

## Efetividade da estimulação diafragmática com eletrodos monocanais em coelhos\*

Effectiveness of diaphragmatic stimulation with single-channel electrodes in rabbits

Rodrigo Guellner Ghedini, Julio de Oliveira Espinel, Elaine Aparecida Felix, Artur de Oliveira Paludo, Rodrigo Mariano, Arthur Rodrigo Ronconi Holand, Cristiano Feijó Andrade

### Resumo

A cada ano um grande número de pessoas perde a função do diafragma tornando-se dependentes de ventilação mecânica. As principais causas são o trauma raquimedular da região cervical e as doenças neuromusculares. Desenvolvemos um modelo experimental para avaliar o desempenho da estimulação elétrica do diafragma em coelhos com eletrodos monocanais implantados diretamente neste músculo. Foram aplicadas diferentes intensidades de correntes (10, 16, 20 e 26 mA), as quais geraram volumes correntes acima dos valores basais, mostrando que este modelo é eficaz para estudar o desempenho do diafragma sob diferentes tipos de estimulação elétrica.

**Descritores:** Coelhos; Diafragma; Estimulação elétrica; Modelos animais.

### Abstract

Every year, a large number of individuals become dependent on mechanical ventilation because of a loss of diaphragm function. The most common causes are cervical spinal trauma and neuromuscular diseases. We have developed an experimental model to evaluate the performance of electrical stimulation of the diaphragm in rabbits using single-channel electrodes implanted directly into the muscle. Various current intensities (10, 16, 20, and 26 mA) produced tidal volumes above the baseline value, showing that this model is effective for the study of diaphragm performance at different levels of electrical stimulation.

**Keywords:** Rabbits; Diaphragm; Electric stimulation; Models, animal.

O diafragma é o músculo responsável pela adequada função do sistema ventilatório. As lesões na região cervical alta podem causar tetraplegia e levar a perda da função diafragmática, resultando em uma dependência da ventilação mecânica por pressão positiva. Outras doenças neuromusculares, como a esclerose lateral amiotrófica, também levam a um comprometimento progressivo e cumulativo da função diafragmática, com o óbito sendo, na maioria das vezes, decorrente da falência respiratória.<sup>(1)</sup> A prevalência de esclerose lateral amiotrófica no mundo é de 3-8 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 2/100.000 habitantes. A metade de todos os pacientes afetados vive pelo menos três anos após o diagnóstico.<sup>(2)</sup> Aproximadamente 20%

vivem cinco anos ou mais, e até 10% sobrevivem mais de dez anos.

Devido a esse problema de interesse geral, existe a necessidade de estudos que forneçam métodos e dispositivos para a estimulação diafragmática que possam beneficiar essa parcela da população.

A utilização de correntes elétricas para produzir uma ventilação artificial vem sendo descrita desde o século dezanove, gerando potências de ação nervosa e/ou contrações diretas do diafragma e de outros músculos ventilatórios através de diferentes técnicas.<sup>(3-5)</sup> Um estudo em animais comparando os métodos de estimulação através do nervo frênico e estimulação intramuscular mostrou resultados semelhantes na geração da pressão transdiafragmática e na latência na velocidade nervosa.<sup>(6)</sup>

\*Trabalho realizado na Unidade de Experimentação Animal, Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Cristiano Feijó Andrade. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Cirurgia Torácica, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3359-8684. E-mail: cristianofo@cirurgiatoracica.net

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e da Fundação de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Recebido para publicação em 31/1/2013. Aprovado, após revisão, em 3/5/2013.

As primeiras descrições utilizavam o nervo frênico, em seu trajeto cervical ou torácico, para desencadear potências de ação. Essa técnica demonstrou ser eficaz clinicamente, porém com limitações e risco de lesão nervosa mecânica.<sup>(7,8)</sup> A evolução e o desenvolvimento tecnológico proporcionaram um importante avanço para o desenvolvimento de marca-passos diafragmáticos através de eletrodos implantados diretamente sobre os músculos através de laparotomia e posteriormente videolaparoscopia.<sup>(9,10)</sup>

A total ativação do diafragma está relacionada com a implantação de eletrodos sobre os pontos motores diafragmáticos, locais onde ocorre a ramificação das fibras do nervo frênico.<sup>(11-13)</sup> Os locais onde se realiza o teste para a identificação dos pontos motores são escolhidos com base em marcos anatômicos na superfície abdominal do diafragma, e o posicionamento correto dos eletrodos é definido após o mapeamento e a exploração do diafragma, observando o ponto de maior resposta muscular ao estímulo elétrico.<sup>(14-16)</sup>

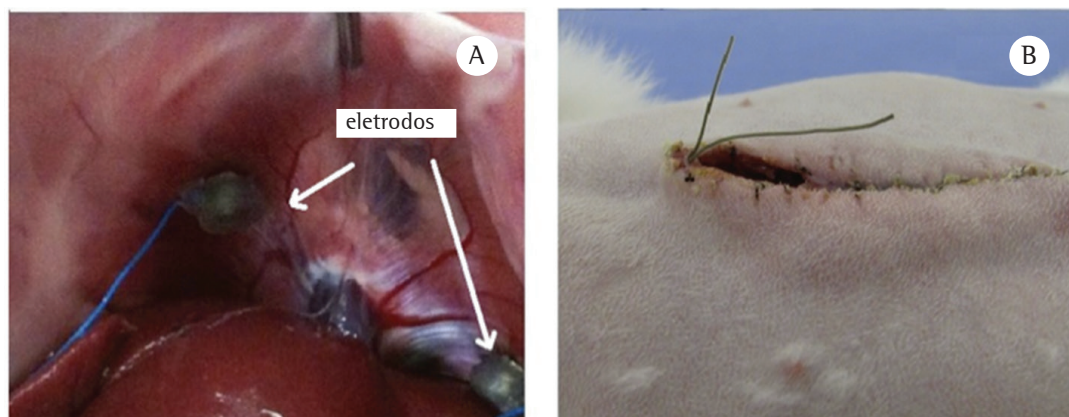
Previamente, descrevemos um modelo de estimulação elétrica do diafragma em coelhos, pelo qual testamos dois tipos de eletrodos: bipolar, com os dois polos do gerador de correntes no mesmo eletrodo; e monopolar, com um polo apenas, sendo que a despolarização ocorre entre uma cúpula e a outra, sem eletrodo dispersivo. Os eletrodos eram colocados através de laparotomia nos pontos motores de ambas as cúpulas diafragmáticas. Observamos que ambos os tipos de eletrodos foram capazes de estimular o diafragma com diferentes intensidades de correntes, gerando volumes correntes semelhantes ao fisiológico.<sup>(17)</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar o desempenho da estimulação elétrica monopolar do diafragma com eletrodos implantados diretamente no diafragma em coelhos.

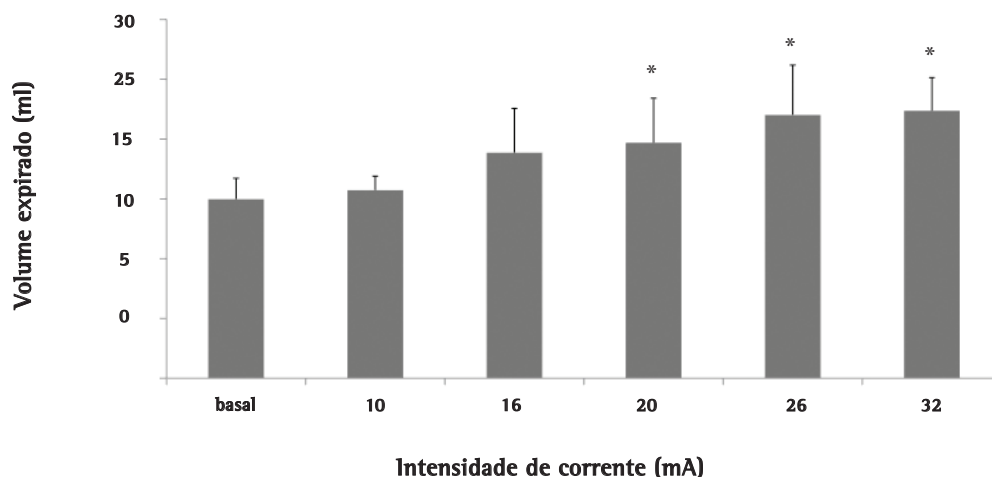
Foram utilizadas sete coelhas Nova Zelândia, pesando 2-3 kg, saudáveis, tratadas conforme o código de ética para a experimentação animal da Organização Mundial da Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 10.260. Os animais receberam uma dose de medicação intramuscular de cetamina, midazolam e atropina, seguida por tricotomia e punção do acesso venoso periférico e intubação orotraqueal, e foram colocados em ventilação mecânica em um ventilador Nikkei (Takaoka Ind e Com Ltda., São Paulo, Brasil). A anestesia foi

mantida com isoflurano inalatório. Não foram utilizados bloqueadores neuromusculares no procedimento anestésico, pois necessitávamos da placa mioneural funcionante.<sup>(18)</sup> Após a estabilização hemodinâmica, o volume pulmonar expiratório basal foi mensurado para comparações posteriores. Foi realizada uma laparotomia longitudinal exploratória para a visualização do diafragma, seguida da identificação dos pontos motores do diafragma onde os eletrodos foram implantados em ambas as cúpulas do diafragma, e os fios foram alojados no espaço subcutâneo da parede abdominal (Figura 1). Os animais foram mantidos sob observação por 15 dias. Após esse período, os animais foram intubados, colocados em ventilação mecânica e anestesiados para a aplicação da estimulação elétrica do diafragma em diferentes intensidades (10, 16, 20, 26 e 32 mA) com três repetições mantidas por dez ciclos ventilatórios, com um intervalo de recuperação de 5 min entre cada ciclo. A média dos valores foi obtida para cada intensidade, como descrito previamente.<sup>(17)</sup> As médias foram analisadas através de equações de estimativas generalizadas, corrigidas por Bonferroni. Para isso, os fios condutores dos eletrodos diafragmáticos foram conectados a um gerador de correntes Dualpex 961 Phrenics (Quark Medical, São Paulo, Brasil), gerando uma corrente despolarizada, com forma de onda retangular, tipo de pulso alternado simétrico, frequência de 25 Hz (ciclos/s) e largura de rajada de 0,07 ms. Avaliou-se a relação entre o volume de ar expirado e a intensidade de corrente aplicada com o uso de um sensor de fluxo (Tracer 5; Intermed Ltda., São Paulo, Brasil) conectado ao tubo endotraqueal. Todas as medidas foram realizadas com os animais na posição supina. Todos os animais sobreviveram ao procedimento. No entanto, em um animal houve infecção e extensa área de fibrose e aderências, as quais não permitiram a geração de um volume corrente apropriado, sendo esse animal excluído do estudo.

A média do volume expirado basal observado na amostra foi  $14,97 \pm 1,75$  mL, apresentando uma relação proporcional entre o volume expiratório e intensidade da corrente. Quando aplicada uma intensidade de corrente de 10 mA, a média do volume expirado foi de  $15,72 \pm 1,17$  mL; com 16 mA, o volume médio foi de  $18,86 \pm 3,69$  mL; com a estimulação de 20mA, essa média foi de  $19,69 \pm 3,72$  mL; com 26 mA, essa foi de  $22,01 \pm 4,17$  mL; e com 32 mA, essa foi de  $22,36 \pm 2,77$  mL (Figura 2).



**Figura 1** - Em A, eletrodos implantados diretamente no diafragma (setas). Em B, parede abdominal fechada com a pele e o tecido subcutâneo abertos com os fios exteriorizados para ser realizada a estimulação diafragmática após 15 dias de observação.



**Figura 2** - Média dos volumes expirados nas intensidades de corrente de 10, 16, 20, 26 e 32 mA.

\*Diferenças estatisticamente significativas entre o volume de base e as intensidades, analisadas através de equações de estimativas generalizadas e corrigidas por Bonferroni. A barra de erro representa o erro-padrão da diferença dos valores obtidos em três períodos separados com intervalos de cinco minutos.

A ativação elétrica do diafragma utilizando eletrodos intramusculares é uma alternativa para a aplicação de ventilação elétrica com o objetivo de restaurar a capacidade respiratória. O sistema ideal de ventilação elétrica é aquele capaz de devolver a função de todos os músculos ventilatórios e adaptar-se às demandas fisiológicas dos indivíduos. Um dos desafios a ser superado no desenvolvimento de um modelo ideal é a autonomia dos equipamentos geradores da corrente, sendo que os dispositivos com alto consumo de energia são maiores e pesados,

exigindo uma fonte de sinal ou energia externa. Em um trabalho anterior, nosso grupo avaliou a relação entre intensidade de corrente e volume em dois modelos diferentes de eletrodos, e as respostas em ambos foram semelhantes. No modelo com eletrodo monocanal, temos a despolarização de ambas as hemicúpulas diafragmáticas com um único canal do dispositivo gerador de corrente, reduzindo assim o consumo de energia. Utilizando esse modelo, foi possível alcançar volumes expiratórios até 149% da linha de base. Os achados são consistentes quando comparados

aos de estudos experimentais e clínicos.<sup>(5,6,9-11)</sup> A ativação completa do diafragma depende da adequada implantação dos eletrodos sobre os pontos motores do diafragma, a área de entrada e a ramificação do nervo frênico no músculo; para isso, é fundamental a exploração do músculo e a identificação dos pontos onde a contração é mais consistente. Um dos desafios enfrentados foi a concepção de um eletrodo específico para a estimulação do diafragma, uma vez que o diafragma do coelho é mais fino e delicado que os músculos periféricos.<sup>(10)</sup>

No presente estudo, pôde-se observar uma diferença importante entre o padrão de movimento toracoabdominal durante a respiração espontânea e durante a estimulação elétrica do diafragma. Durante a respiração espontânea, tanto a caixa torácica quanto a circunferência abdominal aumentaram de diâmetro durante a inspiração. Quando o diafragma foi estimulado, observou-se uma diminuição da circunferência da base da caixa torácica durante a inspiração, enquanto a circunferência abdominal aumentou.

Supõe-se que a ventilação com o uso de correntes elétricas seja mais fisiológica do que a ventilação mecânica por pressão positiva, pois os pacientes podem voltar a utilizar os músculos inspiratórios para inflar os pulmões. Atualmente, não existe um modelo ideal capaz de restaurar a completa função respiratória, visto que esses modelos não sofrem a influência dos centros respiratórios e, portanto, são incapazes de se adaptar às demandas metabólicas dos indivíduos. A falta de sincronismo entre a abertura da via aérea superior e a contração do diafragma leva a necessidade de traqueostomia.

O modelo animal aqui descrito mostrou ser eficaz para estudar o desempenho do diafragma sob estimulação elétrica com um gerador e eletrodos monocanais implantados diretamente nesse músculo.

## Referências

- Oliveira AS, Pereira RD. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3A):750-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000400040> PMID:19722069
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2010 Apr 01]. World Health Statistics 2009. [Adobe Acrobat document, 149p.]. Available from: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf)
- Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, Rath R. Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann Surg*. 1970;172(4):755-73. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-197010000-00020> PMID:5458627 PMCID:1397282
- Geddes LA, Voorhees WD, Babbs CF, Deford JA. Electroventilation. *Am J Emerg Med*. 1985;3(4):337-9. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90061-0](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(85)90061-0)
- Geddes LA, Voorhees WD, Lagler R, Riscili C, Foster K, Bourland JD. Electrically produced artificial ventilation. *Med Instrum*. 1988;22(5):263-71. PMID:3054441
- Reid WD, Blogg T, Wiggs BJ, Paré PD, Pardy RL. Diaphragmatic plate electrode stimulation of the hamster diaphragm. *J Appl Physiol*. 1989;67(4):1341-8. PMID:2676954
- DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169(2):200-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2009.09.008> PMID:19786125
- Glenn WW, Phelps ML, Elefteriades JA, Dentz B, Hogan JF. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986;9(6 Pt 1):780-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.1986.tb06627.x> PMID:2432480
- Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surg Endosc*. 2009;23(7):1433-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-008-0223-3> PMID:19067067
- Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW, et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):566-72 <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000500005> PMID:23147048
- Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1994;41(12):1127-35. <http://dx.doi.org/10.1109/10.335861> PMID:7851914
- Dunn RB, Walter JS, Walsh J. Diaphragm and accessory respiratory muscle stimulation using intramuscular electrodes. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(3):266-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(95\)80614-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(95)80614-8)
- DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12 Pt 1):1604-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200203-175CR> PMID:12471076
- Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986;33(3):342-51. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.1986.325720> PMID:3957387
- Schmit BD, Stellato TA, Miller ME, Mortimer JT. Laparoscopic placement of electrodes for diaphragm pacing using stimulation to locate the phrenic nerve motor points. *IEEE Trans Rehabil Eng*. 1998;6(4):382-90. <http://dx.doi.org/10.1109/86.736152> PMID:9865885
- Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery*. 2004;136(4):819-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.030> PMID:15467667
- Ghedini RG, Margarites A, Felix EA, Xavier RG, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta*

- Cir Bras. 2010;25(6):475-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502010000600003> PMID:21120276
18. Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, de Almeida JP, Flora GF, Okumura EM, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. Clinics (Sao Paulo). 2012;67(11):1265-9. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(11\)07](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(11)07)

## ***Sobre os autores***

---

### ***Rodrigo Guellner Ghedini***

Fisioterapeuta. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; e Pesquisador Associado. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Julio de Oliveira Espinel***

Cirurgião Torácico e Pesquisador Associado. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Elaine Aparecida Felix***

Professora Associada de Anestesiologia. Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Artur de Oliveira Paludo***

Pesquisador Associado. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Rodrigo Mariano***

Pesquisador Associado. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Arthur Rodrigo Ronconi Holand***

Pesquisador Associado. Laboratório de Vias Aéreas e Pulmão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Cristiano Feijó Andrade***

Cirurgião Torácico. Hospital da Criança Santo Antônio e Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.