



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO PERÍODO SILENTE CUTÂNEO EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS: UMA MEDIDA NEUROFISIOLÓGICA PARA EXCITABILIDADE
CORTICAL**

NATÁLIA SPINOLA COSTA DA CUNHA

ORIENTADOR: RAPHAEL BOECHAT BARROS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Brasília/DF: Dezembro, 2020



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATÁLIA SPINOLA COSTA DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DO PERÍODO SILENTE CUTÂNEO EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS: UMA MEDIDA NEUROFISIOLÓGICA PARA EXCITABILIDADE
CORTICAL**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Raphael Boechat Barros

**Brasília, Distrito Federal
2020**

NATÁLIA SPINOLA COSTA DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DO PERÍODO SILENTE CUTÂNEO EM VOLUNTÁRIOS
SAUDÁVEIS: UMA MEDIDA NEUROFISIOLÓGICA PARA EXCITABILIDADE
CORTICAL**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

11 de Dezembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Raphael Boechat Barros, presidente
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto
Centro Universitário UniEuro

Prof. Dr. Carlos Bernardo Tauil
Secretaria do Estado de Saúde – SES DF

Dedico esta dissertação ao meu amado e eterno irmão, Daniel (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Zuleide e Luiz, e aos meus irmãos, Daniel (*in memoriam*), Júlia e Estela, pilares de apoio e amor incondicionais;

Aos meus avós, Lola, Cunha, Edna (*in memoriam*) e Cláudio (*in memoriam*), sempre presentes em minha construção acadêmica e vocacional;

As minhas prima e cunhada, Carolina e Priscilla, pela torcida sempre disposta;

A toda minha família, pela lembrança de perseverança através do amor frequentemente dispensado;

À Dra. e amiga Talyta Grippe, peça principal e indispensável em todas as etapas de construção e realização deste trabalho e, sobretudo, pelo incentivo fraterno incansável;

Ao Dr. Rubens Fernandez, pela paciência, colaboração e ensinamentos;

Aos meus amigos, companheiros de residência médica, graduação, pós-graduação, da vida, pelo sorriso e pelo ombro amigo tão necessário e reconfortante em toda a caminhada;

Aos meus staffs da Neuropediatria e Neurofisiologia do Hospital de Base e Hospital da Criança de Brasília, pela enorme responsabilidade em minha formação acadêmica e ensino valioso;

Aos meus professores da graduação da Universidade Católica de Brasília e da pós-graduação da Universidade de Brasília, sempre dispostos a colaborar e contribuir;

Ao Prof. Dr. Joaquim Brasil, ao Prof. Dr. Carlos Tauil e ao Prof. Dr. Leonardo Sodré, por terem gentilmente aceitado o convite de fazer parte dessa banca;

A meu orientador, Prof. Dr. Raphael Boechat, por toda a sua capacidade, paciência e disposição em me orientar, contribuindo para elevar o nível de qualidade deste trabalho;

Aos pacientes e voluntários, sem os quais a teoria não teria se tornado prática.

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender.”
Marie Curie

RESUMO

Introdução: A eletroneuromiografia (ENMG) é um exame complementar utilizado na prática clínica no auxílio diagnóstico de inúmeras enfermidades do sistema nervoso periférico. No entanto, sabe-se que estudos adicionais realizados com auxílio desta ferramenta na investigação de enfermidades do sistema nervoso central são possíveis. Uma dessas técnicas é o chamado período silente cutâneo. Ela traduz a influência de estímulos sensoriais realizados em localizações distais dos membros durante uma contração muscular voluntária de um indivíduo – medida pela atividade eletromiográfica desse músculo. **Objetivo:** Pretendemos avaliar os valores normais do período silente cutâneo (PSC) em uma amostra da população brasileira e as possíveis variáveis que podem ter influência nessa medida. **Métodos:** Nosso grupo recrutou 55 indivíduos saudáveis, nos quais foi realizado um estudo de neurocondução completo e, a seguir, procedeu-se à avaliação do PSC em ambos os membros superiores. **Resultados:** Nossa amostra foi composta por 33 mulheres e 22 homens, com idade média de 36 (18-64 anos). O valor médio da duração do PSC foi de 25,8 milissegundos ($\pm 2,06$), a latência inicial média foi de 89,7 ($\pm 2,15$) e a latência final média foi de 115,9 ($\pm 2,7$). Houve correlação positiva entre a latência inicial do PSC, o uso de antidepressivos e o gênero masculino. A latência final do PSC associou-se positivamente ao uso de antidepressivos e negativamente com a idade. A duração do PSC foi negativamente associada à idade. **Conclusão:** Nossos achados reforçam que o PSC é uma ferramenta diagnóstica de fácil execução na prática clínica e colaboram para a definição de valores de referência para essa medida na população brasileira.

Palavras-chave: neurofisiologia, período silente cutâneo, eletroneuromiografia.

ABSTRACT

Background: Electroneuromyography (ENMG) is a complementary test used in clinical practice to aid in diagnosing numerous diseases of the peripheral nervous system. However, it is known that additional methods for elucidating diagnosis in the diseases of the central nervous system are possible. One of the additional techniques is the silent cutaneous period. This technique translates the influence of sensory stimuli performed at distal locations in the limbs on a voluntary muscle contraction of an individual, measured by the electromyographic activity of this muscle. **Objectives:** We intend to evaluate the normal values of the Cutaneous silent period (CSP) in a sample of the Brazilian population and the possible variables that may influence this measure. **Methods:** Our group recruited 55 healthy subjects, in which a full neuroconductive study was performed and . then, we proceeded with the evaluation of the CSP in both of their superior limbs. **Results:** Our sample was composed of 33 women and 22 men, with a mean age of 36 (18 – 64) y.o. The CSP mean duration value was of 25.8 (+-2.06), the mean early latency was of 89.7 (+-2.15), and the mean late latency was 115.9 (+- 2.7). There was positive correlation between CSP initial latency and antidepressants use, male gender. The Cusp final latency was positively associated with antidepressants use and negatively with age. And, the CSP duration was negatively associated with age. **Conclusion:** Our findings reinforce that CSP is a diagnostic tool easy to perform in clinical practice and also contributed to the definition of reference values for this measure, in Brazilian population.

Keywords: neurophysiology; cutaneous silent period; electromyography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representação gráfica do sistema nervoso e sua divisão anatômica.....	16
Figura 1.2. Componentes anatômicos do Sistema Nervoso Central.....	16
Figura 1.3. Componentes anatômicos do sistema nervoso periférico.....	17
Figura 1.4. Junção neuromuscular.....	18
Figura 1.5. Impulso nervoso.....	19
Figura 1.6. Via corticoespinhal descendente lateral.....	21
Figura 1.7: Unidade neuromuscular.....	22
Figura 1.8: Experimento de Galvani para provar o conceito da eletricidade animal, sem envolvimento do metal.....	23
Figura 1.9. Representação diagramática do posicionamento de eletrodos no estudo de condução nervosa dos nervos sensitivos mediano e ulnar.....	26
Figura 1.10. Potencial de ação muscular composto (PAMC) do músculo tenar.....	27
Figura 1.11: Representação esquemática de uma resposta M inicial do potencial de ação propagado distalmente e onda F posterior do potencial de ação propagado proximalmente.....	29
Figura 1.12. Diagrama esquemático da via do reflexo de estiramento e a estimulação do nervo misto que gera a atividade ortodrômica e antidrômica do nervo – apenas o caminho mono sináptico do Ia é mostrado	30
Figura 1.13. Inibição pré sináptica clássica.....	33
Figura 1.14. Inibição pré e pós sináptica.....	34
Figura 1.15. Inibição pós sináptica clássica.....	35
Figura 3.1. Estimulação e captação do nervo mediano sensitivo.....	43
Figura 3.2. Estimulação e captação do nervo ulnar sensitivo.....	43
Figura 3.3. Estimulação e captação do nervo peroneal superficial sensitivo.....	44
Figura 3.4. Estimulação e captação do nervo sural sensitivo.....	44
Figura 3.5 Estimulação e captação do nervo mediano.....	45
Figura 3.6. Estimulação e captação do nervo ulnar motor.....	46
Figura 3.7. Estimulação e captação do nervo fibular profundo.....	46
Figura 3.8. Estimulação e captação do nervo tibial motor.....	47

Figura 3.9. Estimulação e captação da onda F tibial.....	47
Figura 3.10 – Estimulação e captação da onda F ulnar.....	48
Figura 3.11 – estimulação e captação do período silente cutâneo.....	49
Figura 3.12. Potencial de Ação Sensitivo (PAS).....	50
Figura 3.13. Potencial de Ação Muscular Composto (PAMC).....	50
Figura 3.14. Imagem de uma Onda F ulnar do aparelho Nihon Kodan. Acervo pessoal, 2018.....	51
Figura 3.15. Período silente cutâneo do aparelho Nihon Kodan.....	51
Figura 4.1 Representação gráfica da população distribuída em peso por sexo.....	54
Figura 4.2. Representação gráfica da população distribuída em idade por sexo.....	55
Figura 4.3. Representação gráfica da população distribuída em altura por sexo.....	55
Figura 4.4. Distribuição do valor da duração do período silente cutâneo e de sua média estimada.....	62
Figura 4.5. Distribuição do valor da latência inicial do período silente cutâneo e de sua média estimada.....	62
Figura 4.6. Distribuição do valor da latência final do período silente cutâneo e de sua média estimada.....	62
Figura 4.7. Teste Kendall-tau B de associação entre a idade e altura com o período silente cutâneo.....	64
Figura 4.8. Representação da regressão linear da comparação dos lados direito e esquerdo.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Características Gerais da amostra.....	54
Tabela 4.2. Uso de antidepressivos e psicoestimulantes.....	56
Tabela 4.3. Valores médios estudo de condução motor por sexo.....	57
Tabela 4.4. Valores médios estudo de condução sensitivo por sexo	58
Tabela 4.5. Valores médios estudo de condução onda F por sexo.....	58
Tabela 4.6. Valores em percentis do estudo de condução sensitivo por sexo e faixa etária.....	59
Tabela 4.7. Valores em percentis do estudo de condução motora por sexo e faixa etária.....	59
Tabela 4.8. Valores em percentis do estudo de condução motora por sexo e faixa etária.....	60
Tabela 4.9. Correlação idade x medidas neurofisiológicas.....	60
Tabela 4.10. Correlação idade x latências de Onda F.....	61
Tabela 4.11. Distribuição dos valores de período silente cutâneo na população.....	63
Tabela 4.12. Correlação altura e idade X medidas período silente cutâneo.....	63
Tabela 4.13. Distribuição dos parâmetros do Período Silente Cutâneo em ambos os lados dos sujeitos.....	65
Tabela 4.14. Dados normativos do período silente cutâneo.....	66
Tabela 4.15. Parâmetros do PSC no modelo de regressão linear multivariada.....	66
Tabela 4.16. Parâmetros da latência final do PSC no modelo de regressão linear multivariada.....	67
Tabela 4.17. Parâmetros da duração do PSC no modelo de regressão linear multivariada.....	67

LISTA DE SÍMBOLOS, NOMENCLATURAS E ABREVIações

SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
V	Volts
Na ⁺	Sódio
K ⁺	Potássio
mV	Microvolts
TCE	Trato Corticoespinal
GB	Gânglios da Base
ENMG	Eletroneuromiografia
PAS	Potencial de Ação Sensitivo
PAMC	Potencial de Ação Muscular Composto
mS	Milissegundos
mA	Miliamperes
Hz	Hertz
PSC	Período Silente Cutâneo
RCM	Reflexos Cutâneo Musculares
MN	Motoneurônio
EMG	Eletromiografia
PIDC	Polineuropatia Inflamatória Crônica Desmielinizante
UnICEUB	Centro Universitário de Brasília
IHBDF	Instituto Hospital de Base do Distrito Federal
μV	MicroVolts
kHz	KiloHertz
kg	Kilograma
cm	Centímetros

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 POTENCIAIS EVOCADOS NA CONDUÇÃO NERVOSA.....	18
1.2 O MOVIMENTO VOLUNTÁRIO.....	20
1.3 ELETRONEUROMIOGRAFIA(ENMG).....	22
1.3.1 Histórico.....	22
1.3.2 Técnica e princípios da condução nervosa básica.....	24
1.3.3 Técnicas de avaliação das respostas tardias.....	27
1.4 PERÍODO SILENTE CUTÂNEO (PSC).....	30
1.4.1 Fisiologia do período silente cutâneo.....	31
1.4.2 Modelos fisiológicos explicativos.....	32
1.5 APLICAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA DA ENMG E DOS TESTES DESCRITOS.....	35
1.6 INFLUÊNCIA DE FATORES BIOLÓGICOS E AMBIENTAIS NA ENMG E DOS TESTES DESCRITOS.....	38
2. OBJETIVOS.....	40
2.1 OBJETIVO GERAL.....	40
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
2.3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	40
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	41
3.1.1 Critérios de inclusão.....	41
3.1.2 Critérios de exclusão.....	41
3.2 TÉCNICA ELETRONEUROMIOGRÁFICA.....	42
3.3 AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS NEUROFISIOLÓGICAS OBTIDAS.....	49
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4. RESULTADOS.....	53

4.1 AMOSTRA.....	53
4.2 MEDIDAS NEUROFISIOLÓGICAS.....	56
4.3 PERÍODO SILENTE CUTÂNEO SILENTE.....	61
5. DISCUSSÃO.....	67
6. CONCLUSÕES.....	72
7. ANEXOS.....	73
8. BIBLIOGRAFIA.....	74

1. INTRODUÇÃO

A prática do eletrodiagnóstico na medicina prescinde do conhecimento anatômico, fisiológico e funcional de todo o sistema a ser estudado. No caso dos estudos neurofisiológicos, faz-se importante o conhecimento do funcionamento dos nervos e músculos e seus potenciais de ação, bem como da sua interação com o Sistema Nervoso Central (SNC).

O Sistema Nervoso é um sistema fisiológico complexo, que possui divisões segmentares, com significado exclusivamente didático, pois essas encontram-se em íntima correlação anatômica e funcional. Existem inúmeras maneiras de divisão do Sistema Nervoso, porém a segmentação mais comumente utilizada, pela facilidade de compreensão e didática, é a que utiliza critérios anatômicos. Sendo assim, tem-se:

1. o Sistema Nervoso Central (SNC), localizado dentro do esqueleto axial, composto por encéfalo e medula espinhal. O encéfalo, localizado dentro do crânio, compreende o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico. O SNC tem como função analisar, interpretar, planejar, coordenar, corrigir, armazenar e evocar os impulsos elétricos existentes nos organismos (2–4);

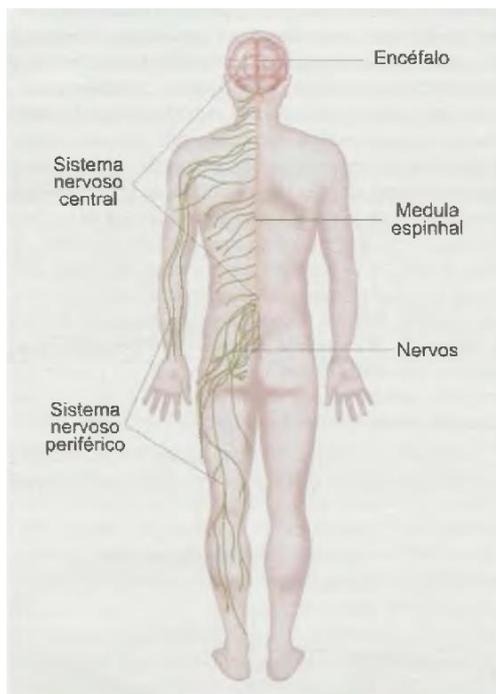


Figura 1.1: Representação gráfica do Sistema Nervoso e sua divisão anatômica. Adaptado de Cem Bilhões de Neurônios (5)

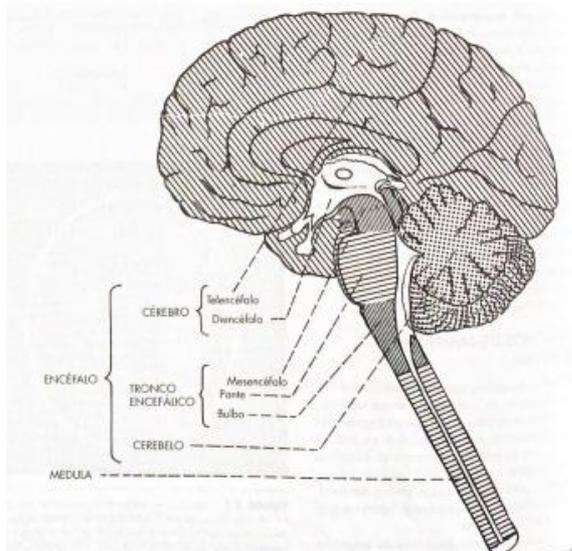


Figura 1.2: Componentes anatômicos do Sistema Nervoso Central. Adaptado de Neuroanatomia Funcional (2)

2. o Sistema Nervoso Periférico (SNP), localizado, basicamente, fora deste esqueleto axial, é composto por nervos – cranianos e espinhais –, gânglios e terminações nervosas. Os nervos

podem ser sensitivos, motores ou, ainda, mistos. O SNP funciona atuando na execução e emissão desses estímulos, realizando assim a conexão dos estímulos táteis, auditivos, olfativos, gustativos e visuais com o SNC (2,4).

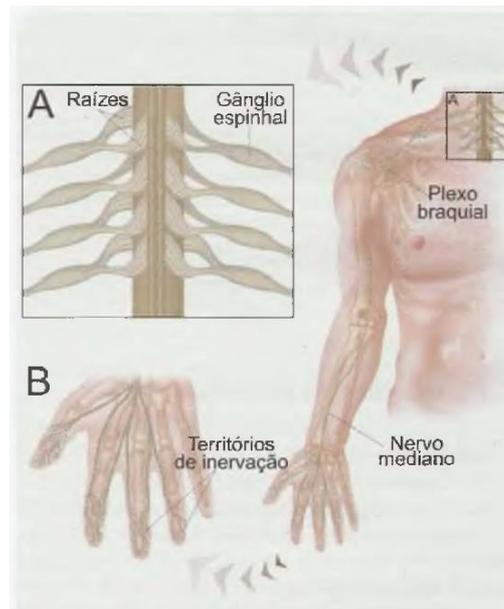


Figura 1.3.: Componentes anatômicos do Sistema Nervoso Periférico. Retirado de Cem Bilhões de Neurônios (5)

O funcionamento de todo esse sistema anatomicamente bem desenhado acima, bem como a fisiologia de diversos outros processos que ocorrem em nosso corpo, somente acontece devido a ferramentas celulares complexas. Dito isso, uma tarefa que pode parecer simples, como a realização de um movimento de membros, necessita de grande quantidade de acontecimentos para ser executada. Neste caso, por exemplo, a musculatura esquelética é ativada, inicialmente, por um impulso elétrico, ou seja, por um potencial de ação, gerado numa célula nervosa e transmitido por grandes axônios motores, que se ramificam e se conectam, então, aos órgãos efetores – neste caso, os músculos –, formando as junções neuromusculares (5).

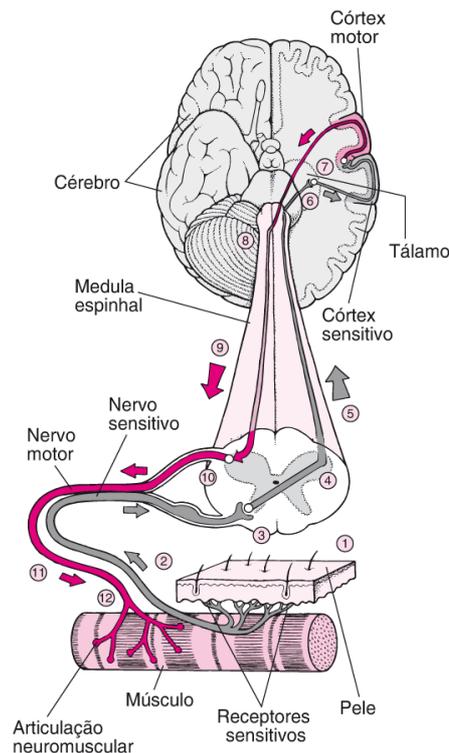


Figura 1.4: Junção neuromuscular. A figura representa a rede complexa envolvida na condução de um estímulo nervoso do sistema nervoso motor. Retirado de: <https://www.msmanuals.com> – acessado em 12/05/2020.

1.1 POTENCIAIS EVOCADOS NA CONDUÇÃO NERVOSA

As células possuem um chamado potencial de membrana. Esse potencial refere-se à diferença de potencial elétrico encontrada dentro e fora da mesma, que será expressa em Volts (V). Essa diferença de potencial é medida em relação a uma referência e, no caso das células, é fora da mesma. Nas células neuronais, esse potencial é negativo (5,6).

O potencial de repouso de um neurônio é o estado em que essa célula se encontra enquanto não está ocorrendo transmissão sináptica ou sinalização de informação. Sua membrana apresenta, portanto, uma certa voltagem, mantida pelos gradientes de concentração iônicos (Na^+ e K^+), que são alcançados através da permeabilidade seletiva da membrana para cada um deles. No repouso, devido à maior permeabilidade da membrana ao K^+ , o potencial de repouso fica próximo ao potencial de equilíbrio do K^+ . Os neurônios apresentam, portanto, um potencial de repouso de membrana que

varia de -60mV a -70mV e, nesse estágio, diz-se que o neurônio se encontra polarizado. Caso o potencial fique mais negativo do que isso, denomina-se o estado de hiperpolarização (7,8).

Para que ocorra a sinapse, efetivamente, o neurônio precisa apresentar um potencial de ação celular, neste caso, ocorrendo após uma soma de despolarizações da membrana, que devem acontecer ao mesmo tempo. O potencial de ação é um evento também chamado de “tudo ou nada”, isto é, ele pode não ocorrer, mas, a partir do momento em que ocorre, terá sempre a mesma magnitude. Para que esse fenômeno ocorra, é necessária a abertura de canais de membrana de Na^+ ; ele entra na célula, e isso faz com que o potencial de membrana aumente rapidamente. Então, esse fluxo caminha até o final do neurônio – polo axonal. Esse estímulo eletroquímico induz a fusão de vesículas contendo neurotransmissores com a membrana e estes são liberados na chamada fenda sináptica. A partir daí, essas substâncias se ligarão à membrana pós sináptica do neurônio e o processo se repete (5,7).

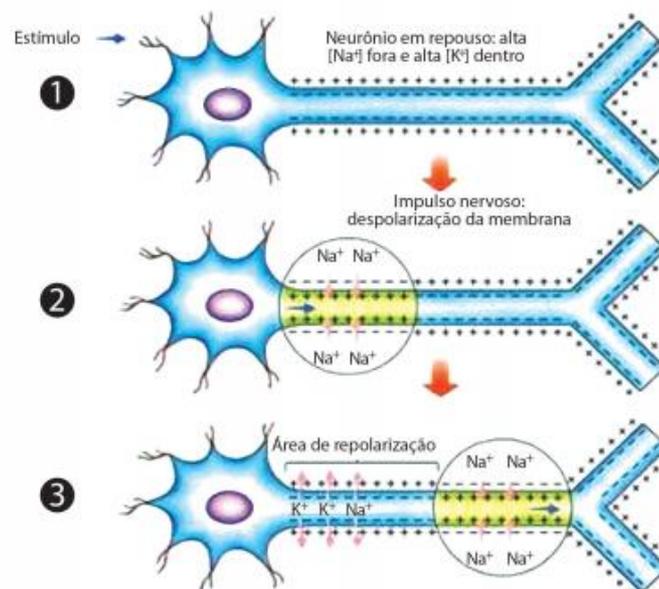


Figura 1.5.: Impulso nervoso. Neurônio encontra-se em estado de repouso (1), a concentração de sódio – representado por “+” – fora da célula é maior do que dentro dela. O contrário ocorre com a concentração do potássio (-). Com o estímulo do neurônio (2), ocorre entrada de sódio na célula, invertendo sua polaridade. Em seguida, o potássio e o excesso de sódio saem da célula, restabelecendo a polarização – repolarização, em 3. A troca de carga se propaga ao longo do axônio, transmitindo o sinal (5). Retirado de <https://cejarj.cecierj.edu.br> – acessado em 10/06/2020.

1.2 O MOVIMENTO VOLUNTÁRIO

O movimento é uma ação complexa proveniente de um sistema intrincado que envolve estruturas do sistema nervoso central e periférico, bem como do sistema motor. Para que ele ocorra é necessário que a função perceptiva, ou seja, do sistema sensitivo, forneça as informações necessárias para mediar essa função.

É no córtex motor primário que o movimento voluntário tem início. Esse córtex é organizado de forma que áreas corticais específicas influenciam certos grupos musculares através de neurônios que se organizam via trato corticoespinal (TCE).

Antes de atingir a medula, o trato corticoespinal se projeta através da substância branca subcortical, atinge o braço posterior da cápsula interna, segue para o pedúnculo cerebral e a seguir para a região paramediana da ponte. No bulbo, mais especificamente na região da pirâmide, ocorre a decussação de 90% das fibras nervosas e elas seguem para a medula espinal. O trato corticoespinal termina fazendo conexões monossinápticas com neurônios motores e conexões sinápticas com interneurônios na medula.

É importante reforçar que a informação transportada através deste trato é modulada tanto por informação sensitiva quanto motora de outras regiões. Portanto, para que o movimento ocorra da maneira acurada, são necessárias informações táteis, visuais e proprioceptivas aferentes, mas também se fazem imprescindíveis as influências do cerebelo e dos Gânglios da Base (GB).

Os GB recebem muitas informações advindas do neocórtex, tanto sensitivas quanto motoras e, assim, integram o sistema motor. Já o cerebelo recebe aferências somatossensitivas diretamente da medula espinal e do trato corticoespinal advindas do neocórtex, influenciando funções como postura e movimento. Essa conexão se faz através do núcleo rubro, que é responsável por modular diretamente projeções descendentes do trato corticoespinal.

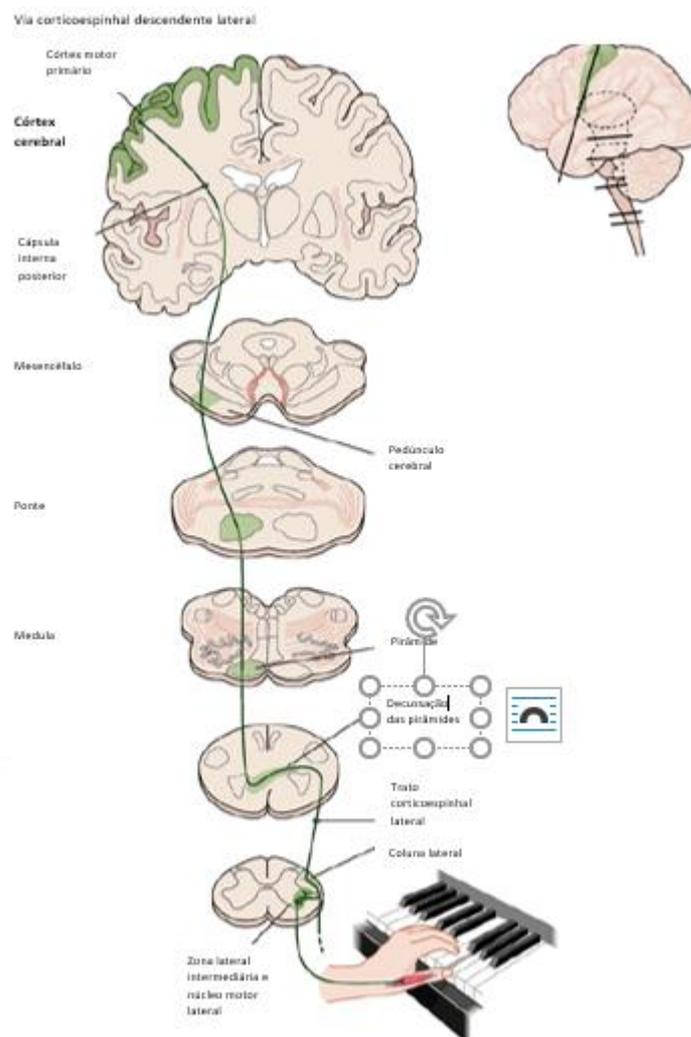


Figura 1.6.: Via corticoespinhal descendente lateral. As fibras que se originam no córtex motor primário e terminam no corno ventral da medula espinhal constituem uma parte significativa do trato corticoespinhal. Os mesmos axônios projetam-se pela cápsula interna, pedúnculo cerebral, pirâmide bulbar e trato corticoespinhal lateral. Retirado e adaptado de Kandel et al in Principles of Neuroscience (9)

Toda essa informação será direcionada, então, para o estímulo, pelo motoneurônio de células musculares especializadas. O neurônio motor sai da medula espinhal e se ramifica progressivamente em ramos menores de nervos periféricos até atingir o músculo que ele controla. Cada motoneurônio ficará responsável por inervar de 100 a 1000 fibras musculares.

A esse conjunto de fibras inervadas por um único neurônio motor dá-se o nome de unidade motora. É nela, mais precisamente na placa motora, que ocorrerá a sinapse neuromuscular. O motoneurônio libera o neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica e esta se acopla à membrana

pós sináptica – sarcolema – despolarizando-a. Esse potencial de ação é então propagado e a contração muscular ocorrerá para realização de um dado movimento.

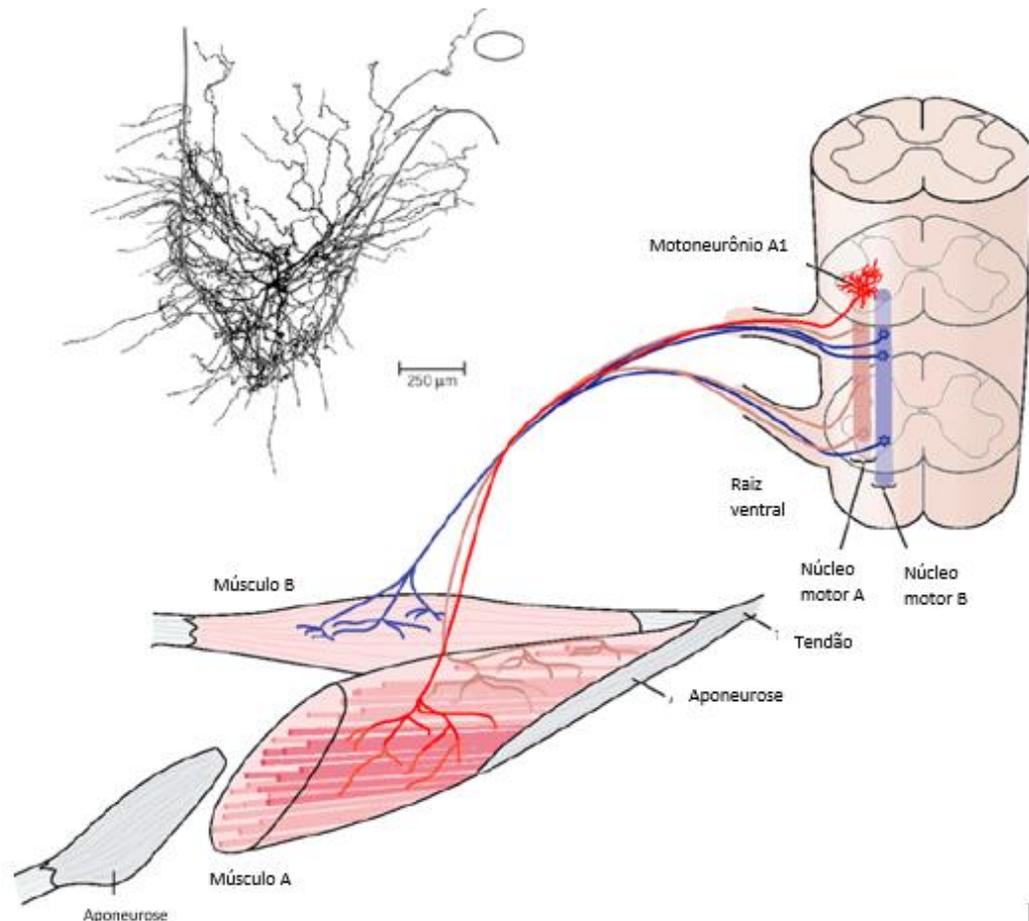


Figura 1.7: Unidade neuromuscular. Um músculo típico consiste de inúmeras fibras musculares trabalhando em paralelo e organizadas em um número menor de unidades motoras. Uma unidade motora consiste de um motoneurônio e as fibras musculares inervadas por ele. Os motoneurônios inervando um músculo se unem usualmente em um núcleo na medula espinhal ventral e pode se estender de 1-4 segmentos. No exemplo acima o motoneurônio A1 mais outros inervando o músculo A a partir do núcleo motor A. Músculo B é inervado por neurônios motores de um núcleo motor B diferente. Observe que os dendritos amplamente ramificados de um neurônio motor típico (mostrado apenas para A1) tendem a se misturar com os de outros núcleos motores. Os axônios dos vários núcleos motores estão misturados nas raízes ventrais e nos nervos periféricos, mas eles se separam novamente para emergir como nervos individuais. Retirado de Kandel et al in *Principles of Neuroscience* (9)

1.3 ELETRONEUROMIOGRAFIA (ENMG)

1.3.1 Histórico

O estudo dos potenciais e da condução dos nervos está intimamente relacionado com a descoberta da eletricidade. A partir desse grande marco, cientistas observaram o efeito da aplicação da eletricidade sobre nervos e músculos animais. Uma das primeiras evidências dessa correlação ocorreu durante o século XVIII, quando Luigi Galvani, um professor de anatomia da Universidade de Bolonha, tocou o nervo de uma rã que estava dissecando com um garfo de metal após o mesmo ser atingido por uma faísca advinda de uma corrente elétrica gerada por um de seus colaboradores. O corpo do animal apresentou contração importante neste momento, fato que não se repetiu após tentativas semelhantes sem a presença da eletricidade (10,11).

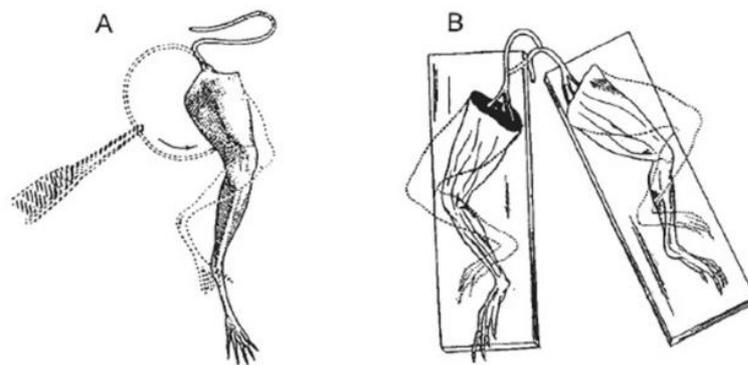


Figura 1.8: Experimento de Galvani para provar o conceito da eletricidade animal, sem envolvimento do metal. (a) O experimento de 1794: quando a ponta do nervo cortado toca o músculo, a perna contrai. (b) O experimento de 1797: quando o nervo ciático direito cortado toca o nervo ciático esquerdo intacto, ambas as pernas contraem. Retirado de Kazamel et al. in History of electromyography (11).

Um pouco após a descrição desse evento, Alessandro Volta duvidou da natureza biológica desse fenômeno e enfatizou que a corrente elétrica do experimento de Galvani, na verdade, apenas estava sendo conduzida entre dois metais diferentes e que o corpo da rã permitia essa condução pois possuía eletrólitos (10,12).

Em 1794, Galvani e seu sobrinho Aldini evidenciaram que essa contração muscular poderia ocorrer mesmo sem a presença da corrente elétrica, ao posicionar a região distal de um nervo ciático em contato com um

músculo (11,13). Então, durante o século XIX, Carlo Mateucci reviveu os achados de Galvani e realizou outros experimentos comprovando a teoria bioelétrica (14). Os estudos deste tópico migraram após esse momento para a Alemanha onde os primeiros galvanômetros foram desenvolvidos, permitindo assim a subsequente invenção dos eletroneuromiógrafos (11). Foi com Guillaume Benjamin Duchenne que se desenvolveram melhorias nesses aparelhos, e, pela primeira vez, o estímulo de diferentes nervos gerando contração de outros músculos foi evidenciado (10).

Mais tarde, no século XX, a técnica e os parâmetros do estudo de condução nervosa foram melhor estabelecidos e o estudo eletroneuromiográfico foi então desenvolvido com características similares ao que conhecemos e utilizamos atualmente (11). No final da década de 1970, essa técnica foi praticada pela primeira vez pela Academia Americana de Prática Geral, visando o auxílio no diagnóstico de neuropatias, radiculopatias e axonopatias (15). Atualmente, o método possui sensibilidade suficiente para detecção de danos em nervos periféricos, bem como uma variedade de miopatias ainda em seus estágios iniciais. Para tanto, é necessário compreender os resultados obtidos e correlacioná-los com a anatomia e fisiologia do SNP e a clínica referida pelo paciente (1).

1.3.2 Técnica e princípios da condução nervosa básica

A eletroneuromiografia é a principal técnica laboratorial para estudo do sistema nervoso periférico. Essa técnica é realizada através da estimulação elétrica transcutânea dos nervos motores, sensitivos e mistos e subsequente registro em uma localização distal ao sítio de estímulo (16). A estimulação gera um potencial de ação daquele nervo, isto é, o potencial de ação sensitivo (PAS), o potencial de ação muscular composto (PAMC) e o potencial de ação sensitivo-motor ou potencial de ação misto. Eles são registrados e traduzidos em sinais que são analisados no computador pelo profissional capacitado (17). A segunda parte do exame envolve o estudo da unidade motora propriamente dita, geralmente realizada com eletrodos de agulha (18).

Após anamnese do caso e explicação sobre o exame, o paciente deve ser posicionado de maneira confortável, para que haja exposição anatômica dos nervos a serem estudados e os eletrodos são posicionados na região de captação (6,19). O estímulo é aplicado através de eletrodos, que podem ser de agulha ou de superfície, sendo mais comumente utilizado este último, que é composto por um cátodo e um ânodo. O cátodo, ou polo negativo do eletrodo, produz um impulso despolarizante sobre o tecido nervoso. A magnitude do estímulo a ser utilizada deve ser suficiente para perpassar o limiar de repouso do nervo e busca-se o estímulo supra máximo, ou seja, aquele que produz a resposta com maior amplitude. Tipicamente, utiliza-se uma duração de pulso de 0.1 milissegundos (ms), com a possibilidade de variação de 0.05 a 10ms e intensidade habitual entre 5-35 miliamperes (mA), desde que esta evoque o estímulo supra máximo.

Por fim, a frequência do estímulo é, usualmente, realizada a 1 Hertz (Hz) (16). Ademais, o estímulo pode ser realizado de maneira fisiológica à condução nervosa habitual, ou seja, ortodrômica ou em sentido contrário antidrômico.

Em seguida ao estímulo do nervo, é necessária a captação do estímulo gerado, que também pode ser realizada utilizando-se eletrodos de superfície ou de agulha. Na prática, o mais comumente escolhido é o de superfície, pela conveniência e menos desconforto causado ao paciente. O eletrodo de superfície é então posicionado distante do estímulo e capta a soma das respostas do tecido despolarizado.

É importante ressaltar, ainda, que, para captar a resposta do nervo, são necessários três eletrodos: ativo, referência e o eletrodo terra. O primeiro (E1) deve ser posicionado o mais próximo possível do tecido em estudo, o segundo (E2) deve ser colocado distal ao E1 para que haja comparação da informação captada por ambos e o terra deverá ficar entre o estímulo e os eletrodos de captação, em uma região eletricamente neutra [por exemplo, em uma proeminência óssea].

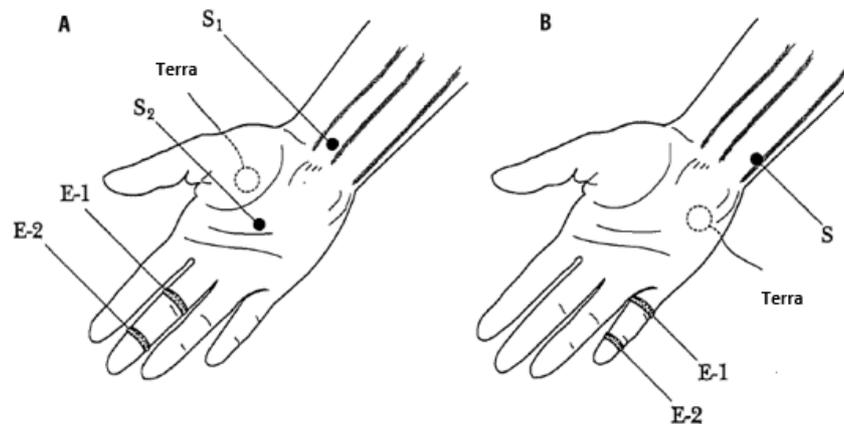


Figura 1.9: Representação diagramática do posicionamento de eletrodos no estudo de condução nervosa dos nervos sensitivos mediano e ulnar. **A**, para o estudo do nervo mediano o eletrodo de captação E-1 encontra-se no segundo ou terceiro dedo distal à região da articulação metacarpofalangeana e o eletrodo E-2 é posicionado pelo menos 4 cm mais distal no dedo respectivo. O nervo mediano pode ser estimulado 7cm (S₂) e 14cm (S₁) proximal a E-1 entre os tendões do flexor radial do carpo e palmar longo. **B**, no estudo do nervo ulnar, o E-1 é posicionado no quinto dedo distalmente à articulação metacarpofalangeana com o eletrodo E-2 o mais distante possível. Estimulação (S) do nervo ulnar é realizada 14cm proximal e medial ao tendão do flexor ulnar do carpo. Retirado de Dumitru et al. in *Electrodiagnostic Medicine* (16).

O estudo dos nervos motores terá como princípio o posicionamento do E1 no ponto motor do músculo inervado, isto é, na região da placa terminal. Na maioria dos casos, essa região está localizada na metade da distância entre a origem do músculo e sua inserção. O E2 é posicionado distalmente ao eletrodo ativo, e o estímulo é realizado gerando uma resposta – chamada “M” – ao atingir o estímulo supra máximo, e alguns parâmetros são, então, analisados. Os mais habituais são: a latência, a amplitude e a velocidade de condução. A latência motora distal corresponde ao tempo entre o estímulo nervoso e o início do potencial de ação muscular composto {PAMC}, que evidencia a soma total da condução nervosa através dos axônios, a eficiência e potência das junções neuromusculares e o número de fibras musculares competentes. A velocidade é uma avaliação que traduz a razão entre comprimento do segmento nervoso estudado e tempo de condução – período entre o estímulo e o potencial, ou entre um potencial distal e outro proximal. Já a amplitude reflete diretamente o número de axônios sensitivos e/ou

unidades motoras – axônios e fibras musculares – que apresentam resposta elétrica à estimulação supra máxima de um nervo (20).

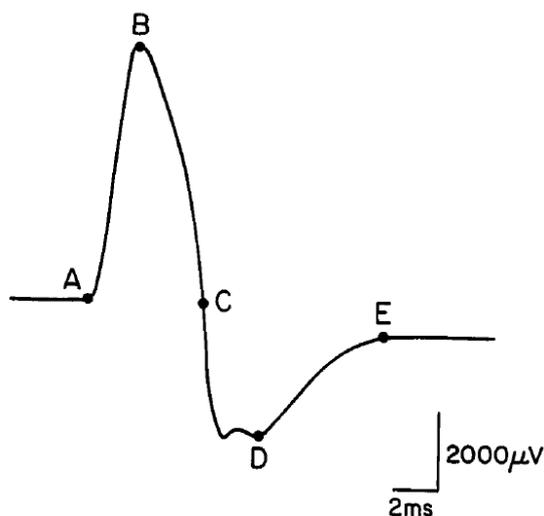


Figura 1.10: Potencial de ação muscular composto (PAMC) do músculo tenar. Exemplo de um PAMC típico obtido da eminência tenar após estímulo do nervo mediano no punho. O tempo representado pelo segmento A-B é referido como o tempo de início, enquanto A-C é a duração da onda negativa (inflexão para cima). Segmento A-E representa a duração total do potencial. A amplitude de A-B é a magnitude do potencial da base ao pico, enquanto B-D é a amplitude pico-a-pico. As porções do PAMC entre A-C e C-E constituem uma fase deste potencial bifásico. A latência do ponto A é a latência inicial, enquanto ponto B representa a latência de pico. Retirado de Dumitru et al. in *Electrodiagnostic Medicine* (7).

Nos estudos da condução sensitiva, o estímulo e a captação podem envolver nervos puramente sensitivos ou, ainda, nervos mistos. Os princípios de estimulação e captação nesses nervos são similares aos dos motores, portanto o nervo a ser estudado é estimulado, porém a captação é realizada em uma região do tecido cutâneo. Os parâmetros a serem avaliados também seguem a mesma lógica, lembrando que a latência sensitiva pode ser avaliada pelo início do potencial de ação sensitivo (PAS) – latência de início, que reflete em maior grau a condução sensitiva, mas é sujeita à presença de artefatos – ou pelo pico de sua fase negativa – latência de pico, sendo mais acurada e facilmente definida, embora não consiga medir precisamente a condução sensitiva de fibras mais rápidas.

1.3.3 Técnicas de avaliação das respostas tardias

Existem também outras técnicas para avaliação de segmentos mais proximais dos nervos que podem auxiliar no diagnóstico do paciente, chamadas de “repostas tardias”. As duas mais comumente utilizadas são o reflexo de Hoffmann (reflexo H) e a Onda F.

A Onda F é um potencial motor tardio que ocorre após o PAMC, descrito pela primeira vez em 1950 por *Magladery* e *McDougal*, e ela resulta da ativação antidrômica de um neurônio motor ou de um pequeno número de neurônios motores após a realização do estímulo elétrico de um nervo periférico (21). Ela é obtida a partir da estimulação supra máxima de um nervo motor e são mais facilmente captadas nos pequenos músculos da mão e nos músculos do pé. O parâmetro básico mais utilizado é a latência da Onda F, e ela é inversamente proporcional à latência motora do PAMC. Na prática clínica, essa medida auxilia na detecção precoce de dano nervoso ao longo de toda sua distribuição, como, por exemplo na Síndrome de Guillain Barré ou nas neuropatias diabéticas, bem como em processos patológicos mais proximais, isto é, radiculopatias.

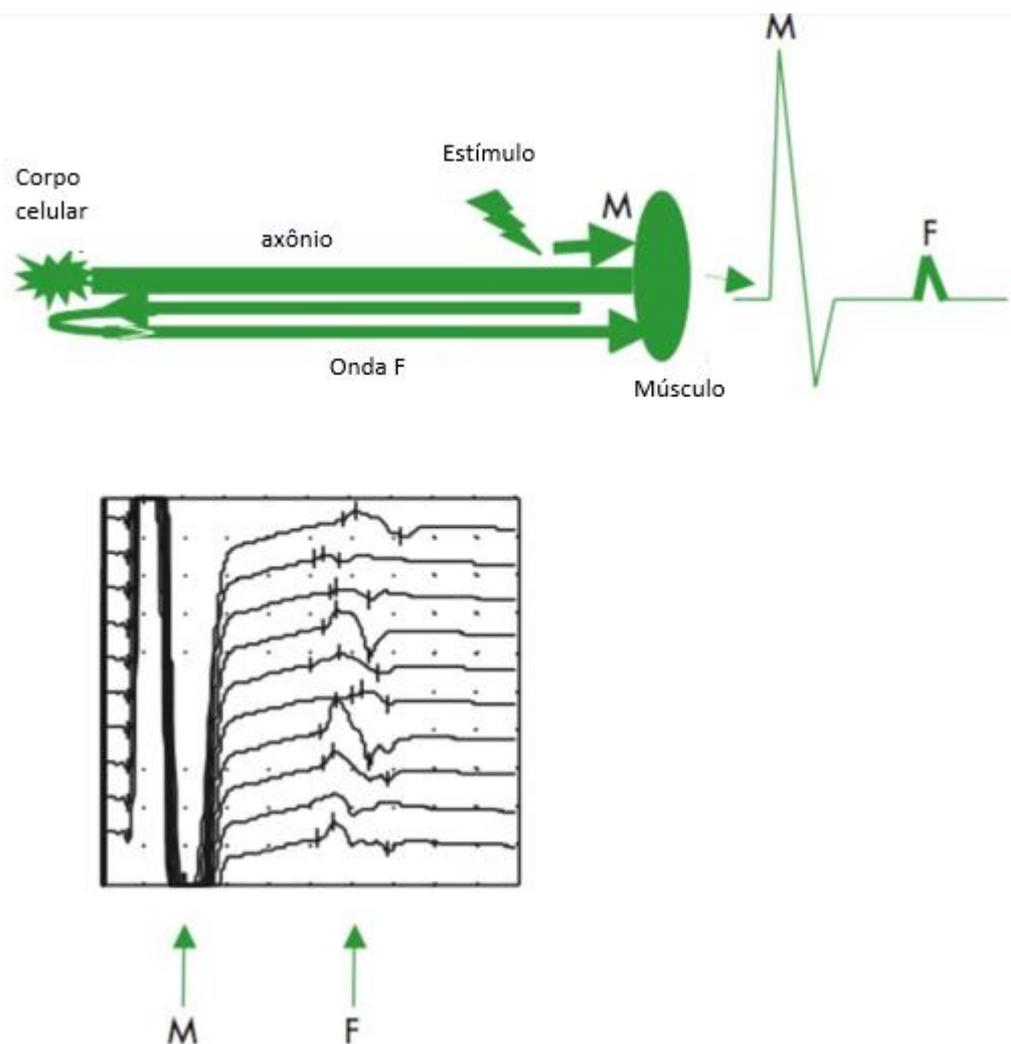


Figura 1.11: Representação esquemática de uma resposta M inicial do potencial de ação propagado distalmente e onda F posterior do potencial de ação propagado proximalmente. As respostas reais da onda F são mostradas na porção inferior da figura. As ondas F variam em latência e forma devido ao disparo de diferentes populações de axônios cada vez. Retirado de <https://brainandspineneuro.yolasite.com/contact-us.php> (acessado em 05/07/2020)

Já o Reflexo H – derivado de *Hoffmann*, o primeiro a evocar tal reflexo – difere da Onda F por se tratar genuinamente de um reflexo com aferência sensitiva, uma sinapse e uma eferência motora. Contudo, sua análise é mais fácil em adultos por estimulação do nervo tibial na fossa poplíteia, que gera uma resposta dos músculos sóleo e gastrocnêmico. Estudos como de *Hutchinson e Daly* (2008) (22) mostram que alguns desses parâmetros são úteis e deveriam ser utilizados para o diagnóstico e acompanhamento de diversas polineuropatias e miopatias.

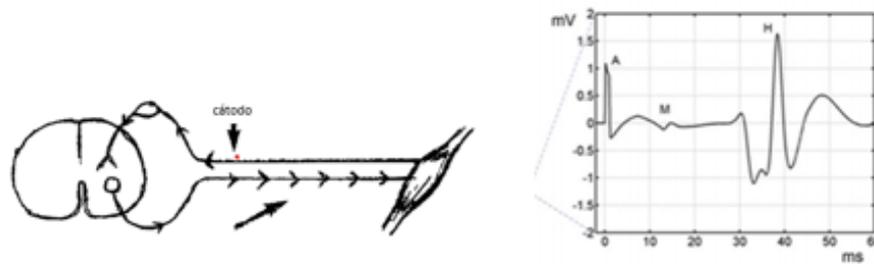


Figura 1.12: Diagrama esquemático da via do reflexo de estiramento e a estimulação do nervo misto que gera a atividade ortodrômica e antidrômica do nervo (apenas o caminho mono sináptico é mostrado). O traço de ENMG mostra um reflexo H e uma onda M provocada por um estímulo elétrico transcutâneo (duração de 1 ms) aplicado por meio de eletrodos localizados sobre a pele na fossa poplítea. O estímulo ativa as fibras aferentes Ia e axônios motores do nervo misto, que abastecem o músculo. O reflexo H resultante e onda M são registrados com eletrodos de superfície (ver o esquema à esquerda).

A= artefato de estímulo, indicando quando o estímulo foi realizado; M= onda M; H= reflexo H. Retirado de Dumitru et al. in *Electrodiagnostic Medicine* (7)

1.4 PERÍODO SILENTE CUTÂNEO (PSC)

Apesar do seu pouco uso para tal avaliação, a ENMG também pode ser utilizada na realização dos estudos da excitabilidade cortical. Uma das técnicas conhecidas é a avaliação do período silente cutâneo. (23)

O primeiro a descrever uma supressão exteroceptiva foi *Hoffmann* em 1922 (24), em seus estudos do efeito de uma contração muscular induzida por estímulo elétrico durante a atividade voluntária da ENMG. Posteriormente, em 1973, os estudos sobre esse assunto foram aprofundados e os mecanismos fisiológicos desse fenômeno foram melhor compreendidos (25–27).

Entende-se que a estimulação de um nervo pode induzir reflexos de curta e longa latência – ou de alça longa –, sendo o estímulo de nervos sensitivos responsável por evocar os reflexos cutâneo-musculares (RCM). Esses RCMs possuem dois componentes: reflexo excitatório e reflexo inibitório. Um destes RCM de inibição, também denominado período silente cutâneo (PSC), consiste na supressão relativa ou absoluta transitória da atividade de um músculo em contração voluntária, após a realização de um

estímulo elétrico em um nervo sensitivo (23,28,29). O PSC é representado por esta região de inatividade muscular captada (25,30,31). A técnica normalmente utilizada na prática clínica envolve o estímulo de nervos sensitivos dos dedos dos membros superiores, embora existam outras maneiras de evocar o PSC, tanto nos membros inferiores quanto na face (29). Essa supressão pode ser obtida também a partir de estímulos de estiramento do tendão muscular, bem como do estímulo de nervos mistos no mesmo dermatomo ou em um vizinho (32).

1.4.1 Fisiologia do Período Silente Cutâneo

Este reflexo inibitório, que ocorre ao nível da medula espinhal, apresenta um arco aferente mediado por fibras sensitivas de pequeno diâmetro e de condução lenta A-delta (23,31,33) e um arco eferente fornecido por alfa-motoneurônios. O PSC representa uma parte de um mecanismo pré atencional reflexo e protetor complexo, que opera em sincronia com reflexos de retirada excitatórios, por exemplo, quando ocorre a retirada da mão de um estímulo nocivo (34,35).

No membro superior, por exemplo, o significado funcional dessa inibição reflexa pode ser "preparar" o membro superior para um movimento rápido para longe de um objeto agressor, inibindo preferencialmente os músculos que medeiam o alcance e a preensão – tríceps, músculos intrínsecos da mão –, permitindo a ativação dos principais músculos que medeiam a retirada – bíceps e deltoide. Considere, por exemplo, uma mão inadvertidamente alcançando e agarrando uma brasa: claramente existem vantagens em largar o carvão antes que a mão seja apenas retirada (29).

Esses componentes excitatórios e inibitórios parecem compartilhar um circuito neural medular comum, ativado por essas fibras nervosas de alto limiar e pequeno diâmetro (35,36) em que o PSC simplifica um comportamento muscular complexo, isto é, realiza um “desligamento” das sinergias musculares (37). Ele pode ser mais facilmente produzido por

estímulos na palma da mão, porém não no dorso, onde há menor sensibilidade a um estímulo nociceptivo (38) e não existe habituação (25, 26, 34–36).

Algumas características encontradas nos PSCs corroboram esse provável papel protetor. Nos membros superiores, por exemplo, esse reflexo mostra diferenças em duração e magnitude em diferentes músculos da mão: o estímulo doloroso da ponta do dedo preferencialmente inibe a contração de músculos responsáveis pela pinça e preensão palmar, enquanto ocorre uma ativação aferente concomitante de baixo limiar, presumidamente cortical, que auxilia no ajuste desta força de preensão e de outros movimentos exploratórios (42). Além disso, sabe-se que os PSCs são mais pronunciados em músculos que envolvam a preensão de objetos do que nos músculos como extensor comum dos dedos, bíceps braquial, braquiorradial e deltoide (30,37,43,44).

Apesar de ter sua aferência majoritariamente conduzida por fibras menores, os PSCs também podem apresentar envolvimento de fibras de maior diâmetro, principalmente, quando são evocados com intensidades de estímulo menores (30,31,39,42).

1.4.2 Modelos fisiológicos explicativos

A ocorrência do PSC, ainda que complexa, tem sido explicada através três modelos fisiológicos teóricos: (1) inibição pré sináptica clássica do trato corticoespinal (TCE), (2) inibição pré ou pós-sináptica de interneurônios espinhais, (3) inibição pós-sináptica de motoneurônios espinhais ou (4) uma combinação dos 3 mecanismos (30,45–48):

1. Inibição pré-sináptica clássica (figura 1.12): neste modelo, sugere-se que os impulsos aferentes carregados pelas fibras A-delta através do estímulo elétrico ativam interneurônios (i1) que controlam de maneira pré-sináptica a eficácia do trato corticoespinal (TCE), isto é, de interneurônios pré-motores excitatórios (e). Além disso, sugere-se que haja uma modulação concomitante

por estas mesmas fibras em outras fibras aferentes de conexão, tipo Ia, responsáveis por carrear informações sensoriais dos fusos musculares para o alfa-motoneurônio (MN).

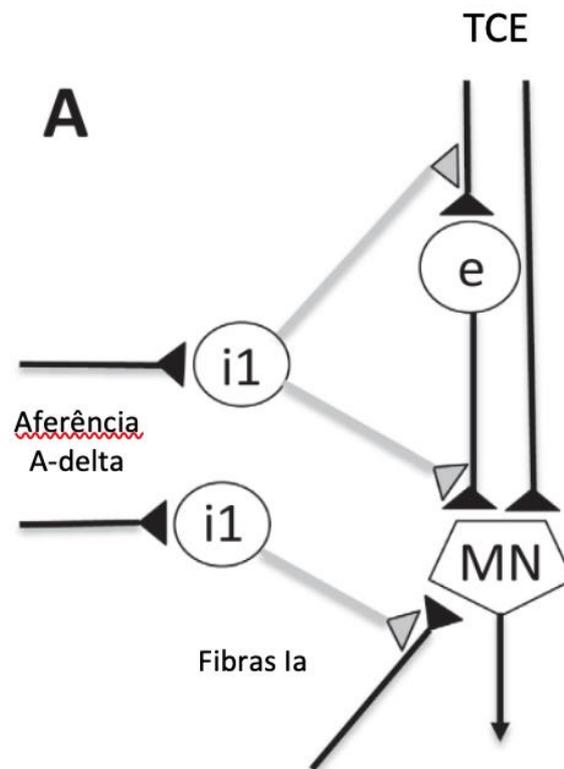


Figura 1.13: Inibição pré sináptica clássica. Retirado de Kofler et al (23).

2. Inibição pré e pós sináptica (**figura 1.13**): neste segundo modelo, sugere-se que os impulsos aferentes cutâneos A-delta da estimulação nervosa digital ativariam um interneurônio inibitório (i2), que exerce, por sua vez, inibição pós-sináptica no interneurônio pré-motor excitatório (e), reduzindo assim o impulso corticoespinal descendente para o motoneurônio alfa (MN), enquanto a entrada aferente Ia – fibra Ia, da mesma forma representada em A – para o mesmo motoneurônio alfa é pré-sinápticamente inibida por um interneurônio inibitório diferente (i1).

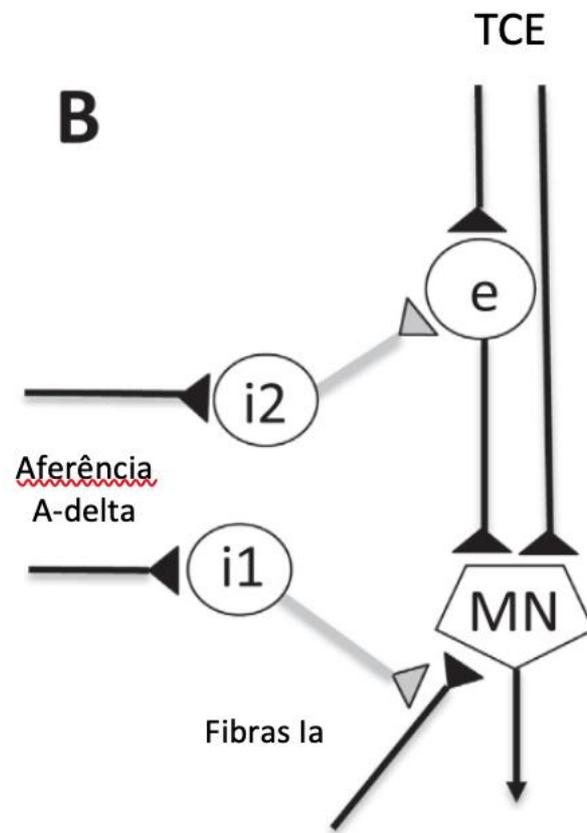


Figura 1.14: Inibição pré e pós sináptica. Retirado de Kofler et al (23)

3. Inibição pós-sináptica clássica (**figura 1.14**): neste caso, os impulsos aferentes cutâneos A-delta da estimulação nervosa ativariam um interneurônio inibitório (i2), que inibe diretamente o motoneurônio alfa (MN) pós-sináptico.

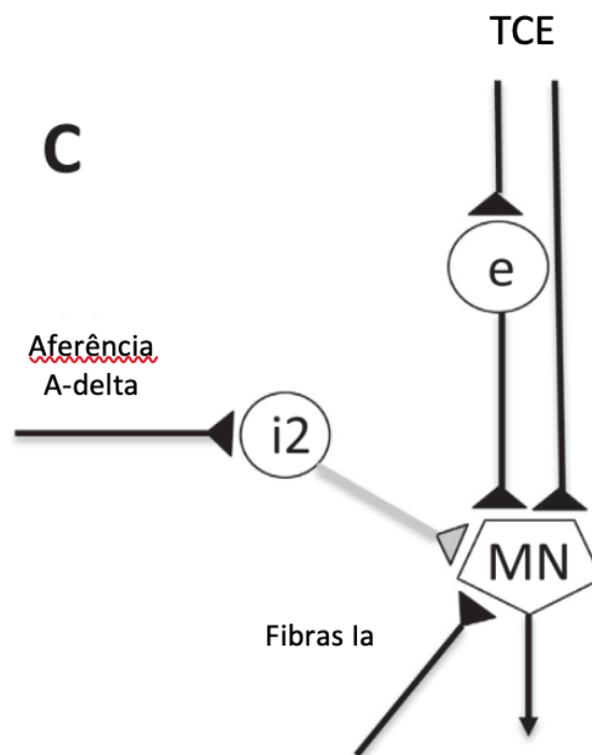


Figura 1.15: Inibição pós sináptica clássica. Retirado de Kofler et al (23)

Em todos os três modelos, uma pequena quantidade de neurônios do TCE, que se conectam diretamente com os motoneurônios alfa, permanecem desinibidos, explicando a razão pela qual alguns potenciais evocados motores residuais podem ser detectados mesmo durante a supressão EMG exteroceptiva máxima durante o período silente cutâneo.

1.5 APLICAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA DA ENMG E DOS TESTES DESCRITOS

Dentre as principais indicações do exame estão as patologias associadas com degeneração walleriana, degeneração axonal e desmielinizações segmentares, correlacionadas com a perda de reflexos

profundos, fasciculações e câimbras e alterações de funções motoras e sensitivas (19).

O exame da eletroneuromiografia torna possível estudar de maneira abrangente o sistema nervoso periférico, desde o acometimento das raízes nervosas, plexos braquial e lombossacro, placas motoras, até o músculo, propriamente dito. As doenças mais comumente estudadas na prática clínica incluem as miopatias, como as inflamatórias e as congênitas, além das polirradiculopatias. Como exemplo clássico, pode-se citar a Síndrome de Guillain-Barré e as doenças da placa motora, sendo a Miastenia Gravis o maior exemplo deste grupo. Dentre outras patologias, é importante citar as doenças do que acometem o neurônio motor, bem representadas pela atrofia muscular espinhal e outras moneuropatias clássicas, como a vista na Síndrome do Túnel do Carpo, isto é, moneuropatia compressiva do nervo mediano (18).

Além disso, a ENMG auxilia na elucidação diagnóstica de doenças do SNP desencadeadas por etiologias primárias, dentre elas: as endócrino-metabólicas – neuropatia diabética, hipotireoidismo, carência de vitaminas D e E –, as infecciosas – hanseníase, Doença de Lyme, neurotoxoplasmose –, as vasculares – poliarterite nodosa, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistêmico –, as intoxicações – neuropatia alcoólica, neuropatia por metais pesados, distúrbios causados por componentes de agrotóxicos – e as paraneoplásicas – secundárias a tumores pontinos, tumores de pequenas células do pulmão, tumores linfoproliferativos, entre outros (49)(1).

O Período Silente Cutâneo, apesar de pouco utilizado em exames de rotina, bem como pouco estudado, tem um amplo potencial de aplicabilidade em doenças neurológicas, que não só acometem o Sistema Nervoso Periférico, mas também o Sistema Nervoso Central. No primeiro grupo, incluem-se:

1. As polineuropatias – descrição de aumento do limiar para induzir supressão na EMG de pacientes portadores de polineuropatia por ataxia de Friedreich (31), além de PSCs terem sido descritos em neuropatias carcinomatosas e polineuropatias alcoólicas. (50) Nas

polineuropatias diabéticas, por exemplo, o estudo dos PSCs também revelou atraso na latência e menor duração nos membros inferiores, com limites normais nos membros superiores.(51–53). O maior estudo reportado nestas doenças, entretanto, foi publicado em 2015 e estudou 84 pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) com PSCs atrasados, além de 137 pacientes portadores de diabetes mellitus e polineuropatia axonal com PSC de duração reduzida (54).

2. Neuropatias compressivas – apesar de resultados parcialmente contraditórios, encontrou-se ora latência inicial normal nos PSCs na Síndrome do Túnel do Carpo (55–57) ou discretamente atrasado (55,56). Outra doença estudada e que pode ser encaixada neste grupo é a radiculopatia compressiva, muitas vezes de difícil diferenciação diagnóstica com uma mielopatia, já que esta última apresenta maior alteração do PSC (58–62). Por fim, o PSC pode ser útil no diagnóstico diferencial entre as radiculopatias severas e a avulsão completa de raízes nervosas. Na avulsão, evidencia-se ausência do PSC do dermatomo respectivo (37,63).

Já no caso do sistema nervoso central, esta ferramenta, pouco utilizada, pode ser útil na avaliação de:

1. lesões centro medulares – em que os PSCs apresentam-se ausentes ipsilateralmente à região lesionada (41,62,64,65). Esta alteração tem sido associada a uma alta sensibilidade nestas patologias, a despeito da etiologia da mesma, principalmente quando vias espinotalâmicas estão envolvidas (42,61,62).
2. lesões do TCE – tem sido descrito atraso de latência inicial em pacientes com história de acidente vascular cerebral, (66) sugerindo que circuitos polissinápticos,, que são ativados por aferências de baixo limiar e influenciados por vias supra espinhais, possam facilitar efeitos inibitórios exercidos pelas fibras A-delta nos motoneurônios. Além disso, foi visto aumento na duração do PSC no lado afetado dos pacientes, talvez correlacionado com uma redução de recrutamento de

motoneurônios no membro parético. Em outras patologias, como mielopatias compressivas cervicais (60,61) e atrofia de múltiplos sistemas, também foi percebido atraso dos PSC (23) .

3. Distúrbios do movimento – a doença de Parkinson idiopática apresentou aumento na duração do PSC, (67,68) inclusive com esse aumento mais pronunciado no lado mais afetado do doente (67). Na atrofia de múltiplos sistemas também se notou alteração semelhante. Em quadros de distonias focais também foi relatado o aumento da duração desta medida, tanto no lado afetado quanto no saudável, (68,69).

1.6 INFLUÊNCIA DE FATORES BIOLÓGICOS E AMBIENTAIS NA ENMG E DOS TESTES DESCRITOS

Além das alterações patológicas, os resultados da eletroneuromiografia são amplamente influenciados por fatores biológicos e ambientais, juntamente com outras variáveis de acordo com a técnica utilizada e aparelhos utilizados (70). Sendo assim, as mensurações podem variar conforme as diferenças de idade, gênero, altura, temperatura ambiente, hábitos de vida e exercício físico. Por exemplo, a partir de certa idade, há uma redução no número e diâmetro das fibras nervosas (70), além do aumento da quantidade de tecido conjuntivo no SNP (71), resultando assim no progressivo aumento nas latências distais, redução na velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais de ação (72). O frio também contribui para reduzir a velocidade nos estudos de condução. Sabe-se que, com a redução de 1 grau Celsius da temperatura na faixa de 38°C a 29°C, a velocidade de condução tende a reduzir em aproximadamente 5%, com um aumento concomitante da amplitude e duração do potencial de ação (18). Pode-se encontrar, ainda, a condução mais lenta em nervos mais longos, portanto, a altura influencia diretamente esta medida (18).

Traçando um paralelo com os estudos de condução, supõe-se também que o PSC pode sofrer variações devido a fatores fisiológicos como: altura,

idade, gênero, temperatura do membro e utilização de medicamentos (23). A altura parece afetar a latência inicial, como descrito por alguns autores, (41,73–75) sendo sugerido inclusive que se utilize valores de referência diferentes para esta medida nos membros superiores e inferiores (51). A idade, no entanto, já foi associada tanto com nenhuma influência nos valores do PSC (57,67,76–79) quanto com associação de aumento na latência inicial nos membros superiores (75,80,81), particularmente nos sujeitos masculinos. Quanto ao gênero, os autores apontam para uma discreta influência nos parâmetros estudados, com as representantes femininas apresentando uma supressão nociceptiva da EMG maior nos membros superiores que os homens (57,73).

Por fim, a temperatura influencia significativamente as propriedades de condução das fibras finas, quando se esfria o antebraço de 34°C para 25 °C, trazendo assim um atraso de 12ms na latência inicial do PSC (82).

Finalmente, a utilização de fármacos parece ter influência neste estudo, apesar de pouco se saber sobre o envolvimento dos neurotransmissores no PSC (23). Alguns achados incidentais foram descritos com a utilização de ácido alfa-lipóico, que trouxe um aumento na latência inicial em estudos no membro inferior de pacientes (83). Em contraste, diferentes influências foram observadas para substâncias monoaminérgicas: duração aumentada do PSC foram parcialmente normalizadas pelo uso de levodopa em pacientes portadores de doença de Parkinson idiopática, (67) assim como ocorreu em pacientes diagnosticados com síndrome das pernas inquietas em uso de agonistas dopaminérgicos (76). Ao contrário, com a utilização do tramadol e redução da percepção de dor, ocorreu um aumento da duração do PSC, (84) fato que também foi descrito, em menor grau, com o uso do escitalopram (85).

Desta maneira, infere-se que o estudo desta medida neurofisiológica ainda apresenta lacunas. A literatura, apesar de evidenciar muitas nuances para explicar os mecanismos de ação, ainda não traz conclusões definitivas. Pelo potencial de aplicabilidade na prática clínica, entretanto, sugere-se que esta medida neurofisiológica seja melhor compreendida e descrita,

principalmente, em populações como a nossa, em que existem poucas publicações acerca do tema.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Criar uma base de referência com os valores normais para o teste do período silente cutâneo (PSC) em uma amostra da população brasileira e com o estudo de neurocondução dentro da normalidade, analisando suas peculiaridades de acordo com características biológicas e ambientais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar a latência inicial do período silente cutâneo;
2. Analisar duração do período silente cutâneo;
3. Avaliar os dados obtidos quanto à idade, gênero e altura dos pacientes estudados.

2.3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Analisar a latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos mediano, ulnar, tibial, peroneal, peroneal superficial e sural, analisando suas mensurações sensitivas e motoras em membros superiores e inferiores;
2. Analisar a amplitude média e mínima da Onda F nos nervos ulnares e tibiais em ambos os grupos;
3. Analisar a amplitude média do Reflexo H nos nervos tibiais;

4. Avaliar a influência da utilização de medicamentos psicotrópicos no valor da latência inicial e duração do Período Silente Cutâneo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), número do parecer 3.565.103 (anexo 1). Os sujeitos foram selecionados por amostra de conveniência e assinatura de TCLE prévia.

Foi utilizado um aparelho de Eletroneuromiografia Nihon Koden® (2006 - Tokyo, Japão) pela equipe de Neurofisiologia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), composta por 3 neurofisiologistas. Os 2 primeiros realizaram o protocolo padrão para exame de condução sensitiva, motora, além de realização do teste do Período Silente Cutâneo e o terceiro, cego para as características da amostra, ficou responsável pela leitura dos resultados e marcação dos parâmetros nas respostas encontradas.

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

3.1.1 Critérios de inclusão:

- Idade dos participantes acima de 18 anos;
- Capacidade de compreensão e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Exame neurológico sem alterações.

3.1.2 Critérios de exclusão:

- Participantes com doença do sistema nervoso central ou periférico;
- Sintomatologia compatível com neuropatia periférica – parestesias, fraqueza muscular, antecedentes de traumatismos importantes no membro ou cirurgia na coluna vertebral;
- Portadores de Diabetes;
- Lesão prévia de nervo periférico conhecida;
- Indivíduos com alteração no teste de condução nervosa, de acordo com dados da normalidade, (18) e/ou assimetria > que 50% lado a lado;
- Excesso de artefato muscular no teste do período silente cutâneo.

3.2 TÉCNICA ELETRONEUROMIOGRÁFICA

Foi realizado, com o aparelho previamente descrito, o protocolo padrão para exame de condução sensitiva e motora, além da Onda F e do teste do Período Silente Cutâneo. Para captação foram utilizados eletrodos autoadesivos de superfície em forma retangular com 20x25mm.

O estímulo foi realizado a partir de um estimulador de superfície com distância entre o cátodo e ânodo fixa em 2cm, capaz de transmitir um pulso quadrado com duração de 0.05 a 1ms e intensidade de até 100mA.

A intensidade do estímulo foi determinada pela técnica de estimulação supra máxima – estímulo cerca de 30% maior que aquele capaz de gerar um potencial de amplitude máxima. Na estimulação dos nervos sensitivos, utilizou-se a técnica antidrômica, com varredura de 20 milissegundos (ms) por divisão, sensibilidade de 20 μ V por divisão e, nos estudos motores, 2000 microvolts (μ V) por divisão. A banda de filtragem do aparelho foi determinada entre 2Hz a 10kHz para estudos motores e 1Hz a 2kHz nos estudos sensitivos. Nos estudos de Onda F e PSC, a varredura utilizada foi de 50 ms por divisão e a banda de filtragem foi determinada em 20Hz a 5kHz.

No estudo sensitivo dos nervos ulnares e medianos, utilizou-se uma distância fixa entre o eletrodo e o ponto de estimulação de 140mm. A captação foi realizada no segundo e quinto dedo, respectivamente (Figuras 3.1 e 3.2). Já na captação dos nervos sural e fibular superficial, utilizou-se uma distância

fixa de 120cm (Figuras 3.3 e 3.4) e captação posterior e inferior ao maléolo lateral no primeiro teste e na face ventral do tornozelo no segundo.

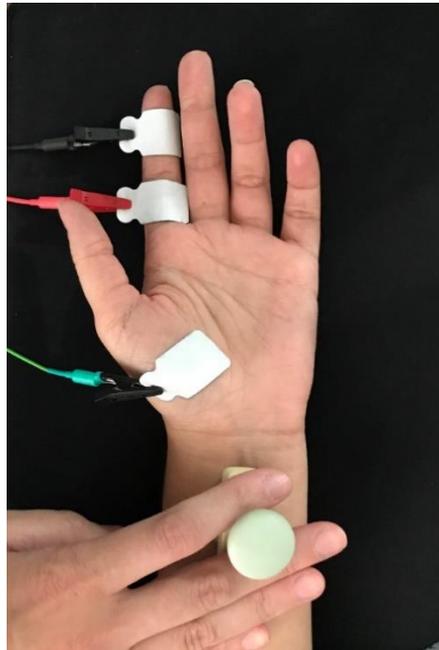


Figura 3.1: Estimulação e captação do nervo mediano sensitivo. Acervo pessoal, 2018

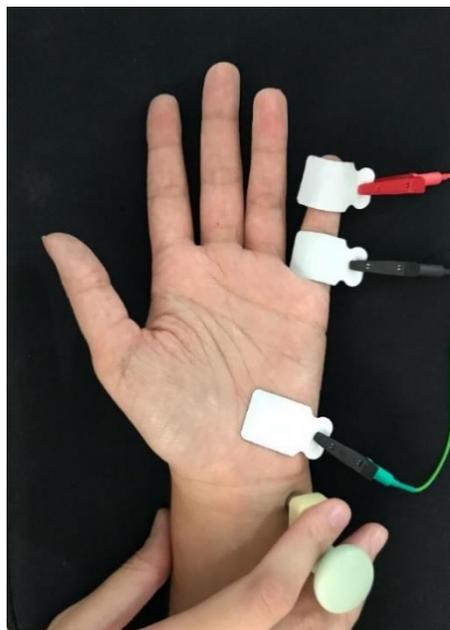


Figura 3.2: Estimulação e captação do nervo ulnar sensitivo. Acervo pessoal, 2018.



Figura 3.3: Estimulação e captação do nervo peroneal superficial sensitivo. Acervo pessoal, 2018.

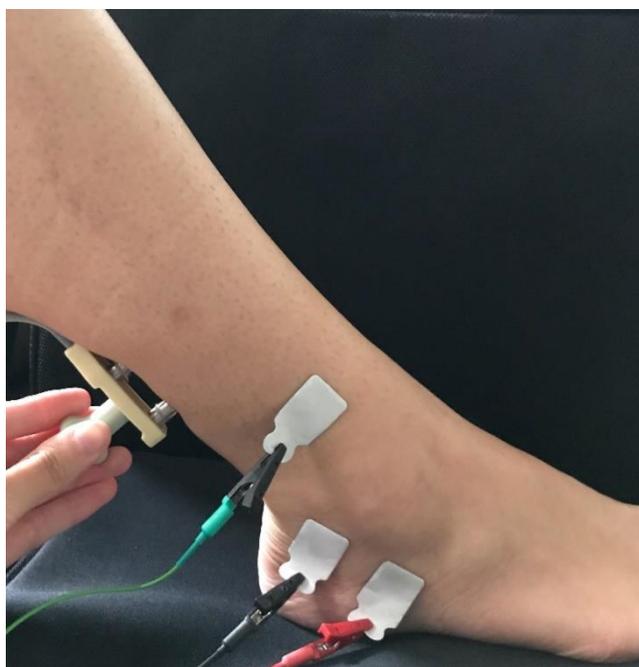


Figura 3.4: Estimulação e captação do nervo sural sensitivo. Acervo pessoal, 2018.

No estudo motor, adotou-se uma distância fixa de 6cm entre o eletrodo e o ponto de estimulação mais distal nos nervos ulnares e medianos (Figuras 3.5 e 3.6), com captação no ventre do músculo abductor do V dígito para os primeiros e do abductor curto do hálux para os segundos. Nos membros inferiores, no estudo dos nervos fibulares profundos e tibiais, utilizou-se, para a captação, o marco anatômico do tendão do músculo extensor do hálux e o maléolo lateral, respectivamente, e os eletrodos adesivos foram posicionados no ventre do músculo extensor curto dos dedos para os fibulares e do abductor do hálux para os tibiais (Figuras 3.7 e 3.8).

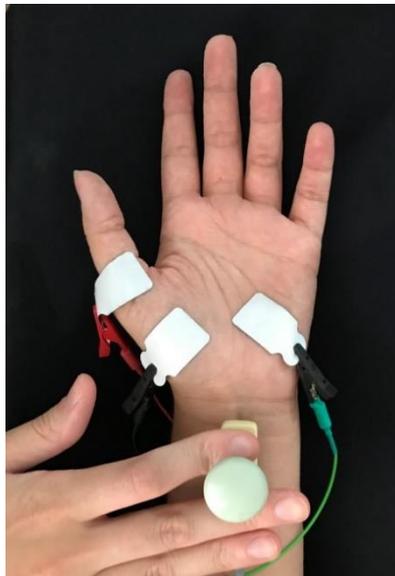


Figura 3.5: Estimulação e captação do nervo mediano motor. Acervo pessoal, 2018.

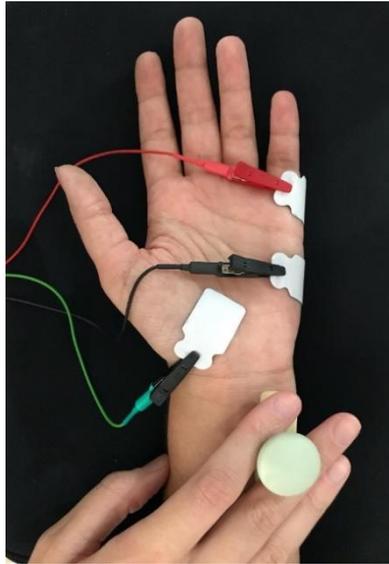


Figura 3.6: Estimulação e captação do nervo ulnar motor. Acervo pessoal, 2018.

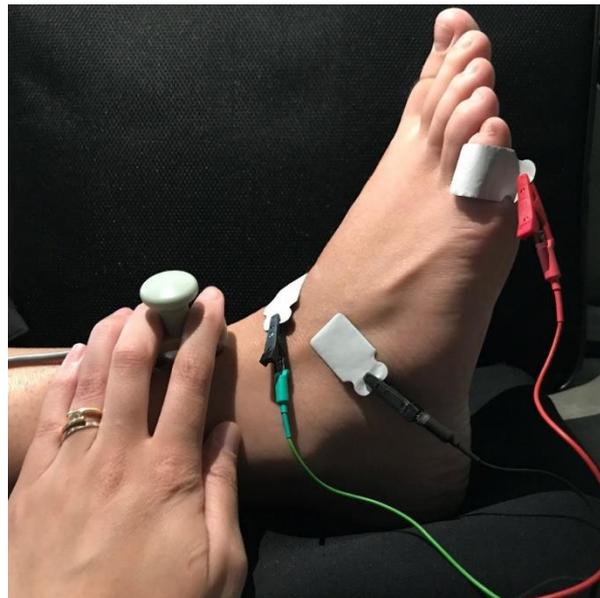


Figura 3.7: Estimulação e captação do nervo fibular profundo. Acervo pessoal, 2018.

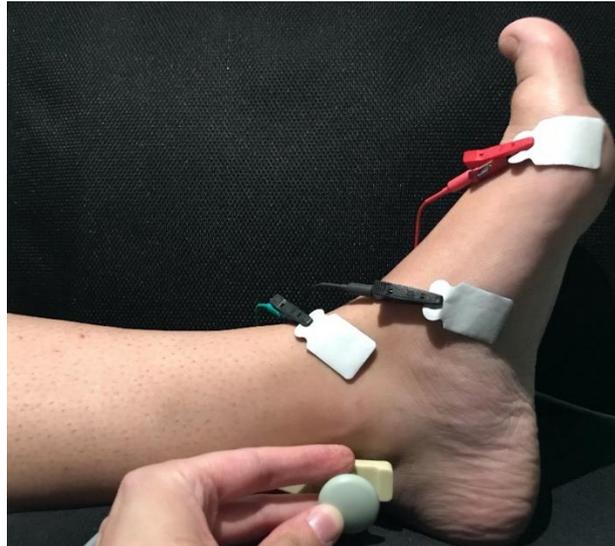


Figura 3.8: Estimulação e captação do nervo tibial motor. Acervo pessoal, 2018.

A Onda F foi captada utilizando-se a mesma técnica para captação motora do nervo ulnar e tibial, realizando apenas a inversão do estimulador com o cátodo posicionado de forma proximal (Figuras 3.9 e 3.10).

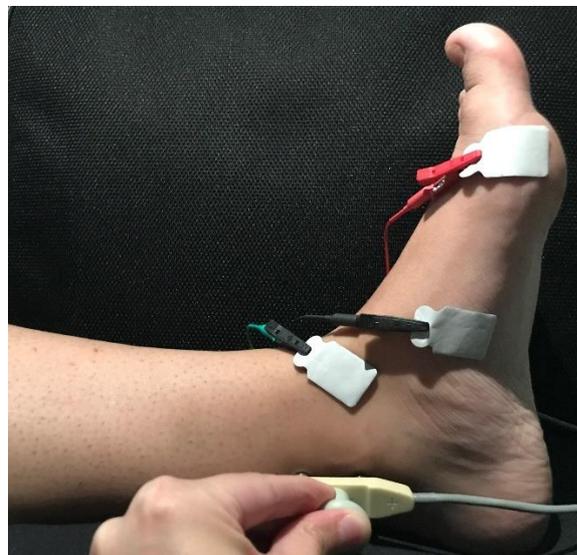


Figura 3.9: Estimulação e captação da Onda F tibial. Acervo pessoal, 2018.

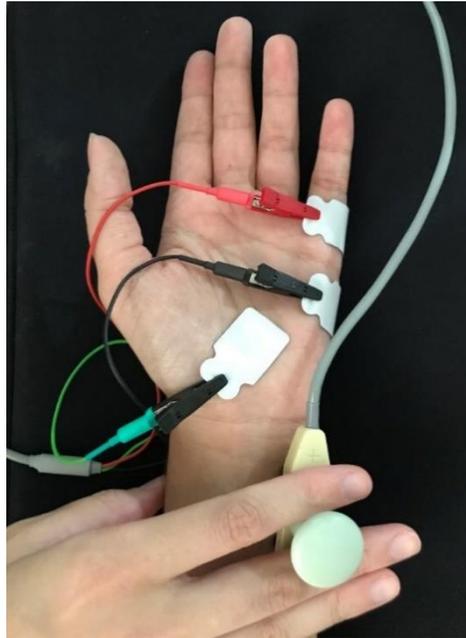


Figura 3.10: Estimulação e captação da Onda F ulnar. Acervo pessoal, 2018.

O período silente cutâneo foi realizado conforme protocolo publicado previamente de Pujia et al.(85). Os participantes realizaram contração isométrica do músculo primeiro interósseo dorsal contra uma barra fixa colocada acima de um plano horizontal com 10 estímulos de pulso de onda quadrada de duração de 0,2ms, os quais foram realizados com eletrodo de anel aplicados em torno das articulações interfalangeanas do V dígito das mãos. A intensidade do estímulo utilizada foi de 20 vezes o valor do limiar sensitivo – tido como a primeira sensação percebida pelo paciente. Os estímulos foram realizados com intervalo de tempo aleatório entre os disparos para evitar fadigabilidade muscular e/ou supressão da resposta reflexa. Durante todo o teste, a contração foi mantida constante em aproximadamente 50% da força máxima – determinada através de parâmetros audiovisuais. A captação foi obtida com eletrodos adesivos posicionados no ventre do músculo abductor do V dígito. O teste foi reproduzido bilateralmente (Figura 3.11) reproduzindo estudo proposto por Kofler et al. (23).

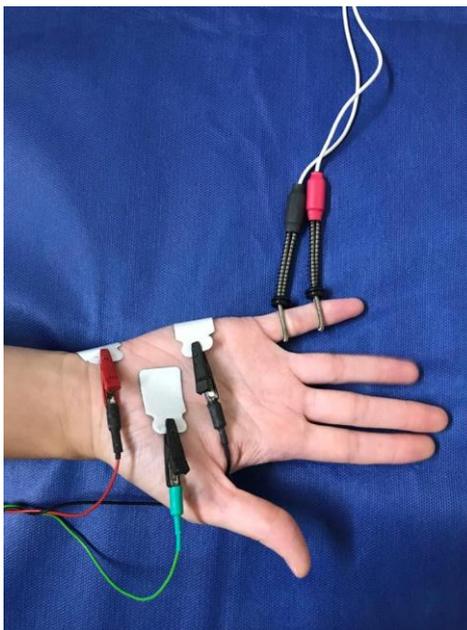


Figura 3-11 – estimulação e captação do período silente cutâneo. Acervo Pessoal, 2018.

3.3 AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS NEUROFISIOLÓGICAS OBTIDAS

Dos potenciais de ação sensitivos (PAS) e potencial de ação muscular composto (PAMC) obtidos, avaliaram-se a latência, a amplitude e a velocidade de condução. Nos estudos motores, foi utilizada a latência distal, a qual foi medida entre o artefato de estímulo e o início da onda negativa inicial. Nos estudos sensitivos, a latência foi medida da mesma maneira. A amplitude foi mensurada a partir do início da medida de latência e o pico da onda negativa inicial (Figuras 3.12 e 3.13) e a velocidade foi calculada pelo *software* do aparelho. No estudo da Onda F, utilizou-se o início do pico negativo da mais precoce entre as 10 ondas com sensibilidade de 500 μV registradas para definir a latência mínima e utilizou-se a latência média calculado pelo software do aparelho (Figura 3.15).

No Período Silente Cutâneo, foram avaliadas duração e latências iniciais e finais. Todos os parâmetros foram avaliados pelo examinador utilizando-se apenas parâmetros visuais, sem auxílio de retificação do traçado pelo *software*. A latência inicial foi marcada quando houve queda do sinal eletroneuromiográfico em 80% com relação ao sinal captado anteriormente e

latência final medida a partir do retorno do sinal para acima de 80%. A duração foi obtida através da diferença aritmética entre as duas latências.

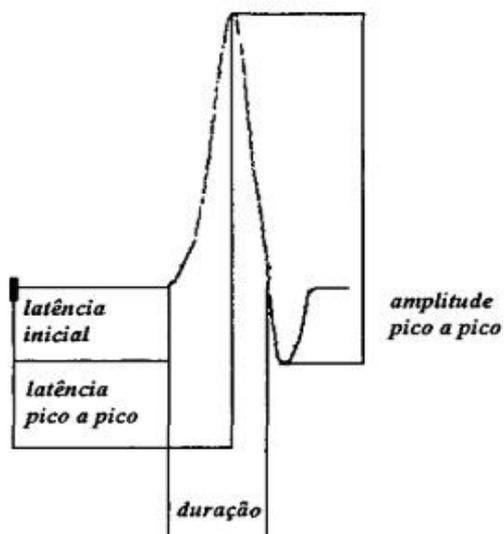


Figura 3.12: Potencial de Ação Sensitivo (PAS). Retirado de Dumitru et al in Principles of Electrodiagnostic Medicine (7)

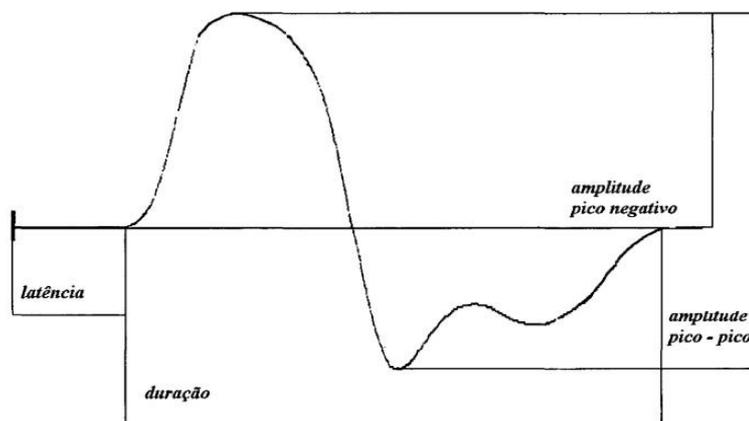


Figura 3.13: Potencial de Ação Muscular Composto (PAMC). Retirado de Dumitru et al in Principles of Electrodiagnostic Medicine (7).

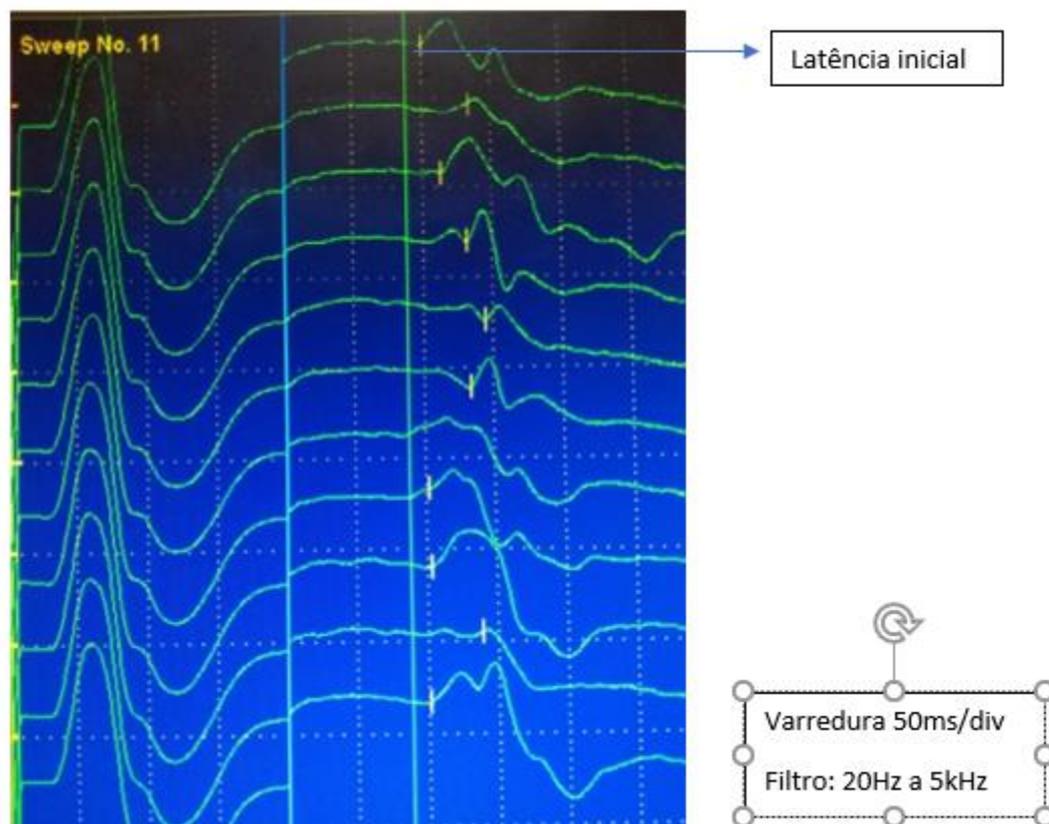


Figura 3.14: Imagem de uma Onda F ulnar do aparelho Nihon Koden. Acervo pessoal, 2018.

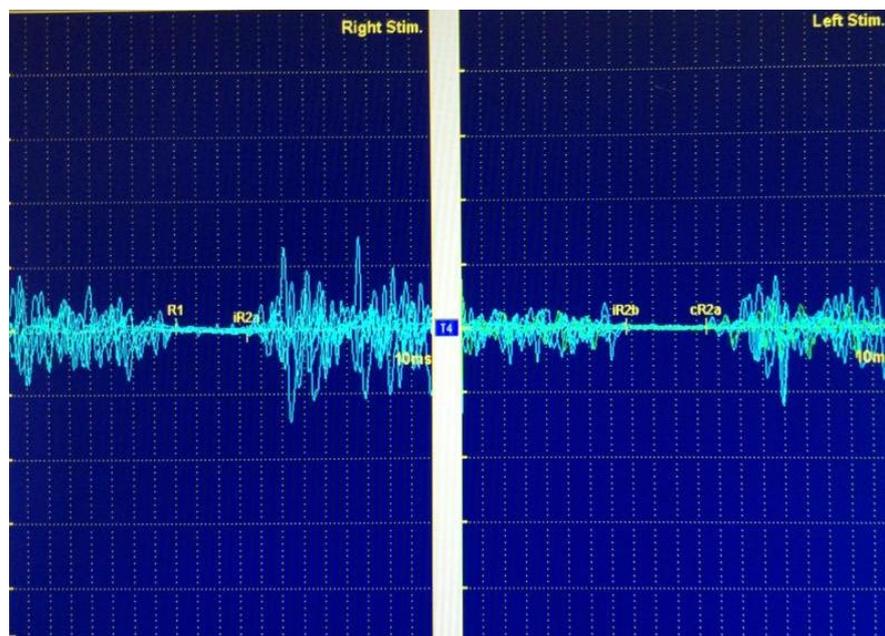


Figura 3.15: Período silente cutâneo do aparelho Nihon Koden. R1= latência inicial. R2 = latência final. R1-R2= duração do PSC. Acervo pessoal, 2018.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada recorrendo aos *softwares Jasp* (versão 13.1) e *Wizard* (versão 1.9.44). A maioria das variáveis apresentou distribuição não normal a partir do teste de Shapiro-Wilk e, portanto, foram utilizados testes não paramétricos em todas as análises a fim de manter a uniformidade do estudo. Na análise inferencial, utilizaram-se testes estatísticos bicaudais, considerando os grupos avaliados como independentes e um valor de prova (p) inferior a 0.05 como significativo.

A fim de avaliar as características gerais da amostra, os grupos foram separados por sexo e avaliadas variáveis de peso, altura e idade, a partir do teste de Mann Whitney, devido à natureza numérica das variáveis. A utilização de medicamentos também foi avaliada dentro dos grupos estratificados por sexo pelo teste Qui Quadrado, já que se trata de uma variável nominal.

Para a análise de distribuição dos parâmetros neurofisiológicos de condução motora, sensitiva, das Ondas F e do Período Silente Cutâneo nos diferentes sexos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Os parâmetros de média, desvio padrão e erro padrão foram utilizados para demonstrar a distribuição da amostra. A fim de avaliar a correlação entre os mesmos parâmetros e a idade, utilizou-se o teste de Kendall tau B.

Conforme proposto por *Dorfman* (86) e *Rodrigues* (87) para determinar valores normativos para nossa amostra, os grupos foram divididos em percentis. Os percentis extremos P02 e P98 foram escolhidos como valor de referência: assim para amplitude e velocidade, utilizou-se P02 e, para latência, P98. Para os primeiros parâmetros, esse percentil foi escolhido já que estes estão alterados quando abaixo de um valor de referência mínimo; para a latência ocorre o contrário. No estudo do Período Silente Cutâneo, avaliaram-se os dois percentis para os parâmetros de latência inicial, distal e duração, já que se trata de uma variável não normatizada e pouco utilizada na prática clínica. Como observada previamente a heterogeneidade do grupo quanto ao sexo no que tange as variáveis neurofisiológicas, optou-se por determinar os percentis nos diferentes sexos. A idade por influenciar na distribuição destas

variáveis também foi eleita como parâmetro de estratificação dos percentis, conforme sugerido em literaturas prévias (86) e ratificado por nossas análises de correlação. Optou-se, portanto, por dividir os grupos entre as idades ≤ 40 ou >40 anos, visto que esta divisão permitiu um número de sujeitos comparáveis para cada grupo.

Na avaliação da influência do sexo, do uso de psicoestimulante e de antidepressivos nos parâmetros do Período Silente Cutâneo foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A relação da distribuição dos parâmetros do Período Silente Cutâneo com altura e idade foi avaliada utilizando-se o teste de correlação Kendall tau B. Ademais, a lateralidade foi comparada entre os sujeitos a partir do teste de Mann-Whitney e sua correlação testada utilizando o modelo de regressão linear conforme Kofler et al (73).

Análises adicionais foram executadas utilizando um modelo de regressão linear multivariado para acessar a associação entre os parâmetros do Período Silente Cutâneo e características da população: idade, sexo, uso de medicamentos, altura e peso.

4. RESULTADOS

4.1 AMOSTRA

A amostra foi constituída por um grupo de 55 participantes do Distrito Federal, sendo que cada membro do paciente foi analisado separadamente, contabilizando um total de 110 registros. A amostra constituiu-se de 66 registros do sexo feminino e 44 do sexo masculino.

As idades variaram de 18 a 64 anos, com uma idade média da amostra de 36 anos. No grupo de pacientes femininos, foi de 34,82 (DP=12.41), enquanto os participantes masculinos apresentaram idade média de 37.27 (DP=13.49), não se observando diferença com significância estatística entre

eles. A diferença de altura e peso para cada um dos grupos mostrou-se significativa estatisticamente, sendo que a média de altura da amostra geral foi de 171cm, variando de 157-190cm e a média de peso foi de 77.2kg, variando de 52-128kg.

Tabela 4.1: Características Gerais da amostra

	Grupo	N	Média	DP	EP	p
idade	Feminino	66	34.82	12.41	1.53	0,28
	Masculino	44	37.27	13.49	2.03	
peso	Feminino	66	68.27	13.03	1.60	<0,01
	Masculino	44	90.55	17.38	2.62	
altura	Feminino	66	165.82	6.46	0.79	<0,01
	Masculino	44	179.05	7.12	1.07	

Teste Mann-Whitney

DP – Desvio padrão; EP – Erro padrão

Na análise das variáveis peso por sexo, observou-se uma menor variação dessa característica para o sexo feminino (52-105kg), abrangendo valores menores. No grupo de indivíduos do sexo masculino, essa faixa de variação apresentou-se mais ampla (63-128kg).

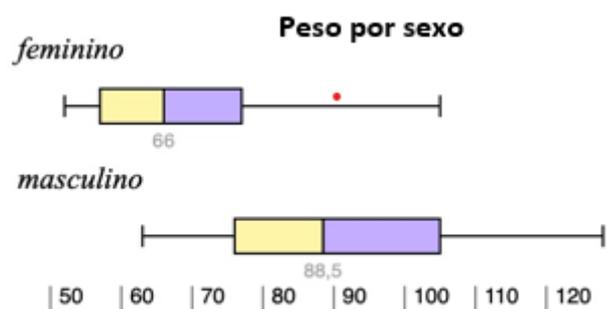


Figura 4.1.: Representação gráfica da população distribuída em peso por sexo.

Em contraste com a distribuição de peso, a idade mostrou-se mais homogênea para os dois grupos, com uma faixa de variação no grupo do sexo feminino de 18-63 anos e, para o sexo masculino, de 19-64 anos.

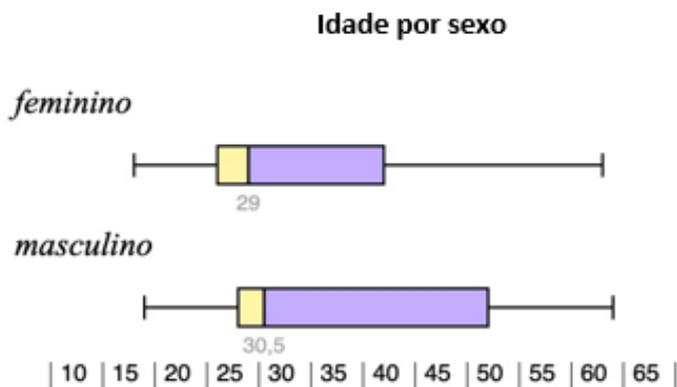


Figura 4.2: Representação gráfica da população distribuída em idade por sexo.

A altura evidenciou mais discrepância em relação aos dois grupos, com o grupo feminino compreendendo valores menores mínimos e máximos para essa variável (157-180cm), em comparação com o sexo oposto (165-190cm).

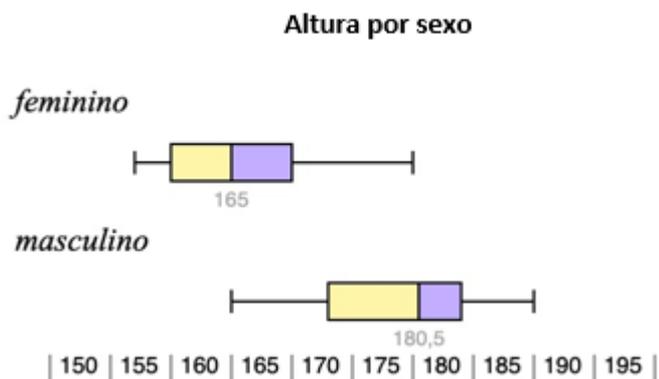


Figura 4.3: Representação gráfica da população distribuída em altura por sexo.

Foram contabilizados, no total, 19 pacientes em uso de psicoestimulantes – sendo eles, o metilfenidato e a lisdexanfetamina – e antidepressivos – venlafaxina, desvenlafaxina, bupropiona, fluoxetina, sertralina e trazodona. No grupo do sexo feminino, 3 indivíduos utilizavam medicamentos do primeiro grupo e 7, do segundo. Já para o outro grupo, 4 indivíduos estavam em uso de psicoestimulantes e 5, de antidepressivos.

Tabela 4.2: Uso de antidepressivos e psicoestimulantes

	Feminino	Masculino	p
Psicoestimulantes	3	4	1,00
Antidepressivos	7	5	0,85

Teste Qui-Quadrado

4.2 MEDIDAS NEUROFISIOLÓGICAS

Os dados encontrados com o teste Mann-Whitne, para o estudo de condução respeitando os critérios de exclusão baseado nos valores de referência (6,18) evidenciaram diferença com significância estatística entre os grupos feminino e masculino em mais da metade dos testes, isto é, em 16 dos 28 parâmetros avaliados. Os valores das médias encontrados para cada um também foram descritas na Tabelas 4.3, 4.4 e 4.5.

Tabela 4.3: Valores médios estudo de condução motora por sexo

	Grupo	N	Média	DP	EP	p
Latência mediano motor	feminino	66	2.90	0.27	0.03	1.54e-3
	masculino	42	3.08	0.39	0.06	
Amplitude mediano motor	feminino	66	10.09	2.28	0.28	0.61
	masculino	42	9.87	2.25	0.35	
Velocidade mediano motor	feminino	66	60.83	4.12	0.51	0.20
	masculino	42	59.96	3.63	0.56	
Latência ulnar motor	feminino	66	2.33	0.29	0.04	0.03
	masculino	42	2.46	0.32	0.05	
Amplitude ulnar motor	feminino	65	9.22	1.75	0.22	0.07
	masculino	43	9.96	1.90	0.29	
Velocidade ulnar motor	feminino	66	66.07	4.20	0.52	<0.001
	masculino	42	62.65	4.79	0.74	
Latência tibial motor	feminino	63	3.52	0.67	0.08	<0.001
	masculino	44	3.90	0.55	0.08	
Amplitude tibial motor	feminino	63	14.08	4.50	0.57	0.28
	masculino	44	13.03	4.37	0.66	
Velocidade tibial motor	feminino	62	50.64	5.05	0.64	0.25
	masculino	44	49.48	3.81	0.57	
Latência peroneal motor	feminino	64	3.21	0.58	0.07	0.05
	masculino	44	3.42	0.57	0.09	
Amplitude peroneal motor	feminino	64	5.12	1.50	0.19	<0.001
	masculino	44	7.15	2.01	0.30	
	Grupo	N	Média	DP	EP	p
Velocidade peroneal motor	feminino	64	51.77	4.36	0.54	0.03
	masculino	44	50.03	4.18	0.63	

DP – desvio padrão; EP – erro padrão.

Tabela 4.4: Valores médios estudo de condução sensitiva por sexo

	Grupo	N	Média	DP	EP	p
Latência mediano sensitivo	feminino	66	2.27	0.19	0.02	4.81e-3
	masculino	42	2.40	0.23	0.04	
Amplitude mediano sensitivo	feminino	66	54.57	19.22	2.37	2.31e-3
	masculino	42	43.16	17.01	2.63	
Velocidade mediano sensitivo	feminino	66	61.84	4.64	0.57	0.6
	masculino	42	61.01	5.28	0.81	
Latencia ulnar sensitivo	feminino	66	2.06	0.19	0.02	1.47e-3
	masculino	41	2.18	0.21	0.03	
Amplitude ulnar sensitivo	feminino	66	46.70	17.78	2.19	<0.001
	masculino	41	31.93	13.19	2.06	
Velocidade ulnar sensitivo	feminino	66	66.90	5.31	0.65	0.02
	masculino	40	64.63	5.29	0.84	
Latência sural sensitivo	feminino	62	2.29	0.27	0.03	0.07
	masculino	44	2.38	0.26	0.04	
Amplitude sural sensitivo	feminino	62	17.58	4.82	0.61	0.01
	masculino	44	17.26	14.11	2.13	
Velocidade sural sensitivo	feminino	62	52.75	6.20	0.79	0.26
	masculino	44	51.54	6.68	1.01	
Latência superficial sensitivo	feminino	60	2.19	0.28	0.04	0.15
	masculino	43	2.26	0.24	0.04	
Amplitude superficial sensitivo	feminino	60	16.58	6.66	0.86	0.47
	masculino	43	16.72	10.37	1.58	
Velocidade superficial sensitivo	feminino	60	55.55	6.32	0.82	0.17
	masculino	43	54.10	6.03	0.92	

DP – desvio padrão; EP – erro padrão.

Tabela 4.5: Valores médios do estudo de condução onda F por sexo

	Grupo	N	Média	DP	EP	p
Onda F ulnar min	feminino	63	25.24	1.83	0.23	<0.001
	masculino	37	28.28	1.78	0.29	
Onda F ulnar med	feminino	64	26.45	1.94	0.24	<0.001
	masculino	38	29.75	2.00	0.32	
Onda F tibial min	feminino	62	45.60	3.70	0.47	<0.001
	masculino	40	48.31	3.86	0.61	
Onda F tibial med	feminino	64	48.37	3.69	0.46	<0.001
	masculino	41	51.57	3.93	0.61	

DP – desvio padrão; EP – erro padrão

O teste de condução também foi descrito utilizando-se os parâmetros estabelecidos de percentis para sexo e idade, como mostra as Tabelas 4.6, 4.7 e 4.8 que se seguem para o estudo de condução sensitivo, motor e de Ondas F dos nervos tibiais e ulnares.

Tabela 4.6: Valores em percentis do estudo de condução sensitivo por sexo e faixa etária

NERVOS SENSITIVOS	sexo	idade	p98(Latência) ms	p02(Amplitude) μ V	p02(Velocidade) m/s
mediano	feminino	40 \leq idade \leq 64	2,68	18,4	52,2
		18 \leq idade < 40	2,64	37	53
	masculino	40 \leq idade \leq 64	2,88	14,4	51,1
		18 \leq idade < 40	2,84	23,3	50,4
ulnar	feminino	40 \leq idade \leq 64	2,32	17,7	58,8
		18 \leq idade < 40	2,6	21,8	53,8
	masculino	40 \leq idade \leq 64	2,36	13,2	55,6
		18 \leq idade < 40	2,98	17,2	56,9
sural	feminino	40 \leq idade \leq 64	2,52	8,4	44,2
		18 \leq idade < 40	2,9	10,5	41,4
	masculino	40 \leq idade \leq 64	2,55	5,1	41,3
		18 \leq idade < 40	2,92	6,5	41,1
superficial	feminino	40 \leq idade \leq 64	2,72	5,8	40,65
		18 \leq idade < 40	3,08	6,4	47,5
	masculino	40 \leq idade \leq 64	2,58	5,1	42,6
		18 \leq idade < 40	3,08	7,3	44,9

Tabela 4.7: Valores em percentis estudo de condução motora por sexo e faixa etária

NERVOS MOTORES	sexo	idade	p98(Latência) ms	p02(Amplitude) μ V	p02(Velocidade) m/s
mediano	feminino	40 \leq idade \leq 64	3,62	6,1	51,9
		18 \leq idade < 40	3,42	6,2	52,2
	masculino	40 \leq idade \leq 64	3,66	6,7	52,5
		18 \leq idade < 40	3,6	6,6	56,5
ulnar	feminino	40 \leq idade \leq 64	2,56	6,4	59,3
		18 \leq idade < 40	3,44	5,7	58,8
	masculino	40 \leq idade \leq 64	2,98	6,5	53,8
		18 \leq idade < 40	3,42	6,1	53,7
tibial	feminino	40 \leq idade \leq 64	6,6	3,9	41,3
		18 \leq idade < 40	4,8	8,2	40,6
	masculino	40 \leq idade \leq 64	4,8	5,2	42
		18 \leq idade < 40	5,05	7,1	41,4
peroneal	feminino	40 \leq idade \leq 64	5,3	2,1	45,6
		18 \leq idade < 40	4,68	3	42,4
	masculino	40 \leq idade \leq 64	4,05	3,1	42,9
		18 \leq idade < 40	4,74	2,9	44,1

Tabela 4.8: Valores em percentis estudo de condução onda F por sexo e faixa etária

sexo	idade	p98(Onda F ulnar min) ms	p98(Onda F tibial min) ms
feminino	40 ≤ idade ≤ 64	27,5	52,6
	18 ≤ idade < 40	29,1	52,9
Masculino	40 ≤ idade ≤ 64	31,85	54,1
	18 ≤ idade < 40	31,35	56,6

A análise da correlação de variação de idade com os valores dos parâmetros do estudo através do teste Kendall's Tau B evidenciou aumento da latência para os nervos medianos motor e sensitivos, além de aumento para os nervos tibiais motor, ulnar sensitivo e peroneal superficial, com significância estatística da correlação ($p < 0.05$) para os dois primeiros. A velocidade apresentou correlação de queda com o aumento da faixa etária para os nervos mediano, tibial e peroneal motores, bem como para os nervos sensitivos mediano, ulnar e peroneal superficial, todos evidenciando significância estatística, a excetuar pelo ulnar sensitivo. Por fim, todos os nervos apresentaram correlação de queda da amplitude com a idade, menos o nervo ulnar motor. No último caso, essa correlação não mostrou significância estatística apenas nos nervos mediano e peroneal motores, além do peroneal superficial (Tabela 4.9).

Tabela 4.9: Correlação idade x medidas neurofisiológicas

MEDIDA	Kendall's Tau B	p
Latência mediano motor	0.18	6.72e -3
Amplitude mediano motor	-0.10	0.12
Velocidade mediano motor	-0.22	< .001
Latência ulnar motor	-0.04	0.60
Amplitude ulnar motor	0.09	0.16
Velocidade ulnar motor	0.07	0.28
Latência tibial motor	0.02	0.71
Amplitude tibial motor	-0.25	< .001
Velocidade tibial motor	-0.16	0.02
Latência peroneal motor	-0.09	0.18
Amplitude peroneal motor	-0.01	0.84

MEDIDA	Kendall's Tau B	p
Velocidade peroneal motor	-0.17	8.95e -3
Latência mediano sensitivo	0.18	6.12e -3
Amplitude mediano sensitivo	-0.55	< .001
Velocidade mediano sensitivo	-0.16	0.02
Latência ulnar sensitivo	0.04	0.56
Amplitude ulnar sensitivo	-0.41	< .001
Velocidade ulnar sensitivo	-0.10	0.13
Latência sural sensitivo	-0.08	0.25
Amplitude sural sensitivo	-0.22	1.04e -3
Velocidade sural sensitivo	0.04	0.54
Latência superficial sensitivo	0.10	0.13
Amplitude superficial sensitiva	-0.11	0.12
Velocidade superficial sensitivo	-0.15	0.02

As latências das Ondas F mínimas e médias tanto dos nervos ulnares quanto dos tibiais também evidenciaram correlação com p valor < 0.05, com aumento das mesmas com a variação das idades (Tabela 4.10).

Tabela 4.10: Correlação idade x latências de Onda F

MEDIDA	Kendall's Tau B	p
Latência onda F ulnar mínima	0.2	4.44e -3
Latência onda F ulnar média	0.17	0.01
Latência onda F tibial mínima	0.17	0.01
Latência onda F tibial média	0.16	0.02

4.3 PERÍODO SILENTE CUTÂNEO

O valor médio encontrado para a duração do Período Silente Cutâneo foi de 25,8 (\pm 2,06), o da latência inicial foi de 89,7 (\pm 2,15) e o da latência tardia de 115,9 (\pm 2,7). A distribuição (n) dos indivíduos quanto aos parâmetros citados encontra-se exposta a seguir.

Distribuição da duração do período cutâneo silente

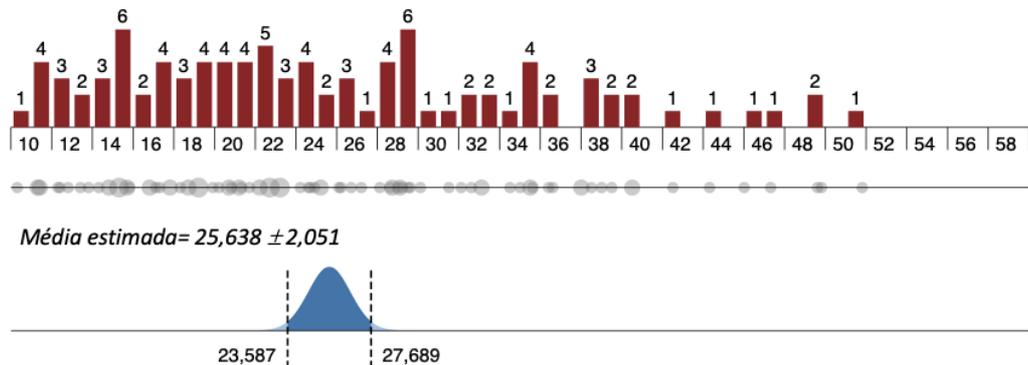


Figura 4.4: Distribuição do valor da duração do período silente cutâneo e de sua média estimada.

Distribuição da latência inicial do período cutâneo silente

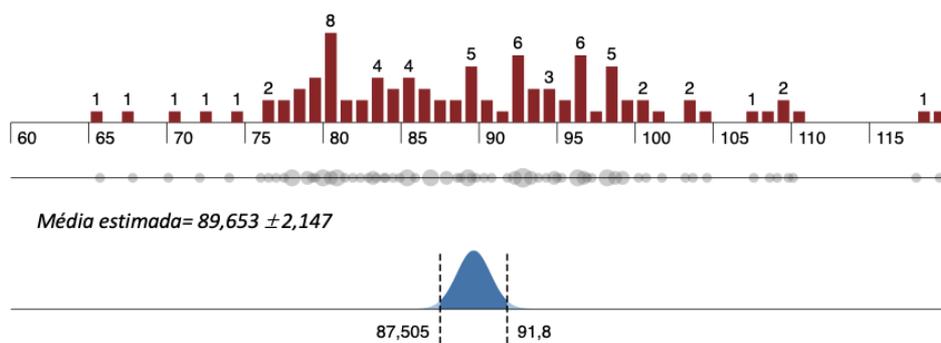


Figura 4.5: Distribuição do valor da latência inicial do período silente cutâneo e de sua média estimada.

Distribuição da latência final do período cutâneo silente

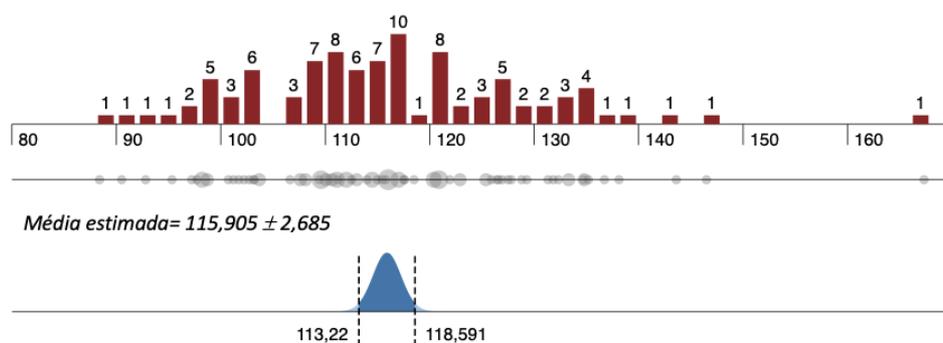


Figura 4.6: Distribuição do valor da latência final do período silente cutâneo e de sua média estimada.

A distribuição das medidas com relação a cada característica na população, sumarizada na tabela a seguir, evidencia aumento da latência inicial no grupo masculino 92.8 (\pm 1.4) em relação ao feminino 87.4 (\pm 1.5) com p valor de 0.005. No grupo que faz uso de antidepressivos, tanto a latência inicial como a final também mostraram diferença entre os grupos que fazem uso de antidepressivos.

Tabela 4.11: Distribuição dos valores de período silente cutâneo na população

	Sexo (média + EP)		p	Psicoestimulantes (média + EP)			p	Antidepressivos (média + EP)		p
Latência inicial	F	87.4 (\pm 1.5)	0.005	N	89.6 (\pm 1.1)	0.98	N	88.4 (\pm 1.1)	0.05	
	M	92.8 (\pm 1.4)		S	90.9 (\pm 6.7)		S	93.6 (\pm 2.7)		
Duração	F	26.4 (\pm 1.4)	0.46	N	25.7 (\pm 1.1)	0.92	N	25.3 (\pm 1.2)	0.64	
	M	24.6 (\pm 1.5)		S	25.2 (\pm 3.2)		S	26.8 (\pm 2.3)		
Latência final	F	114.5 (\pm 2.0)	0.12	N	115.7 (\pm 1.4)	0.91	N	113.6 (\pm 1.4)	0.004	
	M	117.4 (\pm 1.7)		S	116.1 (\pm 6.5)		S	122.4 (\pm 3.2)		

F= feminino/ M= masculino;/ N= não/ S= sim / EP= erro padrão

Com relação à idade e altura, as medidas do Período Silente Cutâneo foram analisadas em correlação utilizando-se o Kendall's tau B e mostram aumento da latência inicial com a altura, bem como da duração e da latência final com a idade, apesar da força da correlação mostrar-se fraca. Os achados encontram-se descritos na tabela que se segue:

Tabela 4.12: Correlação altura e idade X medidas período silente cutâneo

		Kendall's tau B	p
Altura	Latência inicial	0.13	0.07
Altura	Duração	-0.07	0.34
Altura	Latência final	0.03	0.70
Idade	Latência inicial	0.04	0.62
Idade	Duração	0.15	0.04
Idade	Latência final	0.20	0.004

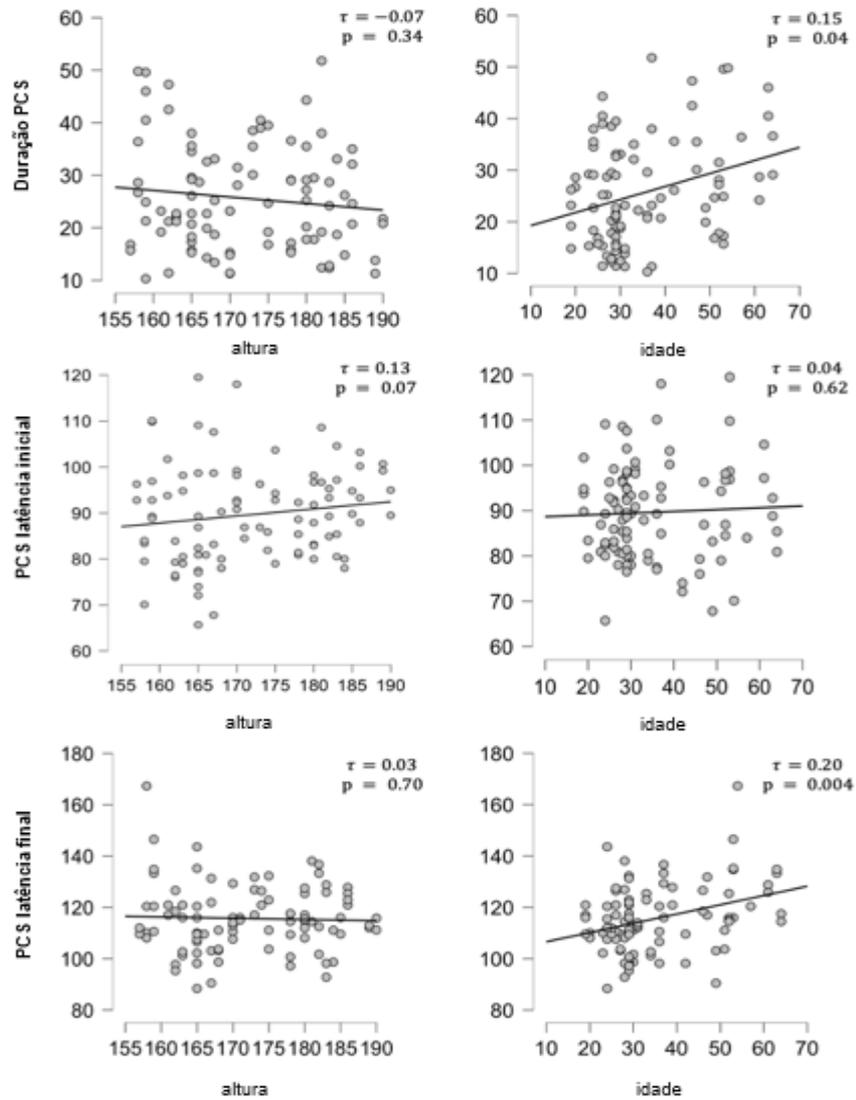


Figura 4.7: Teste Kendall-tau B de associação entre a idade e altura com o período silente cutâneo

Com relação à lateralidade, comparamos os parâmetros de um lado com o outro, como realizado por Kofler (73). Não encontramos diferença na comparação lado a lado, como descrito na Tabela 4.13 a seguir.

Tabela 4.13: Distribuição dos parâmetros do Período Silente Cutâneo em ambos os lados dos sujeitos

	Grupo	N	Média	EP	p
Latência inicial	D	48	89.30	1.40	0.96
	E	47	90.01	1.67	
Duração	D	48	26.08	1.60	0.98
	E	47	25.19	1.32	
Latência final	D	48	116.85	1.96	0.62
	E	47	114.54	1.87	

D: direita/ E: esquerda

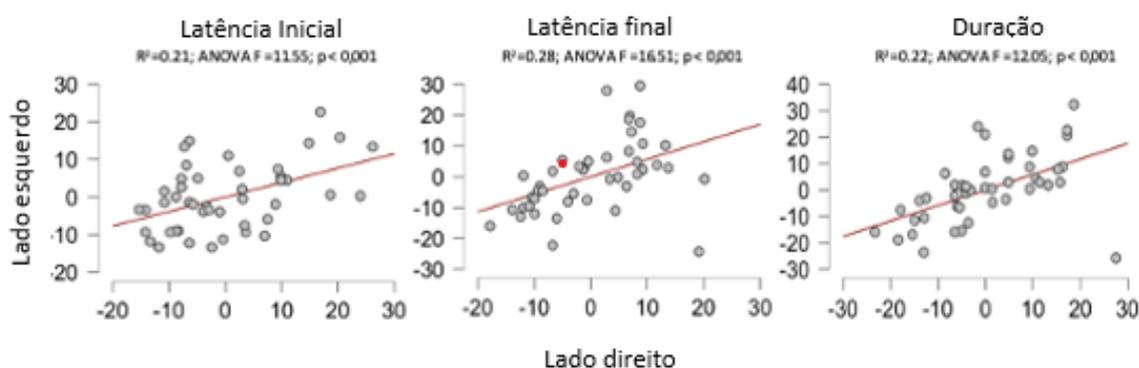


Figura 4.8: Representação da regressão linear da comparação dos lados direito e esquerdo

A fim de estabelecer dados normativos para a utilização deste método na prática clínica na população brasileira, nós avaliamos a mediana e os percentis como sugerido por *Dorfman* (86). As latências iniciais e finais, bem como a duração foram divididas também entre os grupos feminino e masculino, então agrupados em dois grandes grupos de idade (Tabela 4.14).

Tabela 4.14: Dados normativos do período silente cutâneo

Latência inicial do período silente cutâneo					
sexo	idade	N	mediana	p02	p98
feminino	40 ≤ and ≤ 64	14	81,25	67,8	109,8
	18 ≤ and < 40	42	87,75	65,7	118
masculino	40 ≤ and ≤ 64	12	96,5	80,9	119,5
	18 ≤ and < 40	27	92,8	78	108,6
Duração do período silente cutâneo					
feminino	40 ≤ and ≤ 64	14	36	16,8	49,8
	18 ≤ and < 40	42	22,45	10,3	44,3
masculino	40 ≤ and ≤ 64	12	28,4	15,7	36,6
	18 ≤ and < 40	27	20,7	11,3	51,8
Latência final do período silente cutâneo					
feminino	40 ≤ and ≤ 64	14	119,45	90,5	167,3
	18 ≤ and < 40	42	110,85	88,4	143,6
masculino	40 ≤ and ≤ 64	12	117,25	114,5	135,2
	18 ≤ and < 40	27	113	92,8	138,1

No modelo de regressão linear, foram estudadas múltiplas variáveis para analisar a influência das mesmas sobre as medidas do PSC. O estudo evidencia influência significativa de uso de antidepressivos em combinação com sexo na latência inicial, enquanto o uso de antidepressivo em combinação com a idade demonstrou influenciar na latência final. Além disso, a duração demonstrou sofrer influência significativa da idade. Vide Tabelas 4.15, 4.16 e 4.17 a seguir.

Tabela 4.15: Parâmetros da latência inicial do PSC no modelo de regressão linear multivariada

Latência inicial Período Silente Cutâneo			
	Coefficiente	EP	p
Uso de AD	5.077	2.44	0.039
Gênero masculino	5.289	2.132	0.014
Constante	86.564	3.246	

AD: antidepressivos/ EP: erro padrão

Tabela 4.16: Parâmetros da latência final do PSC no modelo de regressão linear multivariada

Latência final Período Silente Cutâneo			
	Coefficiente	EP	p
Uso de AD	7.879	2.913	0.008
Idade	0.331	0.103	0.002
Constante	102.14	3.838	

AD: antidepressivos/ EP: erro padrão

Tabela 4.17: Parâmetros da duração do PSC no modelo de regressão linear multivariada

Duração Período Silente Cutâneo			
	Coefficiente	EP	p
Idade	0.253	0.082	0.003
Const	16.72	3.049	

EP: erro padrão

5. DISCUSSÃO

A eletroneuromiografia é um exame que é amplamente utilizado na prática clínica e diagnóstica das neuropatias periféricas, porém ainda existem poucos estudos robustos para definição de valores de referência em indivíduos hígidos no Brasil, além de existir alguma variação na literatura quanto aos mesmos. Sabe-se que existem muitas características clínicas e epidemiológicas que podem ter influência nessa variação, que ainda são pouco estudadas e descritas (16,18). Na população brasileira, de maneira geral, encontram-se poucas publicações sobre o tema, o que dificulta a interpretação dos achados pelos neurofisiologistas.

Ampliando esse pensamento para testes menos utilizados na prática clínica diária, como o Período Silente Cutâneo, os estudos diminuem mais ainda em número e quantidade de sujeitos avaliados (88). No Brasil, não existem estudos de avaliação do Período Silente Cutâneo até o momento com

essa quantidade de pacientes (86), e isso se deve, provavelmente, a uma série de fatores que dificultam o desenvolvimento deles: esta é uma técnica que requer cooperação ativa do paciente, além de trazer incômodo para o mesmo. Também há pouco conhecimento pelos profissionais da área do emprego desta técnica na prática clínica diária, o que impede a descrição de achados tanto em pacientes considerados saudáveis quanto em pacientes portadores de alguma condição clínica.

Na escolha de pacientes saudáveis, necessários para que haja futura descrição de valores de referência, nosso grupo optou por utilizar, além de história clínica e um exame físico minucioso, o estudo da condução nervosa. Foi obtida então uma amostra bastante heterogênea para algumas variáveis, dentre elas peso e altura. Acredita-se que isto pode ser explicado tanto por estes critérios de avaliação rigorosa, bem como por dificuldades durante o próprio protocolo eletroneuromiográfico, que apresenta longa duração e incômodo doloroso no paciente. Entretanto, essa escolha randômica mostrou-se interessante, já que refletiu a heterogeneidade da população brasileira (89) e foi possível reproduzi-la no estudo.

Por este mesmo motivo, contudo, tanto os dados dos valores do estudo da condução nervosa quanto os do PSC trouxeram bastante dificuldade para desenvolvimento de valores normativos. Usualmente, estes valores são apresentados a partir de uma distribuição normal em desvios-padrão da média, o que incluiria 95% das observações, e nosso estudo não conseguiu cumprir o critério da normalidade, como visto em outros trabalhos (90–92). Optou-se, portanto, por descrever os resultados em percentis de maneira que abrangesse 98% da população normal, reproduzindo o grupo português Rodrigues et al (87).

Exposto isso, os percentis encontrados para os valores de amplitude, latência e velocidade dos estudos de condução foram comparáveis com as literaturas que norteiam os estudos praticados atualmente (18). O gênero teve influências nesses resultados e, assim como descrito, os valores de latência e amplitude médias na condução motora foram menores na população feminina ou, por vezes, se mostraram similares quando comparados com o

grupo oposto; além disso o gênero feminino também apresentou velocidades de condução maiores (70,92). A condução sensitiva seguiu resultados semelhantes, evidenciando maiores amplitudes em indivíduos do gênero feminino e demais parâmetros, conforme descrito para a condução motora.(70,92) Acredita-se que estas latências do estudo motor maiores no sexo masculino possam estar associadas com a maior estatura observada neste grupo, (86) já que quanto maior o comprimento menor o diâmetro dos axônios, bem como uma maior distância intermodal (93). Quanto ao estudo dos nervos sensitivos, pouco se sabe sobre o motivo das diferenças encontradas, porém sugere-se que os achados possam ter relação com a presença de maior tecido subcutâneo presente nos homens (70,90). Isso também explicaria os dados encontrados para as Ondas F dos nervos ulnar e tibial.

Com relação ao Período Silente Cutâneo, os valores encontrados para a duração do mesmo apresentaram-se discretamente precoce em relação a outras publicações (27,31) e significativamente menor em relação aos achados do grupo de Inghilleri (30). Vale ressaltar que Uncini et al (31) realizou o método com captação no músculo oponente do polegar, enquanto os demais realizaram os testes de maneira similar ao nosso grupo. A opção pela realização deste teste no V dígito da mão com captação no músculo abductor deste mesmo dedo levou em consideração a alta incidência de portadores de síndrome do túnel do carpo na população em geral (94), o que poderia trazer resultados alterados para o teste do PSC. Dessa forma, cumpre-se melhor o objetivo de ampliar este estudo neurofisiológico para prática clínica, levando em consideração a população real. Além disso, esses autores realizaram a avaliação do PSC em grupos pequenos de pacientes, de até no máximo 8 indivíduos saudáveis, em contraste com 110 testes realizados por nosso grupo, o que pode ter enviesado a amostra. Dois desses autores, ainda, (31,50) evidenciaram latências finais menores do que a do nosso trabalho, o que poderia explicar a diferença das durações encontradas, já que encontramos também valores maiores para a medida da latência inicial.

Encontramos apenas dois estudos sobre o PSC na população brasileira. Um deles utilizava apenas membros inferiores e, portanto, não foi passível de comparação com o nosso grupo (95). O outro estudou 10 indivíduos saudáveis que apresentaram duração do PSC de 74.56ms (\pm 10,26) (96). Mais uma vez, nosso grupo envolveu uma amostra significativamente maior. Além disso, a metodologia aplicada nesse outro grupo brasileiro utilizou o II quirodáctilo, enquanto nós utilizamos o V. Por fim, ressalta-se que a variabilidade dos resultados na duração do PSC encontrada pode ser explicada pela diversidade do aparato de ENMG, bem como pela técnica utilizada e diferenças de tamanho da amostra.

Ao correlacionar as variáveis, nosso estudo não mostrou relação entre a altura e a latência inicial ou a duração, conforme sugerido por alguns autores (23,76,79). A despeito disso, a influência da idade no aumento da latência inicial sugerida na literatura (23,75,80,81) bem como o aumento da duração encontrado por nosso grupo podem estar relacionados ao déficit dopaminérgico e diminuição da potência sináptica, que é descrito com o aumento da idade (23,75,80,81) e que seria responsável por causar essas alterações encontradas.

Também não encontramos diferenças estatísticas significativas quando comparadas as medidas realizadas em cada um dos lados do paciente, assim como encontradas na literatura, embora nossos coeficientes de correlação provavelmente tenham apresentado taxas menores devido à técnica utilizada em nosso estudo, que levou em consideração apenas parâmetros visuais dos examinadores e que pode ter trazido menor acurácia nessa aferição (73,75,80,81).

Gênero, ainda que mencionado em alguns estudos como potencial influência nas medidas do PSC em nosso grupo, não trouxe diferenças em todos os parâmetros estudados para essa medida neurofisiológica. Essa ausência de diferença pode sugerir que múltiplos fatores influenciaram nossos resultados, não sendo possível isolar a influência do gênero dos demais fatores (74,77,78,97) Entretanto, um dos valores encontrados, isto é, o

aumento de latência inicial encontrado em homens, talvez possa ser explicado pela altura maior deste subgrupo especificamente.

No modelo de regressão linear, quando associamos múltiplas variáveis, contudo, foi possível evidenciar influência na latência inicial nos pacientes em uso de antidepressivos com a idade (23,85). A duração também foi influenciada pela idade utilizando esse modelo e, dessa forma, pudemos reiterar que a idade prolonga a latência final e, por conseguinte, influencia no aumento da duração do PSC.

Pacientes em uso de antidepressivos, em sua maioria noradrenérgicos e dopaminérgicos em nossa amostra, apresentaram certo aumento da latência inicial e final, provavelmente explicados pela influência da dopamina, conforme descrito na literatura (23) Essa relação sustenta a dúvida já levantada por outros autores quanto à fisiologia da influência dessa monoamina no PSC ela prolonga de forma direta a duração do PSC ou influencia apenas a porção de vias aferentes de baixo limiar no sistema nervoso periférico (23,39,42,85). Reforça-se ainda que esses pacientes foram incluídos na amostra para estudo, já que a utilização dessas medicações é cada dia mais frequente (98) e o estudo tinha como objetivo avaliar a população sob uma perspectiva fidedigna com o mundo real. Por fim, não acreditamos na influência dessa variável como determinante para alterar os parâmetros estudados no PSC, como seria esperado se realizado o estudo do período cortical silente através da estimulação magnética transcraniana. Neste último, avalia-se de maneira direta a excitabilidade cortical e, portanto, deve sofrer maior influência dessa classe medicamentosa (99–101).

Quanto ao uso dos psicoestimulantes, não encontramos diferenças nos parâmetros do PSC. Esse achado pode estar refletindo apenas o pequeno número de pacientes que diziam fazer uso dessa medicação quando realizado o estudo.

Mais uma vez, é imprescindível reconhecer que o método utilizado para a avaliação do Período Silente Cutâneo não é o padrão-ouro, uma vez que os traços não foram promediados e retificados por um *software* de computador, como é realizado em outros estudos. Nossa avaliação foi realizada com base

apenas na análise manual e visual dos examinadores. A escolha dessa metodologia foi feita para tornar a sua realização o mais simples possível, permitindo assim que este protocolo seja facilmente reproduzível. No entanto, essa escolha também dificulta a comparação dos nossos valores com alguns estudos anteriores realizados na área, por não gerar valores sob as mesmas condições técnicas.

6. CONCLUSÕES

Sabemos pouco ainda sobre o uso dessa técnica na prática clínica, principalmente na prática do dia a dia. Entretanto, nosso grupo pôde demonstrar consistência da técnica que já vem sendo usada em outros países. Sabe-se que mais estudos são necessários na população brasileira, apesar desse ser um início substancial na construção de dados normativos e na estratificação de grupos quanto ao sexo, altura e uso de drogas antidepressivas. Foi reiterada a influência desses fatores no teste realizado na população em estudo, ratificando o que já se é postulado: a modulação que o sistema nervoso central pode exercer sobre o sistema nervoso periférico, isto é, a excitabilidade cortical se expressando em alterações em testes que avaliam, primariamente, o sistema nervoso periférico.

Mais uma vez, a ampliação da utilização deste método pode auxiliar na prática clínica no diagnóstico de inúmeras desordens do sistema nervoso central que envolvam alterações da excitabilidade cortical e que sejam de difícil elucidação clínica, como por exemplo os transtornos do movimento. Utilizando uma técnica de fácil acesso para os neurofisiologistas, de rápida realização e de interpretação simples, pode-se acrescentar mais essa ferramenta no cotidiano diagnóstico dessas doenças. Além disso, pelo baixo custo que traz ao eletroneuromiografista, reitera-se a contribuição em países em que há difícil acesso a exames mais complexos e caros.

Por fim, acreditamos, dessa forma, que este é um estudo que abre portas para melhor compreensão desta ferramenta em nossa população, bem como contribui para a definição de valores de referência do Período Silente Cutâneo na população brasileira, auxiliando assim a implementação desta técnica em nosso país.

7. ANEXOS

Anexo 1 – PARECER COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL e IGESDF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Pesquisador: Talyta Cortez Grippe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18510619.8.0000.8153

Instituição Proponente: INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL -IHBDF

Patrocinador Principal: INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL -IHBDF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.565.103

8. BIBLIOGRAFIA

1. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 2005. 703 p.
2. Machado A. Neuroanatomia Funcional. second. 2005. 363 p.
3. Lee TC, Jr., Mukundan S. Netter's Correlative Imaging Neuroanatomy. Robbins Patologo Básico 9 edição. 2016. 927 p.
4. Rubin M, Safdieh JE. Netter Neuroanatomia Essencial. Elsevier; 2008. 406 p.
5. Lent R. Cem bilhões de neurônios? conceitos fundamentais da neurociência. second. 2013. 742 p.
6. Dillingham T, Andary M, Dumitru D. Electrodiagnostic medicine. 2nd Editio. Braddom Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia, PA 19107: Hanley & Belfus, INC.; 2016. 131–135 p.
7. Dumitru D, Amato AA, Zwartz M. Eletrodiagnostic Medicine - Dumitru.PDF. second edi. Philadelphia, Pennsylvania: Hanley & Belfus; 2002. 1514 p.
8. Schomer DL, Silva FHL. Niedermeyer's Electroencephalography. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2016. 1689–1699 p.
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Princípios da Neurociencia. 5a ed. 2014. 1531 p.
10. Bonner FJ, Devleschoward AB. AAEM minimonograph #45: The early development of electromyography. Muscle Nerve. 1995;18(8):825–33.
11. Kazamel M, Warren PP. History of electromyography and nerve conduction studies: A tribute to the founding fathers. J Clin Neurosci [Internet]. 2017;43:54–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.018>
12. Fabbrizzi L. Strange Case of Signor Volta and Mister Nicholson: How Electrochemistry Developed as a Consequence of an Editorial

- Misconduct. *Angew Chemie*. 2019;131(18):5868–80.
13. Piccolino M. Luigi Galvani and animal electricity: Two centuries after the foundation of electrophysiology. *Trends Neurosci*. 1997;20(10):443–8.
 14. Finkelstein G. M. du Bois-Reymond goes to Paris. Vol. 36, *British Journal for the History of Science*. 2003. 261–300 p.
 15. Cruz M, Scola R, Coelho R, Carneiro F a, Vaz C. Eletroneuromiografia na abordagem diagnóstica das Neuropatias Periféricas. *Proj Diretrizes*. 2001;1–8.
 16. Dumitru D, Amato A, Zwarts M. *Electrodiagnostic Medicine* Daniel Dumitru; Anthony A Amato; Machiel J Zwarts. Philadelphia MAURICE Victor: Hanley & Belfus; 2002.
 17. Maurice Victor by, Ropper AH, Adams By McGraw-Hill Professional By OkDoKeY RD. Adams & Victor's Principles of Neurology CONTENTS. 2000;
 18. Katirji B. *Electromyography*. Vol. 282, Special report series,. Medical Research Council (Great Britain). Elsevier; 2007. 432 p.
 19. Brasileira S. Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados. *Medicina (B Aires)*. 2001;1–18.
 20. Preston DC, Shapiro BE. Basic Nerve Conduction Studies. *Electromyogr Neuromuscul Disord*. 2012;(1):19–35.
 21. Nobrega AM, Manzano GM. REVISÃO RELACIONADA A ALGUNS ASPECTOS TÉCNICOS E FISIOLÓGICOS DAS ONDAS F E ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS EM UM GRUPO DE INDIVÍDUOS DIABÉTICOS. 2001;59:192–7.
 22. Hutchinson M, Daly L. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;49(8):967–8.
 23. Kofler M, Leis AA, Valls-Solé J. Cutaneous silent periods – Part 1: Update on physiological mechanisms. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2019;130(4):588–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.002>

24. Hoffmann P. Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin: Springer; 1922. 107 p.
25. Cacia MR, McCOMAS AJ, Upton ARM, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurgery, Psychiatr.* 1973;960–77.
26. Kranz H, Adorjani C, Baumgartner G. The effect of nociceptive cutaneous stimuli on human motoneurons. *Brain.* 1973;96(3):571–90.
27. McLellan DL. The electromyographic silent period produced by supramaximal electrical stimulation in normal man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973;36(3):334–41.
28. Kofler M, Leis AA, Valls-Solé J. Cutaneous silent periods – Part 2: Update on pathophysiology and clinical utility. *Clin Neurophysiol [Internet].* 2019;130(4):604–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.003>
29. Leis AA. Cutaneous silent period. *Muscle and Nerve.* 1998;21(10):1243–5.
30. Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol - Electromyogr Mot Control.* 1997;105(2):109–15.
31. Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials.* 1991;81(5):344–52.
32. BT S, RR Y. Studies of the normal human silent period. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology.* 1973;589–602.
33. Shefner JM, Logigian EL. Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve.* 1993;16(3):278–82.
34. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle and Nerve.* 1998;21(5):591–8.
35. Rossi P, Pierelli F, Parisi L, Perrotta A, Bartolo M, Amabile G, et al. Effect of painful heterotopic stimulation on the cutaneous silent period

- in the upper limbs. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):1–6.
36. Kotler M, Glocker FX, Leis AA, Seifert C, Wissel J, Kronenberg MF, et al. Modulation of upper extremity motoneurone excitability following noxious finger tip stimulation in man: A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*. 1998;246(2):97–100.
 37. Leis AA, Stokic DS, Fuhr P, Kofler M, Kronenberg MF, Wissel J, et al. Nociceptive fingertip stimulation inhibits synergistic motoneuron pools in the human upper limb. *Neurology*. 2000;55(9):1305–9.
 38. Romaniello A, Truini A, Galeotti F, De Lena C, Willer JC, Cruccu G. Cutaneous silent period in hand muscle is evoked by laser stimulation of the palm, but not the hand dorsum. *Muscle and Nerve*. 2004;29(6):870–2.
 39. Serrao M, Parisi L, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: Evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(11):2007–14.
 40. Yoon TS, Han SJ, Lee JE, Park DS, Jun AY. Changes in the cutaneous silent period by paired stimulation. *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2011;41(2):67–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2011.01.001>
 41. Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle and Nerve*. 2003;28(4):391–401.
 42. Kofler M, Kronenberg MF, Brenneis C, Felber A, Saltuari L. Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):67–79.
 43. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, et al. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(6):1053–63.
 44. Don R, Pierelli F, Ranavolo A, Serrao M, Mangone M, Paoloni M, et al. Modulation of spinal inhibitory reflex responses to cutaneous nociceptive stimuli during upper limb movement. *Eur J Neurosci*. 2008;28(3):559–68.

45. Leis AA, Štětkařová I, Berić A, Stokić DS. Spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period. *Muscle Nerve*. 1995;18(12):1464–70.
46. Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period in humans. *Muscle and Nerve*. 1998;21(10):1256–64.
47. Kofler M, Valls-Solé J, Fuhr P, Schindler C, Zaccaria BR, Saltuari L. Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. *Exp Brain Res*. 2008;188(3):399–409.
48. Khan SI, Burne JA. Inhibitory mechanisms following electrical stimulation of tendon and cutaneous afferents in the lower limb. *Brain Res [Internet]*. 2010;1308:47–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.020>
49. Nitrini R, Bacheschi LA. *A Neurologia que todo médico deve saber*. 3a Edição. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 341–61.
50. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr*. 1995;97(1):63–8.
51. Onal MR, Ulas UH, Oz O, Bek VS, Yucel M, Taslipinar A, et al. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2010;121(5):714–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.024>
52. Koytak PK, Isak B, Borucu D, Uluc K, Tanridag T, Us O. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests. *Muscle and Nerve*. 2011;43(3):317–23.
53. Kamel JT, Vogrin SJ, Knight-Sadler RJ, Willems NK, Seiderer L, Cook MJ, et al. Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber

- neuropathy. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015;126(5):1047–53.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.011>
54. Lopergolo D, Isak B, Gabriele M, Onesti E, Ceccanti M, Capua G, et al. Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2015;126(9):1780–9.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.013>
 55. Aurora SK, Ahmad BK, Aurora TK. Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21(9):1213–5.
 56. Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome. *Muscle and Nerve*. 2006;33(4):487–93.
 57. Yaman M, Uludüz D, Yüksel Ş, Pay G, Kiziltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):258–62.
 58. Kofler M, Fröhlich K, Saltuari L. Preserved cutaneous silent periods in severe entrapment neuropathies. *Muscle and Nerve*. 2003;28(6):711–4.
 59. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological Studies of Myoclonus. 2005;(February):157–74.
 60. Lo YL, Tan YE, Fook-Chong S, Boosambatra P, Yue WM, Chan LL, et al. Role of spinal inhibitory mechanisms in whiplash injuries. *J Neurotrauma*. 2007;24(6):1055–67.
 61. Stetkarova I, Kofler M. Cutaneous silent periods in the assessment of mild cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(1):34–42.
 62. Roser F, Ebner FH, Liebsch M, Dietz K, Tatagiba M. A new concept in the electrophysiological evaluation of syringomyelia. *J Neurosurg Spine*. 2008;8(6):517–23.
 63. Leis AA, Kofler M. Silent Period. *Encycl Neurol Sci*. 2014;4:164–8.
 64. Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. Cutaneous silent period in syringomyelia. *Muscle and Nerve*. 1997;20(7):884–6.
 65. Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(1):78–85.

66. Gilio F, Bettolo CM, Conte A, Iacovelli E, Frasca V, Serrao M, et al. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: A study in patients with pyramidal syndrome. *Neurosci Lett*. 2008;433(2):109–13.
67. Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, et al. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(3):196–201.
68. Pullman SL, Ford B, Elibol B, Uncini A, Su PC, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology*. 1996;46(2):503–8.
69. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and Spinal Abnormalities in Psychogenic Dystonia. 2006;1–3.
70. Stetson DS, Albers JW, Silverstein BA, Wolfe RA. Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle Nerve*. 1992;15(10):1095–104.
71. Lucci RM. The effects of age on motor-nerve conduction velocity. *Phys Ther*. 1969;49(9):973–6.
72. Neto UC. Valores De Referência No Estudo Da Condução Nervosa Em Adultos. 1996;
73. Kofler M, Poustka K. Interside comparison of cutaneous silent periods in thenar muscles of healthy male and female subjects. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(9):2123–7.
74. Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(4):300–13.
75. Koo YS, Park HR, Joo BE, Choi JY, Jung KY, Park KW, et al. Utility of the cutaneous silent period in the evaluation of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2010;121(9):1584–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.012>
76. Han JK, Oh K, Kim BJ, Koh SB, Kim JY, Park KW, et al. Cutaneous silent period in patients with restless leg syndrome. *Clin Neurophysiol*.

- 2007;118(8):1705–10.
77. Isoardo G, Stella M, Cocito D, Risso D, Migliaretti G, Cauda F, et al. Neuropathic pain in post-burn hypertrophic scars: A psychophysical and neurophysiological study. *Muscle and Nerve*. 2012;45(6):883–90.
 78. Tekatas A, Arican O, Guler S, Aynaci O, Dincer N. Pruritus: Do A δ fibers play a role? *J Dermatol*. 2014;41(1):98–101.
 79. Baek SH, Seok HY, Koo YS, Kim BJ. Lengthened cutaneous silent period in fibromyalgia suggesting central sensitization as a pathogenesis. *PLoS One*. 2016;11(2):1–10.
 80. Leis AA, Kofler M, Ross MA. The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*. 1992;15(12):1345–8.
 81. Leis AA. Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1994;93(6):444–9.
 82. Kofler M, Valls-Solé J, Vasko P, Boček V, Štetkárová I. Influence of limb temperature on cutaneous silent periods. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(9):1826–33.
 83. Yücel M, Tasdemir S, Cetiz A, Akgün H, Taslipinar A, Erdogan C. Effect of alpha- lipoic acid on small fibre neuropathy findings in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Sci-Turk*. 2015;311(9):2015.
 84. Pujia F, Coppola G, Anastasio MG, Brienza M, Vestrini E, Valente GO, et al. Cutaneous silent period in hand muscles is lengthened by tramadol: Evidence for monoaminergic modulation? *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;528(1):78–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.064>
 85. Pujia F, Serrao M, Brienza M, Vestrini E, Valente GO, Coppola G, et al. Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram on the cutaneous silent period: A randomized controlled study in healthy volunteers. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;566:17–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.036>
 86. Dorfman LJ, Robinson LR. AAEM minimonograph 47: Normative data in electrodiagnostic medicine. *Muscle and Nerve*. 1997;20(1):4–14.

87. Daniela S, Rodrigues S. Valores electroneurográficos de referência para um subgrupo da população portuguesa Nervos mediano , cubital e radial Dedicatória. 2012;
88. Allam N, De Oliva Fonte-Boa PM, Bezerra Tomaz CA, Brasil-Neto JP. Lack of effect of botulinum toxin on cortical excitability in patients with cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(1):1–5.
89. Curi AZ. A relação entre altura, escolaridade, ocupação e salários no Brasil. 2005;0–20.
90. Hennessey WJ, Falco FJE, Goldberg G, Braddom RL. Influence of gender on nerve conduction parameters of median and ulnar nerves in healthy individuals. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(3):265–9.
91. Hennessey WJ, Falco FJE, Goldberg G, Braddom RL. Gender and arm length: Influence on nerve conduction parameters in the upper limb. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(3):265–9.
92. Thakur D, Paudel B, Bajaj B, Jha C. Nerve Conduction Study in Healthy Individuals: a Gender Based Study. *Heal Renaiss*. 1970;8(3):169–75.
93. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Butterworth Heinemann; 2004.
94. Nordstrom DL, Destefano F, Vierkant RA, Peter M, Nordstrom DL, Destefano F, et al. Incidence of Diagnosed Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. 1998;9(3):342–5.
95. Mota IA, Fernandes JB, Cardoso MN, Sala-Blanch X, Kofler M, Valls-Solé J. Temporal profile of the effects of regional anesthesia on the cutaneous reflexes of foot muscles. *Exp Brain Res*. 2015;233(9):2587–96.
96. ALVES RP. Estudo do periodo silente do musculo abductor curto do polegar em individuos normais e em pacientes com síndrome do tunel do carpo. Vol. 62. 1997.
97. Tiric-Campara M, Denislic M, Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tupkovic E, Gojak R, et al. Cutaneous silent period in the evaluation of small nerve fibres. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*.

- 2014;68(2):98–101.
98. Brody DJ, Gu Q, Ph D. Antidepressant Use Among Adults : United States , 2015 – 2018. 2020;(377):2015–8.
 99. Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex : a paired magnetic stimulation study. 2004;221:41–6.
 100. Rizzo V, Quartarone A, Bagnato S, Battaglia F, Majorana G, Girlanda P. Modification of cortical excitability induced by gabapentin : a study by transcranial magnetic stimulation. 2001;229–32.
 101. Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. 1996;208:187–90.