; GULD, C.; ROSENFALCK, P. Multielectrode study of the territory of a motor unit. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 39, n. 1, p. 83–104, 1957.

BURKITT, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. **Biological cybernetics**, v. 95, n. 1, p. 1–19, 2006.

BURNHAM, R. et al. Skeletal muscle fibre type transformation following spinal cord injury. **Spinal cord**, v. 35, n. 2, p. 86, 1997.

CASTRO, M. C. F. DE; CLIQUET JR, A. Estimulação elétrica neuromuscular e estimulação eletrotáctil na restauração artificial da preensão e da propriocepção em tetraplégicos. **Acta Ortopédica Brasileira**, 2001.

CHEN, C.-L. et al. The relationship between sitting stability and functional performance in patients with paraplegia1. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 84, n. 9, p. 1276–1281, 2003.

CHIN, E. R.; BALNAVE, C. D.; ALLEN, D. G. Role of intracellular calcium and metabolites in low-frequency fatigue of mouse skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 272, n. 2, p. C550–C559, 1997.

CHIU, S. Y. et al. A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve. **The Journal of Physiology**, v. 292, n. 1, p. 149–166, 1 Jul. 1979.

CISI, R. R. L. **Sistema de simulação de circuitos neuronais da medula espinhal desenvolvido em arquitetura web**. Universidade de São Paulo, , 2007.

CISI, R. R. L.; KOHN, A. F. Simulation system of spinal cord motor nuclei

and associated nerves and muscles, in a Web-based architecture. **Journal of computational neuroscience**, v. 25, n. 3, p. 520–542, 2008.

CLIQUET JR, A.; BAXENDALE, R. H.; ANDREWS, B. J. Paraplegic locomotion and its metabolic energy expenditure. **Comprehensive neurologic rehabilitation**, v. 3, p. 139–146, 1989.

CONTE, L. R. LO; MERLETTI, R.; SANDRI, G. V. Hermite expansions of compact support waveforms: applications to myoelectric signals. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 41, n. 12, p. 1147–1159, 1994.

D'AMICO, J. M. et al. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 8, p. 36, 12 May 2014.

DANNER, S. **Computer simulation of electrically stimulated nerve fibers in the human spinal cord**. [s.l.] Simon Danner, 2010.

DANNER, S. M.; WENGER, C.; RATTAY, F. Electrical stimulation of myelinated axons: An interactive tutorial supported by computer simulation. **Saarbrücken (VDM 2011)**, 2011.

DING, J. et al. Mathematical model that predicts isometric muscle forces for individuals with spinal cord injuries. *Muscle Nerve*. 2005.

DING, J. et al. Mathematical model that predicts the force–intensity and force–frequency relationships after spinal cord injuries. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 36, n. 2, p. 214–222, 2007.

DING, J.; BINDER-MACLEOD, S. A.; WEXLER, A. S. Two-step, predictive, isometric force model tested on data from human and rat muscles. **Journal of applied physiology**, v. 85, n. 6, p. 2176–2189, 1998.

DING, J.; WEXLER, A. S.; BINDER-MACLEOD, S. A. Development of a mathematical model that predicts optimal muscle activation patterns by using brief trains. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 3, p. 917–925, 2000.

DITUNNO, J. F. et al. Spinal shock revisited: a four-phase model. **Spinal Cord**, v. 42, p. 383, 23 Mar. 2004.

DOBKIN, B. H. Neurobiology of rehabilitation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1038, n. 1, p. 148–170, 2004.

DOLBOW, D. R.; GORGEY, A. S. Effects of Use and Disuse on Non-paralyzed and Paralyzed Skeletal Muscles. **Aging and disease**, v. 7, n. 1, p. 68,

2016.

DOUCET, B. M.; LAM, A.; GRIFFIN, L. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 85, n. 2, p. 201, 2012.

DOWNEY, R. J. et al. A novel modulation strategy to increase stimulation duration in neuromuscular electrical stimulation. **Muscle & nerve**, v. 44, n. 3, p. 382–387, 2011.

DOWNEY, R. J. et al. The time-varying nature of electromechanical delay and muscle control effectiveness in response to stimulation-induced fatigue. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 25, n. 9, p. 1397–1408, 2017.

EDWARDS, R. H. et al. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. **The Journal of physiology**, v. 272, n. 3, p. 769–778, 1977.

ELBASIOUNY, S. M.; SCHUSTER, J. E.; HECKMAN, C. J. Persistent inward currents in spinal motoneurons: important for normal function but potentially harmful after spinal cord injury and in amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 10, p. 1669–1679, Oct. 2010.

ELIAS, L. A. **ReMoto Source Code**, 16 May 2014. Disponível em: <[https://figshare.com/articles/ReMoto\\_Source\\_Code/1029085](https://figshare.com/articles/ReMoto_Source_Code/1029085)>

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, p. e1003944, 2014.

ESER, P. C. et al. Influence of different stimulation frequencies on power output and fatigue during FES-cycling in recently injured SCI people. **IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering**, v. 11, n. 3, p. 236–240, 2003.

FALLER, L. et al. Avaliação da fadiga muscular pela mecanomiografia durante a aplicação de um protocolo de EENM. **Rev Bras Fisioter**, v. 13, n. 5, p. 422–429, 2009.

FEIEREISEN, P.; DUCHATEAU, J.; HAINAUT, K. Motor unit recruitment order during voluntary and electrically induced contractions in the tibialis anterior. **Experimental brain research**, v. 114, n. 1, p. 117–123, 1997.

FLEMING, J. C. et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. **Brain**, v. 129, n. 12, p. 3249–3269, 2006.

FROTZLER, A. et al. High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury. **Bone**, v. 43, n. 1, p. 169–176, 2008.

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.

FUKUMOTO, I. Computer simulation of Parkinsonian tremor. **Journal of biomedical engineering**, v. 8, n. 1, p. 49–55, 1986.

GERRITS, H. L. et al. Influence of muscle temperature on the contractile properties of the quadriceps muscle in humans with spinal cord injury. **Clinical Science**, v. 98, n. 1, p. 31–38, 2000.

GERSTEIN, G. L.; MANDELBROT, B. Random walk models for the spike activity of a single neuron. **Biophysical journal**, v. 4, n. 1, p. 41–68, 1964.

GREGORY, C. M.; BICKEL, C. S. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. **Physical therapy**, v. 85, n. 4, p. 358–364, 2005.

GRUENER, G.; BILLER, J. Spinal cord anatomy, localization, and overview of spinal cord syndromes. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 14, n. 3, Spinal Cord, Root, and Plexus Disorders, p. 11–35, 2008.

GRUENER, R.; STERN, L. Z.; WEISZ, R. R. Conduction velocities in single fibers of diseased human muscle. **Neurology**, v. 29, n. 9 Part 1, p. 1293, 1979.

GUYTON, A. C. Excitation of skeletal muscle: Neuromuscular transmission and excitation-contraction coupling. **Textbook of medical physiology**, p. 87–93, 1996.

HAKANSSON, C. H. Conduction velocity and amplitude of the action potential as related to circumference in the isolated fibre of frog muscle. **Acta Physiologica**, v. 37, n. 1, p. 14–34, 1956.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13a

**edição** Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier Editora, , 2011.

HAMMELL, K. W. **Spinal cord injury rehabilitation**. [s.l.] Springer, 2013.

HAMMELSBECK, M.; RATHMAYER, W. Intracellular Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> activity in tonic and phasic muscle fibers of the crab *Eriphia*. **Pflügers Archiv**, v. 413, n. 5, p. 487–492, 1989.

HAYASHI, K.; MILLER, R. G.; BROWNELL, A. K. W. Three-dimensional architecture of sarcoplasmic reticulum and T-system in human skeletal muscle. **The Anatomical Record**, v. 218, n. 3, p. 275–283, 1987.

HECKMAN, C. J. et al. Persistent inward currents in spinal motoneurons and their influence on human motoneuron firing patterns. **The Neuroscientist**, v. 14, n. 3, p. 264–275, 2008.

HECKMAN, C. J. et al. Motoneuron excitability: the importance of neuromodulatory inputs. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2040–2054, 2009.

HECKMAN, C. J.; HUNGSTROM, A. S.; JOHNSON, M. D. Active properties of motoneurone dendrites: diffuse descending neuromodulation, focused local inhibition. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 5, p. 1225–1231, 2008.

HENDRIE, W. Stand and deliver! How the use of an Owesstry standing frame improved sitting balance and function in a case of secondary progressive MS. **Synapse**, p. 20–22, 2005.

HERLIHY, B. **Anatomia e fisiologia do corpo humano saudável e enfermo: Barbara Herlihy, Naney K. Maebius**. [s.l.] Manole, 2002.

HERMENS, H. J. et al. **Distribution of MUAP amplitude and duration estimated from surface EMG**. Engineering in Medicine and Biology Society, 1992 14th Annual International Conference of the IEEE. **Anais...IEEE**, 1992

HIERSEMENZEL, L.-P.; CURT, A.; DIETZ, V. From spinal shock to spasticity: neuronal adaptations to a spinal cord injury. **Neurology**, v. 54, n. 8, p. 1574–1582, 2000.

HINES, M. L.; CARNEVALE, N. T. The NEURON Simulation Environment. **Neural Computation**, v. 9, n. 6, p. 1179–1209, 1 Aug. 1997.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. **The Journal of physiology**, v. 116, n. 4, p. 449–472, 1952.

HONG, C.-Z.; LIBERSON, W. T. Propagation of compound muscle action potentials measured with small surface recording electrodes. **Electromyography and clinical neurophysiology**, v. 27, n. 6–7, p. 415–417, 1987.

HORVATH, E. E. et al. Conditional and continuous electrical stimulation increase cystometric capacity in persons with spinal cord injury. **Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society**, v. 29, n. 3, p. 401–407, 2010.

HOSHIMIYA, N.; MATSUKI, H.; HANDA, Y. **Implantable multichannel FES system with high performance immunity to electromagnetic interference**. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vol. 20 Biomedical Engineering Towards the Year 2000 and Beyond (Cat. No. 98CH36286). **Anais...IEEE**, 1998

HUNT, K. J. et al. Optimal control of ankle joint moment: Toward unsupported standing in paraplegia. **IEEE Transactions on Automatic control**, v. 43, n. 6, p. 819–832, 1998.

HUXLEY, A. F. Muscle structure and theories of contraction. **Prog. Biophys. Biophys. Chem**, v. 7, p. 255–318, 1957.

JAEGER, R. J. Design and simulation of closed-loop electrical stimulation orthoses for restoration of quiet standing in paraplegia. **Journal of biomechanics**, v. 19, n. 10, p. 825–835, 1986.

JAILANI, R.; TOKHI, M. O. **The effect of functional electrical stimulation (FES) on paraplegic muscle fatigue**. 2012 IEEE 8th International Colloquium on Signal Processing and its Applications. **Anais...IEEE**, 2012

KAMEN, G.; GABRIEL, D. **Essentials of electromyography**. [s.l.] Human kinetics, 2010.

KESAR, T. M. et al. Novel patterns of functional electrical stimulation have an immediate effect on dorsiflexor muscle function during gait for people poststroke. **Physical therapy**, v. 90, n. 1, p. 55–66, 2010.

KIM, H.; KIM, M. **PyMUS: Python-Based Simulation Software for Virtual Experiments on Motor Unit System** **Frontiers in Neuroinformatics** , 2018. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2018.00015>>

KIM, M. O. et al. The significance of the Berg balance scale as a parameter

of walking outcome in post-acute spinal cord injured patients. **Journal of Korean Academy of Rehabilitation Medicine**, v. 34, n. 5, p. 513–517, 2010.

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.

KO, H. Y. et al. The pattern of reflex recovery during spinal shock. **Spinal Cord**, v. 37, n. 6, p. 402, 1999.

KOBETIC, R. Advancing step by step. **IEEE Spectrum**, v. 31, n. 10, p. 27–31, 1994.

KOBETIC, R.; MARSOLAIS, E. B. Synthesis of paraplegic gait with multichannel functional neuromuscular stimulation. **IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering**, v. 2, n. 2, p. 66–79, 1994.

KOCH, C. Cable theory in neurons with active, linearized membranes. **Biological cybernetics**, v. 50, n. 1, p. 15–33, 1984.

KRALJ, A. R.; BAJD, T. **Functional electrical stimulation: standing and walking after spinal cord injury**. [s.l.] CRC press, 1989.

KRAMER, A. S. et al. Systematic review of induced pluripotent stem cell technology as a potential clinical therapy for spinal cord injury. **Cell Transplantation**, v. 22, n. 4, p. 571–617, 2013.

KRUEGER-BECK, E. et al. **Optimal FES parameters based on mechanomyographic efficiency index**. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE. **Anais...IEEE**, 2010

KRUEGER-BECK, E. et al. Efeitos da estimulação elétrica funcional no controle neuromuscular artificial. **Revista Neurociências**, v. 19, n. 3, p. 530–541, 2011.

LAGERQUIST, O.; COLLINS, D. F. Influence of stimulus pulse width on M-waves, H-reflexes, and torque during tetanic low-intensity neuromuscular stimulation. **Muscle & nerve**, v. 42, n. 6, p. 886–893, 2010.

LANCE, J. What is spasticity? **The Lancet**, v. 335, n. 8689, p. 606, 1990.

LANCE, J. W. The control of muscle tone, reflexes, and movement Robert Wartenbeg Lecture. **Neurology**, v. 30, n. 12, p. 1303, 1980.

LAPIQUE, L. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. **Journal of Physiology and Pathology**, v. 9, p.

620–635, 1907.

LAW, L. A. F.; SHIELDS, R. K. Mathematical models use varying parameter strategies to represent paralyzed muscle force properties: a sensitivity analysis. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 2, n. 1, p. 12, 2005.

LEIS, A. A. et al. Spinal motoneuron excitability after acute spinal cord injury in humans. **Neurology**, v. 47, n. 1, p. 231–237, 1996.

LUNDY-EKMAN, L. **Neurociência: fundamentos para a reabilitação**. [s.l.] Elsevier Brasil, 2008.

LYNCH, C. L.; POPOVIC, M. R. Functional Electrical Stimulation. **IEEE Control Systems**, v. 28, n. 2, p. 40–50, 2008.

MALMIVUO, P.; MALMIVUO, J.; PLONSEY, R. **Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields**. [s.l.] Oxford University Press, USA, 1995.

MATHEUS, J. P. C. et al. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular durante a imobilização nas propriedades mecânicas do músculo esquelético. 2007.

MATJAČIĆ, Z. et al. Wireless control of functional electrical stimulation systems. **Artificial organs**, v. 21, n. 3, p. 197–200, 1997.

MATSUNAGA, T.; SHIMADA, Y.; SATO, K. Muscle fatigue from intermittent stimulation with low and high frequency electrical pulses. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 80, n. 1, p. 48–53, 1999.

MAYNARD JR, F. M. et al. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. **Spinal cord**, v. 35, n. 5, p. 266, 1997.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. **The Lancet**, v. 359, n. 9304, p. 417–425, 2002.

MCNEAL, D. R. Analysis of a Model for Excitation of Myelinated Nerve. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. BME-23, n. 4, p. 329–337, 1976.

MCNEAL, D. R. et al. Open-loop control of the freely-swinging paralyzed leg. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 36, n. 9, p. 895–905, 1989.

MONTEIRO, W.; SILVA, F. F. DA; FATARELLI, I. F. DE C. Evolução

clínica da marcha em um indivíduo com lesão medular incompleta: relato de caso. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 12, p. 31, 2006.

MUKHERJEE, P. **Active geometric model: Multi-compartment model-based segmentation & registration**, 2014.

MURPHY, J. O. et al. Feasibility of closed-loop controller for righting seated posture after spinal cord injury. **J Rehabil Res Dev**, v. 51, n. 5, p. 747–760, 2014.

NANDEDKAR, S. D.; ST, E. Simulation of single muscle fibre action potentials. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 21, n. 2, p. 158–165, 1983.

NATARAJ, R. et al. Center of mass acceleration feedback control for standing by functional neuromuscular stimulation: a simulation study. **J Rehabil Res Dev**, v. 49, n. 2, p. 279–296, 2012.

NATARAJ, R.; AUDU, M. L.; TRIOLO, R. J. Comparing joint kinematics and center of mass acceleration as feedback for control of standing balance by functional neuromuscular stimulation. **J Neuroeng Rehabil**, v. 9, p. 25, 2012a.

NATARAJ, R.; AUDU, M. L.; TRIOLO, R. J. Center of mass acceleration feedback control of functional neuromuscular stimulation for standing in presence of internal postural perturbations. **J Rehabil Res Dev**, v. 49, n. 6, p. 889–911, 2012b.

NATARAJ, R.; AUDU, M. L.; TRIOLO, R. J. Center of mass acceleration feedback control of standing balance by functional neuromuscular stimulation against external postural perturbations. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 60, n. 1, p. 10–19, 2013.

NELSON, B. E.; COWLING, A. E. Effect of duty cycle on quadriceps femoris muscle isometric strength gains with electrical stimulation. 1999.

NEWMAN, M. H.; NEWMAN, E. A. MetaNeuron: A Free Neuron Simulation Program for Teaching Cellular Neurophysiology. **Journal of undergraduate neuroscience education: JUNE: a publication of FUN, Faculty for Undergraduate Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. A11–A17, 15 Oct. 2013.

NISHIZONO, H. et al. Muscle fiber conduction velocity and contractile properties estimated from surface electrode arrays. **Electroencephalography and clinical Neurophysiology**, v. 75, n. 1–2, p. 75–81, 1990.

NOGUEIRA-NETO, G. N. Viabilidade Do Emprego De Mecanomiografia No Controle Motor Artificial Em Lesados Medulares Empregando Estimulação Elétrica Neuromuscular. p. 138, 2013.

O'BRIEN, G. E.; RUBINSTEIN, J. T. The development of biophysical models of the electrically stimulated auditory nerve: Single-node and cable models. **Network: Computation in Neural Systems**, v. 27, n. 2–3, p. 135–156, 2016.

ORGANIZATION, W. H.; SOCIETY, I. S. C. **International perspectives on spinal cord injury**. [s.l.] World Health Organization, 2013.

PACKMAN-BRAUN, R. Relationship between functional electrical stimulation duty cycle and fatigue in wrist extensor muscles of patients with hemiparesis. **Physical therapy**, v. 68, n. 1, p. 51–56, 1988.

PAPACHRISTOS, A. Functional Electrical Stimulation in Paraplegia. In: **Topics in Paraplegia**. [s.l.] InTech, 2014.

PETERSON, E. J. **Infrared neural stimulation and functional recruitment of the peripheral nerve** Case Western Reserve University, , 2013.

PETROFSKY, J. S. Electrical stimulation: neurophysiological basis and application. **Basic Appl Myol**, v. 14, n. 4, p. 205–213, 2004.

POWERS, R.; BINDER, M. D. Eperimental evaluation of input-output models of motoneuron discharges. **Journal of neurophysiology**, v. 75, 1996.

POWERS, R. K.; BINDER, M. D. Effects of low-frequency stimulation on the tension-frequency relations of fast-twitch motor units in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 66, n. 3, p. 905–918, 1991.

QUEVEDO, A. A. F. et al. **Development of control strategies for restoring function to paralyzed upper and lower limbs**. Engineering in Medicine and Biology Society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE. **Anais...IEEE**, 1997

QUINTERN, J. Application of functional electrical stimulation in paraplegic patients. **NeuroRehabilitation**, v. 10, n. 3, p. 205–250, 1998.

RANATUNGA, K. W. Influence of temperature on the characteristics of summation of isometric mechanical responses of mammalian skeletal muscle. **Experimental neurology**, v. 54, n. 3, p. 513–532, 1977.

ROBERTSON, G. E. et al. **Research methods in biomechanics**. [s.l.] Human kinetics, 2018.

ROSENFALCK, P. Intra-and extracellular potential fields of active nerve and muscle fibres. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 321, 1969.

ROTH, E. J. et al. Traumatic cervical Brown-Sequard and Brown-Sequard-plus syndromes: the spectrum of presentations and outcomes. **Spinal Cord**, v. 29, n. 9, p. 582, 1991.

RUZOV, V. Neuromodulation: Action Potential Modeling. 2014.

SACERDOTE, L.; GIRAUDO, M. T. Stochastic integrate and fire models: a review on mathematical methods and their applications. In: **Stochastic biomathematical models**. [s.l.] Springer, 2013. p. 99–148.

SADOYAMA, T.; MASUDA, T.; MIYANO, H. Optimal conditions for the measurement of muscle fibre conduction velocity using surface electrode arrays. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 23, n. 4, p. 339–342, 1985.

SARTORI, J. et al. Reabilitação física na lesão traumática da medula espinhal: relato de caso. **Rev Neurocienc**, v. 17, n. 4, p. 364–370, 2009.

SCHUTTE, L. M. et al. Improving the efficacy of electrical stimulation-induced leg cycle ergometry: an analysis based on a dynamic musculoskeletal model. **IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering**, v. 1, n. 2, p. 109–125, 1993.

SCHWINDT, P.; CRILL, W. Role of a persistent inward current in motoneuron bursting during spinal seizures. **Journal of Neurophysiology**, v. 43, n. 5, p. 1296–1318, 1980.

SHERRINGTON, C. S. Address on the Spinal Animal. **Medico-chirurgical transactions**, v. 82, p. 449- 478.9, 1899.

SHERRINGTON, C. S. A mammalian spinal preparation. **The Journal of physiology**, v. 38, n. 5, p. 375–383, 1909.

SHIELDS, R. K. Muscular, skeletal, and neural adaptations following spinal cord injury. **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, v. 32, n. 2, p. 65–74, 2002.

SHIELDS, R. K.; CHANG, Y.-J. The effects of fatigue on the torque-frequency curve of the human paralysed soleus muscle. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 7, n. 1, p. 3–13, 1997.

SHIELDS, R. K.; CHANG, Y.; ROSS, M. Neuromuscular propagation after fatiguing contractions of the paralyzed soleus muscle in humans. **Muscle &**

**Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 21, n. 6, p. 776–787, 1998.

SHIELDS, R. K.; DUDLEY-JAVOROSKI, S. Monitoring standing wheelchair use after spinal cord injury: a case report. **Disability and rehabilitation**, v. 27, n. 3, p. 142–146, 2005.

SIMPSON, K. **Promoting Motor Recovery After Spinal Cord Injury**. Disponível em: <<http://www.rehabpub.com/2016/01/promoting-motor-recovery-spinal-cord-injury/>>. Acesso em: 22 apr. 2018.

STALBERG, E. Propagation velocity in human muscle fibers in situ. **Acta Physiol Scand**, v. 70, p. 1–112, 1966.

TECHER, J.-D. et al. **New implantable stimulator for the FES of paralyzed muscles**. Proceedings of the 30th European Solid-State Circuits Conference. **Anais...IEEE**, 2004

TEIVE, H. A. G.; ZONTA, M.; KUMAGAI, Y. Treatment of spasticity: an update. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 56, n. 4, p. 852–858, 1998.

THEUNISSEN, F. E.; EECKMAN, F. H.; MILLER, J. P. A modified Hodgkin-Huxley spiking model with continuous spiking output. In: **Computation and Neural Systems**. [s.l.] Springer, 1993. p. 9–17.

TORBEN-NIELSEN, B.; TUYLS, K.; POSTMA, E. EvOL-NEURON: Neuronal morphology generation. **Neurocomputing**, v. 71, n. 4–6, p. 963–972, 2008.

TRIOLO, R. J. et al. Longitudinal performance of a surgically implanted neuroprosthesis for lower-extremity exercise, standing, and transfers after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 93, n. 5, p. 896–904, 2012.

VAN BRIEVINGH, R. P. VAN W.; MÖLLER, D. P. F.; SHEN, X. **Biomedical modeling and simulation on a PC: a workbench for physiology and biomedical engineering**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2013. v. 6

VANDENABEELE, F.; CREEMERS, J.; LAMBRICHTS, I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. **Journal of anatomy**, v. 189, n. Pt 2, p. 417, 1996.

VENUGOPAL, S. Motoneurons and Neuromuscular Systems: Overview. **Encyclopedia of Computational Neuroscience**, p. 1–2, 2013.

VENUGOPAL, S.; HAMM, T. M.; JUNG, R. Differential contributions of somatic and dendritic calcium-dependent potassium currents to the control of motoneuron excitability following spinal cord injury. **Cognitive neurodynamics**, v. 6, n. 3, p. 283–293, 2012.

VUCIC, S.; KIERNAN, M. C. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. **Clinical neurophysiology**, v. 117, n. 7, p. 1458–1466, 2006.

WALLINGA-DE JONGE, W. et al. The different intracellular action potentials of fast and slow muscle fibres. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 60, n. 6, p. 539–547, 1985.

WATERS, R. L.; ADKINS, R. H.; YAKURA, J. S. Definition of complete spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 29, n. 9, p. 573, 1991.

WATSON, T. **Electrotherapy E-Book: evidence-based practice**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2008.

WESTERBLAD, H.; DUTY, S.; ALLEN, D. G. Intracellular calcium concentration during low-frequency fatigue in isolated single fibers of mouse skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 75, n. 1, p. 382–388, 1993.

WILDENBERG, J. C. et al. Electrical tongue stimulation normalizes activity within the motion-sensitive brain network in balance-impaired subjects as revealed by group independent component analysis. **Brain Connect**, v. 1, n. 3, p. 255–265, 2011.

WU, H.-C.; YOUNG, S.-T.; KUO, T.-S. A versatile multichannel direct-synthesized electrical stimulator for FES applications. **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement**, v. 51, n. 1, p. 2–9, 2002.

WU, J. et al. **Modeling, Simulation, Implementation, and Application of a Digital Voltage Clamp for Studying Excitable Tissues**. The IASTED International Conference on Applied Modeling and Simulation, Cambridge, USA. **Anais...Citeseer**, 2002

XIANG, Z. X. et al. A model of ion transport processes along and across the neuronal membrane. **Journal of integrative neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 33–55, 2017.

ZAHALAK, G. I.; MA, S.-P. Muscle activation and contraction: constitutive relations based directly on cross-bridge kinetics. **Journal of biomechanical engineering**, v. 112, n. 1, p. 52–62, 1990.

ZHOU, P.; RYMER, W. Z. MUAP number estimates in surface EMG:

template-matching methods and their performance boundaries. **Annals of biomedical engineering**, v. 32, n. 7, p. 1007–1015, 2004.

ZHUANG, C. et al. **A neuromuscular electrical stimulation strategy based on muscle synergy for stroke rehabilitation**. 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). **Anais...IEEE**, 2015

ZWARTS, M. J.; ARENDT-NIELSEN, L. The influence of force and circulation on average muscle fibre conduction velocity during local muscle fatigue. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 58, n. 3, p. 278–283, 1988.