

RONNY KNOCH GIESELER

**SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE SUDORESE PARA DETECÇÃO
DE NEUROPATIAS EM DIABETES**

Dissertação apresentada ao Curso
de Pós-graduação em Engenharia
Elétrica, na área de Engenharia
Biomédica da Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a obtenção do título
de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. PhD Jefferson
Luiz Brum Marques

FLORIANÓPOLIS
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Gieseler, Ronny Knoch

Sistema de avaliação de sudorese para detecção de neuropatias em diabetes / Ronny Knoch Gieseler ; orientador, Jefferson Luiz Brum Marques - SC, 2017. 135 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Engenharia Elétrica. 2. Neuropatia. 3. Sudorese. 4. Espectroscopia de bioimpedância. 5. Instrumentação Biomédica. I. Brum Marques, Jefferson Luiz . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.

Ronny Knoch Gieseler

**SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE SUDORESE PARA DETECÇÃO
DE NEUROPATIAS EM DIABETES**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de mestre em engenharia elétrica e aprovada em sua forma final pelo programa de pós-graduação em engenharia elétrica.

Florianópolis, 05 de maio de 2017.

Prof. Marcelo Lobo Heldwein, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, Ph.D.
Orientador – UFSC

Prof. Cristina Schreiber Oliveira, Dr.^a
UFSC

Prof. José Marino Neto, Dr.
UFSC

Prof. Renato Garcia Ojeda, Dr.
UFSC

AGRADECIMENTOS

Ao professor Jefferson Luiz Brum Marques por me passar conhecimentos e me orientar durante este trabalho.

Ao grupo de endocrinologia do Hospital Universitário da UFSC pela simpatia e auxiliar no dia-a-dia da coleta de dados. Agradeço também a Dra. Cristina Schreiber Oliveira e a enfermeira Ana Paula Franco Pacheco por terem sido peças-chaves de conexão com o hospital, auxiliando em diversas questões críticas, em especial com relação a aprovação do comitê de ética.

Agradeço ao Afrânio Antônio, Adriano Oliveira Pires, Anna Carolina Russi, Daniel Gieseler, Daniela Suzuki, Emiliano Veiga, Jorge Loureiro, Kledson Alves, Ricardo Gonçalves, Thiago Baratto e todos os outros colegas do IEB pelos conselhos, sugestões ou referências técnicas sendo de vital importância para este trabalho.

Agradeço ao José Alvim Berkenbrock pela sua sabedoria em saber ouvir sobre os inúmeros problemas encontrados durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a empresa Inpulse pelos conselhos técnicos, componentes eletrônicos, espaço e atenção em qualquer dia ou horário.

Agradeço a todos os voluntários que participaram do teste, sempre simpáticos e interessados em ajudar a encontrar formas de melhorar a qualidade de vida de quem sofre com diabetes e neuropatia.

Agradeço à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa.

“Na realidade, os maiores bens vêm-nos da
loucura, que é sem dúvida um dom divino.”
Platão

RESUMO

SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE SUDORESE PARA DETECÇÃO DE NEUROPATIAS EM DIABETES

Introdução: Testes de velocidade de condução nervosa (VCN) são realizados para detecção de neuropatias, mas estes testes são caros e pouco utilizados na rotina clínica de indivíduos com diabetes nos hospitais do Brasil. Uma forma secundária de detecção de neuropatia é a avaliação da função sudorípara, que sofre danos decorrentes da neuropatia. Uma forma já utilizada para esse diagnóstico e estudada neste trabalho estimula e analisa a função das glândulas sudoríparas com uma diferença de potencial elétrico contínuo no tempo. Outra forma também apresentada neste trabalho é por meio de espectroscopia de bioimpedância. **Objetivo:** Desenvolver um sistema de instrumentação e análise para estimular as glândulas sudoríparas das mãos e dos pés, visando detectar a neuropatia diabética ligada as alterações de sudorese e as variações no espectro de frequências, entre voluntários sem diabetes e com diabetes. **Materiais e Métodos:** Os dados de bioimpedância foram coletados e processados por meio de uma interface gráfica em C# com um aparato que utiliza conversores A/D, D/A, filtros e amplificadores com tratamento básico em FPGA e enviando essa informação via USB para um computador, que processa e apresenta os sinais. O sistema estimula as glândulas sudoríparas das mãos e dos pés com uma diferença de potencial de, no máximo, 4,0 Volts, composta de um sinal de 1,5 Volts CC e das frequências de 50 kHz, 100 kHz, 200 kHz, 300 kHz, 400 kHz, 500 kHz, 600 kHz, 700 kHz, 800 kHz e 900 kHz por meio de eletrodos de aço inoxidável em um período de 5 minutos. Foram analisados, no Hospital Universitário da UFSC, 24 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, sendo 8 destes com neuropatia. Os dados foram posteriormente trabalhados e comparados com 19 indivíduos sem diabetes por meio de *scripts* desenvolvido em Matlab. **Resultados:** O sistema eletrônico respondeu bem no decorrer dos testes, a interface em C# tornou mais prática a visualização dos dados. A utilização de valores absolutos de impedância forneceu uma correlação de $p = 0,108$ para a análise das mãos entre pacientes com neuropatia e sem diabetes, mas não suficiente para ser o único teste para

diagnóstico de neuropatia. A caracterização elétrica dos membros inferiores e superiores mostraram diferenças na característica capacitiva da camada lipídica com um aumento médio de 48% do valor capacitivo nas mãos. **Conclusão:** Os testes apresentados ainda precisam ser feitos com um grupo maior, já que não houve confirmação estatística devido a pequena quantidade de pacientes com neuropatia. Mesmo assim esta abordagem trouxe uma nova maneira utilizando a comparação do modelo elétrico para a detecção de neuropatias de forma simples e que apresenta potencial para aplicação no *screening* e avaliação dos indivíduos com diabetes.

Palavras-chave: Neuropatia, Alteração de Sudorese, Espectroscopia de Impedância Elétrica, Diabetes Mellitus, Instrumentação Biomédica.

ABSTRACT

SWEATING ASSESSMENT SYSTEM TO DETECT NEUROPATHIES IN PATIENTS WITH DIABETES

Introduction: Nerve conduction velocity tests (NCV) are performed for the detection of neuropathies, but these tests are expensive and rarely used in the clinical routine of individuals with diabetes in Brazilian hospitals. A secondary form of neuropathy detection is evaluation of the sweat function, which is damaged by neuropathy. A form already used for this diagnosis and studied in this work stimulates and analyzes the function of the sweat glands with a continuous electrical potential difference over time. Another form also presented in this work is by means of bioimpedance spectroscopy. **Objective:** To develop an instrumentation and analysis system to stimulate the sweat glands of the hands and feet with a DC signal superimposed by a multifrequential sinusoidal part to detect diabetic neuropathy associated with changes in sweating and variations in the frequency spectrum between volunteers without diabetes and with diabetes. **Material and Method:** The bioimpedance data were collected and processed through a C # graphical interface with an apparatus that uses A/D, D/A converters, filters and amplifiers. Initial data processing was carried out in FPGA, sending this information via USB to a computer that processes and displays the signals. The system stimulates the sweat glands of the hands and feet with a difference of voltage of 4.0 Volts, composed of 1.5 Volts of DC current and frequencies of 50 kHz, 100 kHz, 200 kHz, 300 kHz, 400 kHz, 500 kHz, 600 kHz, 700 kHz, 800 kHz e 900 kHz through stainless steel electrodes for a period of 5 minutes. Twenty-four patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus, 8 of them with neuropathy, were analyzed at the UFSC University Hospital. These data were compared to data of 19 individuals without diabetes, using scripts developed in Matlab. **Results:** The electronic system responded well throughout the tests, the interface in C # made it more practical to view and analyse the data. The use of absolute impedance values provided a correlation of $p = 0.108$ for hand analysis between neuropathy and non-diabetic patients, but not sufficient to be the only diagnostic test for neuropathy. The electrical characterization of the lower and upper limbs

showed differences in the capacitive characteristic of the lipid layer with an average increase of 48% of the capacitive value in the hands.

Conclusion: The tests presented still need to be done with a larger group, since there was no statistical confirmation due to the small number of patients with neuropathy. Therefore, this approach brought a new way for the detection of neuropathies, which is simple and presents the potential for application in the screening and evaluation of individuals with diabetes.

Keywords: Neuropathy, Sudomotor disfunction, Bioimpedance spectroscopy, Diabetes, Biomedical Instrumentation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - diferenças entre oxigenação de fibras nervosa entre indivíduos de controle e dm com multiplasneuropatias.	26
figura 2 - diferenças de densidade de fibras entre indivíduos de controle e diabéticos tipo 2 (ziegler et al. 2014).	27
figura 3- glândula éccrina que transporta corrente cc no eletrólito, sudorese.....	28
figura 4 - eventos da neuropatia autonômica.....	29
figura 5 - circuito equivalente da epiderme. Ra e ca representam as glândulas. Rm e cm representam a camada lipídica. Rb, re e rc são resistências referêntes ao líquido extracelular.....	30
figura 6–diagrama de impedância mostrando as regioes de dispersão, relaxação, para um tecido biológico.....	32
figura 7- fenomeno de iontoforese inversa.....	34
figura 8 - demonstrativo do sistema. Comando e processamento dos sinais feito viapc, organização etratamento inicial via fpga.....	35
figura 9 - conversor tensão/corrente.....	36
figura 10 - diagrama em blocos do sistema completo a ser desenvolvido.	41
figura 11 - sistema de excitação de sudorese. A tensão excitatório de baixa magnitude vai estimular as glândulas sudoriparas a liberar cloreto semgrandes perdas pela camada lipídica da pele.	42
figura 12 - resistências consideradas. Rbe e rbd são as resistências de contato entre os eletrodos e as mãos. Rpe e rbd são as resistências de contato entre os eletrodos e os pés. Rt é a resistência equivalente de contato entre a testa e ambos os eletrodos.....	43
figura 13 - controle de ganho automático, feito com multiplexador acionado via fpga circuito na topologia de amplificador de instrumento.	45
figura 14 - filtro butterworth passa-baixas de quarta ordem.	46
figura 15 - alimentação de tensão do sistema com separação de referencias para redução de ruído.....	48
figura 16–circuitos para geração das diferentes tensoes dealimentação necessárias.....	49

figura 17 - análise frequencial comparativa entre transformada rápida de fourier e algoritmo de goertzel para análise de um fígado bovino.	54
figura 18 - kit de desenvolvimento DE2 da altera contendo uma cyclone© ii.	55
figura 19 - sistema desenvolvido. Placa com conversor ad e da, filtros e condicionamento de sinal.alimentação por baterias, sistema de controle de alta corrente,fpga e caixa resistente a fogo.	62
figura 20 –eletrodos de aço inoxidável utilizado para medir impedância de mãos e pés.	63
figura 21 - interface c# com o usuário, onde é possível verificar o andamento do teste.	65
figura 22 - impedancia das mãos comparada com pacientes diabéticos e sem diabetes.	69
figura 23 - derivada da impedancia das mãos comparada com pacientes diabéticos e sem diabetes.	70
figura 24 - impedância dos pés comparada com pacientes diabéticoe sem diabetes.	71
figura 25 - derivada da impedancia dos pés comparada com pacientes diabéticos e sem diabetes.	72
figura 26 - impedancia das mãos comparada com pacientes com neuropatia e sem diabetes.	73
figura 27 - derivada da impedancia das mãos comparada com pacientes com neuropatiae sem diabetes.	74
figura 28 - impedancia dos pés comparada com pacientes com neuropatiae sem diabetes.	75
figura 29 - derivada da impedancia dos pés comparada com pacientes com neuropatiae sem diabetes.	76
figura 30 - comparativo de impedancia das mãos entre pacientes com neuropatia e sem neuropatia.	78
figura 31 - comparativo de impedancia dos pés entre pacientes com neuropatia e sem neuropatia.	79
figura 32 - modelo simplificado da impedância elétrica do stratum corneum.	80
figura 33 - derivada do decaimento de impedância na mãoscom a frequencia.	81
figura 34 - derivada do decaimento de impedância nos péscom a frequencia.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Calibração 1, comparativo da impedancia de phantoms com relação a equipamento certificado.....	58
Tabela 2 - Calibração 2, comparativo da impedancia de phantoms com relação a equipamento certificado.....	59
Tabela 3- Dados demográficos dos indivíduos avaliados usando a metodologia desenvolvida. quando apropriado valores são dados como média \pm dp.....	66
Tabela 4 - Dados demográficos dos indivíduos com diabetes em função da presença ou não de neuropatia. quando apropriado valores são dados como média \pm dp.....	66
Tabela 5 - Distribuição p entre indivíduos sem diabetes dm com neuropatia.....	68
tabela 6 - Distribuição p para taxa de variação da impedância com o tempo entre indivíduos sem diabetes dm com neuropatia.....	77
Tabela 7 - Valor de capacitância média para os diferentes grupos avaliados.....	83

TABELA DE ABREVIACÕES

FPGA: Field Programmable Gate Array

DM: diabetes mellitus

CC: Corrente continua

CA: Corrente alternada

VHDL: Very High Speed Integrated Circuits Hardware Description Language

Verilog: Hardware Description Language - HDL

SNC: Sistema Nervoso Central

NA: Neuropatia Autonômica

NP: Neuropatia Periférica

ADC: Conversor anlogico-digital

DAC: Conversor digital-analógico

Z: Impedância

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	21
1.1 OBJETIVO.....	22
2.1 DIABETES MELLITUS.....	24
2.1.1 Neuropatias Múltiplas	25
2.1.1.1 <i>Neuropatia Autonômica</i>	<i>27</i>
2.1.1.2 <i>Dispersão Elétrica e Relaxação.....</i>	<i>31</i>
2.1.1.3 <i>Propriedades Elétricas de Bioimpedâncias em Frequência .</i>	<i>32</i>
2.2 HARDWARE.....	34
2.2.1 Aquisição dos Dados	36
2.3 PROCESSAMENTO DE SINAIS	37
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3.1 HARDWARE.....	40
3.1.1 Controle de Ganho	44
3.1.2 Filtragem.....	46
3.1.3 Alimentação de Tensão	47
3.2 SOFTWARE	49
3.2.1 Processamento dos Sinais	50
3.2.2 Amplificação dos Sinais	52
3.2.3 Conversores A/D e D/A	54
3.3 UNIDADE DE PROCESSAMENTO.....	55
3.4 PROCESSAMENTO DOS SINAIS.....	56
3.5 TESTES DE FUNCIONAMENTO E VALIDAÇÃO	56

3.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	59
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
4	RESULTADOS	61
4.1	INTERFACE COM O USUÁRIO.....	63
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....	66
4.2.1	Protocolo De Testes.....	67
4.3	ANALISE DOS SINAIS DE IMPEDÂNCIA	67
4.3.1	Comparação Com Outros Procedimentos	83
5	DISCUSSÃO	85
6	CONCLUSÕES.....	88
6.1	TRABALHOS FUTUROS	89
	REFERÊNCIAS	91
	Apêndice A -código VHDL principal	99
	Apêndice B -código VHDL para algoritmo de goertzel.....	110
	Apêndice C -código c# para processamento e interface.....	112
	Apêndice D -código matlab	128
	Apêndice E -comite de ética - TCLE	130

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças de maior prevalência na população mundial onde 1 de cada 11 adultos tem DM, totalizando 415 milhões de indivíduos e 5 milhões de óbitos por ano (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2016). Dentre as complicações mais graves causadas pelo DM estão as neuropatias múltiplas causando problemas nos olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos; neste último, se afetar órgãos é conhecido como neuropatia autonômica (NA), se afetar o SNC é conhecido como central, se afetar mãos e pés e nervos periféricos é conhecida como neuropatia periférica (NP); neste caso os primeiros a serem afetados são os pés, uma vez que possuem fibras nervosas mais longas (HUBERT et al., 2013). A neuropatia causará uma agressão metabólica nas fibras nervosas, insuficiência neurovascular, danos auto-ímmunes e deficiência de hormônio do fator de crescimento (VINIK et al., 2003). Um dos poucos exames que diagnosticam eficientemente a neuropatia é a medição da condução nervosa (TESFAYE et al., 2010), relacionada a neuropatia periférica, mas existem vários exames secundários que podem acusar problemas decorrentes da condução nervosa. Recentemente foi mostrado que há uma correlação entre a densidade de fibras nervosas nas glândulas com a atuação do sistema nervoso, deficiências neurológicas e produção de suor em indivíduos com DM (SCHWARZ et al., 2014; KHALFALLAH et al., 2012; SHENG et al., 2011; GIBBONS et al.; 2009; BRUNSWICK et al. 2007) o que justifica a investigação e análise de sudorese para problemas de neuropatias. O

sistema a ser desenvolvido será utilizado para estimular as glândulas sudoríparas das mãos e pés com uma tensão de aproximadamente 4,0 Volts. Por iontoforese inversa, este estímulo atrairá íons de cloro Cl^- em seu cátodo. Medindo o sinal resultante de resistência entre membros, poderá ser estimado o valor de resistência de contato entre membro e eletrodo. Quanto maior for o valor desta impedância de contato, menor será o nível de íons de cloreto, suor, liberados em função da estimulação elétrica, e menor será a condução de sinal pelo sistema nervoso simpático do paciente para estimulação das glândulas, o que servirá de indicativo para problemas de ativação nervosa e conseqüentemente de neuropatias.

1.1 OBJETIVO

Desenvolver um sistema de instrumentação que possa avaliar problemas relacionados ao DM, principalmente as neuropatias múltiplas, obtendo os valores de análise por estimulação elétrica das glândulas sudoríparas a partir de iontoforese inversa. Para cumprir este propósito, foram traçados os seguintes objetivos específicos:

1. Construir um equipamento de detecção de neuropatias a partir de alterações da sudorese capaz de acusar a presença de neuropatias;
2. Desenvolver software para processamento e análise dos sinais adquiridos;

3. Desenvolver um sistema de interface para análise e visualização dos resultados;
4. Realizar um estudo piloto com indivíduos portadores de DM com ou sem neuropatia e compará-los aos valores de indivíduos sem diabetes mellitus.

2.1 DIABETES MELLITUS

O Diabete Mellitus (DM) é uma patologia que descreve uma desordem metabólica que pode ter múltiplas origens caracterizadas por uma hiperglicemia crônica resultado da falta de secreção de insulina, falta de ação da mesma ou ambos. Existem dois tipos de diabetes principais, o tipo 1, também conhecida como insulino-dependente, infanto-juvenil e imunomediado, que ocorre normalmente em crianças e jovens adultos e requer múltiplas injeções de insulina diária para repor a falta da produção pelo organismo. A origem deste tipo de DM ainda é desconhecida e não é prevenida com o conhecimento atual. O tipo 2, também conhecida como não insulino-dependente ou diabetes do adulto, ocorre normalmente em adultos e está relacionado a obesidade, falta de atividade física e dietas com excesso de carboidratos, sendo este o tipo mais comum, representando 90% de todos os casos de DM em todo mundo. Outros tipos de diabetes são a gestacional, que é um estado de hiperglicemia que ocorre durante a gravidez, inflamação do pâncreas conhecido como pancreatite, doenças genéticas como a fibrose cística e outras formas de diabetes geradas por drogas, viroses ou causas ainda desconhecidas (*WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016*).

O diabetes causa danos aos olhos, levando a cegueira; rins podendo causar falha renal; e nervos levando à desordens em membros podendo causar amputações e órgão (*e.g.*, coração) levando à uma gama de disfunções. Também aumenta o risco de doenças no coração, sendo que 50% dos pacientes com diabetes morrem por problemas cardiovasculares, podendo ocorrer ainda AVC (acidente vascular

cerebral) e insuficiência de fluxo de sangue para os pés (*WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016*).

2.1.1 Neuropatias Múltiplas

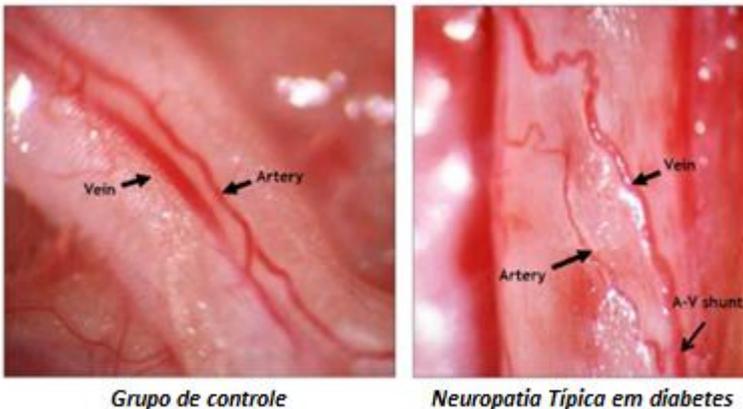
Segundo SOLOMON et al. (2010) as neuropatias podem ser classificadas em dois grupos diferentes. As Neuropatias múltiplas típicas em diabetes são patologias crônicas, causadas por longos períodos de hiperglicemia associados a desajustes metabólicos (aumento do consumo de carboidratos, acúmulo de produtos de glicação, alterações de estruturas lipídicas, estresse oxidativo, onde o excesso de radicais livres causa a degeneração de nervos, dentre outros), onde disfunções autonômicas podem se desenvolver com o tempo afetando as bainhas de mielina causando retardos e falhas na transmissão de sinais pelos nervos. O teste de velocidade de condução nervosa é o teste padrão para diagnosticar esse tipo de patologia. Já as Neuropatias múltiplas atípicas em diabetes estão relacionadas a dores e disfunções autonômicas, podendo ocorrer em qualquer estágio do diabetes, seu diagnóstico ainda é pouco claro, e atualmente se usa apenas a dor que o paciente diz sentir como diagnóstico (TESFAYE et al., 2010).

Algumas subclassificações de neuropatias são a neuropatia autonômica, se afetar os órgãos, periférica se for apenas nas fibras nervosas para os membros e central se afetar o sistema nervoso central (SNC).

Segundo Yagihashi (2011), um dos principais problemas que a hiperglicemia causa, é a hipóxia de nervos, isso ocorre devido a

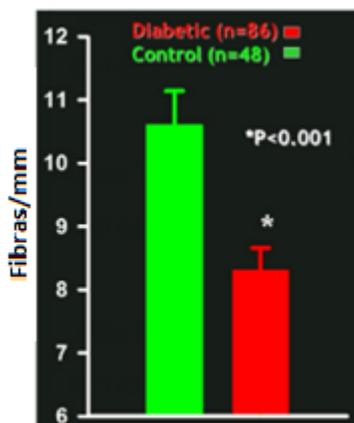
conexões chamadas shunt, entre artérias e veias. Em um ser humano saudável, as fibras nervosas são vascularizadas integralmente, enquanto que em indivíduos com neuropatias múltiplas o sangue oxigenado tende a seguir apenas o caminho que o liga às veias. A Figura 1 abaixo mostra a diferença entre indivíduos de controle e indivíduos com diabetes com neuropatias múltiplas. Nos indivíduos com neuropatia as veias têm calibre maior, pois absorvem grande parte do sangue oxigenado, enquanto que o nervo tende a sofrer hipóxia e perder sua densidade fibrosa. A diminuição da densidade fibrosa foi publicada por Ziegler et al., 2014 e é mostrada na Figura 2.

FIGURA 1 - DIFERENÇAS ENTRE OXIGENAÇÃO DE FIBRAS NERVOSA ENTRE INDIVÍDUOS DE CONTROLE E DM COM MULTIPLAS NEUROPATIAS.



Fonte: Tesfaye *et al.* 1993.

FIGURA 2 - DIFERENÇAS DE DENSIDADE DE FIBRAS ENTRE INDIVÍDUOS DE CONTROLE E DIABÉTICOS TIPO 2 (ZIEGLER ET AL. 2014).



Fonte: Ziegler *et al.* 2014.

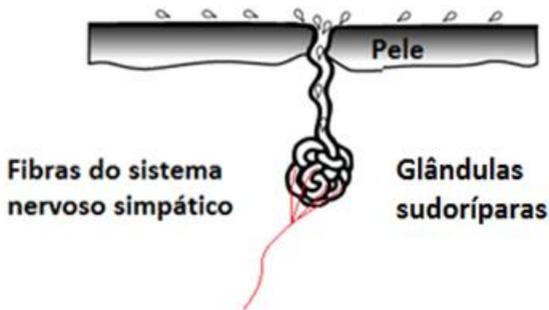
2.1.1.1 Neuropatia Autonômica

Este tipo de neuropatia é causa uma desordem no sistema autônomo relacionados a alterações em fibras nervosas interconectadas com diferentes órgãos, podendo afetar a vascularização cardíaca, o sistema gastrointestinal, sistema urogenital e função sudorípara. Nesta última as glândulas são enervadas por fibras sem mielina, do tipo C, do sistema nervoso simpático. A disfunção de sudorese causa aridez e foi associada com ulceração de pés e mãos, um dos grandes problemas

relacionados às complicações do diabetes que pode levar à amputação de membros (TENTOLOURIS, 2009).

As fibras nervosas simpáticas que inervam das glândulas sudoríparas irão estimulá-las fazendo com que o suor, contendo majoritariamente cloreto, sódio e água, que passou dos vasos sanguíneos para o plasma entre as células das glândulas, seja transportado pelo duto excretor para fora do corpo. Caso as glândulas não sejam estimuladas por motivo de descanso, temperatura amena ou neuropatia, as células do duto reabsorvem o líquido osmoticamente, assim pouco suor chega ao lado externo, o Stratum Corneum (SC), como ilustrado na Figura 3.

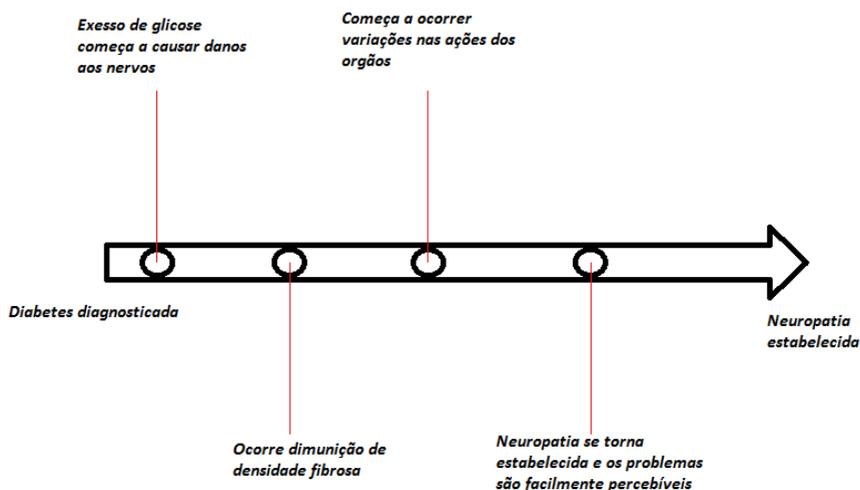
FIGURA 3- GLÂNDULA ÉCCRINA QUE TRANSPORTA CORRENTE CC NO ELETRÓLITO, SUDORESE.



Fonte: Próprio autor, 2016.

A Figura 4 abaixo mostra os estágios possíveis de diagnóstico de neuropatia.

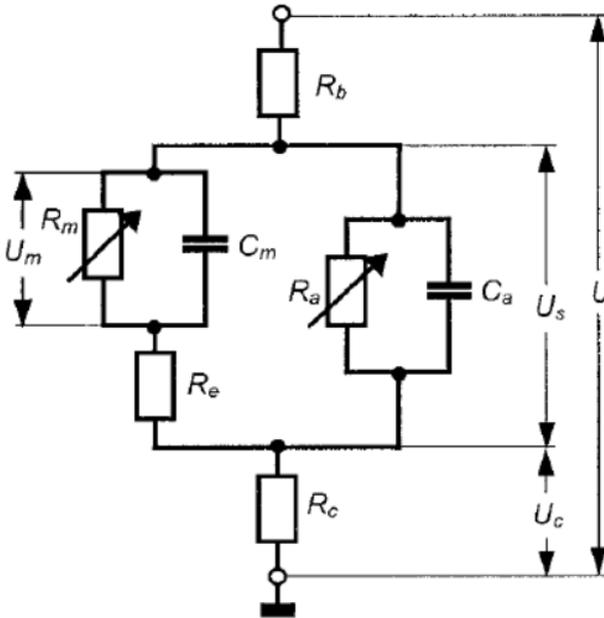
FIGURA 4 - EVENTOS DA NEUROPATIA AUTONÔMICA.



Fonte: Próprio autor, 2016.

Para medição da função sudomotora, são colocados eletrodos em regiões que possuam grande quantidade de glândulas sudoríparas e é medida a Impedância elétrica resultante, a partir de um estímulo elétrico entre os eletrodos. Normalmente são avaliados entre as mãos ou entre os pés. Acredita-se que existam apenas dois caminhos para a corrente circular ao passar pelo tecido epitelial (POTTS *et al.*, 1992), um passando pela matriz lipídica do *stratum corneum* e outro que passa pelas glândulas de sudorese e seus folículos (CHIZMADZHEV *et al.* 1998). A Figura 5 mostra uma representação elétrica do sistema estudado.

FIGURA 5 - CIRCUITO EQUIVALENTE DA EPIDERME. RA E CA REPRESENTAM AS GLÂNDULAS. RM E CM REPRESENTAM A CAMADA LIPÍDICA. RB, RE E RC SÃO RESISTÊNCIAS REFERÊNTES AO LÍQUIDO EXTRACELULAR.



Fonte: Chizmadzhev *et al.* 1998.

As análises de função de sudorese são realizadas sempre em nível DC (KHALFALLAH *et al.*, 2012; CHIZMADZHEV *et al.*, 1998; SHENG *et al.*, 2011). Desta forma uma avaliação multi-frequencial tornará possível avaliar o modelo atualmente utilizado, propondo alterações, discutindo valores e analisando diferenças entre indivíduos com diabetes com e sem neuropatia e indivíduos sem diabetes.

Outra representação, mais simplificada, possível seria pelo modelo já bem conhecido de Cole-Cole, 1940.

$$Z(j\omega) = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}} \quad (1)$$

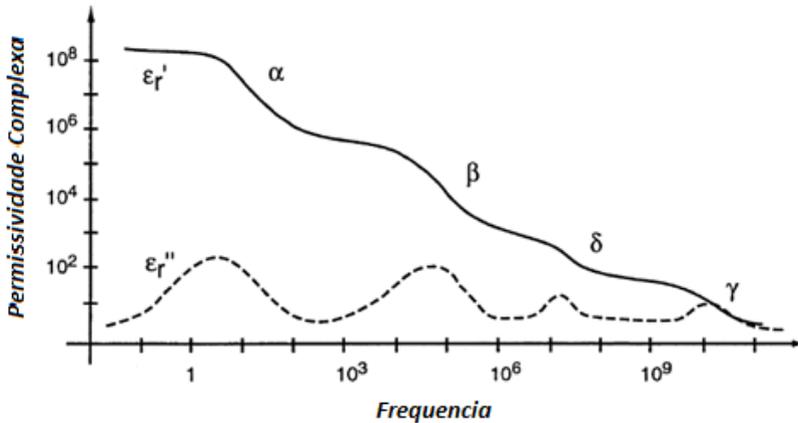
Onde ω é a frequência, R_0 e R_{∞} são as componentes de impedância na frequência de 0 Hz e infinitos Hz e α é o fator de Cole ($0 < \alpha < 1$) dependendo do tempo de relaxação da estrutura analisada.

2.1.1.2 *Dispersão Elétrica e Relaxação*

Segundo MARTINSEN and GRIMNES (2011) o fenômeno de relaxação se dá pelo alinhamento e distribuição das cargas elétricas sobre um determinado material biológico a partir da estimulação por um campo elétrico.

Em 1957 Schawn mostrou que existem três regiões principais diferentes no espectro de impedância elétrica devido a dispersão dielétrica, chamadas de α (alfa), β (beta) e γ (gama) sendo δ (delta) apenas uma região intermediária (Figura 6).

FIGURA 6—DIAGRAMA DE IMPEDÂNCIA MOSTRANDO AS REGIÕES DE DISPERÇÃO, RELAXAÇÃO, PARA UM TECIDO BIOLÓGICO.



Fonte: Grimnes *et al.* 2002.

Esses resultados são empíricos e têm-se algumas sugestões para a origem dos mesmos. Até na faixa de frequências de kHz sabe-se que os efeitos causados são devido a interação dos íons presentes na superfície da membrana celular com as frequências de estimulação (SCHWAN; TAKASHIMA, 1993).

2.1.1.3 Propriedades Elétricas de Bioimpedâncias em Frequência

Através da análise em frequência de um biomaterial, é possível perceber diferenças causadas pelas características de suas diferentes partes. Um biomaterial será formado por células e fluidos

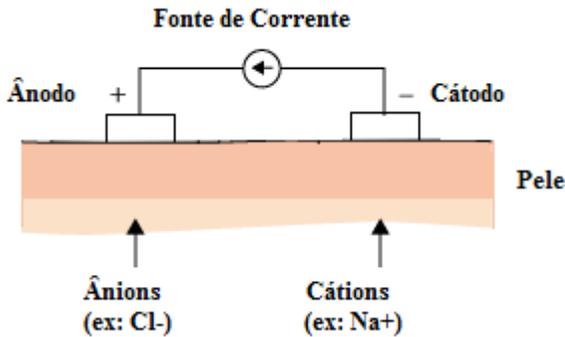
extracelulares e, devido a existências de íons no material intra e extracelular, ambos podem ser considerados condutores de corrente elétrica.

Como a presença de uma membrana celular semipermeável nas células biológicas agrega uma característica capacitiva, o sistema equivalente passa a ter uma impedância elétrica pelo meio extracelular muito menor em baixas frequências. A partir do momento em que a frequência da corrente de excitação começa a aumentar, a influência da capacitância no valor de impedância resultante acaba se tornando desprezível, e a corrente já passa de forma mais homogênea por meio do material (VEIGA, 2013).

As membranas celulares são compostas principalmente de proteínas e lipídios, possuindo uma condutividade de $0.1 \mu\text{S/m}$ e uma capacitância típica de 10 mF/m^2 (PETHIG, 1984). Segundo WALKER *et al.* (2000), os valores típicos de condutância intra e extracelular são da ordem de 1.0 S/m e 2.0 S/m respectivamente.

As análises em frequência são feitas a partir de um aparato que dispõe de eletrodos para estimulação por iontoforese reversa. Iontoforese é o processo de auxílio na absorção de íons pela pele por meio de um campo elétrico enquanto que iontoforese inversa é o processo de extração de íons (Figura 7).

FIGURA 7- FENOMENO DE IONTOFORESE INVERSA.

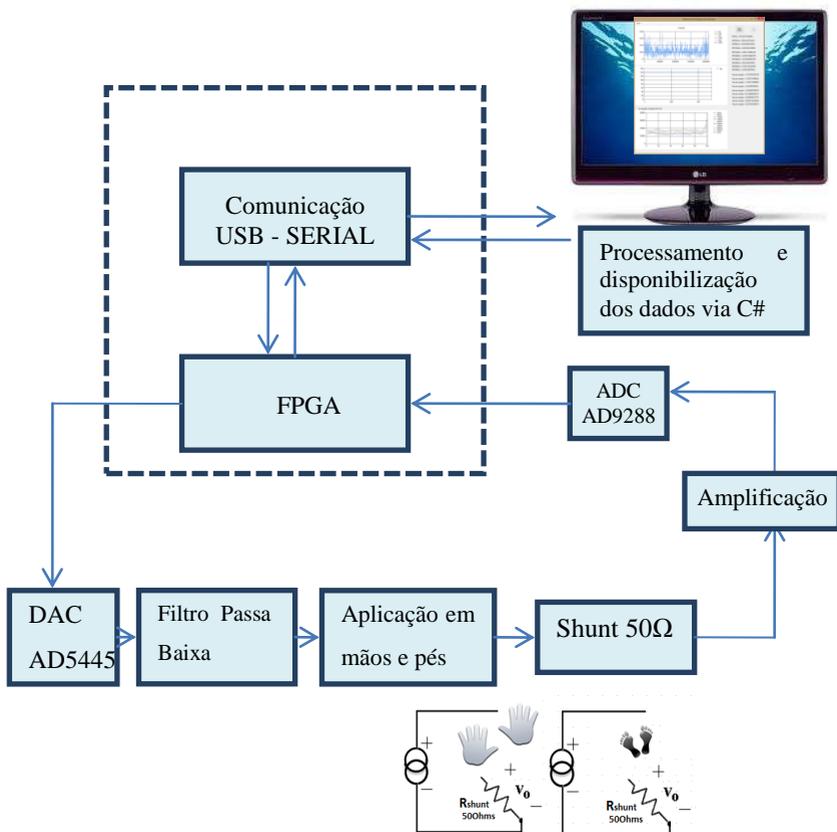


Fonte: Próprio autor, 2017.

2.2 HARDWARE

O hardware a ser desenvolvido seguirá as especificações da Figura 8, contendo uma FPGA para envio, recepção e transmissão dos dados via USB, uma interface homem-máquina para disponibilização dos resultados e controle dos equipamentos, um conversor digital-analógico (DAC), um conversor analógico-digital (ADC), um sistema de filtragem para a saída do DAC e um sistema de sensoriamento composto por um resistor *shunt* de 50Ω , devido a corrente ser baixa, e um sistema de amplificação de sinal.

FIGURA 8 - DEMONSTRATIVO DO SISTEMA. COMANDO E PROCESSAMENTO DOS SINAIS FEITO VIA PC, ORGANIZAÇÃO E TRATAMENTO INICIAL VIA FPGA.

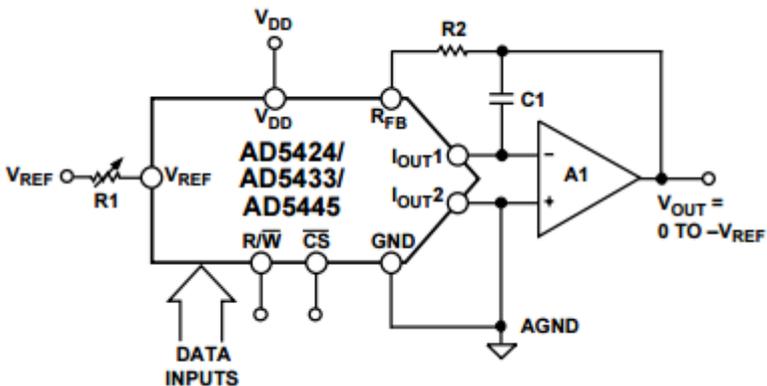


Fonte: Próprio autor, 2016.

2.2.1 Aquisição dos Dados

Para controlar as frequências a serem injetadas, o sistema utilizará um conversor digital-analógico (DAC) de 10Mhz de banda, obedecendo a frequência de Nyquist. Para regular a impedância de saída do conversor, será necessário um conversor tensão/corrente, que pode ser constituído por meio de um amplificador operacional seguindo o layout especificado pelo *datasheet* do fabricante do DAC como mostra a Figura 9.

FIGURA 9 - CONVERSOR TENSÃO/CORRENTE.



Fonte: AD5445 datasheet.

Depois disso será necessário um filtro passa baixas para retirar as variações de alta frequência geradas pelo conversor.

Para aquisição do sinal de tensão, será necessário um conversor analógico-digital (ADC), também com 10 Mhz de banda. O

sinal de tensão precisará ser condicionado por meio de amplificadores para se adequar aos valores de entrada requeridos pelo ADC. Ambos esses conversores foram usados por já terem sido usado em espectroscopia de bioimpedância (VEIGA, 2013).

2.3 PROCESSAMENTO DE SINAIS

Para análise de espectroscopia de impedância são utilizadas diversas frequências espalhadas no espectro. O equipamento que pode fazer essas medições é o analisador de impedância da Agilent 4294 (Agilent Technologies), que utiliza 200 pontos entre 40 Hz e 110 MHz, mas essa quantidade acaba sendo superior ao necessário. VEIGA (2013) utilizou apenas 30 pontos de frequência com uma separação logarítmica entre 1 kHz e 1 MHz, mas os dados só deixaram de ser constantes a partir de 300 kHz onde estava localizado o decaimento de impedância.

A utilização de uma frequência única de excitação, normalmente de 10 kHz ou 50 kHz, é utilizada para adquirir informações importantes sobre o comportamento de bioimpedâncias, e alguns trabalhos como YÚFERO (2008) e NEVES (1999) utilizam apenas essas frequências de estimulação. Esta análise é interessante justamente pela impedância de tecidos biológicos seguir o equacionamento de COLE-COLE (1940) mantendo-se constante até uma determinada frequência.

Para análise multifrequencial, os sistemas de processamento podem ser feitos por meio de micro controladores e processadores digitais de sinais (DSP), porém eles possuem processamento sequencial

e capacidade de memória limitada. Processadores digitais de sinais podem ser usados para geração dos sinais e posterior conversão digital-analógica, mas necessitam de sistemas de condicionamento dos sinais analógicos para excitação e captação.

Em contrapartida, os sistemas baseados em FPGA são indicados para tratamento de sinais que necessitem de forte integração e redução de ruído, sendo que o sistema é intrinsicamente feito com processamento em tempo real, uma vez que o mesmo é feito em nível de hardware, além de possuir consumo menor que os DSPs (VEIGA, 2013).

O FPGA é um circuito integrado que contém centenas de milhares de unidades lógicas programáveis idênticas. Elas são programadas e modificadas para criar circuitos digitais específicos que interagem entre si formando matrizes. A FPGA pode disponibilizar diversos componentes e solucionar um determinado problema, dentre eles contadores, multiplicadores, acumuladores, simular microcontroladores, interfaces de comunicação, dentre outros.

Um código para FPGA pode ser escrito basicamente por meio de Verilog ou VHDL. Mas, dependendo do compilador, outras linguagens são aceitas, sendo que todas elas serão convertidas em VHDL quando forem programar o dispositivo FPGA. Essa transformação faz com que haja perda de rendimento com a criação de linhas de código desnecessárias para uma determinada aplicação.

A Altera©, fabricante de FPGAs, disponibiliza diversos "IP Cores" (Núcleos de Propriedade intelectual), que são funções complexas

disponibilizadas para fácil integração com o hardware. Eles são disponibilizados em diferentes linguagens suprimindo partes como comunicação USB, gerenciamento e tratamento de sinais do conversor A/D, tratamento de áudio, gerenciamento de memória dentre outros, facilitando a programação e desenvolvimento dos protótipos.

Entretanto, cálculos mais complexos exigem muita dedicação do programador para serem executados em uma FPGA. Divisões, por exemplo, acabam consumindo diversas células lógicas fazendo com que a utilização destes dispositivos seja mais utilizada para o envio, processamento inicial e condicionamento dos sinais, enquanto que os cálculos como transformada de Fourier, compilação dos dados, interface com o usuário sejam feitas por meio de um computador com *clock*, linguagens de programação, acessórios, processamento e memória adequados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

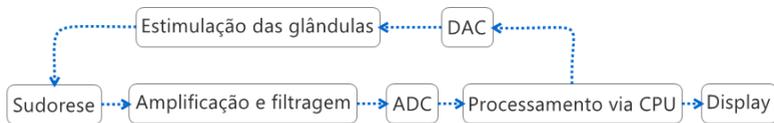
A presente dissertação de mestrado trata do desenvolvimento de um sistema integrado de aquisição e análise de sinais de corrente da estimulação de glândulas sudoríparas das mãos e dos pés para avaliação de neuropatias em indivíduos com diabetes. Este trabalho pode ser dividido basicamente em três partes: Hardware, Software e o Processamento dos Sinais coletados. Para melhor entendimento cada parte será apresentada separadamente neste Capítulo.

3.1 HARDWARE

O analisador de neuropatia proposto (Figura 10) é composto por um medidor de sudorese que tem um sensor resistivo tipo ponte de Wheatstone para determinação dos valores das resistências (BIANCHI, 2013). O sinal excitatório CC juntamente com componentes multifrequenciais gerando um sinal de amplitude de aproximadamente 4,0 Volts é enviado pela FPGA via um conversor DAC. Esse sinal é filtrado e usado para estimular as glândulas sudoríparas das mãos e dos pés. O valor de tensão lido pelo sensor é amplificado para condicioná-lo à entrada do conversor A/D. O sinal será formatado e enviado para um computador via porta USB pela FPGA. No computador o sinal será processado digitalmente através da aplicação de filtros digitais para redução ruído, calcular a derivada do valor de resistência com relação ao tempo e determinar o valor de resistência inicial (basal), que servirá para

comparar diferentes grupos de pacientes, analisando assim somente as resistências de contato. Posteriormente, o valor absoluto em que o sistema se estabilizou, o gráfico de variação, sua derivada e a comparação com seu valor basal são disponibilizados de forma visual por meio de uma interface gráfica desenvolvida em `c#`.

FIGURA 10 - DIAGRAMA EM BLOCOS DO SISTEMA COMPLETO A SER DESENVOLVIDO.

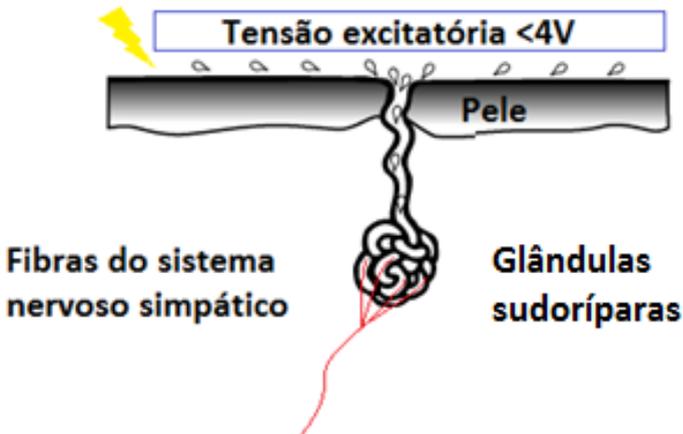


Fonte: Próprio autor, 2016.

A Figura 11 apresenta o sistema de excitação de uma das mãos. A impedância será medida baseada na corrente que passa entre os membros. Essa baixa tensão aplicada na pele gerou uma corrente através de iontoforese inversa, *i.e.*, pelo movimento de íons via os poros de suor em resposta a estimulação elétrica (HUBERT *et al.*, 2013). A tensão aplicada será menor que 4,0 Volts, visto que com tensões baixas, menores que 10 Volts, a corrente não consegue passar pela parte lipídica devido à alta capacitância da mesma (CHIZMADZHEV *et al.*, 1998; TESFAYE *et al.*, 2010). Em seguida, aplicou-se a tensão de excitação DC juntamente com um sinal multifrequencial, com frequências espalhadas linearmente pelo espectro na faixa de 50 a 900 kHz com

cada frequência tendo uma amplitude de 0,4 Volts, para determinação de características elétricas do sistema.

FIGURA 11 - SISTEMA DE EXCITAÇÃO DE SUDORESE. A TENSÃO EXCITATÓRIO DE BAIXA MAGNITUDE VAI ESTIMULAR AS GLÂNDULAS SUDORIPARAS A LIBERAR CLORETO SEM GRANDES PERDAS PELA CAMADA LIPÍDICA DA PELE.

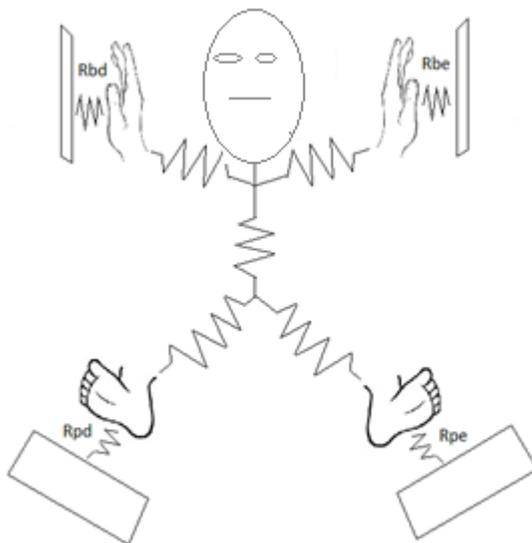


Fonte: Próprio autor, 2016.

Cada paciente manteve-se sentado, com os membros relaxados, com as mãos, pés conectados a eletrodos de aço inoxidável. Esse tipo de eletrodo foi utilizado devido a sua alta capacidade de detectar variações de Cl^- (AYOUB *et al.*, 2012). A estimulação se deu pelas mãos, pés, ou por ambas. A sudorese na região da testa foi avaliada separadamente. A Figura 12 mostra um circuito elétrico

equivalente para um indivíduo. Estimulando o indivíduo com uma diferença de potencial entre os eletrodos localizados nas duas palmas das mãos, por exemplo, é possível verificar uma alteração no valor de R_{be} ou R_{bd} , uma vez que o valor da resistência do braço, tronco e pernas se manterá relativamente constante.

FIGURA 12 - RESISTÊNCIAS CONSIDERADAS. R_{BE} E R_{BD} SÃO AS RESISTÊNCIAS DE CONTATO ENTRE OS ELETRODOS E AS MÃOS. R_{PE} E R_{PD} SÃO AS RESISTÊNCIAS DE CONTATO ENTRE OS ELETRODOS E OS PÉS.

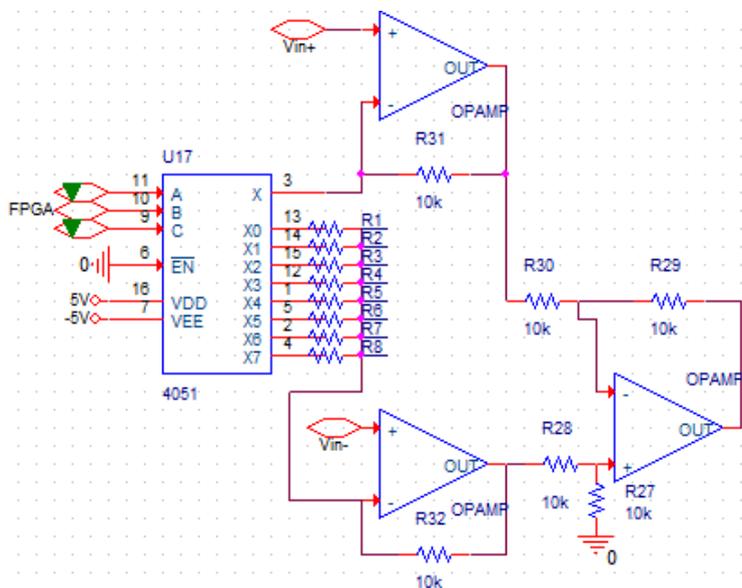


Fonte: Próprio autor, 2016.

3.1.1 Controle de Ganho

O controle de ganho é utilizado para garantir que a tensão lida pelo conversor A/D, e que é enviada para a FPGA, seja da ordem adequada. O ganho padrão é de 2, mas o sistema se reajusta em caso de necessidade. A amplificação será feita por três ampops em configuração de amplificador de instrumentação. Para o controle de ganho foi utilizado um multiplexador com diferentes resistores selecionados por meio de três sinais de controle digitais oriundos da FPGA (Figura 13).

FIGURA 13 - CONTROLE DE GANHO AUTOMÁTICO, FEITO COM MULTIPLEXADOR ACIONADO VIA FPGA CIRCUITO NA TOPOLOGIA DE AMPLIFICADOR DE INSTRUMENTO.



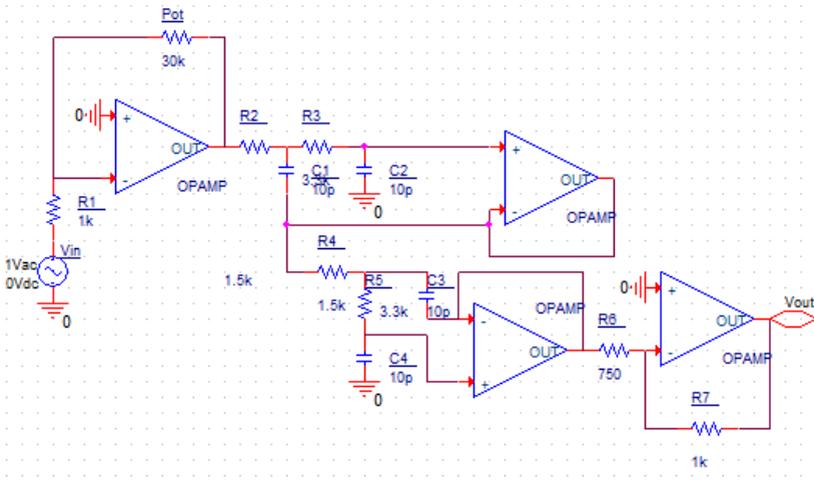
Fonte: Próprio autor, 2016.

Os resistores R1 e R8 foram utilizados para o controle de ganho de aproximadamente 1 até 25. O multiplexador 4051 foi usado, pois possui uma resistência das portas lógicas de apenas $200\ \Omega$ e alimentação de tensão dual, possibilitando a amplificação de sinais com excursão negativa.

3.1.2 Filtragem

O sinal injetado pela FPGA e convertido pelo conversor D/A passou por um filtro em 3 MHz, devido a frequência de amostragem ser 8,33MHz, como mostra a Figura 14. O primeiro estágio é composto por um ampop na configuração de amplificador inversor de ganho variável. O segundo estágio, composto por dois ampops, consiste de um filtro passa baixa de 3 MHz de 4ª ordem do tipo Butterworth. A última etapa é composta por um ampop com um ganho fixado em 4/3, para casamento de impedância na entrada do comparador.

FIGURA 14 - FILTRO BUTTERWORTH PASSA-BAIXAS DE QUARTA ORDEM.

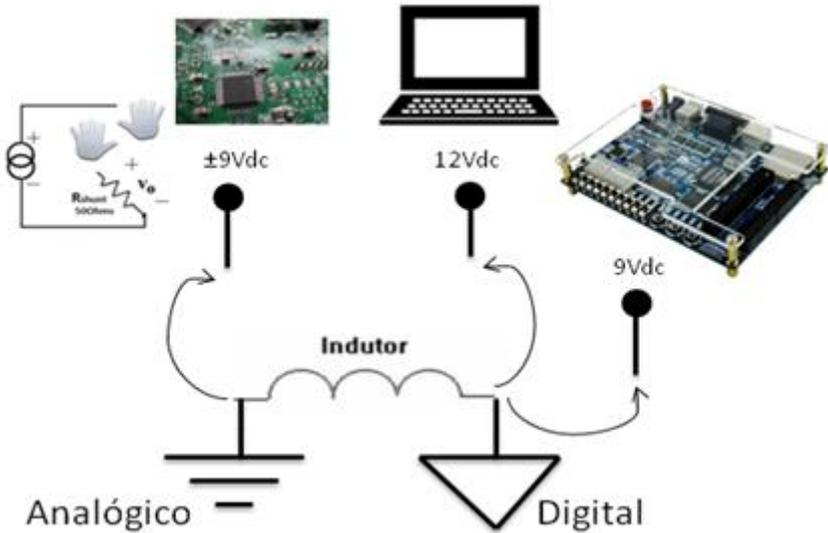


Fonte: Próprio autor, 2016.

3.1.3 Alimentação de Tensão

O sinal injetado no tecido é provido diretamente por quatro baterias de 3,7V ligadas em série com o terminal de terra ligado entre a segunda e a terceira pilha, formando uma tensão positiva e uma negativa de 7,4V. Foram necessários circuitos para conversão desta tensão para a tensão de excitação do tecido e tensão de alimentação dos CIs. As únicas partes ligadas a rede elétrica foram o notebook que continha a interface com o usuário e a placa da FPGA que realizou os primeiros processamentos nos dados recolhidos. Essa alimentação, entretanto, foi feita por meio de um transformador isolador e conversores de tensão para 12V e 9V, e a ligação entre os terminais de terra analógico e digital se deu por meio de um indutor de 10 mH, auxiliando para que os ruídos da parte digital não apareçam na parte analógica (JOHNSON and Graham, 1993). A Figura 15 mostra o esquemático de separação das alimentações.

FIGURA 15 - ALIMENTAÇÃO DE TENSÃO DO SISTEMA COM SEPARAÇÃO DE REFERÊNCIAS PARA REDUÇÃO DE RUÍDO.

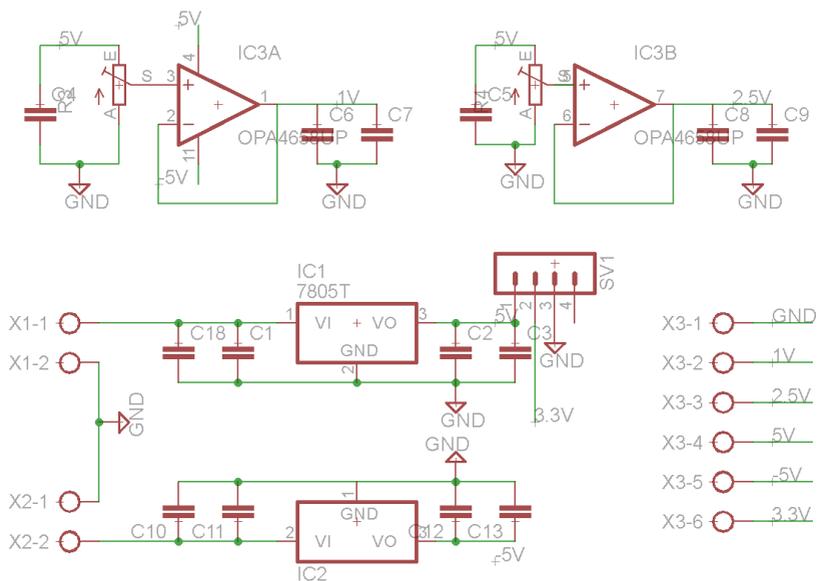


Fonte: Próprio autor, 2016.

A alimentação do Controle de Ganho e dos filtros é de $\pm 5,0$ V, a tensão dos conversores A/D e D/A é de $+3,3$ V e ainda foi necessário $+2,5$ V para o ADC e $+1,0$ V para o DAC como tensão de referência. A alimentação principal é feita por meio de quatro baterias de 3,7V ligadas em série para gerar uma referência de terra. As tensões de $\pm 5,0$ V e $+3,3$ V são geradas por reguladores de tensão 7805, 7905 e 78R33. Divisores resistivos com amplificadores em configuração *debuffer* foram usados para gerar as tensões de referência.

A Figura 16 mostra o circuito de alimentação com as entradas X1/X2 sendo de quatro baterias de 3.7V ligadas em série. Os capacitores de regulação são de 10 μ F e 10 nF.

FIGURA 16—CIRCUITOS PARA GERAÇÃO DAS DIFERENTES TENSOES DE ALIMENTAÇÃO NECESSÁRIAS.



Fonte: Próprio autor, 2016.

3.2 SOFTWARE

A interface gráfica com o usuário foi feita utilizando linguagem de programação C# para geração de interface gráfica, assim o

usuário tem a possibilidade de fazer análises e imprimir os resultados. Foi utilizado o software Visual Studio© 2013 da Microsoft na versão gratuita, e conexão USB para comunicação com a FPGA. A comunicação via USB com a FPGA foi feita utilizando o protocolo *Bulk*, agindo como escrava, preenchendo o *buffer* do *End Point* a todo instante (ROBINSON, T. 2009; ZAKHAOV, M. 2009)

O programa recebeu os dados da análise da função sudomotora das mãos, pés e testa, mostrando-os em um gráfico juntamente com sua taxa de variação, a estatística mais relevante na iontoforese inversa.

A programação da FPGA foi feita utilizando a IDE da Altera Quartus II©, a licença do software foi obtida gratuitamente por meio de vínculo entre a empresa Altera© e o professor orientador. As operações matemáticas necessárias para a transformada de Goertzel foram feitas utilizando biblioteca de variáveis no formato de ponto flutuante (BISHOP, D. 2010).

3.2.1 Processamento dos Sinais

Os sinais adquiridos possuem pouca informação útil quando avaliados no domínio do tempo, mas ao sofrerem uma transformação em frequência podem ser separados e avaliados. Existem duas formas principais para realização desta transformada. Por meio da transformada rápida de Fourier ou por meio do Algoritmo de Goertzel. O algoritmo de Goertzel é uma forma simplificada da transformada de Fourier,

calculando apenas um componente específico do espectro de frequência de modo recursivo seguindo a equação (3) com base na equação (2) da DFT.

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \cdot e^{-j2\pi kn/N} \quad (2)$$

$$v_k(n) - 2 \cos\left(\frac{2\pi k}{N}\right) \cdot v_k(n-1) + v_k(n-2) = x_k(n) \quad (3)$$

Sendo $y_k(N)$ o ponto de frequência de interesse para o qual se usam as condições iniciais $v_k(-1) = v_k(-2) = 0$ e $W_N = e^{-j2\pi/N}$ na equação(4) dada por:

$$y_k(n) = v_k(n) - W_N^k v_k(n-1) \quad (4)$$

O algoritmo de Goertzel reduz o número de operações aritméticas efetuadas no cálculo da transformada de Fourier (FFT), já que a calcula para uma única frequência. Essa técnica é relevante para o problema quando se está usando uma FPGA, pois a mesma não precisa fazer mais tratamentos com os dados coletados para encontrar as frequências de excitação dentro de um grande vetor de dados. Desta forma, foi desenvolvido um algoritmo de Goertzel em VHDL utilizando a biblioteca de manipulação de variáveis no formado de ponto flutuante

(Bishop, D. 2013). O algoritmo teve um bom comportamento para realização da transformada, mas apresentou problemas para encontrar a relação $\frac{2\pi k}{N}$, que relaciona a frequência de excitação com a frequência de amostragem, podendo ser vista no Apêndice 2. Desta forma decidiu-se aplicar a transformada rápida de Fourier via o computador, não possuindo então a necessidade de limitar o número de operações ou o processamento. A FFT foi desenvolvida em linguagem C e pode ser vista no Apêndice C -

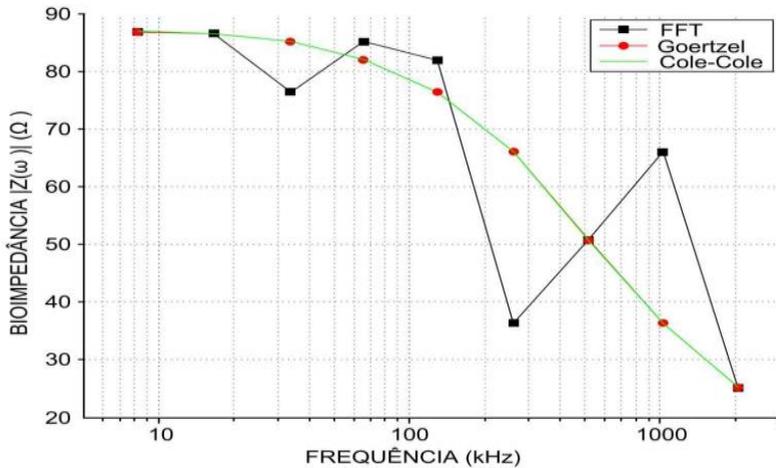
3.2.2 Amplificação dos Sinais

O sinal utilizado para caracterizar a impedância de contato é formado por uma somatória de sinais, contendo uma componente CC e sinais espalhados no espectro. O sinal CC deve possuir um valor de baixa amplitude para não interferir na impedância da camada lipídica por efeito de eletroporação celular (SHENG *et al.*, 2011; TESFAYE *et al.*, 2010), já os sinais multifrequências de 50 kHz, 100 kHz, 200 kHz, 300 kHz, 400 kHz, 500 kHz, 600 kHz, 700 kHz, 800 kHz e 900 kHz foram espalhados de tal forma para se ter uma ideia mais detalhada do espectro, focando em regiões onde exista uma proeminência de efeitos capacitivos podendo, desta forma, encontrar um equivalente de circuito elétrico que seja válido para o *stratum corneum*. Foram utilizadas frequências múltiplas entre si para que, com 1024 pontos, a FPGA pudesse criar um sinal homogêneo sem assíntotas entre o final e o começo do bloco de pontos. A menor frequência foi a de 25 kHz, já que

com uma frequência menor seriam necessários mais pontos de armazenamento dentro da FPGA, causando *overflow* no *buffer* da comunicação *bus* USB de 1024 bits.

A Figura 17 mostra uma simulação de análise de bioimpedância com subamostragem para um fígado bovino utilizando os algoritmos de Goertzel e FFT. É possível perceber que a curva ficou bem caracterizada, pois apresenta poucos pontos abaixo de 20 kHz, onde há pouca variação do módulo da bioimpedância e muitos pontos na região de inflexão da curva, entre 20 kHz e 2 MHz. A discrepância dos dados gerados pela FFT é causada pela subamostragem empregada, a qual não afeta o algoritmo de Goertzel. Cole-Cole é o modelo do fígado bovino (LOW *et al.*, 1997).

FIGURA 17 - ANÁLISE FREQUÊNCIAL COMPARATIVA ENTRE TRANSFORMADA RÁPIDA DE FOURIER E ALGORITMO DE GOERTZEL PARA ANÁLISE DE UM FIGADO BOVINO.



Fonte: GIESELER, 2013.

3.2.3 Conversores A/D e D/A

O sinal de estimulação multifrequencial será gerado via FPGA e enviado para um conversor D/A de 12-bit AD5445 (Analog Devices). O sinal passará por um amplificador com ganho variável, seguido de um filtro passa-baixas anti-aliasing em 3 MHz, uma vez que a frequência máxima que se deseja injetar é de 1 MHz. Em seguida o sinal é convertido novamente em formato digital por um conversor A/D de 8-bit AD9228 (Analog Devices) para ser tratado pela FPGA.

3.3 UNIDADE DE PROCESSAMENTO

O kit de desenvolvimento utilizado, que pode ser visto na Figura 18, foi fornecido pela Altera®. Ela possui USB 2.0 para comunicação com o computador, 33216 elementos lógicos e 484Kbits de RAM e interface, além de dois barramentos com as entradas e saídas digitais para controle dos conversores A/D, D/A e do controle de ganho.

FIGURA 18 - KIT DE DESENVOLVIMENTO DE2 DA ALTERA CONTENDO UMA CYCLONE® II.



Fonte: Altera, www.altera.com.

Para processamento dos dados e interface gráfica foi utilizado um *notebook* ASUS intel core i7 @ 2,30 GHz; 8,00 GB de RAM; Windows 8; 64-bit.

3.4 PROCESSAMENTO DOS SINAIS

A função da FPGA é enviar o sinal de estimulação do *stratum corneum* com uma componente CC mais uma parte multifrequencial, gerenciar o ADC, DAC e o controle de ganho, recebendo o sinal resultante e conformando-o para envio via USB. O array com os dados injetados são gerados pelo Matlab®, que cria um arquivo *.txt com as linhas de código em VHDL para o sinal que irá conter as frequências de interesse. O código pode ser visto no APENDICE 4.

O *clock* principal da FPGA é de 8,33 MHz, mas a comunicação USB via *bulk* não consegue suprir essa velocidade, pois trabalha com pacotes de 1024 dados a 23 kHz aproximadamente. Desta forma é necessário armazenar os dados para enviá-los com a taxa de amostragem adequada, uma vez que trabalhar com subamostragem diminui a banda e pode causar problemas de *aliasing*.

3.5 TESTES DE FUNCIONAMENTO E VALIDAÇÃO

O equipamento foi testado por um período de um mês, para detectar problemas de hardware e software, corrigindo pequenos *bugs* em software como falhas de apresentação de dado, para torna-lo mais

ergonômico. Ele foi calibrado a partir de resistores de 160 Ω e 10 k Ω com precisão de 1 %. Por meio desta calibração, foi possível compensar interferências do hardware e efeitos da relaxação do valor de impedância com relaxação a frequência.

O sistema foi validado a partir de duas peças de teste, *phantom*. Ambas produzidas utilizando um pacote de 12 g de gelatina sem sabor, juntamente com 70 ml de água deionizada, com uma condutância de 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ medida pelo condutivímetro HI 8733 da empresa Hanna®. Uma delas foi feita com gelatina da marca Oetker® (L: 021215) e a outra com a marca Freischmann® (L: 141215).

Os *phantoms* foram medidos utilizando o analisador de impedância da agilent® 4294a e comparados com os valores obtidos pelo sistema desenvolvido. O resultado obtido é mostrado na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1 - CALIBRAÇÃO 1, COMPARATIVO DA IMPEDANCIA DE PHANTOMS COM RELAÇÃO A EQUIPAMENTO CERTIFICADO.

Frequência	Agilent Oetker	Sistema Oetker	Agilent Freischmann	Sistema Freischmann
25kHz	301 Ω	312 Ω	287 Ω	313 Ω
50kHz	289 Ω	303 Ω	286 Ω	311 Ω
100kHz	288 Ω	303 Ω	285 Ω	309 Ω
200kHz	287 Ω	295 Ω	284 Ω	296 Ω
300kHz	286 Ω	308 Ω	284 Ω	302 Ω
400kHz	285 Ω	300 Ω	283 Ω	302 Ω
500kHz	284 Ω	294 Ω	282 Ω	300 Ω
900kHz	281 Ω	282 Ω	280 Ω	293 Ω

Em uma segunda rodada de testes, refazendo os *phantoms*, foram obtidos os seguintes resultados mostrados na Tabela 2:

TABELA 2 - CALIBRAÇÃO 2, COMPARATIVO DA IMPEDANCIA DE PHANTOMS COM RELAÇÃO A EQUIPAMENTO CERTIFICADO.

Frequência	Agilent Oetker	Sistema Oetker	Agilent Freischmann	Sistema Freischmann
50kHz	261 Ω	254 Ω	295 Ω	306 Ω
100kHz	260 Ω	254 Ω	294 Ω	284 Ω
200kHz	259 Ω	254 Ω	292 Ω	293 Ω
300kHz	258 Ω	252 Ω	291 Ω	290 Ω
400kHz	258 Ω	249 Ω	291 Ω	297 Ω
500kHz	257 Ω	248 Ω	290 Ω	285 Ω
600kHz	257 Ω	251 Ω	289 Ω	288 Ω
700kHz	257 Ω	245 Ω	289 Ω	283 Ω
800kHz	256 Ω	241 Ω	288 Ω	284 Ω
900kHz	255 Ω	241 Ω	287 Ω	284 Ω

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A validação da metodologia foi realizada a partir de medições com indivíduos portadores de diabetes mellitus sem neuropatia, com neuropatias e indivíduos sem diabetes, analisando os efeitos na alteração da sudorese em cada dos três grupos. Para analisar de forma fidedigna os efeitos causados pelas neuropatias, foi escolhida uma faixa etária de 18-55 anos, para serem pacientes maiores de idade mas sem estarem em

idade avançada, onde os problemas podem ser decorrentes de outras patologias, com pessoas de ambos os sexos, uma vez que não há diferença considerável na sudorese entre gêneros e ocorre variação típica nessa faixa de idade (LOW et al., 1997). Indivíduos com problemas de tireoide, deficiência de vitamina D e hiperidrose foram excluídos do teste devido a pacientes apresentarem problemas de sudorese não relacionados à neuropatia.

Os testes foram feitos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário, com temperatura e humidade controlados, sob aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFSC CAAE.

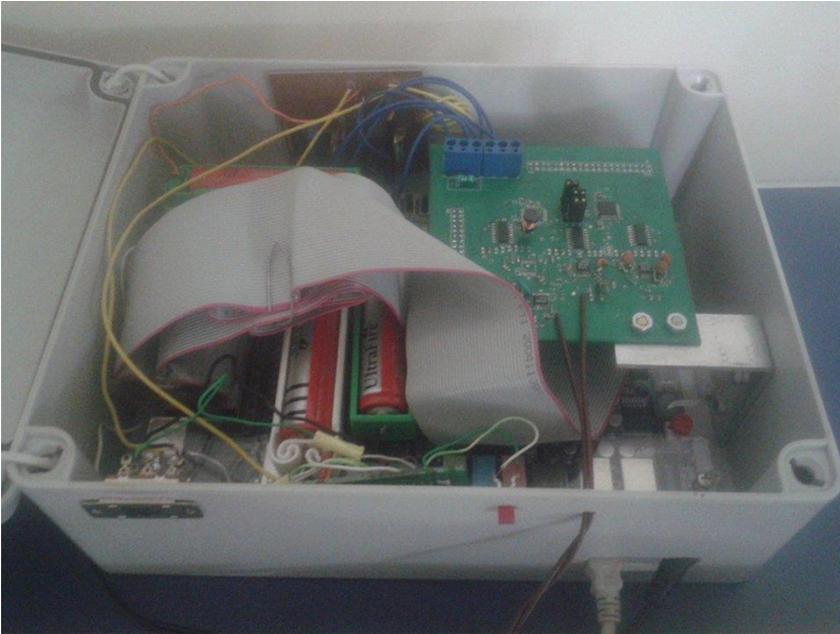
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados por meio de *scripts* desenvolvido na plataforma Matlab® e o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, v.22, IBM, USA). Comparando os valores de impedância entre as mãos e entre os pés, primeiramente apenas entre os indivíduos sem diabetes e os que têm diabetes indiferente do tipo de diabetes e presença ou não de neuropatias. Posteriormente foram comparados pacientes com e sem neuropatia mostrando os valores médios e de desvio padrão. O teste não paramétrico foi adequadamente empregado de acordo com as comparações realizadas entre os grupos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

As placas de circuito impresso foram colocadas dentro de uma caixa plástica (Figura 19), onde as únicas partes de ligação externa estão na alimentação da FPGA, na comunicação USB com o computador *notebook* e nos cabos para os eletrodos de aço inoxidável (Figura 20) onde ocorre a estimulação das glândulas sudoríparas das mãos, dos pés e da testa dos indivíduos. Desta forma a estimulação do paciente é feita somente por meio de baterias.

FIGURA 19 - SISTEMA DESENVOLVIDO. PLACA COM CONVERSOR ADC E DAC, FILTROS E CONDICIONAMENTO DE SINAL. ALIMENTAÇÃO POR BATERIAS, SISTEMA DE CONTROLE DE ALTA CORRENTE, FPGA E CAIXA RESISTENTE A FOGO.



Fonte: Próprio autor, 2016.

FIGURA 20—ELETRODOS DE AÇO INOXIDÁVEL UTILIZADO PARA MEDIR IMPEDÂNCIA DE MÃOS E PÉS.



Fonte: Próprio autor, 2016.

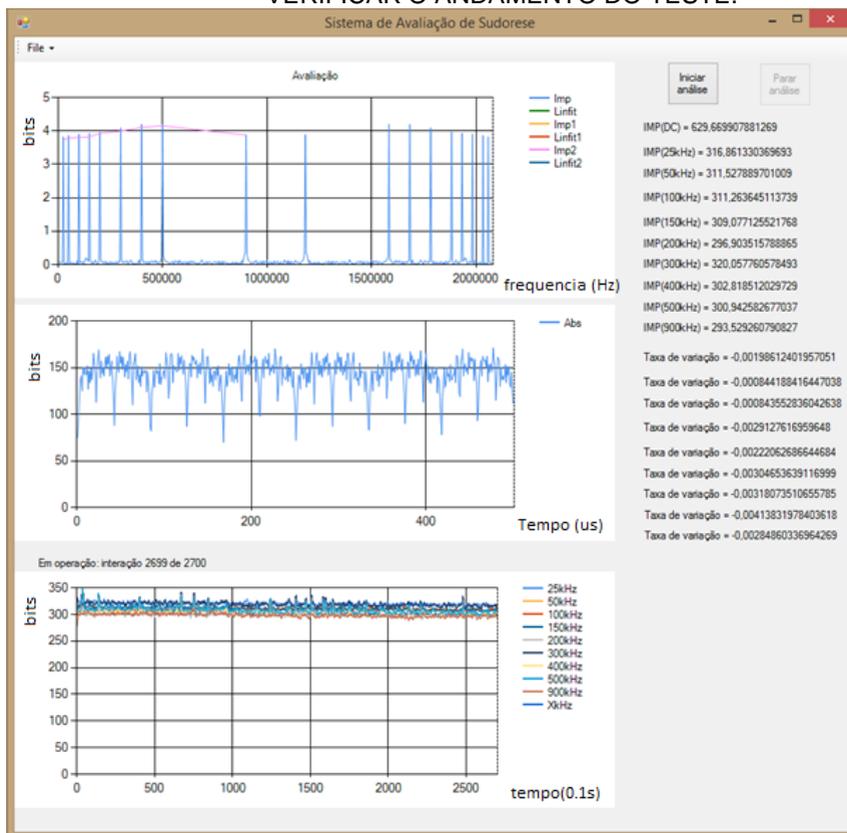
3.8 INTERFACE COM O USUÁRIO

Os dados foram amostrados com uma frequência de 8,33 MHz, armazenados e formatados na FPGA para serem enviados via USB, a uma frequência de 23 kHz, sendo processados no computador com auxílio da interface desenvolvida em C#. Posteriormente computados por meio de algoritmos de análise, implementados em

Matlab© para identificação de padrões. Nove blocos de dados amostrados são enviados por segundo para a interface devido ao tempo de envio através da comunicação USB. Desta forma os sinais de impedância lidos são amostrados de forma adequada, pois não se perde informação devido ao processo de sudorese ser lento.

A Figura 21 mostra a interface desenvolvida, ela apresenta as opções: "Iniciar Análise", "Parar Análise" e "File" onde possibilita que o usuário imprima ou salve os dados. A interface ainda mostra em qual interação o teste está e os resultados da impedância para diferentes frequências, assim como a taxa de variação destas impedâncias no tempo.

FIGURA 21 - INTERFACE C# COM O USUÁRIO, ONDE É POSSÍVEL VERIFICAR O ANDAMENTO DO TESTE.



Fonte: Próprio autor, 2016.

3.9 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram coletados 43 dados oriundos de indivíduos Sem Diabetes e indivíduos Com Diabetes Mellitus. Os dados demográficos dos indivíduos participantes no estudo são mostrados nas Tabela 3 e Tabela 4. Os diferentes tipos de diabetes foram mantidos juntos devido a análise ser sobre neuropatia e devido à baixa quantidade de pacientes.

TABELA 3- DADOS DEMOGRÁFICOS DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS USANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA. QUANDO APROPRIADO VALORES SÃO DADOS COMO MÉDIA \pm DP.

	Sem Diabetes	Com Diabetes
N	19	24
Idade (anos)	28.2 \pm 9.1	38.9 \pm 10.7
Sexo (M/F)	15/4	12/12

TABELA 4 - DADOS DEMOGRÁFICOS DOS INDIVÍDUOS COM DIABETES EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU NÃO DE NEUROPATIA. QUANDO APROPRIADO VALORES SÃO DADOS COMO MÉDIA \pm DP.

	DM Sem Neuropatia	DM Com Neuropatia
N	16	8
Tipo DM (1/2)	11/5	7/1
Duração DM	14.3 \pm 9.9	20.4 \pm 11.9
HbA1c (%)	7.5 \pm 0.9	9.8 \pm 1.7

3.9.1 Protocolo de testes

Os possíveis pacientes são avaliados baseados nos seus prontuários e nos critérios de inclusão e exclusão. Após ser selecionado ele é orientado sobre a utilidade do trabalho, e assina o TCLE e responde o teste NTSS-6 (Bastyr III *et al.* 2005). Posteriormente é pedido para lavar/limpar suas mãos com álcool gel e secá-las, permanecendo sentado com suas mãos sobre eletrodos. Os eletrodos estimularão as glândulas que produzem o suor, existentes em grande quantidade nas palmas das mãos e pés, com uma diferença de potencial elétrica não danosa de 4.0 Volts durante 5 minutos, avisando o paciente ao termino do procedimento. Em seguida é pedido para que limpe seus pés e os coloque, também, sobre dois eletrodos durante 5 minutos, sendo avisado ao termino do teste.

O sistema desenvolvido retorna um relatório com os resultados obtidos e também salva os dados para análises posteriores dos sinais de impedância. Além disso são salvas informações do prontuário do paciente, também para análise comparativa futura.

3.10 ANALISE DOS SINAIS DE IMPEDÂNCIA

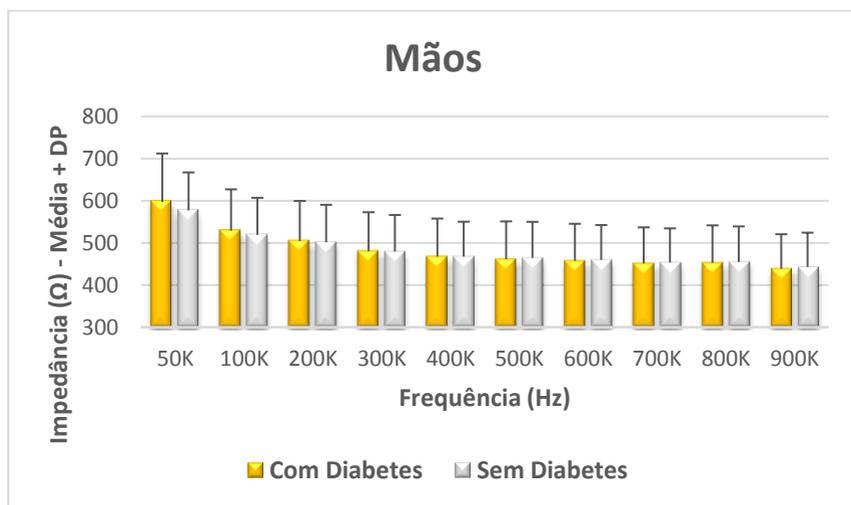
Os valores de significância para as comparações entre pacientes sem diabetes e diabéticos com neuropatia para hipótese de que os valores vêm de distribuições normais diferentes com 95% de precisão foram feitos a partir do software SPSS e são apresentados na Tabela 5 a seguir.

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO P ENTRE INDIVÍDUOS SEM DIABETESE DM COM NEUROPATIA.

	Frequência (kHz)	Grupo Sem Diabetes (n=19)	Grupo DM Com Neuropatia (n=8)	p
Mãos	50	575,1±128,6	654,6±90,2	0,100
	100	518,3±119,0	577,8±88,2	0,188
	200	500,6±115,3	548,3±89,2	0,286
	300	478,6±113,5	521,1±87,4	0,342
	400	466,9±111,3	507,2±82,9	0,352
	500	463,8±109,6	500,2±86,0	0,398
	600	458,5±108,9	494,8±82,8	0,404
	700	452,6±106,6	488,1±80,9	0,405
	800	453,7±110,4	490,9±84,5	0,410
	900	442,1±99,5	472,4±81,4	0,455
Pés	50	501,9±80,0	530,8±60,2	0,276
	100	445,0±71,6	477,3±55,6	0,200
	200	430,7±71,3	459,9±57,5	0,259
	300	412,4±67,4	438,2±57,7	0,301
	400	403,3±65,8	429,4±57,5	0,305
	500	399,3±65,7	423,9±58,1	0,337
	600	396,4±65,2	419,6±55,2	0,350
	700	391,7±62,8	413,2±53,4	0,361
	800	390,8±64,1	413,9±57,2	0,351
	900	381,5±61,3	401,8±52,38	0,382

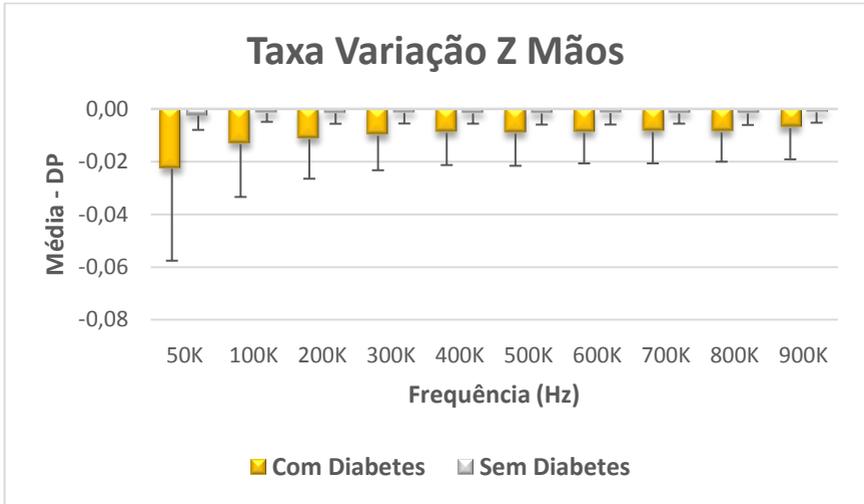
A primeira comparação realizada foi somente entre os dois grupos, onde 19 dos dados são provenientes de indivíduos Sem Diabetes. Na Figura 22 e Figura 23 são mostrados os valores de impedância absoluta das mãos e da taxa de variação da mesma com relação ao tempo.

FIGURA 22 - IMPEDANCIA DAS MÃOS COMPARADA COM PACIENTES DIABÉTICOS E SEM DIABETES.



Fonte: Próprio autor, 2016.

FIGURA 23 - DERIVADA DA IMPEDANCIA DAS MÃOS COMPARADA COM PACIENTES DIABÉTICOS E SEM DIABETES.

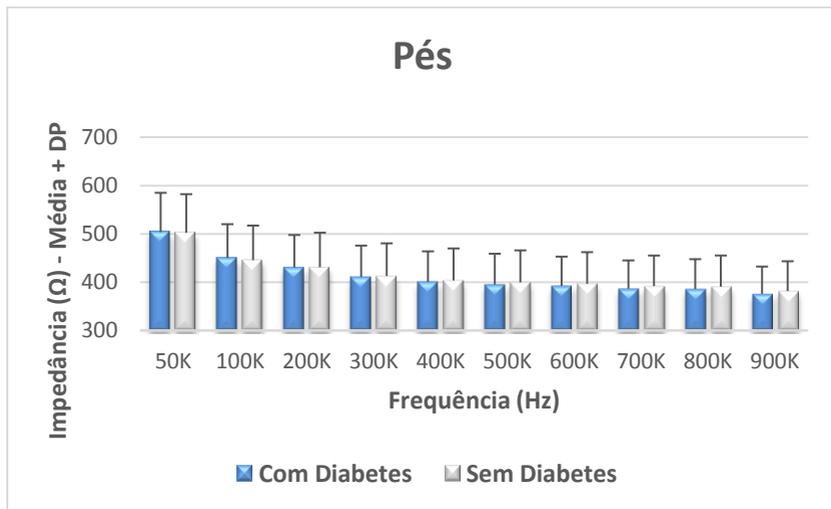


Fonte: Próprio autor, 2016.

A taxa de variação mostra quedas maiores para indivíduos com diabetes ocorrido durante todo o tempo do exame; isso pode estar ligado ao fato do *stratum corneum* estar seco e com a estimulação do tecido ocorrer uma grande variação de impedância.

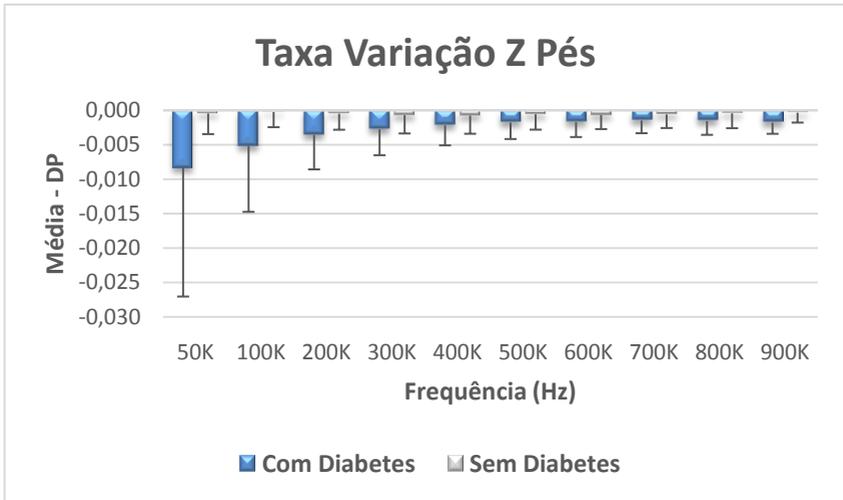
A seguir são mostrados os resultados para a medição da impedância dos pés (Figura 24) e da taxa de variação (Figura 25).

FIGURA 24 - IMPEDÂNCIA DOS PÉS COMPARADA COM PACIENTES DIABÉTICOS E SEM DIABETES.



Fonte: Próprio autor, 2016.

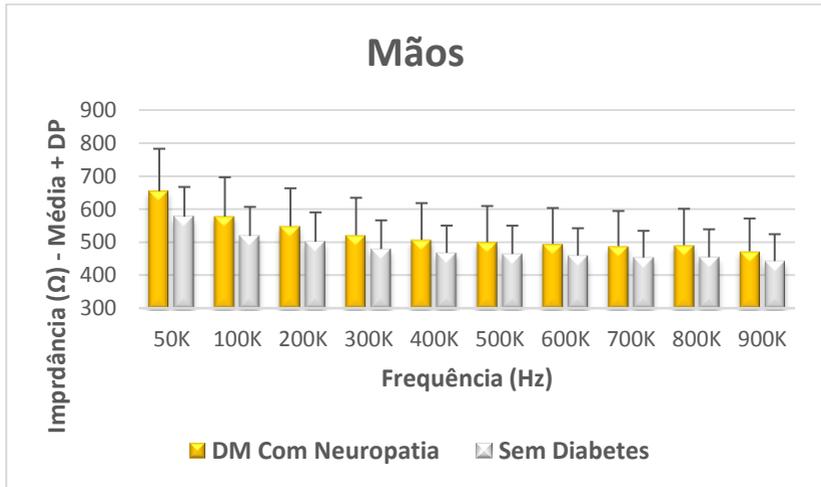
FIGURA 25 - DERIVADA DA IMPEDANCIA DOS PÉS COMPARADA COM PACIENTES DIABÉTICOS E SEM DIABETES.



Fonte: Próprio autor, 2016.

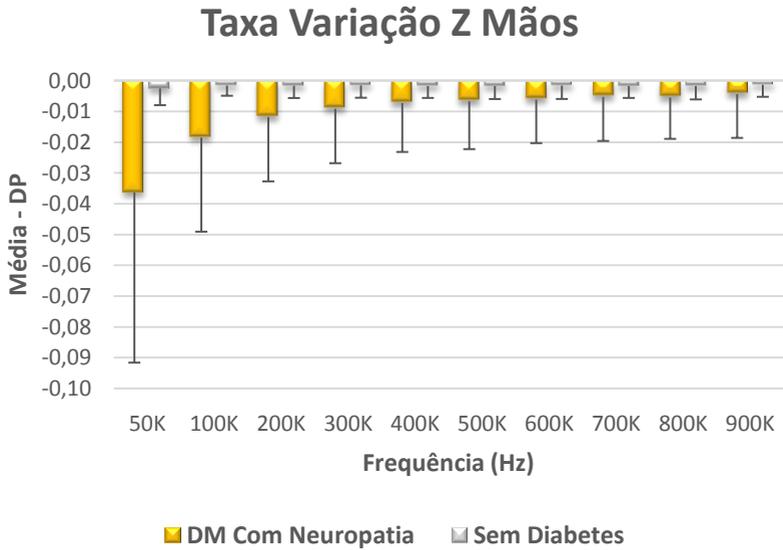
Outra avaliação feita foi a comparação entre indivíduos Sem Diabetes e indivíduos diabéticos Com Neuropatia. A condição de presença ou não de neuropatia foi determinada por meio do resultado do questionário NTSS-6 baseado no trabalho de Bastyr III *et al.* (2005), ou por meio do prontuário médico do paciente, chegando a um total de 8 pacientes (Figura 26 a 29). Esse número limitado é devido ao fato de pacientes com neuropatia serem diagnosticados nos ambulatórios de diabetes apenas em estágios e idades mais avançados, idade acima daquela do escopo do trabalho.

FIGURA 26 - IMPEDANCIA DAS MÃOS COMPARADA COM PACIENTES COM NEUROPATIA E SEM DIABETES.



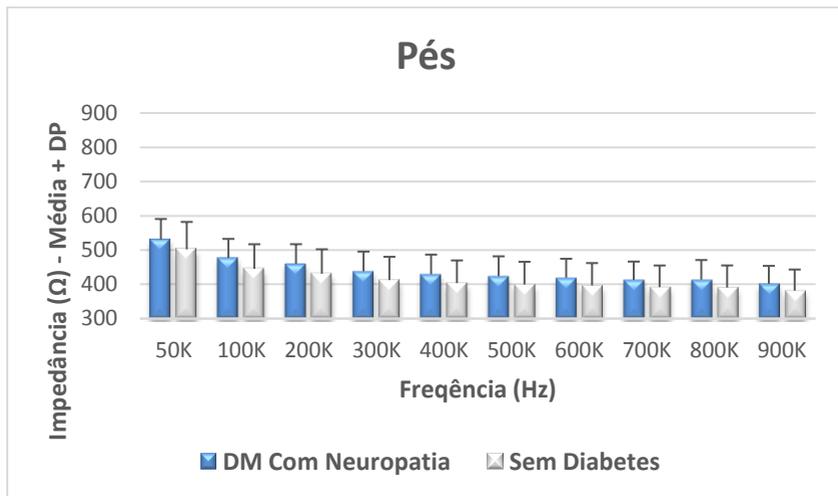
Fonte: Próprio autor

FIGURA 27 - DERIVADA DA IMPEDANCIA DAS MÃOS COMPARADA COM PACIENTES COM NEUROPATIA E SEM DIABETES



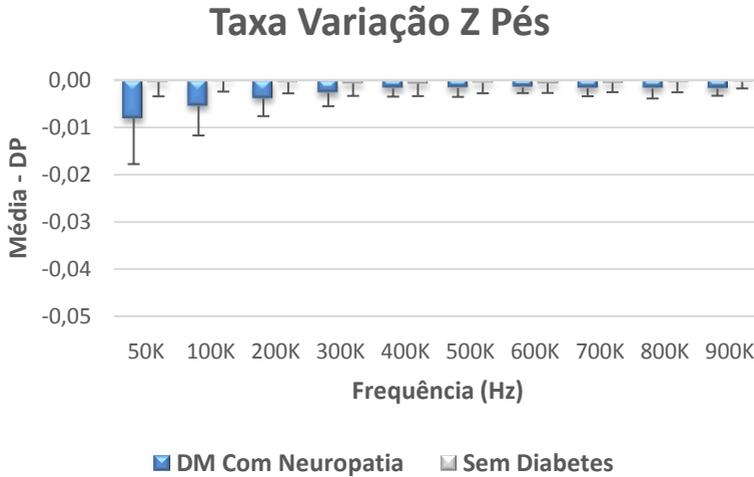
Fonte: Próprio autor, 2016.

FIGURA 28 - IMPEDANCIA DOS PÉS COMPARADA COM PACIENTES COM NEUROPATIAE SEM DIABETES.



Fonte: Próprio autor, 2016.

FIGURA 29 - DERIVADA DA IMPEDANCIA DOS PÉS COMPARADA COM PACIENTES COM NEUROPATIAE SEM DIABETES.



Fonte: Próprio autor, 2016.

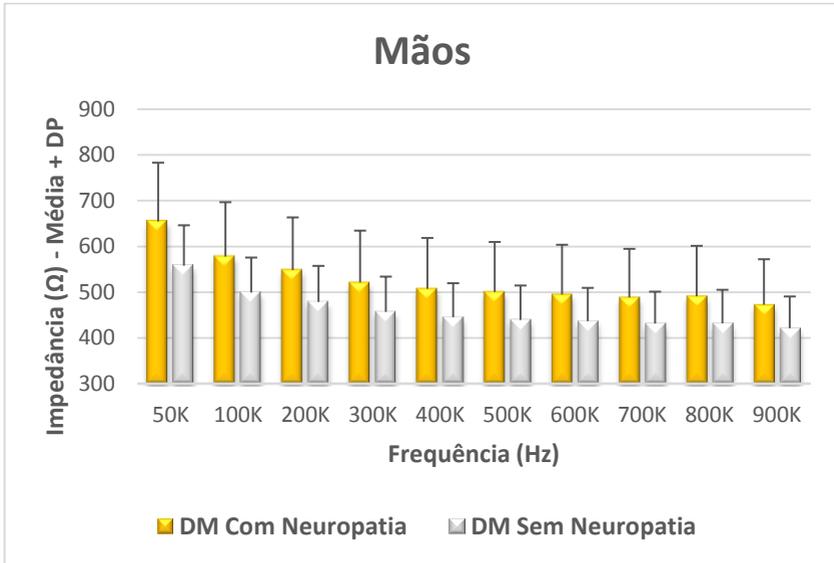
Uma impedância maior nas mãos e pés demonstra alterações da sudorese devido a presença de neuropatia, como mostrado por Schwarz *et al.* (2014). A taxa de variação maior para as mãos e para os pés para indivíduos com neuropatia pode estar ligada a falta de estimulação das glândulas por deficiência da ativação simpática, mas que, durante o teste devido a iontoforese inversa, causou uma alteração maior na impedância medida (Edelberg, 1977). Como mostrado na Tabela 6

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO P PARA TAXA DE VARIAÇÃO DA IMPEDÂNCIA COM O TEMPO ENTRE INDIVÍDUOS SEM DIABETESE DM COM NEUROPATIA.

Frequência (kHz)	Grupo Sem Diabetes (n=19)	Grupo DM Com Neuropatia (n=8)
50	0,164	0,108
100	0,200	0,099
200	0,290	0,123
300	0,339	0,422
400	0,509	0,881
500	0,567	0,856
600	0,570	0,471
700	0,768	0,995
800	0,4682	0,854
900	0,803	0,419

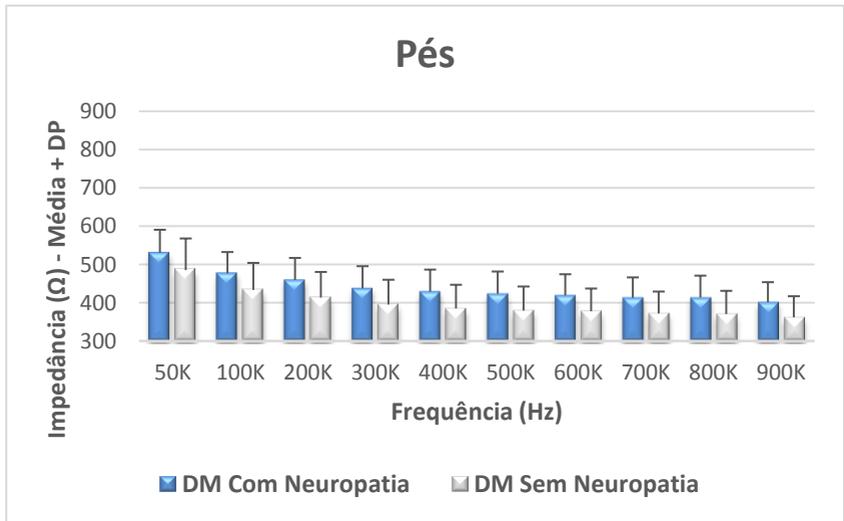
Abaixo é possível verificar os valores de impedância absoluta entre pacientes com e sem neuropatia (Figura 30).

FIGURA 30 - COMPARATIVO DE IMPEDANCIA DAS MÃOS ENTRE PACIENTES COM NEUROPATIA E SEM NEUROPATIA.



Fonte: Próprio autor, 2017.

FIGURA 31 - COMPARATIVO DE IMPEDANCIA DOS PÉS ENTRE PACIENTES COM NEUROPATIA E SEM NEUROPATIA.



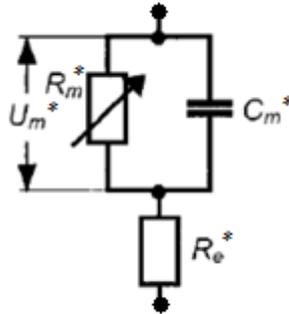
Fonte: Próprio autor, 2017.

Outro ponto interessante é que a diferença entre indivíduos diabéticos sem neuropatia e sem diabetes ficou pequena, já que com o controle adequados dos níveis de glicemia é possível evitar o avanço das neuropatias diabéticas.

A taxa de decaimento da impedância pela frequência mostra informações importantes com relação ao diagnóstico de diabetes. Ao comparar o modelo simplificado baseado no trabalho de Chizmadzhev *et al.* (1998) da Figura 32, obtemos ver uma diferença importante relacionada, não somente a resistência de contato, mas também a capacitância lipídica. Esse modelo pode ser utilizado até 400 kHz já que

a banda de espectro utilizada não apresenta mais efeitos capacitivos, que só voltam a aparecer após 800 kHz.

FIGURA 32 - MODELO SIMPLIFICADO DA IMPEDÂNCIA ELÉTRICA DO STRATUM CORNEUM.

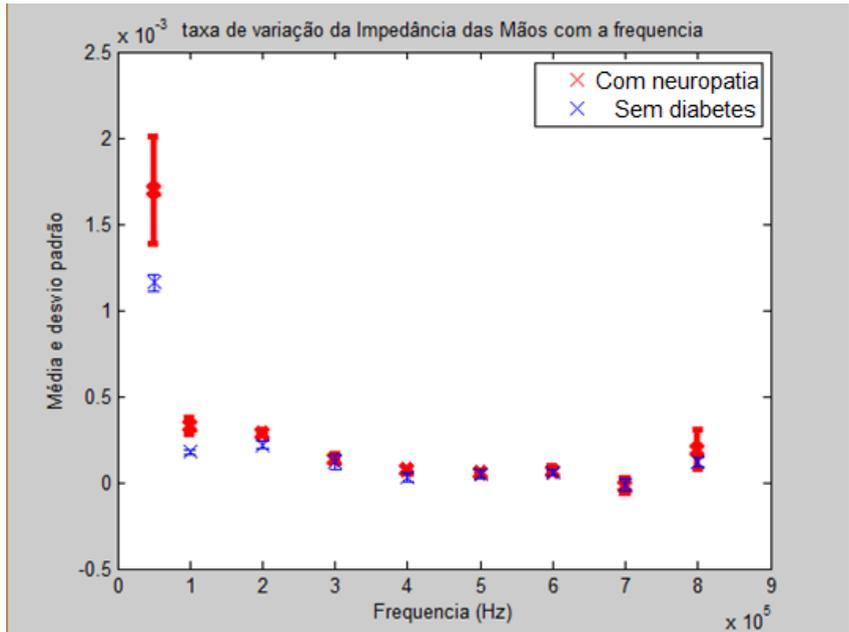


Fonte: Próprio autor, 2016.

A Figura 33 mostra a taxa de variação da impedância das mãos dada pela equação 5 comparada com indivíduos diabéticos e sem diabetes.

$$\frac{Impedância(Frequência1) - Impedância(Frequência2)}{(Frequência2 - Frequência1)} \quad (5)$$

FIGURA 33 - DERIVADA DO DECAIMENTO DE IMPEDÂNCIA NAS MÃOS COM A FREQUÊNCIA.

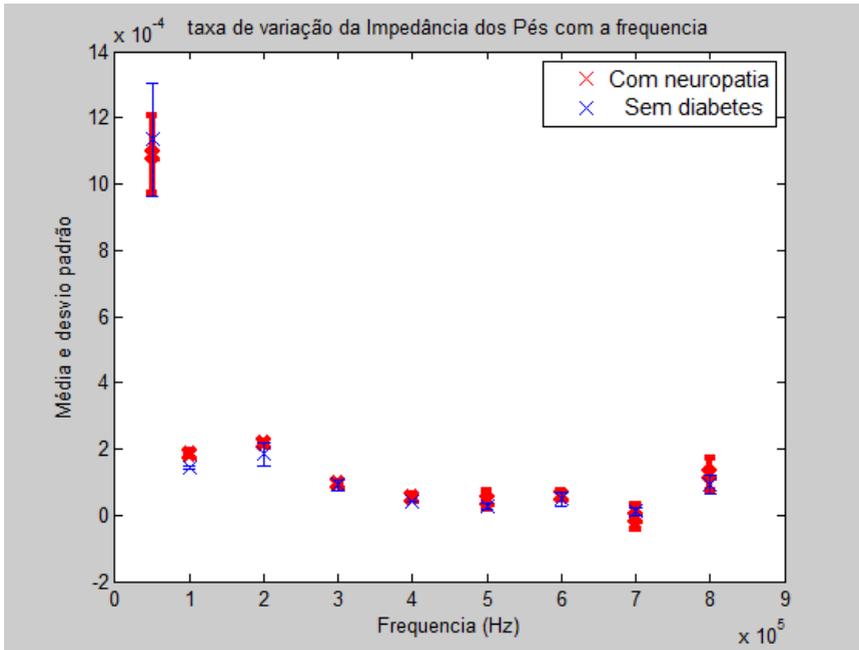


Fonte: Próprio autor, 2016.

Desta forma é possível perceber uma boa correlação na avaliação dos dados até 400 kHz, já que após esse patamar os valores se mantêm praticamente constantes como visto na Figura 22 e Figura 24.

A Figura 34 mostra a variação para a impedância dos pés.

FIGURA 34 - DERIVADA DO DECAIMENTO DE IMPEDÂNCIA NOS PÉS COM A FREQUENCIA.



Fonte: Próprio autor, 2016.

O valor de capacitância média C_m^* para os grupos de indivíduos avaliados é mostrado na Tabela 7.

TABELA 7 - VALOR DE CAPACITÂNCIA MÉDIA PARA OS DIFERENTES GRUPOS AVALIADOS.

	Mãos	Pés
DM Com Neuropatia	19,03 nF	28,52 nF
Com Diabetes	23,55 nF	29,27 nF
DM Sem Neuropatia	26,25 nF	29,41 nF
Sem Diabetes	28,27 nF	38,30 nF

Compilando os valores de capacitância equivalente das mãos, de cada um dos pacientes analisados, para o teste sendo o valor média de capacitância entre pacientes com neuropatia e pacientes sem neuropatia chega-se ao valor de sensibilidade de 75% (6 de 8) e um valor de especificidade de 66% (23 de 35). Para os pés a sensibilidade ficou em 62.5%(5 de 8) e de especificidade em 54,3% (19 de 35).

3.10.1 Comparação com outros procedimentos

Atualmente não se utiliza análise multifrequencial para avaliação de problemas de neuropatias. O trabalho de Schwarz et al. (2014) se aproxima, mas apresenta uma análise apenas em CC e não em CA e mostra que a condutância das mãos e pés foram menores para 18 pacientes com diabetes e múltiplas neuropatias do que os de 18 pacientes de controle (Mãos: 54.4 ± 24.4 vs 76.3 ± 10.9 μ S, $P=0.0015$ e Pés: 58.5 ± 25.8 vs 77.7 ± 7.5 μ S, $P=0.0047$, respectivamente). O que corrobora com a análise feita por esse trabalho pelo fato de trazer valores menores de condutância para pacientes com neuropatia (Mãos:

1527.1±184.7 vs 1739.1±106.5 μ S e Pés: 1884.0±192.0 vs 1992.4±274.4 μ S, respectivamente). Os trabalhos, entretando, não podem ser comparados diretamente visto que possuem ordem de grandeza diferente entre análise CC e CA para o *stratum corneum*.

No Brasil, as neuropatias são diagnosticadas nos ambulatórios de diabetes dos hospitais brasileiros de forma superficial e até subjetiva. A neuropatia periférica, por exemplo, é detectada, em sua maioria, apenas quando já ocorrem fissuras, calos, inchaços e úlceras nos pés. Em algumas unidades de saúde, o diagnóstico da neuropatia autonômica é baseado na análise arbitrária do suor na região anterior da coxa.

4 DISCUSSÃO

O hardware desenvolvido respondeu como esperado durante os testes, não ocorrendo defeitos ou variações abruptas dos valores medidos sem relação com o paciente. O bloco de processamento primário via FPGA foi subutilizado já que, devido ao processo de sudorese ser lento, não ter sido necessário altas taxas de processamento.

A utilização de um computador facilitou a visualização das variáveis, além de possibilitar pós-processamento identificando formas diferentes de diagnóstico como a espectroscopia de bioimpedância utilizada. Os circuitos de proteção e alimentação de tensão cumpriram suas funções apontando falhas de sobrecorrente ou mal funcionamento durante os testes.

A abordagem utilizada que detecta efeitos secundários da neuropatia através das disfunções de sudorese traz indicativos importantes, mas sem ser conclusivo. O teste é não invasivo e mesmo mostrando que os resultados entre pacientes diabéticos e sem diabetes tem baixa taxa de detecção de neuropatia na variação com o tempo, a comparação de indivíduos sem diabetes contra pacientes com neuropatia diabética mostrou um bom potencial de estudo chegando a $p\text{-value} = 0,108$ além de abrir as portas para a análise dos valores específicos da capacitância equivalente. A análise multifrequencial foi de ponto crucial, pois mostrou um novo indicativo devido a diferenciação de características de bioimpedância do material.

Um dos problemas em utilizar a análise de sudorese é o falso positivo na sua detecção, visto que deficiências de sudorese podem estar

ligadas a outros problemas de saúde como, por exemplo, a fibrose cística, um problema genético que altera o transporte de íons através das membranas celulares, doenças de pele, uso de determinadas medicações ou até mesmo deficiência de vitamina D. Desta forma a validação dos resultados é dificultada, já que para isso seria necessário um estudo com grupos de indivíduos diabéticos bem definidos e com um número maior de pacientes com neuropatia estabelecida para avaliar a significância estatística e fisiológica dos resultados, o que não foi possível no período do projeto dentro do H.U.

O método proposto, utilizando a análise multifrequencial mostrou novos patamares para avaliação, com possibilidade para detectar neuropatia pré-clínica, por meio de uma análise rápida, através da medição dos valores característicos das impedâncias intrínsecas do stratum corneum que, quando comparado com o modelo elétrico, apresenta valores diferentes de capacitâncias equivalentes.

A estimulação das mãos mostrou que pacientes com neuropatia tiveram uma grande taxa de variação de impedância com o tempo, devido ao fato de suas mãos serem mais secas e a estimulação auxiliar na liberação de íons cloreto causando uma grande diferença de impedância. O valor absoluto possui méritos, mas ao tornar mais específica a análise diminuindo o escopo para apenas os valores capacitivos é possível obter diferenças mais significativas, chegando a 75% de sensibilidade e 66% de especificidade.

A análise utilizada possibilita diferenciar médias entre indivíduos sem diabetes, diabéticos e com neuropatia, mostrando os

estágios de avanço da neuropatia desde o diagnóstico do diabetes até o desenvolvimento de complicações associadas ao diabetes como, por exemplo, a neuropatia autonômica detectada pela disfunção das glândulas sudoríparas.

5 CONCLUSÕES

A partir da realização deste trabalho pode-se concluir que:

1. O desenvolvimento do sistema para avaliação de neuropatias foi conceitualmente e de forma pratica implementados, incluindo seus módulos de hardware, software, testes e avaliações com indivíduos com e sem diabetes.
2. A análise do valor absoluto de impedância como diagnóstico de neuropatia diabética mostrou uma diferença de $p\text{-value} = 0,108$ nas mãos, mas essa métrica ainda deve ser usada com redundância no diagnóstico de neuropatia, sendo somado a outras formas de avaliação.
3. A taxa de variação da impedância com o tempo precisa ser mais bem estudada, pois não apresenta a mesma característica encontrada apenas com estimulação em CC detalhada por Schwarz et al. (2014).
4. Análises em baixa frequência foram mais detalhados visto que apresentam a variação da capacitância lipídica, fator que se mostrou mais válido para diferenciação entre os grupos.
5. Acrescentar uma análise multifrequencial se mostrou um método válido para comparação de indivíduos com diabetes e neuropatia, visto que corroboram as diferenças

fisiológicas dos grupos a partir da comparação dos efeitos capacitivos com até 75% de sensibilidade e 66% de especificidade.

6. Os testes apresentados ainda precisam ser feitos com um grupo maior, já que não houve confirmação estatística devido à pequena quantidade de pacientes com neuropatia.

5.1 TRABALHOS FUTUROS

- Fazer uma análise multifrequencial mais completa visualizando melhor o espectro do sinal, detalhando bem frequências antes de 300 kHz e após 900 kHz;
- Utilizar a bioimpedância como diagnóstico direto de danos das fibras nervosas, baseada na comparação dos efeitos capacitivos e resistivos de cada paciente;
- Implementar metodologia para realizar a calibração antes de cada coleta de dados;
- Criar uma interface homogênea de contato com as mãos dos indivíduos sendo testados, tornando a coleta de dados mais simples de ser realizada;
- Fazer parceria com ambulatórios de diabetes para conseguir um número maior de indivíduos com diabetes e com diferentes estágios de neuropatia para poder avaliar a real utilidade da

instrumentação e metodologias estudadas e implementadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association *"Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus"*. *Diabetes Care*. v. 37 sup. 1. 2014.

AYOUB, H., LAIR, V., GRIVEAU, S., BRUNSWICK, P. B. "Electrochemical Characterization of Stainless Steel as a New Electrode Material in a Medical Device for the Diagnosis of Sudomotor Dysfunction". *Electro analysis*, Vol.24 No.6, 2012..

BASTYR III, E. J., PRICE, K. L., BRIL, V. & MBBQ Study Group "Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: Questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy", *Clinical Therapeutics*, 2005.

BIANCHI, C. "A sensor-based approach to safe trans-dermal iontophoresis" SAME conference. 2013.

BISHOP, D., "Biblioteca de ponto flutuante para FPGA". Disponível em http://www.vhdl.org/fphdl/Float_ug.pdf, acesso em 12/06/2015

BRUNSWICK, P., MAYAUDON, H., ALBIN, V., LAIR, V., RINGUEDE, A., CASSIR, M. "Use of Ni electrodes chronoamperometry for improved diagnostics of diabetes and cardiac diseases" Conference of the IEEE EMBS. 2007

COLE, K. S. Permeability and impermeability of cell membranes for ions. In: COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. [S.l.], 1940. v. 8, p. 110-122.

CHIZMADZHEV, Y. A., INDENBOM, A. V, KUZMIN, P. I., GALICHENKO, S. V., WEAVER, J. C. POTTS, R. O. "*Electrical Properties of Skin at Moderate Voltages: Contribution of Appendageal Macropores*". Biophysical Journal. v. 74. 1998.

EDELBERG, R. "*Relation of electrical properties of skin to structure and physiologic state*", 1977.

GIBBONS, C. H, ILLIGENS, B. M., WANG N., FREEMAN,R. "Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. Neurology" 1479–1486, 2009.

GIESELER, R. K., SANCHES, G. S. CUNHA, J. C., NEGRI, L. H., PATERNO, A. S., "Subamostragem e o uso do algoritmo de goertzel para otimização de espectrômetros de bioimpedância", CBEB, 2013

GRIMNES, S.; RIKSHOSPITALET, O.; SCHWAN, N. H. P. Interface Phenomena and Dielectric Properties of Biological Tissue. [S.l.]: University of Oslo, 2002.

HUBERT, D., BRUNSWICK, P., CALVET, J., DUSSER, D., FAJAC, I. "Abnormal electrochemical skin conductance in cystic fibrosis". *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010.

International Diabetes Federation. "*Diabetes surge hits every nation*". 2013

JOHNSON, H., GRAHAM, M. "High Speed Digital Design: A Handbook of Black Magic", 1st edition, 1993

KHALFALLAH, K., AYOUB, H., CALVET J. H., NEVEU, X., BRUNSWICK, P., GRIVEAU, S., LAIR, V., CASSIR, M., BEDIQUI, F. "Non-invasive galvanic skin sensor for early diagnosis of sudomotor dysfunction: Application to Diabetes". *IEE SENSORS JOURNAL*, v. 12, n. 3. 2012.

MARTINSEN, O, G.: GRIMNES, S. "*Bioimpedance and bioelectricity basics*". Elsevier 2011.

NEVES, C. E. B., LEITE, B. B., SOUZA, M. N. "Body impedance spectroscopy based on a step response", BMES/EMBS Conference, 1999

PETHIG, R. Dielectric properties of biological materials: Biophysical and medical applications. *Electrical Insulation*, IEEE Transactions on, 1984. IEEE, n. 5, p. 453474, 1984.

PHILLIP A. LOW, JONG-CHYOU DENQ, TONETTE L., PETER J. DYCK, PETER C. O'BRIEN, JEFF M. SLEZAK. "Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects". *MUSCLE & NERVE*. 1997.

ROBINSON, T., "Biblioteca USB para C#". Disponível em <http://libusbdotnet.sourceforge.net/V2/Index.html>, acesso em 12/06/2015

SOLOMON, T., BOULTON, A. J. M., FREEMAN, R., HOROWITZ, M., KEMPLER, P., LAURIA, G., MALIK, R. A., SPALLONE, V., VINIK, A., BERNARDI, L., VALNSI, P. SCHWAN, H. P. Electrical properties of tissue and cell suspensions. Advances in biological and medical physics, 1957. v. 5, p. 147, 1957.

SCHWARZ, P., BRUNSWICK, P., CALVET, J. "EZSCAN™ a new technology to detect diabetes risk". *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2011.

SHENG, C., ZENG, W., HUANG, Q., DESLYPERE, J., WANG, J. "Accuracy of a Novel Non-Invasive technology based EZSCAN system

for the diagnosis of diabetes mellitus in Chinese". Diabetology & Metabolic Syndrome. 2011.

TENTOLOURIS N. et al. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med* 2009;26:302–305

TESFAYE S1, BOULTON AJ, DYCK PJ, FREEMAN R, HOROWITZ M, KEMPLER P, LAURIA G, MALIK RA, SPALLONE V, VINIK A, BERNARDI L, VALENSI P. *"Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments". Diabetes Journal. 2010.*

VEIGA, E. "Desenvolvimento de um sistema de bioimpedância elétrica baseado em fpga", Dissertação - UDESC, 2013.

VINIK, A. K., MASER, R. E., MITCHELLI B. D., FREEMAN. R., *"Diabetic Autonomic Neuropathy", Diabetes Care, Vol. 26, No.6, 2003.*

WALKER, D., Brown, B. H., Hose D. R., Smallwood, R. H. "Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue. *Electronics Letters*", 2000. IET, v. 36, n. 19, p. 16031604, 2000.

World Health Organization
 <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

YAGIHASHI, S. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation*, 2011.

YÚFERO, A., RUEDA, A. "A method for bioimpedance measure with four- and two-electrode sensor systems", *IEEE EMBS*, 2008.

ZAKHAROV, M, "Biblioteca USB para FPGA". Disponível em <https://github.com/mzakharo/usb-de2-fpga/blob/master/src/usb.vhd>, acesso em 28/01/2017

APÊNDICE A - CÓDIGO VHDL PRINCIPAL

Código pra envio dos sinais de estimulação, controle do DAC, ADC, controle de ganho, recepção dos sinais e transmissão USB.

```
LIBRARY IEEE;
USE IEEE.STD_LOGIC_1164.all;
USE IEEE.STD_LOGIC_ARITH.all;
USE IEEE.STD_LOGIC_UNSIGNED.all;
use work.isp_hal.all;
use work.isp_drv.all;
use work.devreq_inc.all;
LIBRARY IEEE_PROPOSED;
use IEEE_PROPOSED.fixed_float_types.all;
use IEEE_PROPOSED.float_pkg.all;
use work.types.all; --needed for my_library (declarations)

ENTITY DE2_CLOCK IS
    PORT(--DE2 board config USB
        OTG_FSPEED : out  std_logic;          --USB Full Speed
        OTG_LSPEED : out  std_logic;          --USB Low Speed
        --ISP1368
        OTG_DATA : inout std_logic_vector(15 downto 0); --ISP1362 Data
        bus 16 bits
        OTG_INT1 : in   std_logic;            --ISP1362 Interrupt 2
        (Peripheral Interrupts)
        OTG_RST_N : out  std_logic;          --ISP1362 Reset pin
        OTG_ADDR : out  std_logic_vector(1 downto 0); --ISP1362
        Address 2 Bits[peripheral,command]
        OTG_CS_N : out  std_logic;          --ISP1362 Chip Select
        OTG_RD_N : out  std_logic;          --ISP1362 Write
        OTG_WR_N : out  std_logic;          --ISP1362 Read
        -- not used
        OTG_DACK0_N : out  std_logic;       --ISP1362 DMA
        Acknowledge 1
```

```

    OTG_DACK1_N : out    std_logic;           --ISP1362 DMA
Acknowledge 2
END DE2_CLOCK;

```

ARCHITECTURE *a* OF DE2_CLOCK IS

```

    TYPE STATE_TYPE IS (HOLD, FUNC_SET, DISPLAY_ON,
MODE_SET, WRITE_CHAR1,
    WRITE_CHAR2,WRITE_CHAR3,          RETURN_HOME,
TOGGLE_E, RESET1, RESET2,
    RESET3,    DISPLAY_OFF,    DISPLAY_CLEAR); --
WRITE_CHAR4,WRITE_CHAR5,WRITE_CHAR6,WRITE_CHAR7,WRI
TE_CHAR8, WRITE_CHAR9, WRITE_CHAR10,

```

```

    type memory is array (INTEGER range <>) of
std_logic_vector(15downto 0); --Was 7 downto 0 and Send "00000000"
& imp_dummy

```

```

    type memory1 is array (INTEGER range <>) of
std_logic_vector(7 downto 0);

```

```

    type memoryint is array (INTEGER range <>) of float
(float_exponent_width downto -float_fraction_width);

```

```

    --type memoryDAC is array (INTEGER range <>) of
std_logic_vector(11 downto 0);

```

```

    SIGNAL state, next_command: STATE_TYPE;

```

```

    SIGNAL DATA_BUS_VALUE: STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL CLK_COUNT_400HZ: STD_LOGIC_VECTOR(19
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL CLK_COUNT_10HZ: STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL CLK_COUNT_2MHZ: STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL CLK_COUNT_12MHZ: STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL CLK_COUNT_1MHZ: STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNTO 0);

```

```

    SIGNAL

```

```

BCD_SECD0,BCD_SECD1,BCD_MIND0,BCD_MIND1:
STD_LOGIC_VECTOR(3 DOWNTO 0);

```

```

        SIGNAL          BCD_HRD0,BCD_HRD1,BCD_TSEC:
STD_LOGIC_VECTOR(3 DOWNT0 0);
        SIGNAL DAC_SIGNAL: memoryDAC(0 to 4095) :=
((others=> (others=>'0')));
        SIGNAL CLK_400HZ, CLK_10HZ: STD_LOGIC;
        SIGNAL CLK_1MHZ : std_logic := '0';
        SIGNAL CLK_2MHZ : std_logic := '0';
        SIGNAL CLK_12MHZ : std_logic := '0';

        SIGNAL ADC1: memoryint(0 to 10) := ((others=> (others=>'0')));
        SIGNAL ADC3: memoryint(0 to 10) := ((others=>
(others=>'0'))); --FOR TEST GOERTZEL
        SIGNAL ADC2: memory1(0 to 2047) := ((others=>
(others=>'0')));

        SIGNAL COUNT_RMS: INTEGER RANGE 0 to 10:= 0;
        SHARED VARIABLE COUNT_HF: INTEGER RANGE 0 to
4095:= 0;
        SHARED VARIABLE COUNT_HF1: INTEGER RANGE 0 to
4095:= 0;
        CONSTANT COUNT_RMS_FINAL: INTEGER := 10;--
24999;

        SIGNAL r_w ,r_w1 : std_logic:= '0';
        SIGNAL DELAY_90: INTEGER RANGE 0 to 1:= 0;
        SIGNAL ADC1_AVC: STD_LOGIC_VECTOR(2 DOWNT0 0)
:= "000"; --(GPIO0 (14), GPIO0 (16),GPIO0 (18) A ERROR
        SIGNAL ADC2_AVC: STD_LOGIC_VECTOR(2 DOWNT0 0)
:= "000"; --(GPIO1 (13), GPIO1 (15),GPIO1 (17) A
        SIGNAL ADC3_AVC: STD_LOGIC_VECTOR(2 DOWNT0 0)
:= "000"; --(GPIO0 (21), GPIO0 (23),GPIO0 (25) A

        SIGNAL realW: memoryint(0 to 19);
        SIGNAL imagW: memoryint(0 to 19);
        SIGNAL IMP_DUMMY: memory(0 to 5) := ((others=>
(others=>'0'))); --(3999999 downto 0); -- STD_LOGIC_VECTOR(7
DOWNT0 0) := "00000000";
        signal clk : std_logic;
        signal slowclk_en : bit;

```

```

signal reset_usb, reset_synch : std_logic;
--USB stuff
signal hal_i : isp_hal_in_t;
signal hal_o : isp_hal_out_t;
signal drv_i : isp_drv_in_t;
signal drv_o : isp_drv_out_t;
type stateT is (loopOuter, loopInner);
signal state_usb: stateT;
signal counter, innerCounter, counter1: integer := 0;
signal sending: std_logic := '0';
shared Variable COUNT_DAC: INTEGER RANGE 0 to
4095:= 0;

component my_library
port (
DAC_SIGNAL: OUT memoryDAC(0 to 4095);-- :=
((others=> (others=>'0')));
RESET : IN STD_LOGIC
);
end component;

BEGIN

A1: my_library port map(
DAC_SIGNAL => DAC_SIGNAL,
RESET => RESET
);

(GPIO0 (13), GPIO0 (15),GPIO0 (17)) <= ADC1_AVC; --
Controle de ganho
(GPIO1 (19), GPIO1 (21),GPIO1 (23)) <= ADC2_AVC;
(GPIO1 (11), GPIO1 (13),GPIO1 (15)) <= ADC3_AVC;
GPIO0 (12) <= CLK_1MHZ; --CS = 0 Enable DAC read //
Must be pulsed to load new data
GPIO0 (14) <= r_w;--'0'; --CLK_1MHZ; --R/W = 1 Enable
DAC read // 0 to load new data
GPIO0 (16) <= r_w1;--'0';

```

```

    GPIO1 (8) <= CLK_12MHZ; --DCLK ADC
-----USB-----
--DE2 USB config
OTG_FSPEED <='0';      -- 0 = Enable, Z = Disable
OTG_LSPEED <='Z';      -- 0 = Enable, Z = Disable
--DE2 clock and reset config
clk<= clk_50Mhz;
p_reset: process
begin
wait until rising_edge(clk);
reset_synch <= not(RESET);
reset_usb <= reset_synch;
end process;

p_pulse25MHz: process--produces 25MHz clock enable pulse for HAL
begin
    WAIT UNTIL CLK_50MHZ'EVENT AND CLK_50MHZ = '1';
slowclk_en <= not(slowclk_en);
end process;

-- hal port map
hal_i.slowclk_en <= slowclk_en;
OTG_RST_N <= hal_o.rst_n;
OTG_ADDR <= hal_o.addr;
OTG_CS_N <= hal_o.cs_n;
OTG_RD_N <= hal_o.rd_n;
OTG_WR_N <= hal_o.wr_n;
OTG_DACK0_N <= hal_o.dack0_n;
OTG_DACK1_N <= hal_o.dack1_n;

--hal
hal_i.driv <= drv_o.hal;
h: hal port map (clk, reset_usb, OTG_DATA , hal_i, hal_o);

--driver port map
drv_i.int <= OTG_INT1; --IF LOOPBACK, DON'T NEED
--driver
drv_i.hal <= hal_o.driv;

```

d: drv port map(clk, reset_usb, drv_i , drv_o);

--device request handler

drvq: devreq port map(clk, reset_usb, drv_o.devreq, drv_i.devreq);

demo_send: process(clk, SW)

VARIABLE a: integer range 0 to 1 := 0;

VARIABLE k: integer range 0 to 3 := 0;

VARIABLE dummy_std: STD_LOGIC_VECTOR(15 DOWNT0 0);

begin

if rising_edge(clk) then

if drv_o.io.Rdy = '1' OR innerCounter > 0 OR COUNT_HF1 > 0 then

if counter < 15 then

drv_i.io.Sdata(drv_o.io.Sdata'high downto 0) <= "00000000"

& ADC2(COUNT_HF1);

if innerCounter = 0 then

drv_i.io.Rdy <= '1';

innerCounter<= innerCounter + 1;

elsif innerCounter > 0 and innerCounter < 1850 then

drv_i.io.Rdy <= '0';

innerCounter<= innerCounter + 1;

elsif innerCounter = 1850 then

innerCounter<= 0;

counter<= counter + 1;

COUNT_HF1 := COUNT_HF1+1;

IF COUNT_HF1=1000 THEN

COUNT_HF1 := 0;

ELSE

COUNT_HF1 := COUNT_HF1 +1;

END IF;

end if;

elsif counter = 15 then

counter<= 0;

innerCounter<= 0;

drv_i.io.Rdy <= '0';

LEDR(drv_o.io.Sdata'high downto 0) <= "0000000000000000";

drv_i.io.Sdata(drv_o.io.Sdata'high downto 0) <= (others => '0');

end if;

```

else
counter<= 0;
innerCounter<= 0;
  drv_i.io.Rdy <= '0';
  drv_i.io.Sdata(drv_o.io.Sdata'high downto 0) <= (others => '0');
end if;
end if;
end process;

```

-----USB-----

```

PROCESS
BEGIN
  WAIT UNTIL CLK_50MHZ'EVENT AND CLK_50MHZ =
'1';

  IF RESET = '0' THEN
    CLK_COUNT_400HZ <= X"00000";
    CLK_400HZ <= '0';
  ELSE
    IF CLK_COUNT_400HZ < X"0F424" THEN
      CLK_COUNT_400HZ <= CLK_COUNT_400HZ + 1;
    ELSE
      CLK_COUNT_400HZ <= X"00000";
      CLK_400HZ <= NOT CLK_400HZ;
    END IF;
  END IF;
END PROCESS;

PROCESS
BEGIN
  WAIT UNTIL CLK_50MHZ'EVENT AND CLK_50MHZ =
'1';

  IF RESET = '0' THEN
    CLK_COUNT_12MHZ <= X"00";
    CLK_12MHZ <= '0';
  ELSE
    IF CLK_COUNT_12MHZ < x"01" THEN -- "03" -
8,33Mhz=50/6
      CLK_COUNT_12MHZ <= CLK_COUNT_12MHZ + 1;
    ELSE
      CLK_COUNT_12MHZ <= X"00";
      CLK_12MHZ <= NOT CLK_12MHZ;

```

```

    END IF;
    END IF;
END PROCESS;

```

```

    PROCESS
    BEGIN
    WAIT UNTIL CLK_50MHZ'EVENT AND CLK_50MHZ =
'1';
    IF RESET = '0' THEN
    CLK_COUNT_2MHZ <= X"00";
    CLK_2MHZ <= '0';
    ELSE
    IF CLK_COUNT_2MHZ < x"05" THEN -- "00" - 25Mhz
"01" - 12,5Mhz "02" - 12,5Mhz "03" - 8,33Mhz=50/6 "04" - 50/8
Mhz! -- 2.275 - "0A"
    CLK_COUNT_2MHZ <= CLK_COUNT_2MHZ + 1;
    ELSE
    CLK_COUNT_2MHZ <= X"00";
    CLK_2MHZ <= NOT CLK_2MHZ;
    END IF;
    END IF;
END PROCESS;

```

```

    PROCESS
    BEGIN
    WAIT UNTIL CLK_50MHZ'EVENT AND CLK_50MHZ =
'1';
    IF RESET = '0' THEN
    CLK_COUNT_1MHZ <= X"00";
    CLK_1MHZ <= '0';
    ELSE
    IF CLK_COUNT_1MHZ < x"02" THEN --2Mhz 0,568 - "15"
    CLK_COUNT_1MHZ <= CLK_COUNT_1MHZ + 1;
    ELSE
    CLK_COUNT_1MHZ <= X"00";
    CLK_1MHZ <= NOT CLK_1MHZ;
    END IF;
    END IF;
END PROCESS;

```

END PROCESS;

```

PROCESS (CLK_400HZ, reset)
BEGIN
IF reset = '0' THEN
state<= RESET1;
CLK_COUNT_10HZ <= X"00";
CLK_10HZ <= '0';
ELSIF CLK_400HZ'EVENT AND CLK_400HZ = '1' THEN
IF CLK_COUNT_10HZ < 19 THEN
CLK_COUNT_10HZ <= CLK_COUNT_10HZ + 1;
ELSE
CLK_COUNT_10HZ <= X"00";
CLK_10HZ <= NOT CLK_10HZ;
END IF;
END IF;
END PROCESS;

```

(GPIO0 (11), GPIO0 (9), GPIO0 (7), GPIO0 (5), GPIO0 (3), GPIO0 (1), GPIO0 (0), GPIO0 (2), GPIO0 (4),GPIO0 (6),GPIO0 (8), GPIO0 (10)) <= DAC_SIGNAL(COUNT_DAC); --Maybe overhead outside the for

```

PROCESS(CLK_50MHZ,RESET )
--VARIABLE COUNT_DAC: INTEGER RANGE 0 to 146:= 0;
BEGIN
IF CLK_2MHZ'EVENT AND CLK_2MHZ = '0' THEN
IF RESET = '0' THEN
COUNT_HF := 0;
ELSE
IF COUNT_HF1 = 0 THEN
COUNT_HF := 0;
ELSIF COUNT_HF = 2048 THEN
COUNT_HF := 2048;
ELSE
COUNT_HF := COUNT_HF+1;
END IF;
ADC2(COUNT_HF) <= GPIO1 (16) & GPIO1 (18) &
GPIO1 (20) & GPIO1 (22) & GPIO1 (24) & GPIO1 (26) & GPIO1 (28)

```

```

& GPIO1 (30);--ADC2 <= GPIO1 (24) & GPIO1 (26) & GPIO1 (28)
& GPIO1 (30) & GPIO1 (32) & GPIO1 (34) & GPIO1 (35) & GPIO1
(33); --IMP_DUMMY(0) <= GPIO1 (25) & GPIO1 (27) & GPIO1 (29)
& GPIO1 (31) & GPIO1 (33) & GPIO1 (35) & GPIO1 (34) & GPIO1
(32); --ADC2(COUNT_RMS) <= GPIO1 (24) & GPIO1 (26) & GPIO1
(28) & GPIO1 (30) & GPIO1 (32) & GPIO1 (34) & GPIO1 (35) &
GPIO1 (33); --OK --ADC2(COUNT_RMS) <= GPIO1 (11) & GPIO1
(9) & GPIO1 (7) & GPIO1 (5) & GPIO1 (3) & GPIO1 (1) & GPIO1 (0)
& GPIO1 (2);
    END IF;
    END IF;
END PROCESS;

```

```

PROCESS(CLK_50MHZ, reset)
--VARIABLE COUNT_DAC: INTEGER RANGE 0 to 146:= 0;
    BEGIN
    IF CLK_1MHZ'EVENT AND CLK_1MHZ = '0' THEN
    IF RESET = '0' THEN
    COUNT_DAC := 0;
    ELSE --IF DELAY_90 = 0 THEN
    COUNT_DAC := COUNT_DAC +1;

    IF COUNT_DAC = 3332 THEN
    COUNT_DAC := 0;
    END IF;
    r_w1 <= NOT r_w1;
    END IF;
    END IF;
END PROCESS;
END a;

```


APÊNDICE B - CÓDIGO VHDL PARA ALGORITMO DE GOERTZEL

Código para transformada de goertzel em FPGA.

```

PROCESS (CLK_50MHZ, reset) --

    VARIABLE d1_1: memoryint(0 to 5) := ((others=>
(others=>'0')));--float (float_exponent_width downto -
float_fraction_width) := (others=>'0');
    VARIABLE d1_2: memoryint(0 to 5) := ((others=>
(others=>'0')));--float (float_exponent_width downto -
float_fraction_width) := (others=>'0');
    VARIABLE y: memoryint(0 to 5) := ((others=>
(others=>'0')));--float (float_exponent_width downto -
float_fraction_width) := (others=>'0');
    VARIABLE x: memoryint(0 to 5) := ((others=>
(others=>'0')));

BEGIN

    IF RESET = '0' THEN
        COUNT_RMS <= 0;
        ELSIF CLK_1MHZ'EVENT AND CLK_1MHZ = '1' THEN --
400HZ overhead WTF? NEED THE ELSIF
            IF COUNT_RMS = COUNT_RMS_FINAL THEN
                x(0) := resize((sqrt((realW(0)*d1_1(0)*to_float(0.5) -
d1_2(0)) * (realW(0)*d1_1(0)*to_float(0.5) -
d1_2(0))+(imagW(0)*d1_1(0))*(imagW(0)*d1_1(0))),y(0));
                IMP_DUMMY(0) <=
std_logic_vector(to_unsigned(x(0),16,round_nearest)); --Was 8 bits
                d1_1 := ((others=> (others=>'0')));
                d1_2 := ((others=> (others=>'0')));
                y := ((others=> (others=>'0')));
                COUNT_RMS <= 0;

```

```
ELSE  
d1_2 := d1_1;  
d1_1 := y;  
END IF;  
END IF;  
END PROCESS;
```

APÊNDICE C - CÓDIGO C# PARA PROCESSAMENTO E INTERFACE

Código para receber dados via USB, transformada de Fourier e interface gráfica

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.ComponentModel;
using System.Data;
using System.Drawing;
using System.Linq;
using System.Text;
using System.Text.RegularExpressions;
using System.Windows.Forms;
using LibUsbDotNet;
using LibUsbDotNet.Main;
using System.Drawing.Printing;

namespace Examples
{
    publicpartialclassForm1 :Form
    {
        publicstaticUsbDevice MyUsbDevice;

        #region SET YOUR USB Vendor and Product ID!

        publicstaticUsbDeviceFinder MyUsbFinder =
            newUsbDeviceFinder(0x04cc, 0x1a62);

        #endregion
    }
}
```

```

public Form1()
{
InitializeComponent();
}
private Button printButton = new Button();
private PrintDocument printDocument1 = new PrintDocument();
private void Form1_Load(object sender, EventArgs e)
{
    printButton.Text = "Print Form";
    printButton.Click += new EventHandler(printButton_Click);
    printDocument1.PrintPage +=
new PrintPageEventHandler(printDocument2_PrintPage);
this.Controls.Add(printButton);
//label1.Text = "Hello World";
}
private bool _stopLoop;

private void button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    _stopLoop = false;
    this.button1.Enabled = false;
    this.button2.Enabled = true;
    float fbase = 5000;
    float[] k = { 10 * fbase, 20 * fbase, 40 * fbase, 60 * fbase, 80 * fbase,
100 * fbase, 120 * fbase, 140 * fbase, 160 * fbase, 180 * fbase };
    double[] k_ajust1_0kant = { -0.186, -0.416, -0.524, -0.804, -0.603, -
1.140, -1.358, 0, 0, 0, 0 };
    double[] k_ajust0kant = { -0.18, -0.24, -0.31, -0.48, -0.35, -0.77, -0.93,
0, 0, 0, 0 };
    double[] k_ajust1 = { -0.23, -0.45, -0.86, -1.67, -2.31, -2.8, -3.1, -3.5, 0,
0, 0 };
    double[] k_ajust = { 2.103 / (3.1 + k_ajust1[0]), 2.103 / (3 +
k_ajust1[1]), 2.103 / (2.9 + k_ajust1[2]), 2.103 / (3.1 + k_ajust1[3]),
2.103 / (3.5 + k_ajust1[4]), 2.103 / (3.8 + k_ajust1[5]), 2.103 / (4.0 +
k_ajust1[6]), 2.103 / (4.11 + k_ajust1[7]), 0, 0 };
}
}

```

```
double[] k_ajust2 = { 2.45 / 2.5, 2.45 / 0.82, 2.45 / 2.45, 2.45 / 0.5, 2.45 / 1.77, 2.45 / 0.82, 2.45 / 1.77, 2.45 / 2.54, 2.45 / 2.83, 2.45 / 0.81, 2.45 / 1.76, 2.45 / 2.54 };
```

```
double[] d1 = newdouble[k.Length];
double[] d2 = newdouble[k.Length];
double[] y = newdouble[k.Length];
int rfinal = 2700;
double[,] Fourier = newdouble[k.Length, rfinal];
double[,] Fourier_imp = newdouble[k.Length, rfinal];
double[,] Goertzelfft = newdouble[k.Length, 20];
```

```
int[] counts = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
double[] Dados1 = newdouble[65536];
double[] Dados2 = newdouble[65536];
double[] Dados3 = newdouble[65536];
double[] SumX = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
//int Count = BytesReadWrite/2;
double[] SumX2 = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
double[] SumY = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
double[] SumXY = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
```

```
chart3.Series["25kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["50kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["100kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["150kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["200kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["250kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["300kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["350kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["400kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["450kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["500kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["550kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["600kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["650kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["700kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["750kHz"].Points.Clear();
```

```

chart3.Series["800kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["850kHz"].Points.Clear();
chart3.Series["900kHz"].Points.Clear();
chart3.Titles.Clear();

System.IO.File.Delete(@"C:\Users\Admin\Desktop\Resultado.txt");

for (int r = 0; r < rfinal && !_stopLoop; r++)
    {
        label2.Text = "Em operação: interação " +
Convert.ToString(r) + " de " + Convert.ToString(rfinal);
        ErrorCode ec = ErrorCode.None;
        //DrawIt();
        try
            {
                // Find and open the usb device.
                MyUsbDevice =
                UsbDevice.OpenUsbDevice(MyUsbFinder);

                // If the device is open and ready
                if (MyUsbDevice == null) throw new Exception("Device Not Found.");

                //If not (WinUSB) the
                // variable will be null indicating this is an interface of a
                // device.
                IUsbDevice wholeUsbDevice = MyUsbDevice as IUsbDevice;
                if (!ReferenceEquals(wholeUsbDevice, null))
                    {
                        // Select config #1
                        wholeUsbDevice.SetConfiguration(1);

                        // Claim interface #0.
                        wholeUsbDevice.ClaimInterface(0);
                    }

                // open read endpoint 1.
                UsbEndpointReader reader =
                MyUsbDevice.OpenEndpointReader(ReadEndpointID.Ep02);

```

```

// open write endpoint 1.
UsbEndpointWriter writer =
MyUsbDevice.OpenEndpointWriter(WriteEndpointID.Ep01);

// Remove the exepath/startup filename text from the beginning of the
CommandLine.
string cmdLine = Regex.Replace(
Environment.CommandLine, "^\\.+?\\^.*?/^.*? ", "" ,
RegexOptions.Singleline);

//if (!String.IsNullOrEmpty(cmdLine))
//{
int BytesReadWrite = 1000;
// int Freqs = 20;
int bytesWritten;

byte[] bytesWritten1 = newbyte[BytesReadWrite*3];
for (int i = BytesReadWrite - 1; i >= 0; i--)
    {
bytesWritten1[i] = 1;//(byte)i;
    }
ec = writer.Write(bytesWritten1, 100, out bytesWritten);
byte[] readBuffer = newbyte[BytesReadWrite];
int bytesRead;

double[] Dado1 = newdouble[BytesReadWrite/2];
double[] Dado2 = newdouble[BytesReadWrite/2];
double[] Dado3 = newdouble[BytesReadWrite/2];

float prec = 1;

chart1.Series["Fourier"].Points.Clear();
chart1.Series["Interpolação"].Points.Clear();
chart1.Titles.Clear();

```

```

chart2.Series["Abs"].Points.Clear();
chart2.Titles.Clear();
int[] count = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
//Teste Goertzel

int start_time = DateTime.Now.Millisecond;
ec = reader.Read(readBuffer, 100, out bytesRead);
int elapsed_time = DateTime.Now.Millisecond - start_time; //Takes
80ms until the end of the FORs... Way down below
count[0] = 0;
for (int i = 0; i < BytesReadWrite-1; i = i + 2) //THE LIBRARY READS
32 DATA, BUT FPGA SENDS ONLY 16, SO HALF IS JUST ZEROES (-
8 was 4)
    {
chart1.Series["Fourier"].Points.Clear();
Dado1[count[0]] = (readBuffer[i + 1] * 256 + readBuffer[i]) / prec;
Dados1[counts[0]] = (((readBuffer[i + 1] * 256 + readBuffer[i + 0]) /
prec) + Dados1[counts[0]] * (counts[0])) / (counts[0] + 1);
count[0]++;
chart2.Series["Abs"].Points.AddXY(count[0], (readBuffer[i + 1] * 256
+ readBuffer[i]) / prec);

    }
chart1.Titles.Add("Avaliação");

double[] imagW = newdouble[k.Length];
double[] realW = newdouble[k.Length];
double[] Goertzel = newdouble[k.Length];
double DataMean = Dado1.Sum() / (BytesReadWrite/8-4);
int loc;

double[] result = dft(Dado1);
int loc1;
for (int o = 1; o < BytesReadWrite/2-1; o++) //BytesReadWrite/8- 4
    {
chart1.Series["Fourier"].Points.AddXY(o *2* 2.083e6 /
BytesReadWrite, result[o]);
    }

```

```

for (int jj = 0; jj < k.Length; jj++)
    {
loc = (int)Math.Round(((k[jj] / (2.083e6) - Math.Floor(k[jj] /
(2.083e6))) * (BytesReadWrite / 2 - 1)));
loc1 = loc-3;
if(loc1<0)
    {
loc1 = 0;
loc = 4;
    }
for (int oh = 2; oh > -3; oh--) //BytesReadWrite/8- 4
    {
if (result[loc - oh] > result[loc1])
    {
loc1 = loc - oh;
    }
    }
loc = loc1;
if (r != 0)
    {
Goertzelfft[jj, 18] = Goertzelfft[jj, 17];
Goertzelfft[jj, 17] = Goertzelfft[jj, 16];
Goertzelfft[jj, 16] = Goertzelfft[jj, 15];
Goertzelfft[jj, 15] = Goertzelfft[jj, 14];
Goertzelfft[jj, 14] = Goertzelfft[jj, 13];
Goertzelfft[jj, 13] = Goertzelfft[jj, 12];
Goertzelfft[jj, 12] = Goertzelfft[jj, 11];
Goertzelfft[jj, 11] = Goertzelfft[jj, 10];
Goertzelfft[jj, 10] = Goertzelfft[jj, 9];
Goertzelfft[jj, 9] = Goertzelfft[jj, 8];
Goertzelfft[jj, 8] = Goertzelfft[jj, 7];
Goertzelfft[jj, 7] = Goertzelfft[jj, 6];
Goertzelfft[jj, 6] = Goertzelfft[jj, 5];
Goertzelfft[jj, 5] = Goertzelfft[jj, 4];
Goertzelfft[jj, 4] = Goertzelfft[jj, 3];
Goertzelfft[jj,3] = Goertzelfft[jj,2];
Goertzelfft[jj,2] = Goertzelfft[jj,1];
Goertzelfft[jj,1] = Goertzelfft[jj,0];

```

```

Goertzelfft[jj,0] = result[loc];
    }
else
    {
Goertzelfft[jj, 18] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 17] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 16] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 15] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 14] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 13] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 12] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 11] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 10] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 9] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 8] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 7] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 6] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 5] = result[loc];
Goertzelfft[jj, 4] = result[loc];
Goertzelfft[jj,3] = result[loc];
Goertzelfft[jj,2] = result[loc];
Goertzelfft[jj,1] = result[loc];
Goertzelfft[jj,0] = result[loc];
    }
Fourier[jj, r] = (Goertzelfft[jj, 18] + Goertzelfft[jj, 17] + Goertzelfft[jj,
16] + Goertzelfft[jj, 15] + Goertzelfft[jj, 14] + Goertzelfft[jj, 13] +
Goertzelfft[jj, 12] + Goertzelfft[jj, 11] + Goertzelfft[jj, 10] +
Goertzelfft[jj, 9] + Goertzelfft[jj, 8] + Goertzelfft[jj, 7] + Goertzelfft[jj,
6] + Goertzelfft[jj, 5] + Goertzelfft[jj, 4] + Goertzelfft[jj, 3] +
Goertzelfft[jj, 2] + Goertzelfft[jj, 1] + Goertzelfft[jj, 0]) / 19;

chart1.Series["Interpolação"].Points.AddXY(k[jj], Fourier[jj, r]);

}
Fourier_imp[0, r] = 1275 / Fourier[0, r] - 85;
Fourier_imp[1, r] = 1285 / Fourier[1, r] - 104;
Fourier_imp[2, r] = 1327 / Fourier[2, r] - 107;
Fourier_imp[3, r] = 1344 / Fourier[3, r] - 105;

```

```

Fourier_imp[4, r] = 1375 / Fourier[4, r] - 106;
Fourier_imp[5, r] = 1384 / Fourier[5, r] - 104;
Fourier_imp[6, r] = 1369 / Fourier[6, r] - 101;
Fourier_imp[7, r] = 1333 / Fourier[7, r] - 93;
Fourier_imp[8, r] = 1342 / Fourier[8, r] - 108;
Fourier_imp[9, r] = 1245 / Fourier[9, r] - 98;

```

```

chart3.Series["50kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[0, r]);
chart3.Series["100kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[1, r]);
chart3.Series["200kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[2, r]);
chart3.Series["300kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[3, r]);
chart3.Series["400kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[4, r]);
chart3.Series["500kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[5, r]);
chart3.Series["600kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[6, r]);
chart3.Series["700kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[7, r]);
chart3.Series["800kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[8, r]);
chart3.Series["900kHz"].Points.AddXY(r, Fourier_imp[9, r]);
}
catch (Exception ex)
{
    label2.Text = (ec != ErrorCode.None ? ec + " : " :
String.Empty) + ex.Message;
}
finally
{
    if (MyUsbDevice != null)
    {
        if (MyUsbDevice.IsOpen)
        {
            IUsbDevice wholeUsbDevice = MyUsbDevice as IUsbDevice;
            if (!ReferenceEquals(wholeUsbDevice, null))
            {
                wholeUsbDevice.ReleaseInterface(0);
            }
        }
        MyUsbDevice.Close();
    }
    MyUsbDevice = null;
}

```

```
UsbDevice.Exit();
```

```
    }  
}
```

```
if (counts[0] != 65535)
```

```
    {  
    counts[0]++;  
    }
```

```
double[] XMean = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
```

```
double[] YMean = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
```

```
double[] Slope = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
```

```
double[] YInt = { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 };
```

```
if (r > 17)
```

```
    {  
    int r_18 = r - 17;
```

```
        SumX[0] = SumX[0] + r_18;
```

```
    SumY[0] = SumY[0] + (Fourier_imp[0, r]);
```

```
    SumX2[0] = SumX2[0] + r_18 * r_18;
```

```
        SumXY[0] = SumXY[0] + r_18 * (Fourier_imp[0, r]);
```

```
    SumX[1] = SumX[1] + r_18;
```

```
    SumY[1] = SumY[1] + (Fourier_imp[1, r]);
```

```
    SumX2[1] = SumX2[1] + r_18 * r_18;
```

```
        SumXY[1] = SumXY[1] + r_18 * (Fourier_imp[1, r]);
```

```
    SumX[2] = SumX[2] + r_18;
```

```
    SumY[2] = SumY[2] + (Fourier_imp[2, r]);
```

```
    SumX2[2] = SumX2[2] + r_18 * r_18;
```

```
        SumXY[2] = SumXY[2] + r_18 * (Fourier_imp[2, r]);
```

```
    SumY[3] = SumY[3] + (Fourier_imp[3, r]);
```

```
    SumXY[3] = SumXY[3] + r_18 * (Fourier_imp[3, r]);
```

```
    SumY[4] = SumY[4] + (Fourier_imp[4, r]);
```

```
    SumXY[4] = SumXY[4] + r_18 * (Fourier_imp[4, r]);
```

```
    SumY[5] = SumY[5] + (Fourier_imp[5, r]);
```

$$SumXY[5] = SumXY[5] + r_18 * (Fourier_imp[5, r]);$$

$$SumY[6] = SumY[6] + (Fourier_imp[6, r]);$$

$$SumXY[6] = SumXY[6] + r_18 * (Fourier_imp[6, r]);$$

$$SumY[7] = SumY[7] + (Fourier_imp[7, r]);$$

$$SumXY[7] = SumXY[7] + r_18 * (Fourier_imp[7, r]);$$

$$SumY[8] = SumY[8] + (Fourier_imp[8, r]);$$

$$SumXY[8] = SumXY[8] + r_18 * (Fourier_imp[8, r]);$$

$$SumY[9] = SumY[9] + (Fourier_imp[9, r]);$$

$$SumXY[9] = SumXY[9] + r_18 * (Fourier_imp[9, r]);$$

$$XMean[0] = SumX[0] / r_18;$$

$$YMean[0] = SumY[0] / r_18;$$

$$Slope[0] = (SumXY[0] - SumX[0] * YMean[0]) / (SumX2[0] - SumX[0] * XMean[0]);$$

$$YInt[0] = YMean[0] - Slope[0] * XMean[0];$$

$$YMean[1] = SumY[1] / r_18;$$

$$Slope[1] = (SumXY[1] - SumX[0] * YMean[1]) / (SumX2[0] - SumX[0] * XMean[0]);$$

$$YInt[1] = YMean[1] - Slope[1] * XMean[0];$$

$$YMean[2] = SumY[2] / r_18;$$

$$Slope[2] = (SumXY[2] - SumX[0] * YMean[2]) / (SumX2[0] - SumX[0] * XMean[0]);$$

$$YInt[2] = YMean[2] - Slope[2] * XMean[0];$$

$$YMean[3] = SumY[3] / r_18;$$

$$Slope[3] = (SumXY[3] - SumX[0] * YMean[3]) / (SumX2[0] - SumX[0] * XMean[0]);$$

$$YInt[3] = YMean[3] - Slope[3] * XMean[0];$$

$$YMean[4] = SumY[4] / r_18;$$

$$\text{Slope}[4] = (\text{SumXY}[4] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[4]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[4] = \text{YMean}[4] - \text{Slope}[4] * \text{XMean}[0];$$

$$\text{YMean}[5] = \text{SumY}[5] / r_18;$$

$$\text{Slope}[5] = (\text{SumXY}[5] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[5]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[5] = \text{YMean}[5] - \text{Slope}[5] * \text{XMean}[0];$$

$$\text{YMean}[6] = \text{SumY}[6] / r_18;$$

$$\text{Slope}[6] = (\text{SumXY}[6] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[6]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[6] = \text{YMean}[6] - \text{Slope}[6] * \text{XMean}[0];$$

$$\text{YMean}[7] = \text{SumY}[7] / r_18;$$

$$\text{Slope}[7] = (\text{SumXY}[7] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[7]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[7] = \text{YMean}[7] - \text{Slope}[7] * \text{XMean}[0];$$

$$\text{YMean}[8] = \text{SumY}[8] / r_18;$$

$$\text{Slope}[8] = (\text{SumXY}[8] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[8]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[8] = \text{YMean}[8] - \text{Slope}[8] * \text{XMean}[0];$$

$$\text{YMean}[9] = \text{SumY}[9] / r_18;$$

$$\text{Slope}[9] = (\text{SumXY}[9] - \text{SumX}[0] * \text{YMean}[9]) / (\text{SumX2}[0] - \text{SumX}[0] * \text{XMean}[0]);$$

$$\text{YInt}[9] = \text{YMean}[9] - \text{Slope}[9] * \text{XMean}[0];$$

$$\}$$

label5.Text = "IMP(50kHz) = " +
 Convert.ToString(Fourier_imp[0, r]); //7.2 , 6.9, 6.92, 7.0, 7.15, 7.3,
 7.35, 7.4, 7.08

label6.Text = "IMP(100kHz) = " +
 Convert.ToString(Fourier_imp[1, r]); //0.6, 0.58, 0.58, 0.61, 0.64, 0.71,
 0.76, 0.73, 0.62

label7.Text = "IMP(200kHz) = " +
 Convert.ToString(Fourier_imp[2, r]);

```

        label4.Text = "IMP(300kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[3, r]);
        label3.Text = "IMP(400kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[4, r]);
        label8.Text = "IMP(5000kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[5, r]);
        label18.Text = "IMP(600kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[6, r]);
        label17.Text = "IMP(700kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[7, r]);
        label16.Text = "IMP(800kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[8, r]);
        label30.Text = "IMP(900kHz) = " +
Convert.ToString(Fourier_imp[9, r]);

label15.Text = "Taxa de variação(50kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[0]);
        label14.Text = "Taxa de variação(100kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[1]);
        label13.Text = "Taxa de variação(200kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[2]);
        label12.Text = "Taxa de variação(300kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[3]);
        label11.Text = "Taxa de variação(400kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[4]);
        label10.Text = "Taxa de variação(500kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[5]);
        label9.Text = "Taxa de variação(600kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[6]);
        label20.Text = "Taxa de variação(700kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[7]);
        label19.Text = "Taxa de variação(800kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[8]);
        label39.Text = "Taxa de variação(900kHz) = " +
Convert.ToString(Slope[9]);

Application.DoEvents();
    }

```

```
using (System.IO.StreamWriter file = new
System.IO.StreamWriter(@"C:\Users\Admin\Desktop\Resultado.txt",
true))
    {
for (int kk = 18; kk < rfinal; kk++)
    {
file.WriteLine(Convert.ToString(Fourier_imp[0, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[1, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[2, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[3, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[4, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[5, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[6, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[7, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[8, kk]) + " "
+ Convert.ToString(Fourier_imp[9, kk]));
    }
file.WriteLine("\n");
    }

this.button1.Enabled = true;
this.button2.Enabled = false;
    }

private void exitToolStripMenuItem_Click(object sender, EventArgs e)
    {
Environment.Exit(0);
    }

Bitmap memoryImage;
private void CaptureScreen()
    {
Graphics myGraphics = this.CreateGraphics();
Size s = this.Size;
memoryImage = new Bitmap(s.Width, s.Height, myGraphics);
Graphics memoryGraphics = Graphics.FromImage(memoryImage);
memoryGraphics.CopyFromScreen(this.Location.X, this.Location.Y, 0,
0, s);
    }
```

```

private void printToolStripMenuItem_Click(object sender, EventArgs e)
{
    CaptureScreen();
    printDocument1.Print();
}

```

```

private void printDocument2_PrintPage(object sender,
System.Drawing.Printing.PrintPageEventArgs e)
{
    e.Graphics.DrawImage(memoryImage, 0, 0);
}
private void button2_Click_1(object sender, EventArgs e)
{
    this.button1.Enabled = true;
    this.button2.Enabled = false;
    _stopLoop = true;
}

```

```

private double[] dft(double[] data)
{
    int n = data.Length;
    int m = n;
    double[] real = new double[n];
    double[] imag = new double[n];
    double[] result = new double[m];
    double pi_div = 2.0 * Math.PI / n;
    for (int w = 0; w < m; w++)
    {
        double a = w * pi_div;
        for (int t = 0; t < n; t++)
        {
            real[w] += data[t] * Math.Cos(a * t);
            imag[w] += data[t] * Math.Sin(a * t);
        }
        result[w] = Math.Sqrt(real[w] * real[w] + imag[w] * imag[w]) / n;
    }
}

```

```
}  
return result;  
}  
  
}  
  
}
```

APÊNDICE D - CÓDIGO MATLAB

Código para gerar o sinal de excitação que será enviado pela
FPGA

```

clearall
closeall
clc
Fs=[8.33e6 27.000e3];%[1.956e6 12785 25585 51185 102385 204785
409585 819185 1638385]; %2*k-15 Satisfatório para B=10;
fbase =5e3;
k = [ 10 * fbase 20 * fbase 40 * fbase 60 * fbase 80 * fbase 100 * fbase
120 * fbase 140 * fbase 160 * fbase 180 * fbase]; %600/385
Tfinal=2/fbase - 1/Fs(1);
z=1; %quantidade de taxas de amostragem
t=0:1/Fs(z):Tfinal;
x(1,1:length(t))=0;

f=[0:Fs(z)/length(t):Fs(z)-Fs(z)/length(t)];
N=length(t);
Fx=[0:Fs(z)/N:Fs(z)-Fs(z)/N];
for j=1:length(k)
    realW(j) = 2.0.*cos(2.0.*pi.*k(j)./Fs(z)); %Goertzel
    imagW(j) = sin(2.0*pi*k(j)./Fs(z));
    x(1,:)=(0.5*cos(2*pi*k(j).*t))+x(1,:); %Corrente injetada
end

x(1,:)=x(1,:)-min(x)+4; %Nível DC
corrente_t=x(1,:);
figure
subplot(1,1,1); plot(t,corrente_t);
holdon
subplot(1,1,1); plot(Tfinal+t,corrente_t);

```

```

%%%%%%%%      INICIA GOERTZEL      %%%%%%%%%
for j=1:length(k)
d1(1) = 0.0;
d2(1) = 0.0;
y=0;
for n = 0: N-1

y = corriente_t(n+1) + realW(j)*d1(1) - d2(1);
d2(1) = d1(1);
d1(1) = y;
end
corrente(j)=sqrt((0.5*realW(j)*d1(1) - d2(1))^2+(imagW(j)*d1(1))^2);
end
%%%%%%%%      FIM GOERTZEL      %%%%%%%%%
corrente_fft=fft(corrente_t,1*N);
realifft = ifft(real(corrente_fft));
figure
subplot(1,1,1); plot(f,abs(corrente_fft));
holdon
subplot(1,1,1); plot(k,corrente,'bs');

title('FFT Corrente');
formatlong, x;
fide = fopen('dados.txt', 'w');
fprintf(fide, 'Frequencia Goertzel FFTorg FFT Imp_RC
imp_Cole Fs=%iHz',Fs);
for i=1:length(x)
fprintf(fide, '\r\nDAC_SIGNAL(%i) <= conv_std_logic_vector(%i,12)
WHEN RESET = "1" ELSE (others=>"0");',i-1,
round(x(i)*4095/max(x)),%(length(k)*2));
end
fclose(fide);

```

APÊNDICE E - COMITE DE ÉTICA - TCLE

Termo de consentimento livre e esclarecido para medição em pacientes com diabetes e no Hospital Universitário da UFSC



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROFESSOR
POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) a fazer parte de um estudo de pesquisa, chamado **“APLICAÇÃO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DE METODOLOGIA PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEUROPATIA AUTÔNOMICA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES”**. Este termo de consentimento tem o objetivo de fornecer informações sobre o estudo que está sendo proposto.

Leia este termo de consentimento atentamente e, se tiver alguma dúvida, peça explicações a alguém da equipe do estudo. Se concordar em participar do estudo e autorizar o uso e divulgação das informações obtidas durante o estudo, assine a última página deste termo de consentimento e faça uma rubrica nas outras páginas.

A Neuropatia Autonômica é uma complicação grave e comum do Diabetes. Ela pode trazer várias consequências, principalmente para a saúde do coração. Se for descoberta no início, quando o paciente ainda não sente nada, o tratamento adequado pode ajudar a prevenir estas alterações. Atualmente, não existe um teste simples que seja usado de rotina no acompanhamento dos pacientes diabéticos para saber se a neuropatia autonômica está presente. Ou seja, ela só é descoberta muito tarde, quando já existem sintomas. Um teste simples baseado na análise do eletrocardiograma pode ser utilizado para avaliar estas alterações, sendo realizado facilmente em ambulatórios. Uma forma adicional, ainda pouco utilizada, é a avaliação da capacidade de sudorese, uma vez que há correlação de problemas de produção de suor com neuropatia autonômica.

Objetivo do Estudo e Justificativa

O objetivo deste estudo é avaliar a utilidade de um teste simples baseado na análise do eletrocardiograma para a detecção precoce da neuropatia autonômica em pacientes diabéticos. Você poderá ser convidado a fazer uma medida adicional para análise de deficiências de sudorese também para detecção de neuropatia autonômica.

Procedimentos do Estudo

Serão feitas algumas perguntas sobre a sua saúde, e será aplicado um questionário sobre os seus sintomas. Serão verificados: peso, altura, medida da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca e um exame completo dos seus pés. Os exames laboratoriais (de sangue e urina) serão os mesmos que você faz durante o acompanhamento de rotina, no

laboratório do HU.

Os dados de exame clínico e exames laboratoriais poderão ser obtidos diretamente

durante a consulta ou dos registros no seu prontuário médico.

Serão avaliadas a sua pressão arterial e a sua frequência cardíaca enquanto você executa

manobras simples, como respirar profundamente ou mudar de posição (deitado em pé).

Por fim o eletrocardiograma em repouso será registrado durante 5-8 minutos.

Caso você faça o teste adicional para detecção de deficiências de sudorese, será orientado

a lavar/limpar suas mãos com água e sabão ou álcool gel e ficar sentado com elas sobre

eletrodos, que estimularão as glândulas que produzem o suor, existentes em grande

quantidade nas palmas das mãos e pés, com uma diferença de potencial elétrico muito

pequena de 4.0 Volts (como se estivesse segurando uma pilha) durante 5 minutos, sendo

avisado ao termino do procedimento. Em seguida será pedido para que limpe seus pés e

os coloque, também, sobre dois eletrodos durante 5 minutos, sendo avisado ao termino

do teste.

Pela sua participação, você não receberá qualquer valor em dinheiro, da mesma forma

que não terá qualquer despesa com o que for necessário para o estudo.

Possíveis Efeitos Indesejáveis

Você poderá sentir um leve desconforto ao realizar os exames, por precisar ficar na

mesma posição por alguns minutos.

Benefício Esperado

O benefício do estudo é o maior conhecimento sobre a neuropatia autonômica diabética, com possibilidade de se detectar antes que os sintomas apareçam e atuar precocemente prevenindo futuras complicações.

Confidencialidade e Privacidade dos seus Dados e Identificação

A equipe do estudo obterá informações suas como nome, endereço, telefone de contato, data de nascimento, dados sobre sua saúde e história médica, além das informações verificadas durante o estudo. Ao apresentar os resultados da pesquisa em congressos ou publicações, a equipe nunca citará seu nome ou dados pessoais.

Posso me Recusar a Participar do Estudo?

Sim. A sua participação neste estudo é voluntária. A qualquer momento você tem o direito de se retirar da pesquisa. Se decidir por não mais participar, não haverá, sob hipótese alguma, nenhum prejuízo do seu atendimento e tratamento médico aos quais tem direito.

Como Poderei Tirar Dúvidas a Respeito do Estudo?

Em caso de dúvida entre em contato com os pesquisadores que estão conduzindo o estudo: Prof. Jefferson L B Marques, no Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC, telefone 3721-2592, ou Enf^a Ana Paula Pacheco, Dr. Alexandre Hohl, Dr^a Cristina Oliveira, Dr. Marcelo Ronsoni, Dr^a Marisa Coral e Dr^a Simone Lee, no ambulatório de endocrinologia do HU (área B), telefone (48) 3721-9134. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Biblioteca Universitária Central – Setor de Periódicos (térreo), fone: (48) 3721-9206.

Você receberá uma cópia assinada deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Eu li e compreendi este termo de consentimento. Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os objetivos e, as finalidades do estudo e os termos de minha participação na pesquisa. Sou voluntário para participar deste estudo.

Nome do voluntário:

Assinatura: _____

Data ___/___/____

Nome do pesquisador responsável (ou delegado): _____

Assinatura: _____

Data ___/___/____

RUBRICA VOLUNTÁRIO: _____ **RUBRICA**

PESQUISADOR: _____