

Artigo Original

Recebido em 23/9/2005 e aceito em 27/7/2006

Agrupamento de sensações somatossensoriais com estimulação de corrente senoidal

Clustering of somatosensory sensations during sinusoidal current stimulation

Carlos Julio Tierra-Criollo, D.Sc.*
Priscila Miranda Camêlo

Núcleo de Estudos e Pesquisa em Engenharia Biomédica (NEPEB)
Departamento de Engenharia Elétrica – DEE
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha
Belo Horizonte - MG - Brasil - CEP 31270-010
tel.: +55 (31) 3409-3407, fax: +55 (31) 3499-4810
E-mail: carjulio@cpdee.ufmg.br

Maria Thereza Silva Pereira
Alderico Rodrigues de Paula Jr, Ph.D.

Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
Universidade do Vale do Paraíba
São José dos Campos – SP, Brasil

Lydia Maria Pereira Giuliano
Gilberto Mastrocola Manzano, M.D., Ph.D.

Setor de Neurofisiologia Clínica
Universidade Federal de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil

* Autor para correspondência

Resumo

Fibras finas (FF) aferentes primárias mediam a percepção de sensações relacionadas à dor e à temperatura, e as fibras grossas (FG) ao tato. O objetivo deste trabalho é avaliar percepções relacionadas às FF (picada, pontada, agulhada, queimação) e às FG (aperto, pressão, vibração e movimento) evocadas por estimulação elétrica senoidal com 5 Hz e 2 kHz, respectivamente. O dedo indicador da mão esquerda de 150 voluntários, sem doença neurológica conhecida e medicação, foram estimulados nessas frequências com intensidades de corrente igual ao limiar de sensibilidade (LS) e 1,5 vezes LS. O voluntário escolheu das 8 palavras, 3 que mais se aproximavam à sua percepção do estímulo. Outro grupo de 60 voluntários foi utilizado como controle, sendo que as 3 palavras foram escolhidas sem nenhuma estimulação. O valor de “1” foi atribuído à palavra escolhida, e “0” à não selecionada. As sensações foram agrupadas utilizando-se o vizinho mais próximo (*single linkage*) e a correlação entre variáveis binárias (*tetrachloric correlation*). Os resultados indicam uma tendência a sensações de fibras grossas sem estimulação, sendo que 5 Hz evoca principalmente as sensações de fibras finas e 2 kHz as de fibras grossas. A exceção foi a sensação de FF queimação, a qual se mostrou inconsistente em ambos os grupos.

Palavras-chave: Análise de agrupamento, Estimulação senoidal, Fibras nervosas, Sensações, *Tetrachloric correlation*.

Abstract

Thin fibers mediate the perception related to temperature and painful sensations, and thick fibers the perception related to touch. This work tries to evaluate the perceptions related to thin (prick, pang, twinge and burning) and thick fibers (squeeze, pressure, movement and vibration) evoked by sinusoidal stimulation with 5 Hz and 2 kHz, respectively. The left index fingers of 150 volunteers, without known neurological problems or under medication, were stimulated at these frequencies and at current intensities equal to the sensory threshold and 1.5 times the sensory threshold. The volunteers chose three words out of eight that better represented the sensation felt during the stimulus. Another group of 60 volunteers was used as control, for which the three words were chosen with no stimulation. The value “1” was attributed to each sensation chosen and “0” for the others. The sensations were clustered using the single linkage nearest neighbor method and the tetrachloric correlation between binary variables. The results showed a tendency to thick fiber sensations with 2 kHz or no stimulation, while 5 Hz evoked thin fiber sensations. The exception was the FF sensation of burning, which did not fit into any group.

Keywords: Clustering analysis, Nerve fibers, Sensation, Sinusoidal stimulation, *Tetrachloric correlation*.

Extended Abstract

Introduction

Our knowledge about the world is built over different sensations. The perceptions begin at sensory receptor cells and are transmitted to the central nervous system through primary afferent fibers. In the somatic system, these fibers have different diameters and transmit different sensations to the spinal cord: thin fibers transmit pain and temperature, and thick fibers transmit the sense of touch (Gardner and Martin, 2000).

An instrument to evaluate psychophysical sensitivity was proposed in the 80's, and is based on the principle that activation of fibers of different diameters depends on the frequency of sinusoidal currents: 5 Hz for non-myelinated fibers, 250 Hz for thin myelinated fibers and 2 kHz for thick myelinated fibers (Katims et al., 1986; Katims et al., 1987; Nishimura et al., 2004).

Objective

The aim of this work is to evaluate the association of perceptions related to thin fibers (prick, pang, twinge and burning) and to thick fibers (squeeze, pressure, movement and vibration) evoked by sinusoidal current stimulation of 5 Hz and 2 kHz, respectively.

Methods

One hundred and fifty healthy volunteers (free of evident neurological diseases or under any medication) were studied in a temperature-controlled room, seated in a comfortable armchair. Their distal phalanx of the index left finger were stimulated by the system Neurometer Current Perception Threshold (CPT, USA), that has a current stimulator which produces sinusoidal waves of 5 Hz, 250 Hz and 2 kHz.

First, thresholds for currents at 5 Hz and 2 kHz were determined by the method of limits, followed by double forced choice, using the Neurometer CPT protocols. The sensory threshold (LS) was defined as the lower current able to evoke sensations at steps of 40 μ A.

Following these procedures the lists of eight words, "picada", "pontada", "agulhada", "queimação", "aperto", "pressão", "movimento" and "vibração" (prick, twinge, pang, burning, squeeze, pressure, movement and vibration – free translation from Portuguese), appearing in random order, were given to the volunteers, from which they should choose three that were closer to the sensation felt. Their phalanxes were stimulated during 10 s, first to 5 Hz at threshold intensity (1 \times LS) and then at 1.5 times threshold intensity (1.5 \times LS). The same was applied to 2 kHz stimulation.

A group of another 60 volunteers was used as control, choosing the three words without any stimulation.

The value "1" was attributed to each sensation chosen and "0" for the others. The sensations were clustered using the single

linkage nearest neighbor method, and the tetrachloric correlation between 2 binary variables was obtained through equation 1. The groups were represented in dendrograms.

Results

Score of thin fibers (FF) was defined for each volunteer as the sum of values of the words prick, pang, twinge and burning and the score of thick fibers (FG) as the sum of values of the words squeeze, pressure, movement and vibration. The five groups (control; 5 Hz at 1 \times LS and 1.5 \times LS; 2 kHz at 1 \times LS and 1.5 \times LS) within FF population (Table 1) were significantly different (Kruskal-Wallis test, $p = 5 \cdot 10^{-8}$). The 5 Hz at 1 \times LS group showed an increment in the FF mean in relation to the control group, but both groups did not show significant difference, $p = 0.14$ (multiple comparison using Tukey test). At 1.5 times LS, FF increased and was larger than control group ($p = 0.00004$). On the other hand, the groups with 2 kHz, 1 \times LS and 1.5 \times LS, were not different, respectively, to the control group ($p > 0.9$).

The five groups within FG population (Table 2) were also different ($p = 2 \cdot 10^{-8}$). During 5 Hz stimulation the means of the FG were smaller than control group, being the control group different to 1.5 \times LS group ($p = 0.00003$) and not different to 1 \times LS group ($p = 0.15$). In 2 kHz stimulation the FG at 1 \times LS and 1.5 \times LS were not significantly different to the control group ($p > 0.9$). Finally, in control group (Tables 1 and 2), FG was significantly larger than FF (Wilcoxon paired test, $p = 0.000009$).

The cluster analysis showed that in control group words could be separated in two groups corresponding to FF and FG (Figure 1). At 5 Hz stimulation three groups could be identified one defined by prick, pang and twinge, other by squeeze, pressure, movement and vibration and another by burning (Figures 2 and 3). During 2 kHz stimulation at threshold intensity the groups were similar to 5 Hz stimulation (Figure 4). At 1.5 \times LS intensity and 2 kHz the group formed by squeeze, pressure, movement and vibration was separated in two, squeeze and pressure on one hand and movement and vibration on another (Figure 5).

Discussion and Conclusion

The results tended to show the proposed association between the different stimuli and the different perceptions. However, during 5 Hz stimulation at 1 \times LS, the mean of FG was bigger than FF (Tables 1 and 2), opposite to what was expected. This might have happened because some volunteers didn't feel the stimulus at this intensity, and indicated the FG sensations following the control group tendency. Another important remark of this work was the burning sensation that showed high discrepancies with the other FF sensations.

Introdução

O nosso conhecimento do mundo é construído a partir dos sentidos. A percepção começa nas células receptoras sensoriais que são sensíveis a um ou a outro tipo de estímulo. A maioria das entradas sensoriais é percebida como uma sensação que identifica um estímulo específico (Gardner e Martin, 2000).

Os receptores somatossensoriais relacionam-se a neurônios cujos corpos situam-se nos gânglios dorsais. Após a transdução, as informações da periferia seguem ao longo do ramo periférico e de sua continuação no ramo central dos neurônios dos gânglios dorsais. Em conjunto, esses ramos são denominados fibra aferente primária. Essas fibras possuem diferentes diâmetros e transmitem diferentes sensações à medula espinhal: fibras finas transmitem dor e temperatura, e fibras grossas, tato (Gardner e Martin, 2000).

Nos anos 80 foi proposto um instrumento de avaliação psicofísico de sensibilidade por estimulação elétrica (Katims *et al.*, 1986; Katims *et al.*, 1987). Este equipamento baseou-se no princípio de que a ativação das fibras de diferentes diâmetros depende da frequência da corrente senoidal. Assim, a frequência de 5 Hz estimularia as fibras amielínicas, a de 250 Hz as fibras mielinizadas finas e a de 2 kHz as fibras mielinizadas de grosso calibre (Chado, 1995). As evidências de que tais premissas sejam verdadeiras estão sujeitas a discussão. Em trabalhos clínicos, enquanto alguns autores encontraram uma correlação entre funções relacionadas às fibras finas e o limiar para correntes a 5 Hz (Masson *et al.*, 1989; Ro *et al.*, 1999), outros não conseguiram estabelecer a mesma correlação (Tack *et al.*, 1994; Vinik *et al.*, 1995). Apesar destas diferenças, efeitos de drogas (Liu *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 1996; Tay *et al.*, 1997; Wallace *et al.*, 1996) e isquemia por torniquete (Baron e Irving, 2002) apresentam resultados concordantes com a seletividade dos estímulos. Mesmo frente a estas incertezas, a determinação do limiar psicofísico para as diferentes correntes tem sido utilizada como marcador de envolvimento dos diferentes sistemas de fibras (Barkai e Kempler, 2000; Cheng *et al.*, 1999; Kempler *et al.*, 1994; Nishimura *et al.*, 2003a; Nishimura *et al.*, 2003b; Nishimura *et al.*, 2004; Várkonyi *et al.*, 2002; Veves *et al.*, 1994; Yamashita *et al.*, 2002).

A facilidade do controle dos parâmetros de estimulação com este instrumento apresenta forte apelo clínico, assim como uma possibilidade de aplicação no estudo de potenciais evocados, esta última não explorada até o momento.

Baseados no fato dos estudos supracitados dependerem de determinação de limiares psicofísicos e no

fato dos sistemas sensoriais serem modalidade-específicos, nos propusemos a abordar o problema buscando estudar as percepções evocadas por estes estímulos.

Objetivo

O objetivo do presente trabalho é avaliar a proposta de que percepções relacionadas às fibras finas (picada, pontada, agulhada, queimação) e às fibras grossas (aperto, pressão, vibração e movimento), apresentam associação à estimulação senoidal de 5 Hz e 2 kHz, respectivamente.

Materiais e Métodos

Do presente projeto participaram 150 voluntários normais (111 mulheres), com idade média de 33,8 anos, variando de 15 a 61 anos. O protocolo experimental foi realizado no laboratório de Neurofisiologia Clínica da UNIFESP e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

O experimento foi realizado em uma sala fechada cuja temperatura era aferida antes e após o procedimento por um termômetro de parede ($23,7 \pm 1,9$ °C). Nessa sala o paciente ficou sentado em uma poltrona confortável.

Dois eletrodos de estimulação (de ouro com 10 mm de diâmetro) foram posicionados nas faces medial e lateral da falange distal, ao lado do leito ungueal do dedo indicador da mão esquerda, após a limpeza da pele da região e a aplicação de gel condutor. O estímulo foi gerado pelo sistema *Neurometer® Current Perception Threshold CPT/C* (Neurotron Incorporated, USA), que possui um estimulador de corrente com forma de onda senoidal de 5 Hz, 250 Hz e 2 kHz.

Primeiro determinou-se o limiar de sensibilidade (LS) a 5 Hz e posteriormente o limiar a 2 kHz. A determinação foi inicialmente realizada utilizando-se um estímulo com intensidade crescente em rampa, cujo início era determinado pelo sujeito através do pressionamento de um botão, que era solto no momento da percepção do estímulo; este procedimento foi repetido até a obtenção de resultados reprodutíveis até níveis de 100 μ A. Posteriormente os estímulos foram apresentados em duas ocasiões, variando-se as intensidades e solicitando-se ao sujeito que identificasse o de maior intensidade, ou se ambos eram iguais. As apresentações foram repetidas até a obtenção de respostas reprodutíveis até níveis de 40 μ A, de acordo com protocolo incorporado no instrumento; o limiar foi definido como a intensidade mínima de corrente capaz de evocar sensações com degraus de 40 μ A.

Após essa fase foram então realizadas estimulações

(duração de 10 segundos) com intensidades uma e 1,5 vezes LS, para 5 Hz e 2 kHz, nesta ordem. Na seqüência de cada estimulação foi apresentada uma lista de oito palavras dentre as quais o voluntário escolheu obrigatoriamente as três que mais se aproximassem da sensação percebida. A ordem das palavras apresentadas foi aleatória, sendo as mesmas: movimento, pressão, aperto, vibração, picada, pontada, agulhada e queimação.

Por fim, outro grupo de 60 voluntários normais (49 mulheres), com idades variando de 19 a 66 anos (média de 28,5 anos), foi utilizado como controle. Para este grupo a lista de palavras foi apresentada uma vez, sem estimulação, sem a colocação de eletrodos e foi solicitado que escolhessem 3 palavras ao acaso.

Para a palavra escolhida atribuiu-se o valor de "1" (um), e para a não escolhida "0" (zero). Foram somados os valores atribuídos às palavras picada, pontada, agulhada e queimação para obtenção de um escore designado de "fibra fina" (FF). Por outro lado, a soma dos valores atribuídos às palavras aperto, pressão, movimento e vibração gerou o escore designado de "fibra grossa" (FG). O teste estatístico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os escores dos cinco grupos (controle, 5 Hz com 1 e 1,5×LS, 2 kHz com 1 e 1,5×LS) dentro das populações FF e FG, respectivamente. Para examinar a diferença entre dois grupos dentro de cada uma dessas populações (FF e FG) foi utilizada a comparação múltipla (Zar, 1999) com o critério de Tukey ("*honestly significant difference test*"). Para inferir sobre os escores de FF e FG dentro do grupo controle empregou-se o teste de Wilcoxon para dados pareados. Em todos os casos um nível de significância do 5% foi usado.

O agrupamento (*clustering*) das 8 sensações foi realizado com base na matriz de similaridade (8×8)

dada pela correlação entre as oito variáveis binárias (palavras). A correlação entre duas variáveis binárias (*tetrachloric correlation*), *i* e *k*, foram obtidas por Johnson e Wichern (1999):

$$r = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}} \quad (1)$$

onde *a* é o número de vezes da combinação 1-1, *b* o de 1-0, *c* o de 0-1 e *d* o de 0-0.

Como método de agrupamento foi utilizado o vizinho mais próximo (*single linkage*) (Johnson e Wichern, 1999). Os grupos foram representados em dendrogramas.

Resultados

No grupo controle (Tabelas 1 e 2) o escore de "fibras grossas" (FG) foi significativamente maior ($p = 0,000009$) que o escore de "fibras finas" (FF).

A comparação estatística dos escores dentro da população FF (Tabela 1) indicou uma diferença significativa ($p = 5 \cdot 10^{-8}$) entre os cinco grupos (controle, 5 Hz com 1 e 1,5×LS, 2 kHz com 1 e 1,5×LS). O grupo de 5 Hz com 1×LS mostrou um incremento na média do escore de FF em relação à média do grupo controle, embora não exista uma diferença significativa entre ambos os grupos ($p = 0,14$). O aumento na corrente a 1,5×LS acarretou escores de FF significativamente maiores comparados aos do grupo controle ($p = 0,00004$). Por outro lado, os grupos com estimulação a 2 kHz (1 e 1,5×LS) não mostraram diferença significativa com o grupo controle ($p > 0,9$), respectivamente.

Os escores de FG (Tabela 2) dos cinco grupos também se mostraram estatisticamente diferentes ($p = 2 \cdot 10^{-8}$). Com 5 Hz existe um decremento destes escores em relação ao grupo controle, não sendo esta-

Tabela 1. Estatística dos "escores de FF". **Table 1.** Statistics of the "thin fibers scores".

×LS	5 Hz		2 kHz		Controle
	1	1,5	1	1,5	-
Média	1,23	1,57*	1,03	0,99	0,90
Desvio Padrão	0,97	0,93	0,95	0,84	0,88

*diferença significativa $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

Tabela 2. Estatística dos "escores de FG". **Table 2.** Statistics of the "thick fibers scores".

×LS	5 Hz		2 kHz		Controle
	1	1,5	1	1,5	-
Média	1,77	1,41*	1,97	2,01	2,10
Desvio Padrão	0,97	0,94	0,95	0,84	0,88

*diferença significativa $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

tisticamente diferente para a corrente de $1 \times LS$ ($p = 0,15$) e diferente para $1,5 \times LS$ ($p = 0,00003$). Finalmente, os escores de FG para estimulação de 2 kHz com 1 e $1,5 \times LS$ não mostraram, respectivamente, diferença significativa ($p > 0,9$) com os do grupo controle.

No dendrograma do grupo controle (Figura 1) pode-se observar que há uma separação de dois grupos de sensações, um relacionado às palavras de FF: picada (1), pontada (2), agulhada (3) e queimação (4); e outro formado pelas palavras de FG: aperto (5), pressão (6), vibração (7) e movimento (8).

Na estimulação de 5 Hz a 1 e $1,5 \times LS$ (Figuras 2 e 3) houve uma separação de três grupos, um sendo formado pelas sensações de FF picada (1), pontada (2) e agulhada (3), o segundo por todas as sensações de FG e o terceiro formado pela sensação de FF queimação (4).

Para 2 kHz a $1 \times LS$ (Figura 4) pode-se observar também a formação de três grupos de maneira semelhante às Figuras 2 e 3. Na estimulação de 2 kHz a $1,5 \times LS$ (Figura 5) já se pode observar que há uma formação de um grupo relacionando as sensações vibração e movimento (7 e 8), aperto e pressão (5 e 6), e outro formado com as sensações picada, pontada e agulhada (1, 2, 3), sendo que a sensação queimação (4) está se aproximando desse último grupo, mas com grande dissimilaridade.

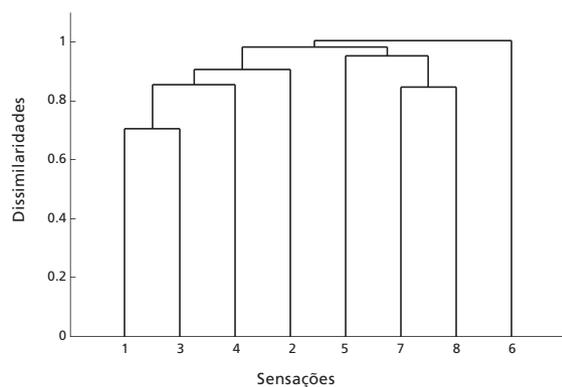


Figura 1. Grupo Controle (sem estimulação). Sensações de fibra fina: picada (1); pontada (2); agulhada (3); e queimação (4). Sensações de fibra grossa: aperto (5); pressão (6); vibração (7); e movimento (8). **Figure 1.** Control group (without stimulation). Thin fibers perceptions: prick (1), pang (2), twinge (3) and burning (4). Thick fibers perceptions: squeeze (5); pressure (6); vibration (7); and movement (8).

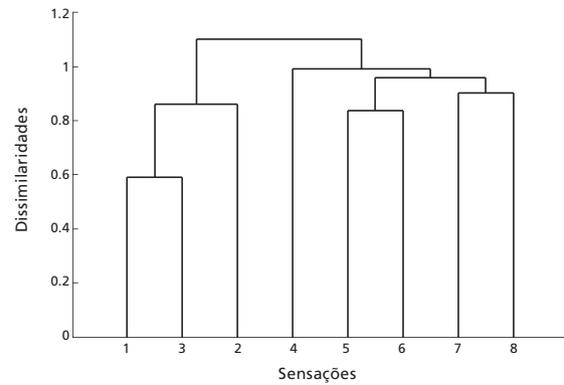


Figura 2. $1 \times LS$ e 5 Hz. **Figure 2.** $1 \times LS$ and 5 Hz.

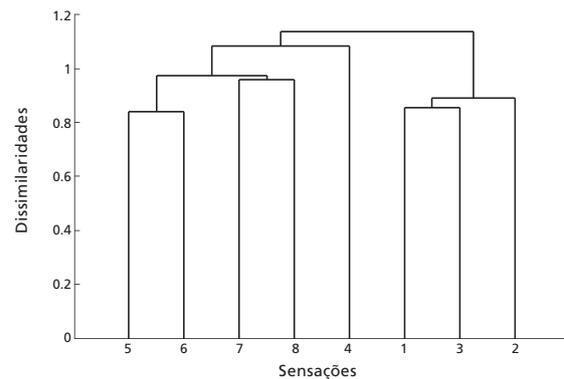


Figura 3. $1,5 \times LS$ e 5 Hz. **Figure 3.** $1,5 \times LS$ and 5 Hz.

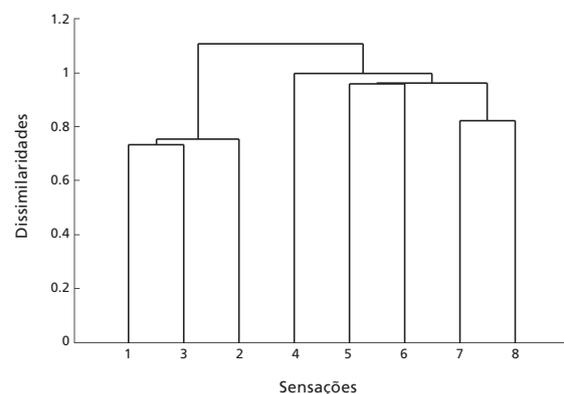


Figura 4. $1 \times LS$ e 2 kHz. **Figure 4.** $1 \times LS$ and 2 kHz.

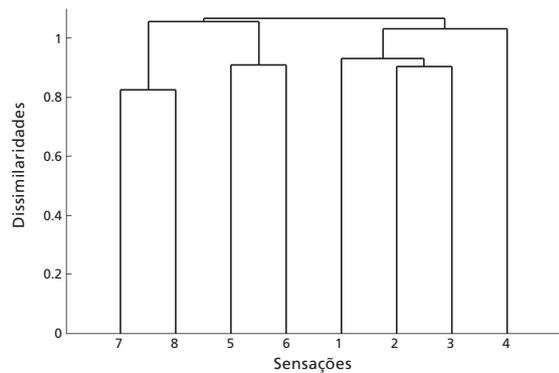


Figura 5. 1,5×LS e 2 kHz. **Figure 5.** 1.5×LS and 2 kHz.

Discussão e Conclusão

A análise dos resultados indicou uma tendência às sensações de fibras grossas no teste sem estimulação. A estimulação a 5 Hz evoca as sensações propostas para a fibra fina e 2 kHz as propostas para fibra grossa.

Na estimulação 5 Hz a 1×LS, a média dos escores da FF, ao contrário do esperado, não se mostrou estatisticamente diferente à do grupo controle. Além disso, a média de FG foi maior que a de FF (Tabelas 1 e 2), o que pode ser explicado pelo fato da intensidade do estímulo ser baixa e os voluntários, por essa razão, indicarem as sensações de fibras grossas como preponderantes seguindo a tendência evidenciada pelo grupo controle. Vale lembrar que na região do limiar perceptivo, a relação entre a probabilidade de detecção e o aumento da intensidade apresenta uma curva com morfologia sigmoide de tal forma que um aumento discreto da intensidade em relação àquela necessária para detecção de 50% das respostas acarreta um grande aumento na probabilidade de detecção; apesar de procurarmos trabalhar com intensidades mínimas necessárias para 100% de detecção, dada a definição em níveis de 40 μ A e a associação a variações fisiológicas no transcorrer dos experimentos, falhas perceptivas ocasionais são esperadas.

Na análise de *cluster* pode-se verificar que a sensação “queimação” formou um terceiro grupo isolado das demais sensações, não se enquadrando aos grupos de FF ou FG. A inferência estatística excluindo esta sensação confirmou os resultados anteriores, e o agrupamento entre as sensações de FF (picada, pontada e agulhada) e FG (aperto, pressão, vibração e movimento) mostrou, como esperado, maior dissimilaridade entre ambos os grupos quando da estimulação. A sensação “queimação” não seria, portanto, uma boa indicadora para provar o recrutamento seletivo de grupos de fibras a correntes senoidais de 5 Hz e 2 kHz.

Nossos resultados são concordantes com os trabalhos utilizando drogas ou o efeito de bloqueio de fibras através da utilização de torniquete (Baron e Irving, 2002; Liu *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 1996; Tay *et al.*, 1997; Wallace *et al.*, 1996) e também com alguns trabalhos realizados em pacientes com neuropatias periféricas (Masson *et al.*, 1989; Ro *et al.*, 1999), porém estão em desacordo com outros (Tack *et al.*, 1994; Vinik *et al.*, 1995). Estes últimos quatro trabalhos citados foram realizados em pacientes com comprometimento de fibras de diferentes diâmetros e as discrepâncias podem advir de outras variáveis envolvidas, por exemplo, distorções perceptivas relacionadas às patologias, ou por outro lado, a variabilidade da corrente necessária para determinação do limiar populacional pode reduzir a sensibilidade de detecção diferencial de comprometimento das fibras.

A partir desses resultados concluímos que a estimulação senoidal pelas diferentes frequências estudadas apresenta uma tendência de associação com as percepções relacionadas aos diferentes tipos de fibras. Apesar de análises complementares serem ainda necessárias, pode-se concluir que a variação de frequência, em estimulação elétrica senoidal transcutânea, pode permitir a ativação de fibras nervosas periféricas de diferentes diâmetros, o que pode ser utilizado em estudos neurofisiológicos que requeiram estimulação diferencial de fibras.

Agradecimentos

Ao MEC pela bolsa PET.

Referências

- Barkai, L., Kempler, P. (2000), “Puberty as a risk factor for diabetic neuropathy”, *Diabetes Care*, v. 23, n. 7, p. 1044-1045.
- Baron, G.C., Irving, G.A. (2002), “Effects of tourniquet ischemia on current perception thresholds in healthy volunteers”, *Pain Practice*, v. 2, n. 2, p. 129-133.
- Chado, H.N. (1995), “The current perception threshold evaluation of sensory nerve function in pain management”, *Pain Digest*, v. 5, p. 127-134.
- Cheng, W.Y., Jiang, Y.D., Chuang, L.M., Huang, C.N., Heng, L.T., Wu, H.P., Tai, T.Y., Lin, B.J. (1999), “Quantitative sensory testing and risk factors of diabetic sensory neuropathy”, *Journal of Neurology*, v. 246, n. 5, p. 394-398.
- Gardner, E.P., Martin, J.H. (2000), “Coding of Sensory Information”, In: *Principles of Neural Sciences*, 4th ed., Eds.: E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, New York: McGraw-Hill, p. 411-429.
- Johnson, R.A., Wichern, D.W. (1999), “Clustering”, In: *Applied Multivariate Statistical Analysis*, New Jersey: Prentice Hall, p. 573-596.
- Katims, J.J., Naviasky, E.H., Ng, L.K.Y., Rendell, M., Bleecker, M.L. (1986), “New screening device for assessment of

- peripheral neuropathy", *Journal of Occupational Medicine*, v. 28, n. 12, p. 1219-1221.
- Katims, J.J., Naviasky, E.H., Ng, L.K.Y., Rendell, M., Bleecker, M.L. (1987), "Constant current sine wave transcutaneous nerve stimulation for evaluation of peripheral neuropathy", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 68, n. 4, p. 210-213.
- Kempler, P., Váradi, A., Kádár, É., Szalay, F. (1994), "Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis: evidence of small sensory fibre damage and prolongation of the QT interval", *Journal of Hepatology*, v. 21, n. 6, p. 1150-1151.
- Liu, S.S., Kopacz, D.J., Carpenter, R.L. (1995), "Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia", *Anesthesiology*, v. 82, n. 1, p. 60-63.
- Liu, S.S., Gerancher, J.C., Bainton, B.G., Kopacz, D.J., Carpenter, R.L. (1996), "The effects of electrical stimulation at different frequencies on perception and pain in human volunteers: epidural versus intravenous administration of fentanyl", *Anesthesia & Analgesia*, v. 82, n. 1, p. 98-102.
- Masson, E.A., Veves, A., Fernando, D., Boulton, A.J.M. (1989), "Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus", *Diabetologia*, v. 32, n. 10, p. 724-728.
- Nishimura, A., Ogura, T., Hase, H., Makinodan, A., Hojo, T., Katsumi, Y., Yagi, K., Kubo, T. (2003a), "Evaluation of sensory function after median nerve decompression in carpal tunnel syndrome using the current perception threshold test", *Journal of Orthopaedic Science*, v. 8, n. 4, p. 500-504.
- Nishimura, A., Ogura, T., Hase, H., Makinodan, A., Hojo, T., Katsumi, Y., Yagi, K., Mikani, Y., Kubo, T. (2003b), "Objective evaluation of sensory function in patients with carpal tunnel syndrome using the current perception threshold", *Journal of Orthopaedic Science*, v. 8, n. 5, p. 625-628.
- Nishimura, A., Ogura, T., Hase, H., Makinodan, A., Hojo, T., Katsumi, Y., Yagi, K., Mikani, Y., Kubo, T. (2004), "A correlative electrophysiologic study of nerve fiber involvement in carpal tunnel syndrome using current perception thresholds", *Clinical Neurophysiology*, v. 115, n. 8, p. 1921-1924.
- Ro, L.S., Chen, S.T., Tang, L.M., Hsu, W.C., Chang, H.S., Huang, C.C. (1999), "Current perception threshold testing in Fabry's disease", *Muscle & Nerve*, v. 22, n. 11, p. 1531-1537.
- Tack, C.J., Netten, P.M., Scheepers, M.H., Meijer, J.W.G., Smits, P., Lutterman, J. (1994), "Comparison of clinical examination, current and vibratory perception threshold in diabetic polyneuropathy", *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 44, n. 2, p. 41-49.
- Tay, B., Wallace, M.S., Irving, G. (1997), "Quantitative assessment of differential sensory blockade after lumbar epidural lidocaine", *Anesthesia & Analgesia*, v. 84, n. 5, p. 1071-1075.
- Várkonyi, T.T., Tóth, F., Rovó, L., Lengyel, C., Kiss, J.G., Kempler, P., Lonovics, J. (2002), "Impairment of the auditory brainstem function in diabetic neuropathy", *Diabetes Care*, v. 25, n. 3, p. 631-632.
- Veves, A., Young, M.J., Manes, C., Boulton, A.J.M. (1994), "Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy. A clinical study", *Diabetes Care*, v. 17, n. 10, p. 1200-1202.
- Vinik, A.I., Suwanwalaikorn, S., Stansberry, K.B., Holland, M.T., McNitt, P.M., Colen, L.E. (1995), "Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy", *Muscle & Nerve*, v. 18, n. 6, p. 574-584.
- Wallace, M.S., Dyck, J.B., Rossi, S.S., Yaksh, T.L. (1996), "Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury", *Pain*, v. 66, n. 1, p. 69-77.
- Yamashita, T., Kanaya, K., Sekine, M., Takebayashi, T., Kawaguchi, S., Katahira, G. (2002), "A quantitative analysis of sensory function in lumbar radiculopathy using current perception threshold testing", *Spine*, v. 27, n. 14, p. 1567-1570.
- Zar, J.H. (1999), "Multiple Comparison", In: *Biostatistical Analysis*, New Jersey: Prentice Hall, p. 177-207.

