

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

TÍTULO: SISTEMA PARA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA PROGRAMADA

AUTOR: Carlos Marcelo Gurjão de Godoy

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Carlos Marcelo Gurjão de Godoy

_____ e aprovada pela Comissão

Jugadora em 29 / 08 / 1990.

[Assinatura]
Orientador

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica da UNICAMP - para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica

Campinas - 1990

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Isto acima de tudo:

A ti mesmo sê fiel e como a noite
segue o dia, tu, para com ninguém
conseguirás ser falso...

William Shakespeare

Dedico este trabalho aos
meus pais e irmãos por
estarem ao meu lado
apoiando e respeitando
minha forma de viver; e

Para Rosemeire Scudeler
Cigagna por seu
incentivo e carinho
sempre presentes em nossa
vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos amigos, professores e funcionários do Departamento de Engenharia Biomédica e do Centro de Engenharia Biomédica, que de alguma forma contribuíram na realização de meu trabalho e na minha formação acadêmica.

Agradeço especialmente a meu orientador, Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani pela sua paciência e incentivo em meu aprendizado; à Dra. Rosana Almada Bassani por suas críticas e opiniões nos testes experimentais; aos alunos de iniciação científica, Maurício Luz Mafra e Silva pela participação no desenvolvimento do "hardware" e a Hamilton Melo Ferreira pela participação no desenvolvimento do "software".

Agradacimentos ao CNPq e CAPES pela concessão de bolsas de estudos e ao PADCT/CNPq pelo auxílio financeiro para construção do protótipo desenvolvido.

RESUMO

A Estimulação Cardíaca Programada (ECP) é um método diagnóstico e terapêutico no qual estímulos elétricos são aplicados ao tecido cardíaco para estudar o sistema de condução e apoiar a função bombeadora do coração. No presente trabalho foi desenvolvido um sistema para ECP, baseado no microcomputador IBM PC-XT com as seguintes características: a) um canal estimulatório isolado por acoplamento óptico; b) pulso de corrente mono ou bipolares (0 a 1000 ms - duração; 0 a 6 mA - intensidade e 0,1 a 1 KHz - frequência); c) possibilidade de sincronização com sinal externo; d) painéis de controle variáveis, definidos pelo operador; e f) padrões variáveis de estimulação regular ou irregular. O sistema foi aplicado para determinar a curva intensidade-duração, o tempo de recuperação do nódulo sinusal, o período refratário e para induzir taquiarritmias no átrio direito isolado do rato. Os resultados mostraram que a instrumentação desenvolvida constitui-se ferramenta de fácil utilização para estudar os mecanismos envolvidos na gênese das arritmias cardíacas e para apoiar a execução de diferentes testes eletrofisiológicos do coração.

ABSTRACT

The Programmed Cardiac Stimulation (PCE) is a method for diagnosis and therapeutics in which electrical stimuli are applied to the cardiac muscle in order to study the conduction system and to assist the pumping action of the heart. In this work we developed a system for PCE based on the IBM PC-XT compatible microcomputer with the following characteristics: a) one isolated stimulatory channel; b) mono or biphasic current pulses (0-1000 ms-duration, 0-6 mA-intensity and 0.1-1.0 KHz-frequency); c) possible synchronization with an external trigger; d) variable control panel defined by the operator; e) programming facilities, not requiring previous knowledge on computer programming languages; f) variable regular or irregular stimulation patterns. The system has been used to determine the threshold, the sinus node recovery time, the refractory period, and to induce tachyarrhythmias in the rat isolated right atrium. The results up to now have shown that the developed instrumentation is a very easy handling tool to study the mechanisms underlying the cardiac arrhythmias and to help carrying on different electrophysiological tests of the heart.

ÍNDICE

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Índice.....	iii
1 - INTRODUÇÃO	1
2 - OBJETIVO	7
3 - CONCEITOS BÁSICOS	8
4 - METODOLOGIA	18
- Funções básicas do sistema	21
- O "Hardware" do processador de canal	32
- O "Software" do processador de canal	35
- O canal do estimulador	41
- Teste do sistema em preparação biológica.....	44
5 - RESULTADOS	50
6 - DISCUSSÃO	60
7 - BIBLIOGRAFIA	66
8 - APÊNDICE.....	70

INTRODUÇÃO

A atividade bombeadora do coração depende marcadamente da contração rítmica e coordenada de suas câmaras atriais e ventriculares (Figura 1.1).

Em condições normais, propriedades importantes do tecido cardíaco (autorritmicidade, condutibilidade e contratilidade) estão fortemente relacionadas, conferindo uma vigorosa organização espaço-temporal à sua contração, permitindo que a função bombeadora do coração seja desempenhada adequadamente. No entanto, inúmeras patologias (e.g. insuficiência coronariana, doença valvular, compressão do feixe de His por tecido cicatricial ou calcificado, inflamação do tecido cardíaco decorrente de miocardite e doença de Chagas) e estados de intoxicação por digitálicos, por outros alcalóides (e.g. cafeína e nicotina) ou por outras drogas que afetam a atividade elétrica do coração, levam a alterações do ritmo cardíaco, produzindo as chamadas arritmias cardíacas (Nelson & Geselowitz, 1976; Friedman, 1977).

Em decorrência de sua variada etiologia, as arritmias cardíacas atingem grande parte da população e, quando não devidamente controladas, são causadoras de elevado número de óbitos.

A partir de 1969, com o aparecimento da técnica do Eletrograma do Feixe de His (Sherlag, 1969), tanto o estudo quanto o tratamento das arritmias passaram a ser apoiados mais intensamente pelo chamado "Exame Eletrofisiológico do Coração" (EEC). Neste exame, catéteres-eletrodos são colocados em

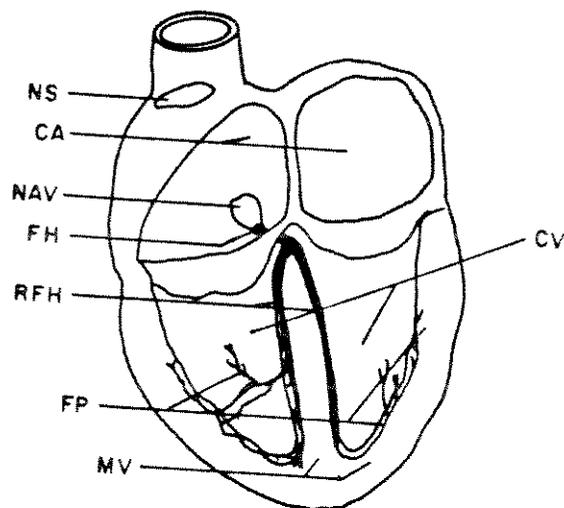


Figura 1.1- Diagrama ilustrativo do sistema de condução cardíaco. A sequência normal de ativação se inicia no marcapasso natural, o nódulo sinusal (NS), e se irradia através das câmaras atriais (CA) até o nódulo atrioventricular (NAV). Neste ponto há um atraso na condução, tempo para enchimento das câmaras ventriculares (CV), antes que a ativação se conduza rapidamente através do feixe de His (FH) e de suas ramificações (RFH) até as fibras de Purkinje (FP) onde será transmitida ao músculo ventricular (MV). A subsequente contração dos ventrículos produzirá o batimento cardíaco.

posições bem delimitadas do coração (Figura 1.2), visando a captação da atividade elétrica e a estimulação do tecido cardíaco (Gizzi et al., 1981; Fisher, 1981; Wellens et al., 1987). Com esta metodologia pode-se, atualmente, diagnosticar doenças do marca-passo natural do coração (Michelson & Dreifus, 1984; Benditt et al., 1987; Cain, 1987; Yee & Strauss, 1987), distúrbios de condução atrial (Michelson & Dreifus, 1984), do nódulo atrio-ventricular e do sistema de condução His-Purkinje (Fisher, 1981; Sosa, 1982; Michelson & Dreifus, 1984; McNamara & Gillette, 1987), bem como avaliar a localização de arritmias, testar a presença e função de tratos anormais de condução (e.g. síndrome de Wolf-Parkinson-White) e avaliar a eficácia de determinadas intervenções terapêuticas (Fisher, 1981; Wellens et al., 1987).

Na realização do EEC, utiliza-se a chamada "Estimulação Cardíaca Programada" (ECP) para o estudo completo do sistema de geração e condução da atividade elétrica cardíaca. A ECP foi introduzida para uso em pacientes, inicialmente, para estudo dos mecanismos geradores de arritmias cardíacas (Wellens et al., 1972; Josephson et al., 1987). Em seguida, verificou-se que este método de estimulação podia ser usado para auxiliar na escolha do melhor método de tratamento, fosse ele farmacológico, cirúrgico ou de implante de marca-passo artificial (Fisher et al., 1977). Mais recentemente, a ECP tem sido utilizada para verificar a vulnerabilidade a arritmias em situações nas quais o indivíduo esteja em risco de apresentar arritmias severas ou parada cardíaca (Lemery et al., 1989). Por exemplo, pacientes cujo coração tenha sido desfibrilado fora do hospital (Josephson,

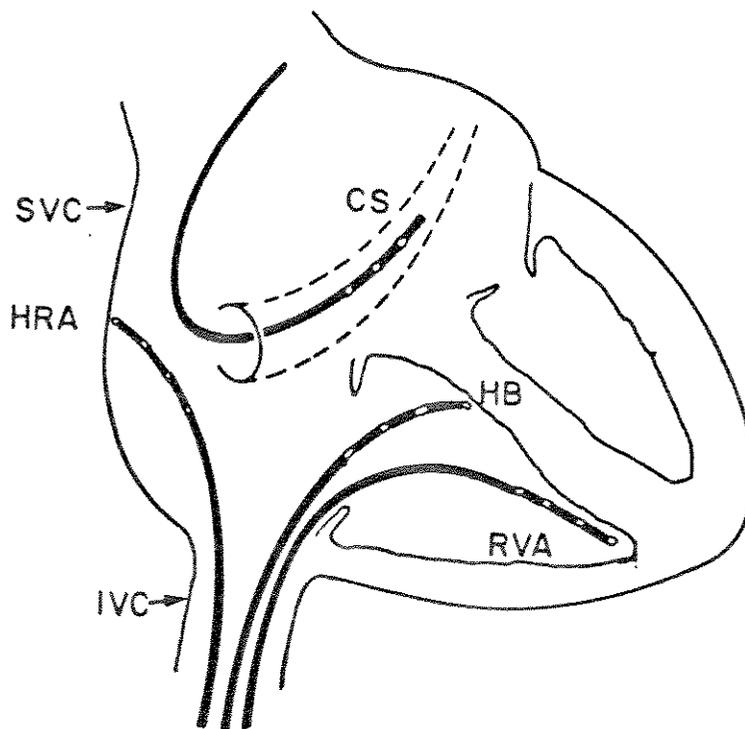


Figura 1.2- Diagrama das posições padrão dos cateteres eletrodos para estudos eletrofisiológicos. Cateteres quadripolares na parte superior atrial - "high right atrium" (HRA), no ápice do ventrículo direito - "right ventricular apex" (RVA), e no feixe de His - "His bundle" (HB). Normalmente inseridos via veias femurais e veia cava inferior - "inferior vena cava" (IVC). Estimulação de átrio esquerdo é usualmente executada com um cateter no seio coronário - "coronary sinus" (CS) (SVC = "superior vena cava"). Modificado de Cardiac catheterization and Angiography.

1980; Morady et al., 1983; Brugada et al., 1984) ou pacientes que tenham sofrido síncope sem causa aparente (Brugada et al., 1984) O crescimento da aplicação da ECP tem sido bastante significativo, por um lado, buscando a predição e o bloqueio de arritmias (Wellens et al., 1982; Breithardt, 1983; Buxton et al., 1984; Wellens et al., 1987; Kay et al., 1990), e, por outro lado, apoiando a função cardíaca em situações graves, nas quais a administração de drogas deve ser reduzida (Fisher, 1981; Brugada et al., 1984).

A instrumentação para ECP tem evoluído a partir dos estimuladores elétricos de uso mais geral, baseados ou não em microprocessadores (e.g. Elharrar & Lovelace, 1979; Elharrar, 1980; Propst & Foster, 1980; Boyech & Bose, 1984). A instrumentação comercialmente disponível, embora sofisticada (e.g. Bloom, Assoc. Ltd., mod. BS, Narberth, PA), possui programação pouco flexível. Outros tipos, mais versáteis, baseados em microprocessadores (Elharrar, 1980; Elharrar et al., 1987) ou em sistemas de computação de uso geral (Cochrane et al., 1984), já têm sido encontrados na literatura. Este tipo de instrumentação tende a ser mais adequado, principalmente quando os protocolos para pesquisa e/ou clínica necessitam constante alteração. Este parece ser o caso do EEC, para o qual a pesquisa encontra-se em plena aceleração e, portanto, há tendência crescente de mudanças futuras nos métodos empregados (e.g. modo de sincronização, número de pulsos para bloqueio de arritmias). O desenvolvimento nesta área continua crescente à medida que este tipo de exame, embora invasivo, tem auxiliado de modo objetivo e direto no diagnóstico e tratamento das arritmias cardíacas.

No presente trabalho procurou-se desenvolver um sistema de instrumentação para estimulação cardíaca programada de modo a reunir as principais características existentes nos estimuladores comerciais e a flexibilidade dos estimuladores usados em pesquisa.

2-

OBJETIVO

Projetar e construir um sistema de instrumentação para estimulação cardíaca programada com as seguintes características básicas:

- a) versatilidade quanto a possibilidade de modificações futuras;
- b) facilidade de utilização (operação) e programação;
- c) confiabilidade para uso em pesquisa e clínica.

3- CONCEITOS BÁSICOS DA ESTIMULAÇÃO DO TECIDO CARDÍACO

As células cardíacas apresentam, como todas as células excitáveis, uma diferença de potencial do seu interior para o meio externo, cerca de 80mV (negativo dentro) chamado de "potencial de repouso". O estímulo, um pulso retangular de corrente, terá que reduzir (despolarizar) este potencial de um certo valor crítico, em um certo tempo, para atingir o limiar e então produzir uma resposta propagável chamada de "potencial de ação". Nas células do nódulo sino-atrial do coração, a despolarização ocorre espontaneamente durante a diástole, enquanto que nas células que são excitadas pela propagação, a despolarização para chegar ao limiar é feita por correntes locais vindas da área excitada da fibra para as áreas adjacentes ainda quiescentes.

Para entender o efeito de um pulso de corrente estimulatório sobre o potencial de repouso, temos que conhecer as características elétricas da membrana. A membrana celular tem uma espessura de 75 Å e consiste de uma barreira formada por uma camada bimolecular de lípedes e proteínas, possuindo características capacitivas e resistivas (vide e.g. Fig. 3.1 modelo elétrico simplificado da membrana celular).

Qualquer pulso de corrente liberado por eletrodos intra ou extracelulares que faça corrente fluir através da membrana irá causar uma mudança exponencial do potencial ("potencial eletrotônico"). A figura 3.2 ilustra potenciais eletrotônicos de amplitude crescente em resposta a pulsos de corrente. A amplitude do potencial eletrotônico é proporcional a amplitude da corrente,

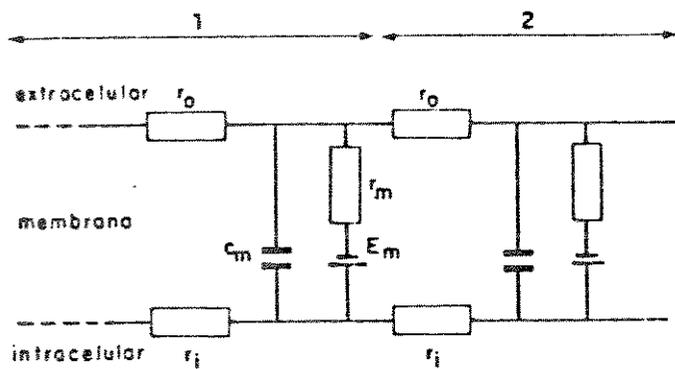


Figura 3.1- Circuito equivalente simplificado de duas células cardíacas (1, 2). r_o - resistência (ohms.cm) do fluido intersticial, r_i - resistência interna, r_m - resistência da membrana, C_m - capacitância da membrana, e E_m - potencial de repouso (mod. de Trautwein, 1975).

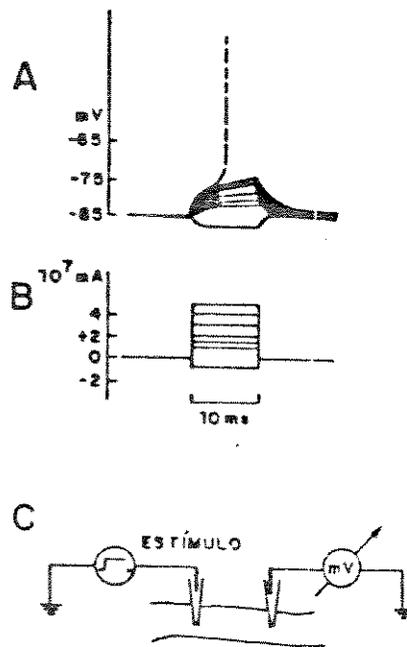


Figura 3.2- Potencial eletrotônico e limiar em fibra miocárdica. Por meio do eletrodo C, pulsos retangulares de corrente com amplitude crescente (B) foram aplicados. O eletrodo da direita em C registra as variações de potencial (A). Correntes negativas hiperpolarizam e correntes positivas despolarizam a membrana. Despolarizações que ultrapassem -73 mV disparam um potencial de ação (tracejado). As variações de potencial que estão entre o valor de repouso e o limiar são os potenciais eletrotônicos.

ou seja, a resistência da membrana é constante nesta faixa de potencial. Para uma célula esférica e para uma distribuição homogênea de corrente, a razão entre o potencial atingido (valor de equilíbrio) V_0 e a corrente aplicada I_0 é uma medida direta da resistência da membrana.

O músculo cardíaco, contudo, não é composto por células esféricas, mas sim por células aproximadamente cilíndricas conectadas umas às outras em regiões de baixa impedância (nos chamados discos intercalares) formando uma rede tri-dimensional de células (Trautwein, 1975). Num feixe celular o potencial eletrotônico não se confina a uma única célula, ele se espalha pelas células adjacentes. O potencial eletrotônico depende, neste caso, da razão entre a resistência da membrana e das resistências combinadas do mioplasma nas regiões dos discos intercalares. Desta forma o potencial depende fortemente da distância ao longo do feixe de fibras. De acordo com a lei de Ohm, a corrente longitudinal é expressa por:

$$i_L = \frac{1}{r_i} \cdot \frac{dV}{dx}$$

onde r_i é a resistência longitudinal dada em ohm/cm. A corrente i_L irá decrescer com o decréscimo do potencial pela fuga de corrente em r_m (ohm.cm). A corrente sobre r_m é a corrente de membrana (i_m) que pode ser expressa pela equação:

$$-\frac{i_L}{dx} = i_m = \frac{V}{r_m}$$

Destas equações, segue que o potencial V em qualquer ponto ao longo do feixe de fibras, em resposta a uma mudança de potencial produzida pelo fluxo de corrente em $x = 0$ é dada por:

$$V = \frac{r_m}{r_i} \frac{d^2 V}{dx^2}$$

cuja solução é :

$$V = V_0 e^{\left[\frac{-x}{\sqrt{r_m/r_i}} \right]}$$

onde $\sqrt{r_m/r_i} = \lambda$. λ tem dimensões de distância (cm) e é chamado de "constante de espaço". No coração tem sido obtido valores de $\lambda = 1 - 2$ mm, $r_m = 2000$ ohms.cm² (células de Purkinje), 9000 ohm.cm² (miocárdio) e $r_i = 150$ ohm.cm (Purkinje) e 500 ohm.cm (miocárdio) (dados de Weidman, 1952, 1970). A subida do potencial eletrotônico é definida pela constante de tempo da membrana (τ), que corresponde ao tempo requerido para que 67% do valor do platô seja atingido. Tem sido encontrado valores de 3-5 ms no músculo cardíaco. Uma vez que $\tau = r_m \cdot C_m$ a capacitância pode ser obtida numericamente. Como em muitas outras células excitáveis, C_m é da ordem de $1 \mu F/cm^2$. No miocárdio, o espalhamento do potencial eletrotônico por uma rede tri-dimensional forma fontes de corrente puntiformes, cujo modelamento matemático é de grande complexidade (Weis, 1974). No entanto, estima-se que λ seja bem menor ($100 \mu m$)

no caso tri-dimensional por causa dos desvios da corrente por inúmeros "cabos", aumentando as perdas. A razão entre a variação de potencial no ponto de aplicação da corrente e a amplitude da corrente aplicada à impedância de entrada, é menor na rede tri-dimensional que em uma célula isolada. Assim, a corrente necessária para despolarizar uma célula isolada até o limiar é menor. No miocárdio deve-se aplicar uma corrente cerca de 10^{-7} A para produzir um potencial eletrotônico, no ponto de aplicação, de 15 mV a partir do potencial de repouso, na direção do limiar. Isto quer dizer que a resistência de entrada é da ordem de 100 Kohms.

Curva de Intensidade-Duração

Por causa da capacitância da membrana, não só a amplitude, como também a duração da corrente estimulatória irá determinar se um estímulo atinge o limiar para excitação da célula. Correntes com amplitude maior necessitam menor duração para atingir o limiar. A relação entre a intensidade e a duração do pulso de corrente para produzir uma resposta propagável é denominada curva de "Intensidade-Duração". Esta relação foi descrita por Lapic (Tarjan & Bernstein, 1984) em 1909 e corresponde a uma hipérbole:

$$\text{Intensidade} = \frac{A}{T} + B$$

onde T é a duração do estímulo e A e B são constantes. Para um estímulo de duração infinita, a intensidade se reduz a B (chamado valor "reobase"). A duração Tc a uma intensidade igual ao dobro do valor reobase é denominada "cronaxia" (Tarjan & Berstein, 1984)

$$T_c = \frac{A}{B}$$

Valores de Tc para o músculo cardíaco variam de 1 a 3 ms (Trautwein, 1975). Uma vez que o Tc depende da constante de tempo da membrana (τ) que é um produto da resistência e da capacitância, Tc irá variar proporcionalmente a τ . A Figura 3.3 ilustra esquematicamente a curva de Intensidade-Duração.

Limiar e Distribuição Iônica Através da Membrana Celular

Quando o potencial de membrana atinge o limiar, um "potencial de ação" é disparado. Um modelo elétrico simplificado para explicação do fenômeno do potencial de ação é dado na Figura 3.4. - As condutâncias $1/R_{Na}$, $1/R_K$ e $1/R_{Ca}$ representam a permeabilidade da membrana aos íons sódio, potássio e cálcio, respectivamente. As baterias E_{Na} , E_K e E_{Ca} são os potenciais de equilíbrio dos íons, que são dados pela equação de Nernst, na qual:

$$E_i = (RT/F) \cdot \ln \left(\frac{[I]_o}{[I]_i} \right)$$

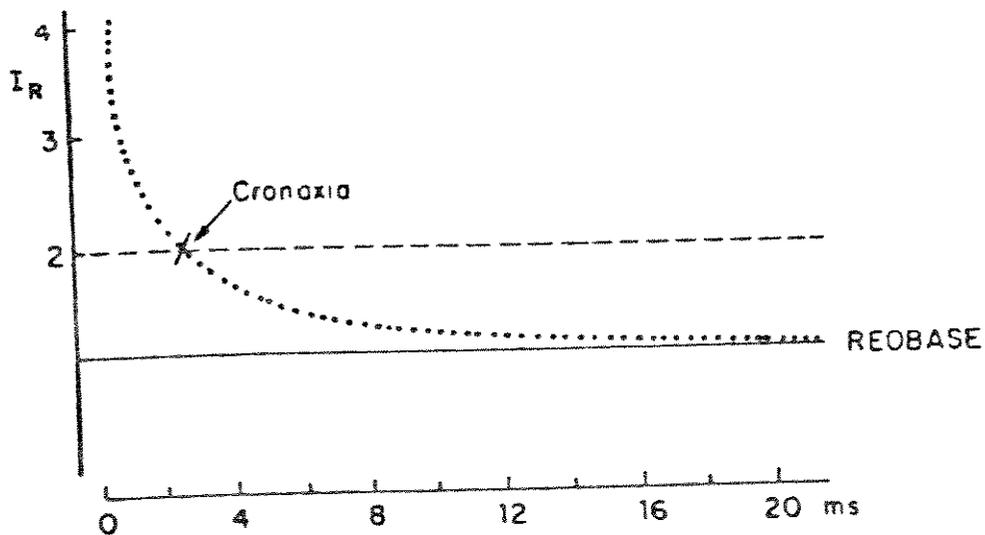


Figura 3.3- Curva Intensidade-Duração. Reobase = mínima corrente necessária, em duração "infinita", para despolarização da célula até o limiar. Cronaxia = duração necessária para um pulso estimulatório com amplitude igual a duas vezes o valor reobase produzir um potencial de ação.

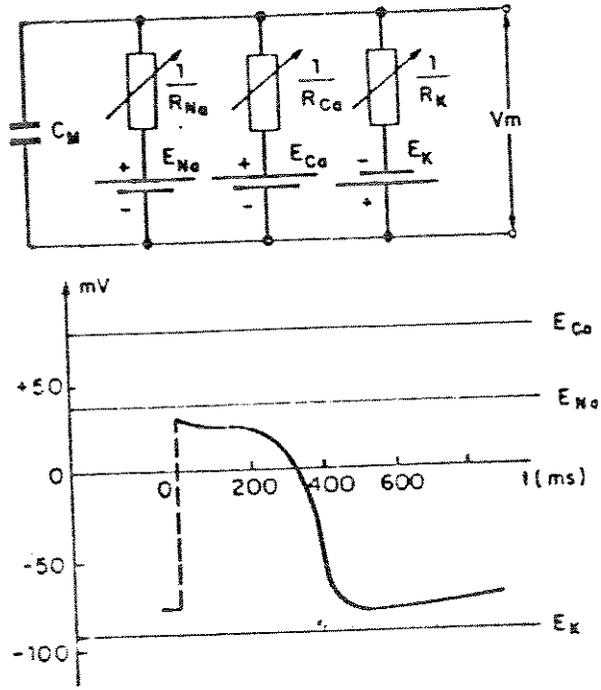


Figura 3.4- Circuito equivalente simplificado da membrana plasmática cardíaca. As condutâncias $1/R_{Na}$, $1/R_{Ca}$ e $1/R_K$ (dependentes de V_m e do tempo) representam a permeabilidade da membrana aos íons Na, Ca e K, respectivamente. As condutâncias estão em série com as baterias E_{Na} , E_{Ca} e E_K , que representam os potenciais de equilíbrio dos íons. C_M é a capacitância da membrana. Abaixo: potencial de ação cardíaco e valor dos potenciais de equilíbrio dos íons.

onde $[I]_o$ e $[I]_i$ são concentrações externa e interna do íon I na célula cardíaca. Por este modelo, o potencial de repouso é explicado por uma alta condutância ao íon potássio, com relação à condutância dos outros íons. Neste caso, se $1/RK$ é muito grande, V_m , o potencial de membrana, se aproxima do valor dado pelo potencial de equilíbrio do potássio (valor da bateria E_K). De modo geral, o valor de V_m depende da relação entre as condutâncias, que por sua vez são dependentes de V_m e do tempo. A estimulação da célula provoca variação do potencial de membrana que por sua vez irá produzir aumento da condutância ao íon sódio. Este aumento de condutância irá produzir um fluxo de sódio para o interior da célula causando despolarização que por sua vez irá aumentar novamente a condutância e assim, num processo de "realimentação positiva", produzir uma variação brusca de potencial altamente não linear (não mais controlável pelo estímulo), que atinge um valor máximo numa fração de milissegundo. Em seguida, a condutância ao sódio que é dependente também do tempo é inativada, a condutância ao íon potássio é aumentada e o V_m tende a voltar ao valor de repouso. No caso da célula cardíaca, o aumento, a partir da estimulação, da condutância ao íon cálcio produz a manutenção de V_m em um valor intermediário ao pico atingido no início e o valor do potencial de "repouso" formando um platô (Figura 3.4). Outros íons participam da geração do potencial de ação cardíaco e os modelos elétricos costumam envolver de seis a sete condutâncias e correntes iônicas. Descreveu-se somente a influência destes íons objetivando simplificar para efeitos didáticos.

A Figura 4.1 ilustra o Sistema de Estimulação desenvolvido no presente trabalho.

O microcomputador (Figura 4.1 - Bloco 1) é compatível com o IBM-PC-XT, equipado com 704 kbytes de memória volátil, disco rígido de 10 Mbytes, um "driver" para disco flexível de 5 1/4 polegadas, monitor de vídeo monocromático e teclado alfa numérico. A função do microcomputador é possibilitar a interação do usuário com o sistema, além de controlar parte do processo de geração das seqüências de estímulos a serem produzidos pelo estimulador.

O Processador de Canal (Figura 4.1-Bloco 2) consiste de um circuito, baseado no microprocessador 8088 ("Intel Corporation", EUA), com 8 Kbytes de memória volátil RAM 6284 ("Intel Corporation", EUA), 8 Kbytes de memória fixa EPROM 2764A ("Intel Corporation", EUA), um contador binário de 8 "Bits" 8253 ("Intel Corporation", EUA), uma porta paralela 8255 ("Intel Corporation", EUA) e um controlador de interrupção 8259 ("Intel Corporation", EUA), instalado em uma placa padrão para os "Slots" do microcomputador. A função do processador de canal é controlar a estimulação de modo independente do sistema PC-XT.

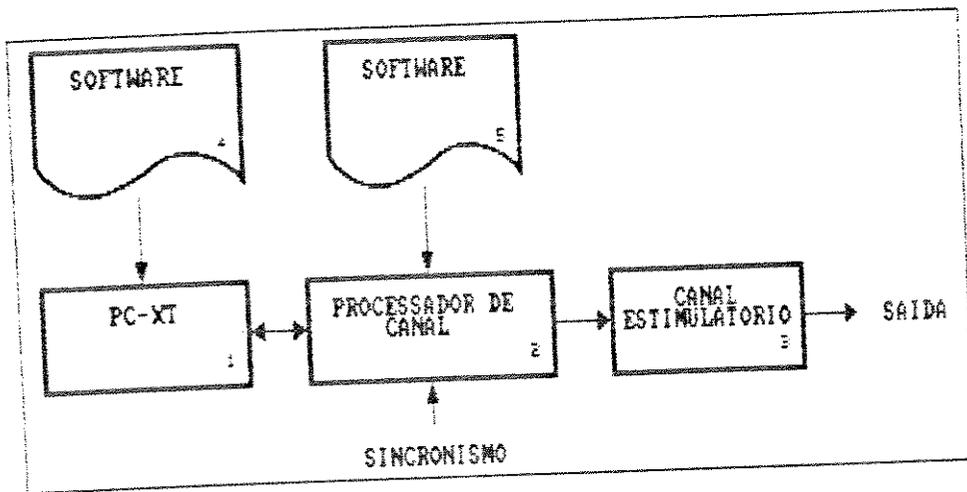


Figura 4.1- Diagrama em Blocos do Sistema de Estimulação Desenvolvido

O Canal Estimulatório (Figura 4.1 - Bloco 3) consiste basicamente de um circuito composto por um conversor digital-analógico (D/A) acoplado a um conversor tensão-corrente. A função deste circuito é gerar pulsos de corrente a serem utilizados para estimulação, de acordo com o comando do processador de canal. O canal de estimulação está alojado em uma unidade externa ao computador.

O "software" para comunicação do sistema com o usuário (Figura 4.1 - Bloco 4) foi escrito na linguagem "C". O "software" para comunicação dos Blocos 1 e 2 e para processamento da estimulação (Figura 4.1 - Bloco 4) foi escrito em linguagem de montagem ("assembly") do processador 8088.

A filosofia adotada para construção do instrumento consiste na geração de diferentes painéis para estimulação, que podem ser montados, pelo usuário, na tela do computador, usando um "menu" com funções de fácil manipulação. Os diferentes painéis são montados a partir de módulos básicos. Os parâmetros incluídos em cada módulo (e.g.: número de pulsos, forma de pulso, intensidade) podem ser alterados durante a execução ("on-line") do processo de estimulação. Diversas operações, tais como encadeamento de blocos, criação e cancelamento de blocos, repetição e outras, podem ser executadas sob comando das funções do "menu" disponível ao usuário.

Funções Básicas do Sistema

A Figura 4.2 ilustra um esquema geral da tela apresentada ao usuário, visando possibilitar a programação da estimulação. Na parte inferior da tela (Figura 4.2.A) está apresentado o "menu", com suas funções disponíveis e sua parte superior (Figura 4.2.B) todas as opções de módulos básicos com os quais os painéis de estimulação podem ser montados. Descreve-se a seguir cada um dos módulos e posteriormente as funções do menu.

-Módulos Básicos

Em todos os módulos, (Figura 4.2.B), a primeira linha contém uma palavra que indica resumidamente a função do módulo. No canto inferior direito está indicado o número do módulo básico, conforme eles aparecem na seqüência escolhida pelo usuário.

Módulo SINCRONISMO.

A função deste módulo, (Figura 4.2.B), é possibilitar a detecção de pulsos de sincronismo. Os pulsos são provenientes de um sistema externo como, por exemplo, um detector de QRS, com o objetivo de sincronizar a estimulação ao ciclo cardíaco. Um determinado número de pulsos de sincronismo (NS) é contado e, após o final da contagem, o bloco seguinte é executado. NS pode variar de 0 a 253 ou infinito.

SINCRONISMO		ATRASSO		PULSO		TREM		REPITA	
NO	1	ATR	20.0 MS	AMP	1.0 MA	NR	?	NR	4
				DUR	5.0 MS	INT	25.0 MS	EM	1
EXTRA									
ATI	20.0 MS								

F1-SINC F2-ATR F3-PULO F4-TREM F5-EXTRA F6-REDO F7-ATRA F8-DEDO F9-DE F10-COMAN

ESCIMULE PAGE CONTINUE FECHADRE CAIORS-LINE [ENT] ESC - PAINEL

Figura 4.2 - Ilustração da tela apresentada ao usuário com os seis módulos disponíveis impressos. O módulo "Pulso" não é numerado porque é usado apenas para definição dos parâmetros (amplitude, duração e forma) dos pulsos

Módulo ATRASO.

Possibilita a geração de um atraso a ser interposto aos estímulos para a formação de seqüências estimulatórias (regulares ou não). ATR, (Figura 4.2.B), é o valor em milissegundos (0 a 10.000 ms) do atraso.

Módulo PULSO.

Permite a definição de características do pulso estimulatório, (Figura 4.2.B), (Amp - amplitude de 0 a 6 mA; Dur - duração de 0 a 1000 ms). A letra B colocada no canto inferior esquerdo indica que o pulso de corrente será bipolar. Uma letra M nesta posição indica que o pulso será monopolar.

Módulo TREM DE PULSOS.

Neste módulo (Figura 4.2.B) um trem de pulsos pode ser definido pela inicialização das variáveis NP (número de pulsos, de 0 a 253 ou infinitos pulsos) e INT (intervalo entre pulsos de 1 a 10.000 ms). As características do estímulo (intensidade, duração e forma) utilizados por este módulo são as definidas no último módulo pulso executado.

Módulo EXTRA.

A função deste módulo (Figura 4.2.B) é possibilitar a geração de um estímulo extra. ATR indica o atraso em milissegundos (de 0 a 10.000 ms) anterior a produção do estímulo-extra. As características do pulso são aquelas do último módulo PULSO executado.

Módulo REPITA.

Permite a repetição de seqüências de estímulos formadas pelos outros módulos básicos. NR (de 0 a 253 ou infinitas) indica o número de repetições desejadas e EM o número do módulo para o qual deve retornar o controle visando iniciar a repetição (Figura 4.2.B).

-Funções do Menu

As funções indicadas pelas teclas de F1 a F6 (vide primeira linha da Figura 4.2.A) são usadas para geração dos módulos primários na tela. Quando uma destas teclas é pressionada o módulo correspondente é desenhado na tela do vídeo, iniciando-se no canto superior esquerdo. Os blocos serão montados por linhas de modo a deixar que o processo de criação dos painéis seja no mesmo sentido da escrita (da esquerda para a direita e de cima para baixo). Executa-se as funções de F7 a F9 para, respectivamente, apagar, ativar e desativar módulos básicos. O módulo a ser afetado é indicado por um cursor que pode ser posicionado por teclas especiais (← , → , ↑ , ↓) disponíveis no teclado do microcomputador.

Na linha seguinte (terceira linha) do "menu" são apresentadas as funções de controle da estimulação propriamente ditas. O acesso a cada uma é feito posicionando-se o cursor sobre o nome da função e pressionando-se a tecla ENTER. Cada uma das funções é descrita a seguir.

Função ESTIMULE

Quando a função ESTIMULE é selecionada, o microcomputador cria um vetor de dados que reproduz a seqüência e os parâmetros dos módulos contidos na tela. Em seguida, o vetor é transferido ao processador de canal (Figura 4.1, bloco 2) por meio de uma rotina especialmente desenvolvida para comunicação do microcomputador PC-XT com a placa do processador de canal (8088). Após a transferência dos dados a estimulação é iniciada.

Função PARE

Neste caso, é enviado ao processador de canal um comando para interromper a estimulação

Função CONTINUE

Esta função possibilita que a estimulação prossiga do ponto em que foi interrompida pela função PARE.

Função REINICIE

Neste caso a estimulação é iniciada à partir do primeiro bloco que compõe o painel.

Função "ON-LINE"

Esta função estabelece a possibilidade de que os parâmetros dos diversos módulos sejam alterados durante a execução da estimulação ("on-line"). A condição "on-line" ou "off-line" é indicada na tela do vídeo.

Função SAI

Esta função possibilita ao usuário voltar ao sistema operacional do PC-XT ("Disk Operating System", DOS).

A tecla F10 (vide Figura 4.2.A, linha 3) possibilita o contato do usuário com os comandos do "menu" principal do sistema. Quando o Sistema é ligado (ou ao ser pressionada a tecla ESC) as funções de F1 a F10 ficam disponíveis para utilização.

A Figura 4.3 ilustra esquematicamente o "software" (Figura 4.1, bloco 4) desenvolvido para implementação da geração dos diversos módulos primários e das funções descritas até aqui.

Todas as rotinas foram escritas na linguagem "Turbo-C". O "software" conta com três rotinas básicas : Impressão do "menu", "controle" e "comunicação" (Figura 4.3, blocos 1, 2 e 3, respectivamente). A rotina de impressão do "menu" tem a função de imprimir o "menu" na tela de vídeo. A rotina de controle é responsável pela programação do teclado e pelo controle de todas as operações disponíveis no "menu" que incluem as funções de F1 a F10, a movimentação do cursor e o ajuste de parâmetros nas condições "on" ou "off-line".

Cada tecla de F1 a F6 determina o desvio, à partir da rotina de controle, para uma subrotina que controla a impressão na tela e a criação de arquivos com a imagem de cada módulo básico do painel. O mesmo acontece com as rotinas de F7 a F9 que

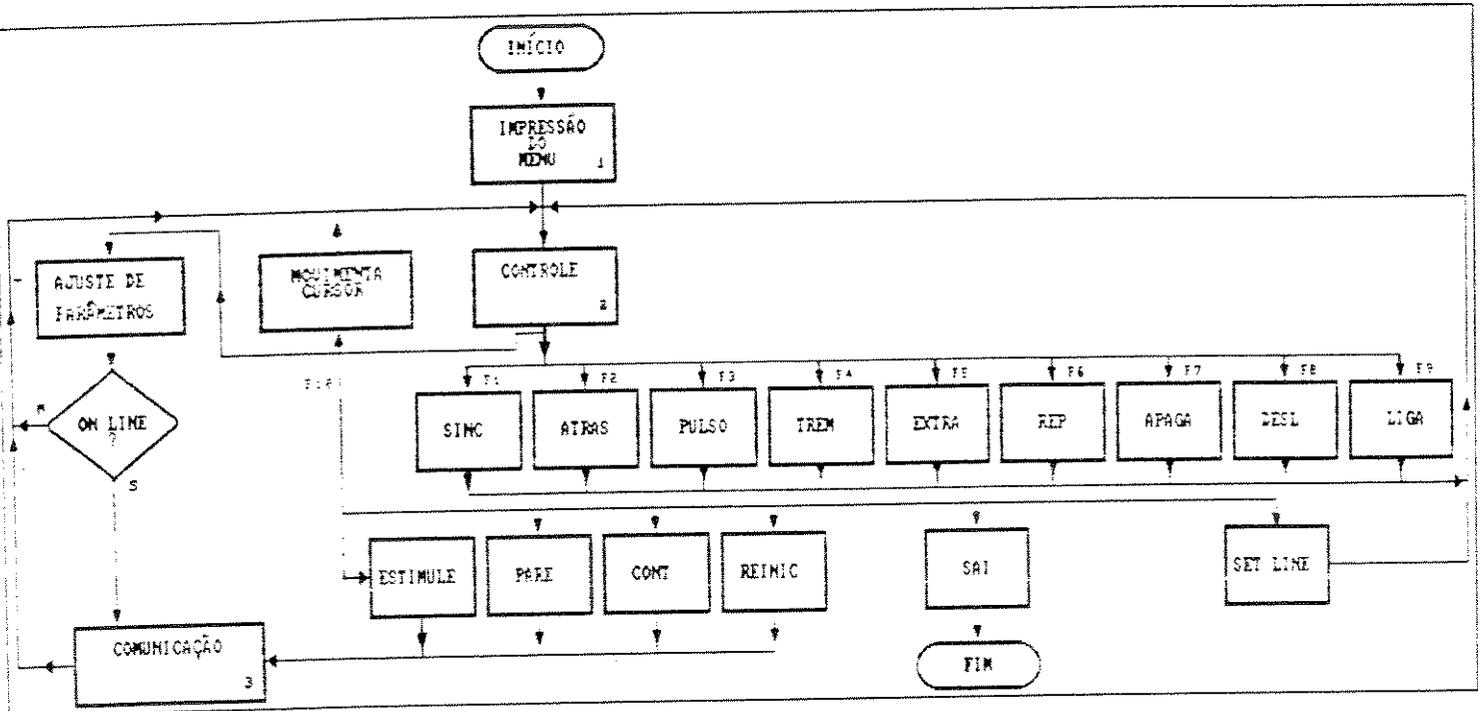


Figura 4.3- Diagrama em Blocos do programa desenvolvido para o PC-XT.

correspondem a operações sobre os módulos básicos. Quando a tecla F10 é pressionada o sistema aguarda que seja pressionada a tecla ENTER para então executar as funções de estimulação. A escolha destas funções é feita posicionando-se o cursor sobre cada uma delas. A rotina de posicionamento de cursor é chamada à partir da rotina de controle quando teclas para movimento horizontal (←, →) são pressionadas.

Decidiu-se obrigar a entrada na condição de estimulação (isto é, possibilidade de uso das funções) por meio da tecla F10 e confirmação por meio da tecla ENTER por questões de segurança. Quando o cursor é posicionado de modo a selecionar a operação "on-line", a rotina executada (Figura 4.3, bloco "SET LINE") prepara o sistema para que, por meio da rotina de comunicação (Figura 4.3, bloco Comunicação), os parâmetros contidos nos módulos possam ser alterados durante a execução da estimulação. Uma rotina especialmente desenvolvida para alteração dos parâmetros (Figura 3, bloco "AJUSTE DE PARAMETROS") permite que isto seja feito pelo uso das teclas com símbolos matemáticos (+ e -), indicando que o parâmetro será incrementado ou decrementado. A rotina de comunicação é usada também na condição "off-line" para transferência de dados do microcomputador PC-XT para o processador de canal.

A rotina de controle inclui uma estrutura de dados que possibilita, de modo bastante simples e versátil, a criação de novos módulos básicos para geração de painéis.

A Figura 4.4 ilustra a estrutura de dados utilizada para arquivo do "status" do painel.

Para cada parâmetro de um módulo (impresso na tela) é gerado um arquivo (Figura 4.4) . A seqüência de arquivos gerada pelos módulos na tela é reproduzida em um vetor de dados. No arquivo de um parâmetro guarda-se seu tipo (e.g.: amplitude, duração, número de sincronismo), seu valor e sua posição no vetor de dados. O vetor de dados gerado é utilizado para manipulação e ajuste do painel na tela e para criação de um outro vetor de dados que deverá ser transferido ao processador de canal. Neste último vetor, os dados são adequadamente arranjados de forma a permitir a execução da estimulação pelo "software" do processador de canal.

A rotina para comunicação com o processador de canal programa o controlador de interrupção do PC-XT de modo a permitir que pedidos de interrupção feitos pelo processador de canal sejam tratados na rotina de transferência de dados ao processador de canal. Descreve-se a seguir o protocolo de comunicação utilizado.

Conjuntos de dados são transferidos ao processador de canal enviando-se palavras de oito "bits" (um "byte") à interface de comunicação alocada no processador de canal. Depois de um "byte" ser enviado ao processador de canal, a rotina termina. Um pedido de interrupção do processador de canal chama novamente esta rotina, que envia o próximo "byte". Este procedimento é

ARQUIVO		
FICHA 1	FICHA 2	FICHA 3
TIPO	VALOR	POSICAO

Figura 4.4: Estrutura de dados para arquivo do "Status" dos parâmetros dos módulos básicos. Ficha1 - tipo de parâmetro (e.g.: amplitude, duração); Ficha2 - valor do parâmetro; Ficha3 - posição do parâmetro no vetor de arquivos. ilustra a estrutura de dados utilizada para arquivo do "Status" do painel.

repetido até que todo o conjunto de dados seja transmitido. As rotinas dos comandos "Estimule", "Incrementa" e "Decrementa" (em modo "On Line") usam a rotina de comunicação para diferentes funções.

Rotina de Comunicação para o Comando "Estimule"

O primeiro "byte" transferido avisa ao processador de canal que os próximos dados a serem enviados serão os do vetor. Depois do vetor ter sido transferido, uma sequência definida de "bytes" avisa ao processador de canal que a transferência do vetor está terminada. O próximo "byte" enviado informa o início da estimulação.

Rotina de Comunicação para os Comandos "Incrementa" e "Decrementa" em modo "On Line"

O primeiro "byte" transferido avisa ao processador de canal que será enviado um valor em modo "On Line" de ajuste de parâmetros. Os próximos "bytes" enviados informam a posição e o valor dos dados a serem atualizados no Vetor.

O "HARDWARE" DO PROCESSADOR DE CANAL

O circuito de processador de canal, baseado no microprocessador V20 da NEC (compatível com 8088 da Intel), foi projetado com o intuito de produzir a estimulação através de pedidos de interrupção, contagens de intervalos de tempo, recebimento de dados do PC-XT e transferência de dados ao canal estimulatório.

A Figura 4.5 ilustra o diagrama em blocos do circuito e o esquema elétrico é mostrado no apêndice A.

Microprocessador (Figura 4.5, Bloco 1)

Caracteriza-se por utilizar o microprocessador V20 da NEC, com frequência de "clock" de 8MHz, em modo mínimo de operação, sem permissão de controle do barramento por outro periférico e sem uso de interrupção não-mascarada. Todos os periféricos são acessados através de mapeamento de memória.

Memória (Figura 4.5, Bloco 2)

Utilizou-se a memória não volátil de 8 KBytes 2764A da Intel (EPROM) para armazenar o programa residente e a memória volátil de 8KBytes 6264 da Intel (RAM) para armazenamento temporário de dados.

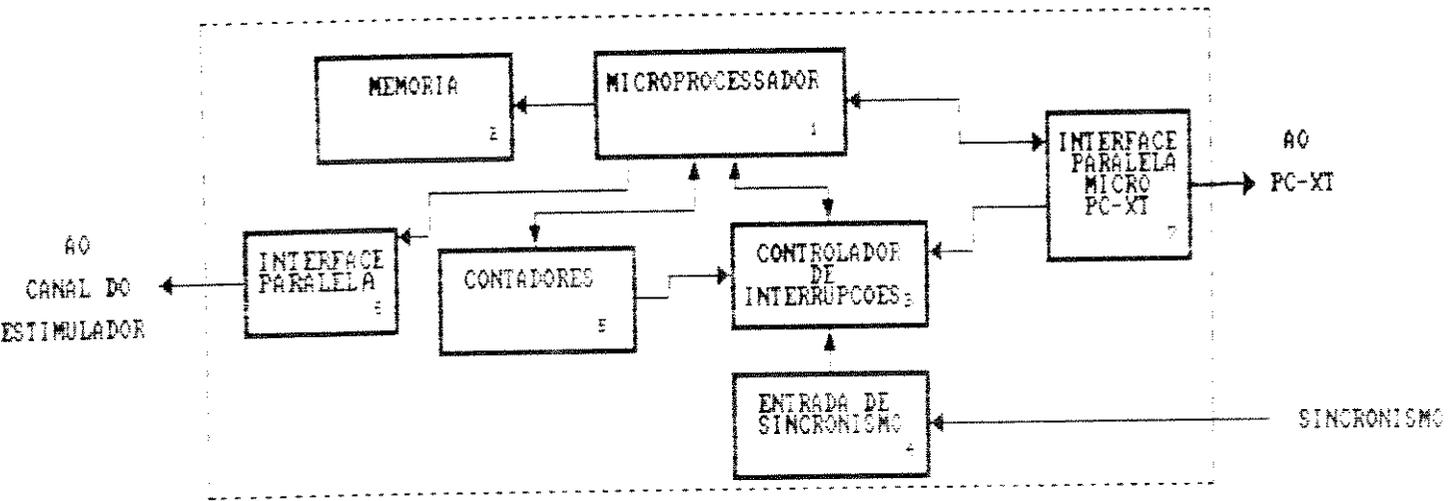


Figura 4.5 - Diagrama em blocos do circuito do Processador de Canal

Controlador de Interrupção (Figura 4.5, Bloco 3)

Foi utilizado o controlador de interrupção programável 8259 da "Intel" para atendimento de pedidos de interrupção provenientes do Contador Programável, da Interface com o PC-XT e da Entrada de Sincronismo.

Entrada de Sincronismo (Figura 4.5 , Bloco 4)

Caracteriza-se por acoplar ópticamente a entrada dos pulsos de sincronismo utilizando o acoplador óptico TIL-111 da "Texas Instruments".

Contadores (Figura 4.5, Bloco 5)

Utilizou-se o Contador Programável 8253 da "Intel" para controle de intervalo de tempo. Dois "flip-flops" foram ligados em modo "toggle" para dividir a frequência de "clock" do Microprocessador. O sinal de saída obtido ($1/4$ da frequência de "clock") foi utilizado pelo contador para gerar contagens de tempo, com precisão de 100 microssegundos, programáveis por "software".

Interface Paralela (Figura 4.5, Bloco 6)

Utilizou-se a porta paralela programável 8255A da "Intel" para saída dos pulsos na forma digital. Apenas a porta A é utilizada e está conectada ao acoplamento óptico do canal do estimulador.

Interface Paralela Micro/PC-XT (Figura 4.5, Bloco 7)

Caracteriza-se por utilizar o "latch" 74373 ("National Co") como porta de entrada e saída de dados entre o processador de canal e o PC-XT. O "latch" de entrada armazena o dado enviado pelo PC-XT. O dado armazenado neste "latch" pode posteriormente ser lido pelo "software" do processador de canal. O "latch" de saída armazena o dado que poderá ser lido pelo "software" do PC-XT.

O "SOFTWARE" DO PROCESSADOR DE CANAL

O programa desenvolvido (em linguagem assembly) para o processador de canal ocupa 1 Kbytes de memória e é dividido em duas partes. Uma parte é dedicada a inicialização do sistema do processador de canal e a outra ao tratamento de interrupção e leitura do vetor. A Figura 4.6 ilustra o diagrama em blocos do programa.

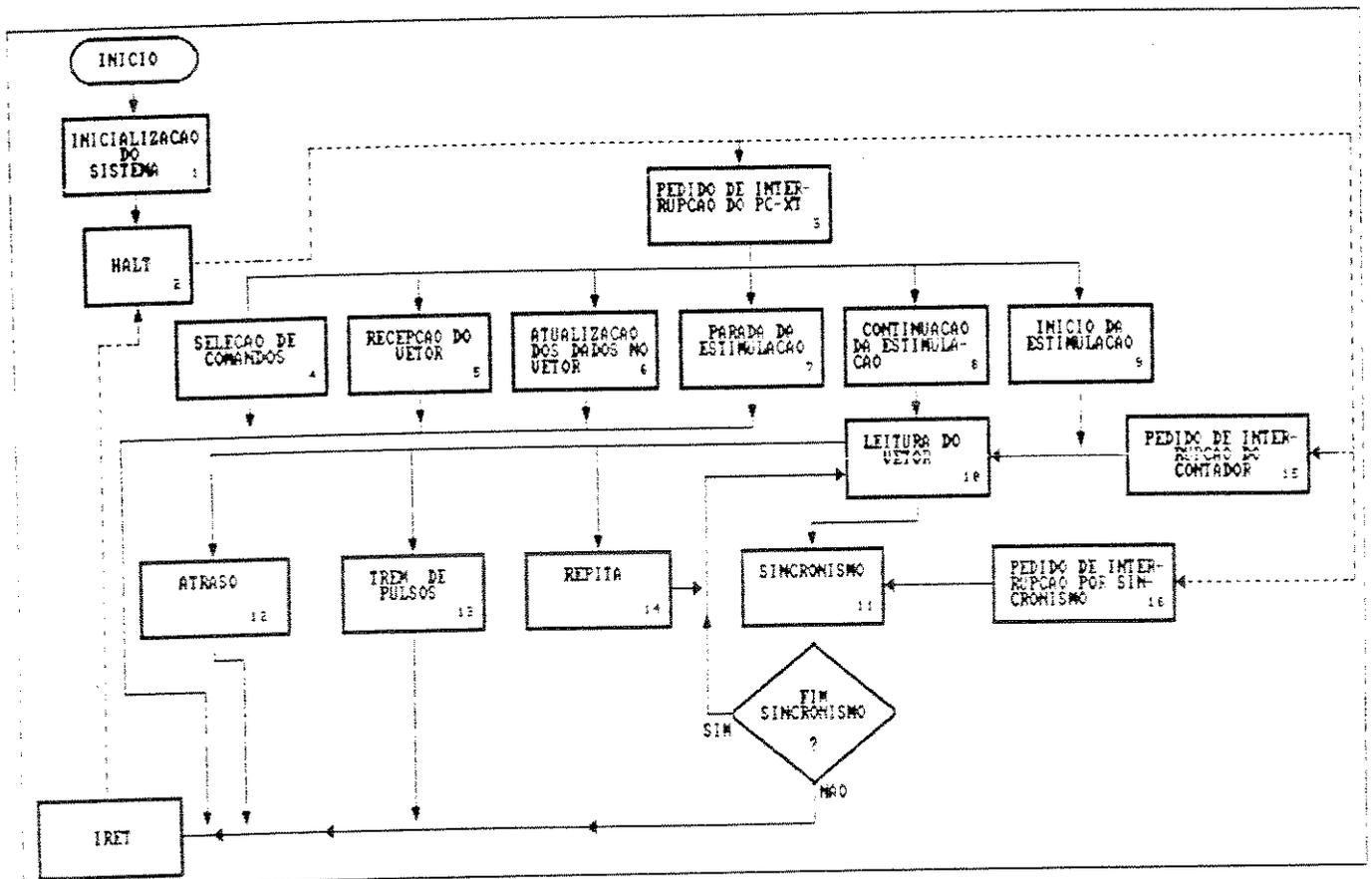


Figura 4.6 - Diagrama em blocos do programa desenvolvido para o processador de canal

A rotina para inicialização do sistema (Figura 4.6, Bloco 1) programa as condições iniciais de cada componente programável do circuito do processador de canal e envia ao canal do estimulador o dado que produz nível zero de corrente em sua saída. O contador é programado para efetuar contagens de intervalos de tempo com precisão de cem microssegundos, a porta paralela para operação de saída ao canal do estimulador e o controlador de interrupção para atendimento de pedidos de interrupções do contador, da entrada de sincronismo e do PC-XT. Após a inicialização, o sistema fica em estado de espera de pedido de interrupção ("Halt", Figura 4.6, Bloco 2).

A tarefa de tratamento de interrupção e leitura do vetor de dados (Figura 4.6, Blocos de 3 a 16) estabelece a comunicação com o PC-XT e executa seus comandos. Quando o PC-XT faz o pedido de interrupção (Figura 4.6, Bloco 3), um dado é enviado por ele através da interface paralela Micro/PC-XT. Este dado é lido e seu valor é utilizado para selecionar rotinas (Figura 4.6, Bloco 4) que executam os comandos do PC-XT. Esses comandos podem selecionar quatro rotinas denominadas de: (1) Recepção do vetor, (2) Atualização dos dados do vetor transferido, (3) Parada, (4) Início e (5) Continuação da estimulação. Quando o comando é para recepção do vetor ou atualização dos dados no vetor transferido, é feito um pedido de interrupção ao PC-XT, para que outro dado possa ser enviado permanecendo em estado de espera. O próximo dado enviado será tratado na rotina referente ao comando transferido anteriormente.

Para os demais comandos não é feito pedido de interrupção ao PC-XT. A seguir descreve-se inicialmente as rotinas acima mencionadas, e em seguida as outras correspondentes aos diversos blocos da Figura 4.6.

Na rotina de tratamento do comando para recepção do vetor de dados (Figura 4.6, Bloco 5) o dado enviado é salvo no vetor; um novo pedido de interrupção é feito ao PC-XT e a rotina volta novamente ao estado de espera. Este procedimento é repetido até o PC-XT enviar uma seqüência de dados (constantemente testada) que informa o término do vetor. Depois deste procedimento, o próximo dado enviado pelo PC-XT será interpretado como um novo comando.

A rotina de tratamento do comando de atualização dos dados no vetor transferido (Figura 4.6, Bloco 6) é semelhante a anterior quanto ao protocolo de envio e recebimento de dados. A diferença está apenas no destino dos dados transferidos. O primeiro dado enviado aponta a posição onde deverá ser salvo o próximo dado dentro do vetor. O segundo dado enviado é salvo na posição apontada pelo dado anterior. O próximo dado enviado depois do término desta rotina será interpretado novamente como um comando.

A rotina de tratamento do comando de início de estimulação (Figura 4.6, Bloco 9) produz a estimulação programada pelo painel fazendo leituras do vetor transferido

(Figura 4.6, Bloco 10), o que permite decodificar os módulos e atribuir corretamente seus parâmetros. Os módulos são decodificados em quatro rotinas de tratamento de parâmetros. Estas rotinas são denominadas de "Sincronismo", "Atraso", "Trem de Pulsos" e "Repita" (Figura 4.6, Blocos de 11 a 14). Os módulos do painel foram reproduzidos no vetor de modo que seus códigos selecionam as rotinas que lêem seus parâmetros e executam suas funções. O módulo "Sincronismo" é executado pela rotina "Sincronismo", o módulo "Atraso" pela rotina "Atraso", o módulo "Trem de Pulsos" pela rotina "Trem de Pulsos", o módulo "Extra-Estímulo" pela rotina "Atraso" seguida da rotina "Trem de Pulsos" (com número de pulsos igual a um) e o módulo "Repita" pela rotina "Repita". Descreve-se a seguir os procedimentos das rotinas acima mencionadas.

A rotina "Sincronismo" (Figura 4.6, Bloco 11) desmascara o pedido de interrupção da entrada de sincronismo e fica em estado de espera. Quando um pulso sincronizador faz um pedido de interrupção (Figura 4.6, Bloco 16), lê-se no vetor o número de pulsos sincronizadores. Este valor é decrementado e novamente é ativado o estado de espera. Este procedimento é repetido até que o valor do número de sincronismo seja nulo. Termina-se a rotina mascarando-se novamente os pedidos de interrupção por pulsos sincronizadores e volta-se a ler o próximo código no vetor.

A rotina "Atraso" (Figura 4.6, Bloco 12) lê o valor do

atraso no vetor, carrega-o no contador e entra em estado de espera. O fim da contagem no contador (Figura 4.6, Bloco 15) irá informar que o próximo código deve ser lido no vetor.

A rotina "Trem de Pulsos" (Figura 4.6, Bloco 13) lê no vetor o número de pulsos, a amplitude positiva e negativa, a duração e o intervalo entre pulsos. O número de pulsos é decrementado, a amplitude positiva é transferida à porta paralela, a duração é carregada no contador e a rotina entra em estado de espera, gerando desta forma o pulso positivo na forma digital. Se o pulso for monopolar (amplitude negativa igual a zero) e o número de pulsos não for igual a zero, no fim da contagem no contador (fim da duração do pulso positivo), chama-se a rotina de carregamento do intervalo no Contador, transfere-se amplitude zero à porta paralela e entra-se em estado de espera. No caso de pulso bipolar (amplitude negativa diferente de zero), depois do fim da duração do pulso positivo, é ativada a rotina que carrega novamente a duração no contador, a amplitude negativa é transferida à porta paralela e é ativado o estado de espera. No fim da contagem do intervalo repete-se todos os procedimentos anteriores. Se o número de pulsos for igual a zero, o fim da contagem da duração do pulso irá informar que o próximo código deve ser lido.

A rotina "Repita" (Figura 4.6, Bloco 14) lê no vetor o número e a posição de repetição. A posição de repetição aponta o novo posicionamento de leitura que passa a vigorar no vetor.

Decrementa-se o número de repetições e volta-se à leitura do vetor. Quando o valor do número de repetições for anulado, a rotina de repetição é terminada e o próximo código é lido.

A rotina de tratamento do comando de parada da estimulação (Figura 4.6, Bloco 7) interrompe (mascara) os pedidos de interrupção que são utilizados na produção da estimulação, deixando o sistema em estado de espera. O posicionamento da última leitura no vetor é salvo. Envia-se à porta paralela de saída um dado que produz nível zero de corrente na saída do canal do estimulador.

Na rotina de tratamento do comando de continuação da estimulação (Figura 4.6, Bloco 8), restaura-se o valor do posicionamento da última leitura do vetor que foi salvo na rotina de parada da estimulação; desmascara-se os pedidos de interrupção anteriormente mascarados e reinicia-se a estimulação no ponto de sua interrupção, voltando a ler o vetor na posição restaurada.

O CANAL ESTIMULATÓRIO

O Canal Estimulatório é constituído por um conversor Digital/Analógico, um gerador de corrente, uma fonte de alimentação isolada, um carregador de bateria e um circuito para acoplamento óptico dos sinais digitais provenientes do processador de canal. A Figura 4.7 ilustra o diagrama em blocos do circuito desenvolvido (esquema elétrico no apêndice B).

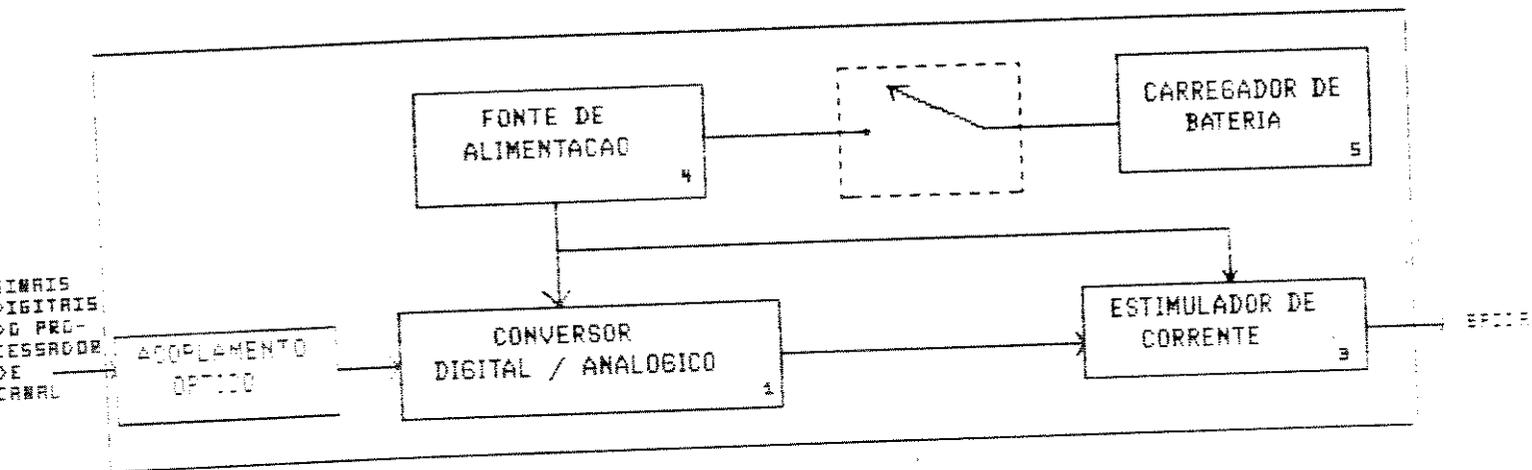


Figura 4.7- Diagrama em blocos do canal do estimulador

O Conversor Digital/Analógico utiliza o circuito integrado AD-7523 ("Analog Device") e um circuito com componentes discretos para ajustes de precisão.

O gerador de corrente é baseado na configuração clássica de amplificador operacional como fonte de corrente. O amplificador operacional utilizado foi o TL-071 ("Texas Instruments").

A fonte de alimentação foi projetada especificamente para o canal do estimulador. Esta é uma fonte chaveada alimentada com uma bateria de 6V/3AH e com tensões simétricas de saída de +15 e -15 volts. Seu circuito elétrico é mostrado no apêndice B

O carregador foi projetado para recarregar a bateria utilizada na Fonte. Este é ligado a rede de energia e por isso, cuidados especiais foram tomados no sentido de desligar a bateria do sistema no momento de seu carregamento. Seu circuito elétrico é mostrado no apêndice B.

O circuito de acoplamento óptico liga ópticamente os sinais digitais, provenientes do processador de canal, à entrada do conversor digital analógico. Utilizou-se o acoplador óptico TIL-111 ("Texas Instruments") para isolação de cada "bit" da porta paralela do processador de canal.

Teste do Sistema em Preparação Biológica

Protocolos estimulatórios foram programados através da montagem de painéis para as seguintes aplicações:

- 1)- Levantamento da curva intensidade-duração,
- 2)- Determinação do tempo de recuperação do nóculo sinusal por meio de dois métodos diferentes,
- 3)- Determinação do período refratário e
- 4)- Tentativa de indução de arritmia por meio de dois métodos diferentes

Para estes testes, utilizou-se preparações com aurículas direitas isoladas de ratos (Wistar machos, pesando de 200 a 300 gramas), com base na proposta de Hawkins (1962) para estudos farmacológicos em aurículas direitas isoladas de cobaia. A Figura 3.8 ilustra a montagem experimental usada neste trabalho.

Os animais foram sacrificados com um forte golpe na cabeça e imediata secção dos vasos sanguíneos cervicais para rápido escoamento do sangue do interior das cavidades do coração, minimizando a presença de coágulos que pudessem dificultar a nutrição do tecido. A aurícula direita foi dissecada e montada para registro isométrico de força (transdutor de força modelo F60, Narco Bio-systems) sob tensão inicial de 0.5 gf, em banho

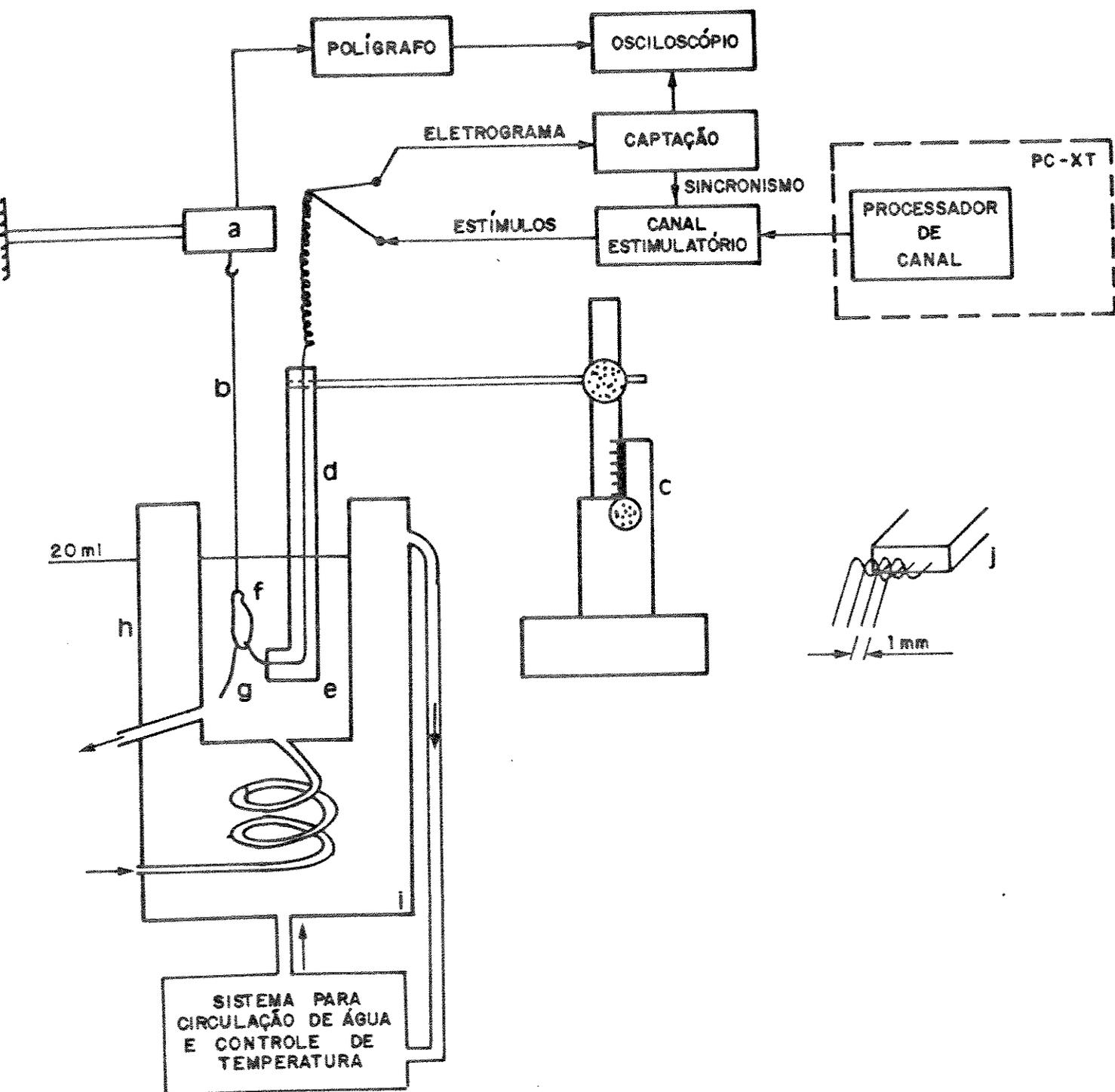


Figura 3.8 - Montagem experimental e instrumentação utilizada para os testes em preparação biológica. (a) transdutor de força; (b) fio de algodão; (c) micromanipulador; (d) haste acrílica dos eletrodos; (e) solução fisiológica; (f) aurícula direita; (g) eletrodos de platina; (h) câmara de vidro; (i) água à temperatura de $36,5^{\circ}\text{C}$ e (j) eletrodos utilizados para estimulação elétrica e captação da atividade elétrica atrial.

para órgão isolado (20 ml), contendo solução de Krebs-Henseleit (36.5 °C, 95 % O₂ ; 5% CO₂). Em uma das extremidades da aurícula direita foi fixado um eletrodo constituído de quatro fios de platina (diâmetro aproximado 0.25 mm, separação 1 mm), montados em um suporte de acrílico. Este eletrodo tetrapolar foi usado tanto para detecção da atividade elétrica atrial (eletrograma atrial) quanto para estimulação elétrica do tecido cardíaco. Os eletrogramas foram monitorados por meio de um osciloscópio de quatro canais, com memória de fósforo (Tektronics, mod. 5111A). Pulsos retangulares de tensão sincronizados com o pico do eletrograma foram obtidos através de um sistema de captação (Marques, 1990) e utilizados para sincronização da estimulação. A observação simultânea da ocorrência de contrações foi registrada em polígrafo (Narcotracer - 40 de quatro canais, Narco Bio-systems) para documentação dos experimentos.

Descreve-se a seguir os protocolos estimulatórios utilizados na preparação. Cada protocolo foi precedido por um período de 30 minutos de estabilização da preparação.

Protocolo estimulatório para levantamento da curva intensidade-duração.

A sequência estimulatória usada para levantamento dos pontos da curva consistiu na aplicação de um extra-estímulo (sincronizado com o pico do eletrograma) com prematuridade igual

à metade do ciclo sinusal, sendo sua aplicação intercalada por contrações espontâneas e ajustes de intensidade e duração dos pulsos. O painel para este protocolo foi montado com um módulo "Sincronismo" seguido dos módulos "Pulso", "Extra-Estímulo", "Atraso" e "Repita", respectivamente. O valor da duração do pulso era fixado e sua intensidade aumentada (a partir de zero) até obtenção de resposta contrátil do tecido cardíaco. Este procedimento foi repetido para seis valores de duração (50 ms, 25 ms, 10 ms, 5 ms, 1 ms e 0,2 ms) Os valores mínimos da intensidade dos pulsos (em cada duração fixada) nas quais observou-se resposta contrátil foram anotados, permitindo posterior levantamento da curva.

Protocolo para determinação do tempo de recuperação do nódulo sinusal (TRNS)

As duas seqüências estimulatórias utilizadas para determinação do TRNS foram: 1)- Aplicação de um extra-estímulo a 45% do ciclo sinusal médio e 2)- Aplicação de um trem de pulsos com frequência de 10 Hz durante 1 minuto. O painel montado para o primeiro protocolo consistiu de um módulo "Sincronismo" seguido dos módulos "Pulso" e "Extra-Estímulo, respectivamente. O painel para o segundo protocolo consistiu em um módulo "Pulso" seguido do módulo "Trem de Pulsos".

Na primeira seqüência iniciava-se a estimulação e registrava-se a resposta contrátil do tecido cardíaco antes,

durante e depois da aplicação do extra-estímulo. O intervalo de tempo entre a contração provocada por estimulação e a próxima contração espontânea (TRNS) era registrado.

Na segunda sequência iniciava-se a estimulação e após 1 minuto interrompia-se o processo, registrando a resposta contrátil antes, durante e depois da aplicação do trem de pulsos. O intervalo de tempo entre a última contração provocada pelo trem de pulsos e a próxima contração espontânea (TRNS) era registrado.

Protocolo para determinação do período refratário

A sequência estimulatória utilizada consistiu na aplicação de um extra-estímulo com prematuridade progressivamente maior em relação ao pico do eletrograma até que nenhuma resposta contrátil do tecido cardíaco ao estímulo fosse detectada. O painel montado para este protocolo era formado por um módulo "Sincronismo" seguido dos módulos "Pulso" e "Extra-Estímulo".

Iniciou-se a aplicação do extra-estímulo com prematuridade de 100 ms. Este processo foi repetido com decrementos de 10 ms e 5 ms na prematuridade até que nenhuma contração do tecido cardíaco indicasse resposta contrátil provocada por estimulação.

Protocolo para indução de arritmia

As seqüências utilizadas na tentativa de indução de arritmia foram: 1)- Aplicação de extra estímulo (sincronizado com o pico do eletrograma) próximo ao período refratário e 2)- Aplicação de seqüência irregular de estímulos. Nos dois casos foram feitos registros da atividade contrátil do tecido cardíaco antes, durante e depois da aplicação dos estímulos.

No primeiro protocolo, o painel montado era formado por um módulo "Sincronismo" seguido dos módulos "Pulso" e "Extra-Estímulo". Iniciou-se a aplicação do extra-estímulo com prematuridade de 40 ms. Este processo foi repetido com decrementos de 1 ms e 0,1 ms na prematuridade até obtenção de contração arritmica do tecido cardíaco.

No segundo protocolo, o painel montado era formado por um módulo "Sincronismo" seguido dos módulos "Atraso", "Trem de Pulsos", "Atraso", "Sincronismo", "Extra-Estímulo", "Extra-Estímulo", "Atraso" e um "Repita". A seqüência estimulatória ajustada neste painel consistia na detecção de um pulso sincronizado com o pico do eletrograma, seguido por um trem de 5 pulsos com frequência de 10 Hz, uma pausa de 1 segundo seguida de uma nova sincronização com o pico do eletrograma e aplicação de dois extra-estímulos com prematuridade de 32,5 e 100 ms, respectivamente, sendo que este processo era repetido duas vezes com uma pausa de 1 segundo. Uma segunda tentativa de indução de arritmia foi feita com o mesmo painel mudando a frequência do trem de pulsos para 20 Hz.

A metodologia empregada no presente trabalho permitiu a possibilidade de geração de painéis variáveis a partir de módulos básicos. Com esta metodologia é possível a construção de um número praticamente ilimitado de painéis, utilizando-se até 20 módulos simultaneamente. Uma característica importante do sistema desenvolvido é a possibilidade de encadeamento aleatório dos módulos, incluindo a possibilidade de repetição das sequências geradas a partir de pontos pré-definidos. Isto confere ao sistema capacidade de programação por meio do painel.

Os módulos disponíveis incluem parâmetros que compõem um conjunto bastante variado de opções (e.g. variação de amplitude, frequência, duração e sequência dos estímulos). A alteração dos parâmetros pode ser efetuada durante a execução do protocolo de estimulação.

As características dos estímulos elétricos produzidos pelo sistema desenvolvido são: intensidade de 0 a 6 mA, duração de 0 a 1000 ms e frequência de 0 a 1 KHz.

O processo de estimulação, controlado pelo processador de canal, permite que, durante a execução de um protocolo de estimulação, o computador central (PC-XT) esteja livre para outra atividade (e.g. criação de arquivos médicos, criação de novos painéis).

A Tabela 5.1 ilustra a comparação do instrumento desenvolvido com dois estimuladores disponíveis comercialmente e um desenvolvido em trabalho científico (Elharrar, 1980). Embora o Sistema utilize um único canal estimulatório capaz de fornecer

Tabela 1 - Comparação do sistema desenvolvido com 2 estimuladores disponíveis comercialmente (DTU-201, 2020 BIFOCAL) e um estimulador desenvolvido em trabalho científico (Victor Elharrar, 1980). N. D. = Informação não disponível.

	DTU-201 (BLOOM ASSOCIATE LTD)	2020 BIFOCAL (AMERICAN PACEMAKER)	ESTIMULADOR 1 (VICTOR ELHARRAR)	SISTEMA DESENVOLVIDO
ISOLAÇÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
MAIS DE UM CANAL DE ESTÍMULO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
SINCRONISMO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
INTENSIDADE	0-20mA	0,5-25mA	0-10V/0-1mA	0-6mA
DURAÇÃO	0,1-90ms	N. D.	0-255ms	0-1.000ms
FREQUÊNCIA	1-100Hz	50-150ppm	0,015-1KHz	0-1KHz
POLARIDADE	MONO	N. D.	MONO	MONO/BIPOLAR
ATRASSO	0-10s/INFIN.	0-800ms	N. D.	0-10.000ms
ESTIMULAÇÃO COMPLEXA	LIMITADO	NÃO	LIMITADO	"ILIMITADO"
REPETIÇÃO DE SEQUÊNCIA	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
CONSISTENCIA	NÃO	NÃO	SIM	SIM
USO DE MICRO	N. D.	N. D.	SIM	SIM
CUSTO	\$ 10 000	\$ 2 000	-	\$ 10 000

nível máximo de corrente inferior aos outros equipamentos, não houve limitação de seu desempenho nos testes experimentais a que foi submetido. A frequência estimulatória máxima do sistema desenvolvido é superior à encontrada nos estimuladores cardíacos. O recurso de repetição de sequências estimulatórias é uma característica singular ao sistema desenvolvido.

A estrutura de dados utilizada no desenvolvimento do "software" no PC-XT permite a geração de novos módulos de modo bastante simples.

A possibilidade de encadeamento de painéis na tela tornou praticamente ilimitado o número de protocolos estimulatórios possíveis.

A estrutura de dados modular do "software" desenvolvido para o processador de canal possibilitou as atualizações dos parâmetros, provenientes do PC-XT, sem alteração apreciável da temporização do processo estimulatório, garantindo ao usuário precisão e rapidez nos ajustes "on-line" dos parâmetros.

Os resultados apresentados a seguir correspondem a ilustração de experimentos típicos, reproduzíveis para todos os parâmetros descritos.

Determinação da Curva Intensidade-Duração

A Figura 5.1 ilustra a curva intensidade-duração obtida em tecido atrial direito de rato. Neste caso, foi determinada uma corrente limiar de 0,4 mA (valor reobase) para a preparação, e a cronaxia foi de 3 ms.

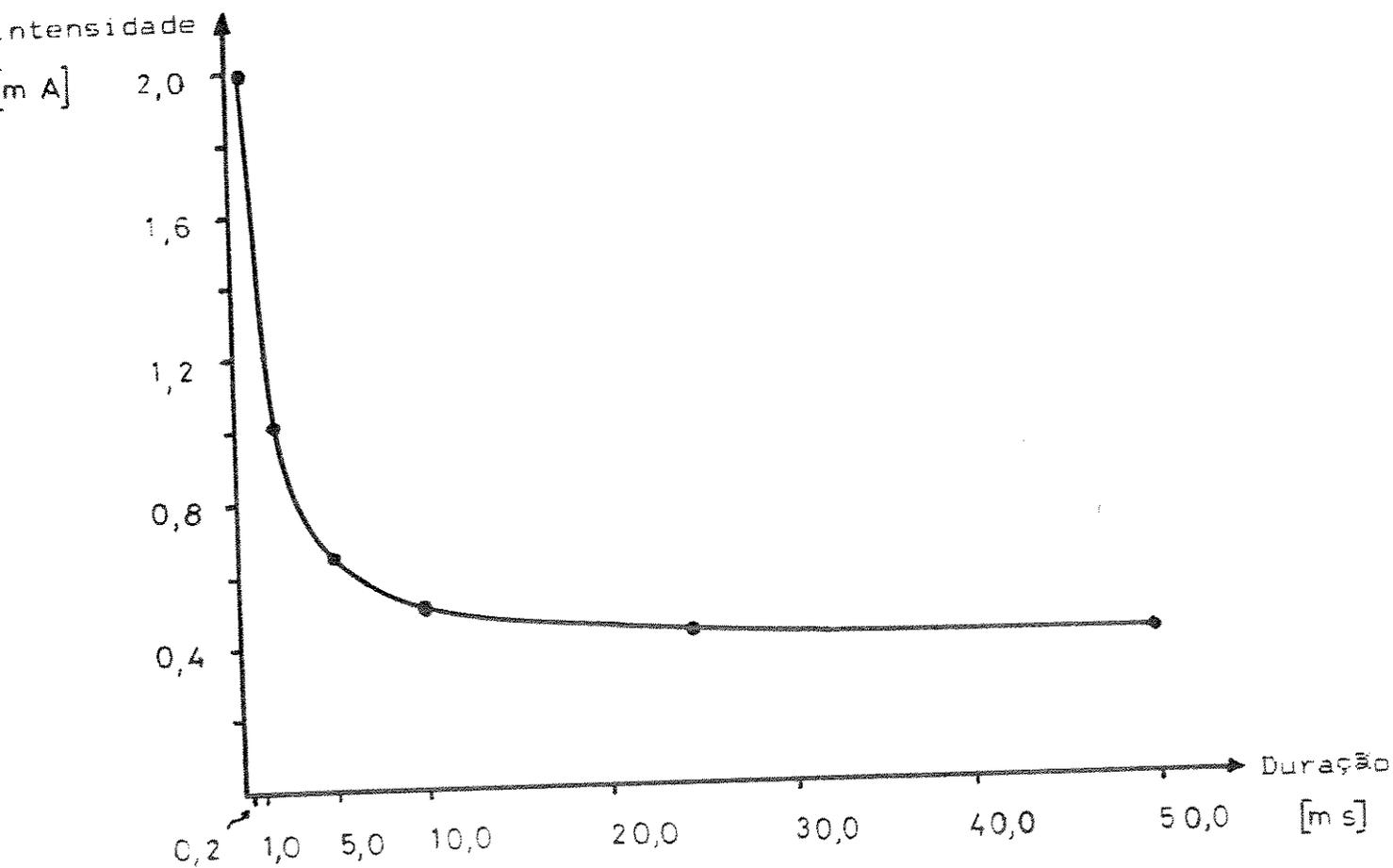


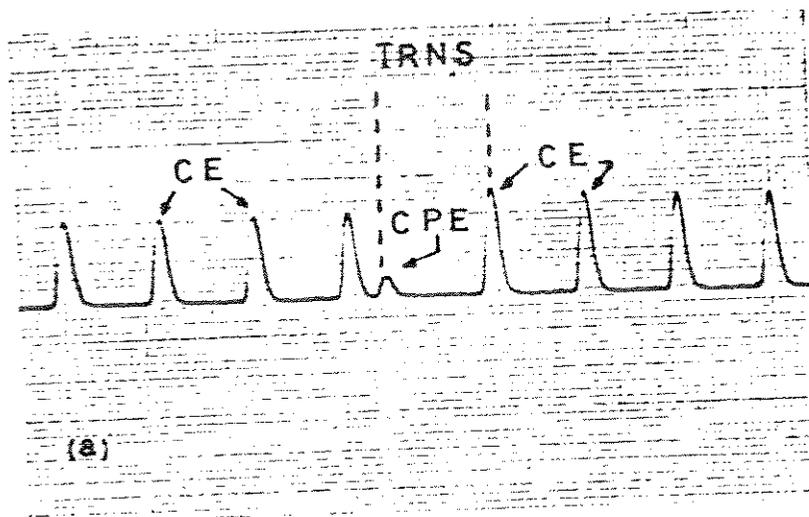
Figura 5.1- Curva Intensidade x Duração do estímulo, obtida em tecido atrial direito isolado de rato.

Determinação do Tempo de Recuperação do Núcleo Sinusal (TRNS)

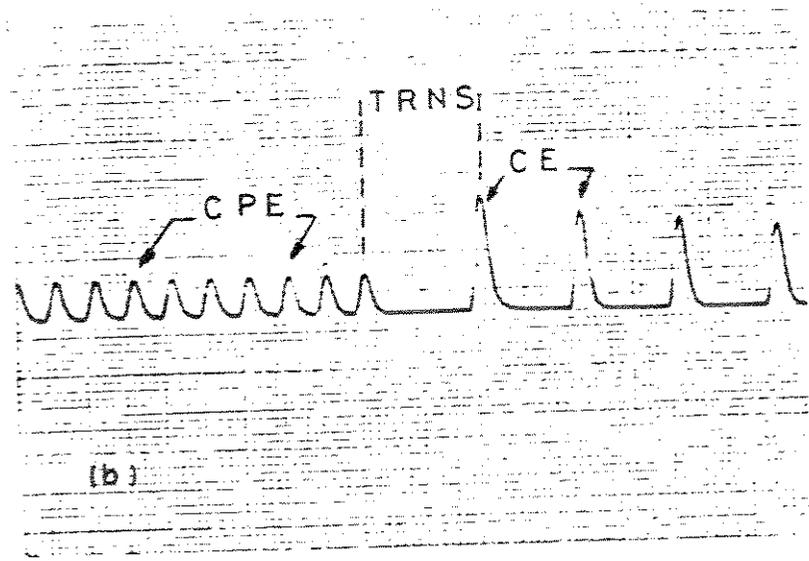
A Figura 5.2 ilustra o TRNS em tecido atrial direito isolado de rato. Na seção A desta Figura, o TRNS foi obtido pelo método da estimulação atrial prematura, e na seção B, pelo método da estimulação atrial contínua. Neste caso, os valores de TRNS determinados foram de 260 e de 300 ms para os métodos de estimulação prematura e contínua, respectivamente.

Determinação do Período Refratário

A Figura 5.3 ilustra a determinação do período refratário em tecido atrial direito isolado de rato. Das seções A até E, o extra-estímulo foi aproximado da contração anterior com intervalos decrescentes (90 ms em A, 70 ms em B, 50 ms em C, 35 ms em D e 25 ms em E). Em A e B, ainda é possível observar atividade mecânica associada ao extra-estímulo (vide seta). A partir de C, a influência de extra-estímulo pode ser observada como um aumento da duração da contração anterior em sua fase final de relaxamento. No entanto, de A a D, pode-se observar o efeito potencializador do extra-estímulo sobre a tensão de pico da próxima contração. Em E, atingido o período refratário, nenhum efeito do extra-estímulo é observado, quer sobre a contração precedente, quer sobre a contração subsequente. Estes resultados indicam que o período refratário da preparação deve estar entre 25 e 35 ms.



(a)



(b)

Figura 5.2- Registros da força de contração do átrio direito isolado de rato para determinação do tempo de recuperação do nóculo sinusal (TRNS) utilizando dois métodos: (a)- Estimulação com pulso prematuro a 100 ms do batimento espontâneo e (b)- Estimulação contínua com intervalo entre pulsos de 100 ms durante 1 minuto. CPE indica a contração provocada por estimulação e CE indica a contração espontânea. (Escala: Força = 45 mgf/mm, velocidade do papel = 50 mm/s).

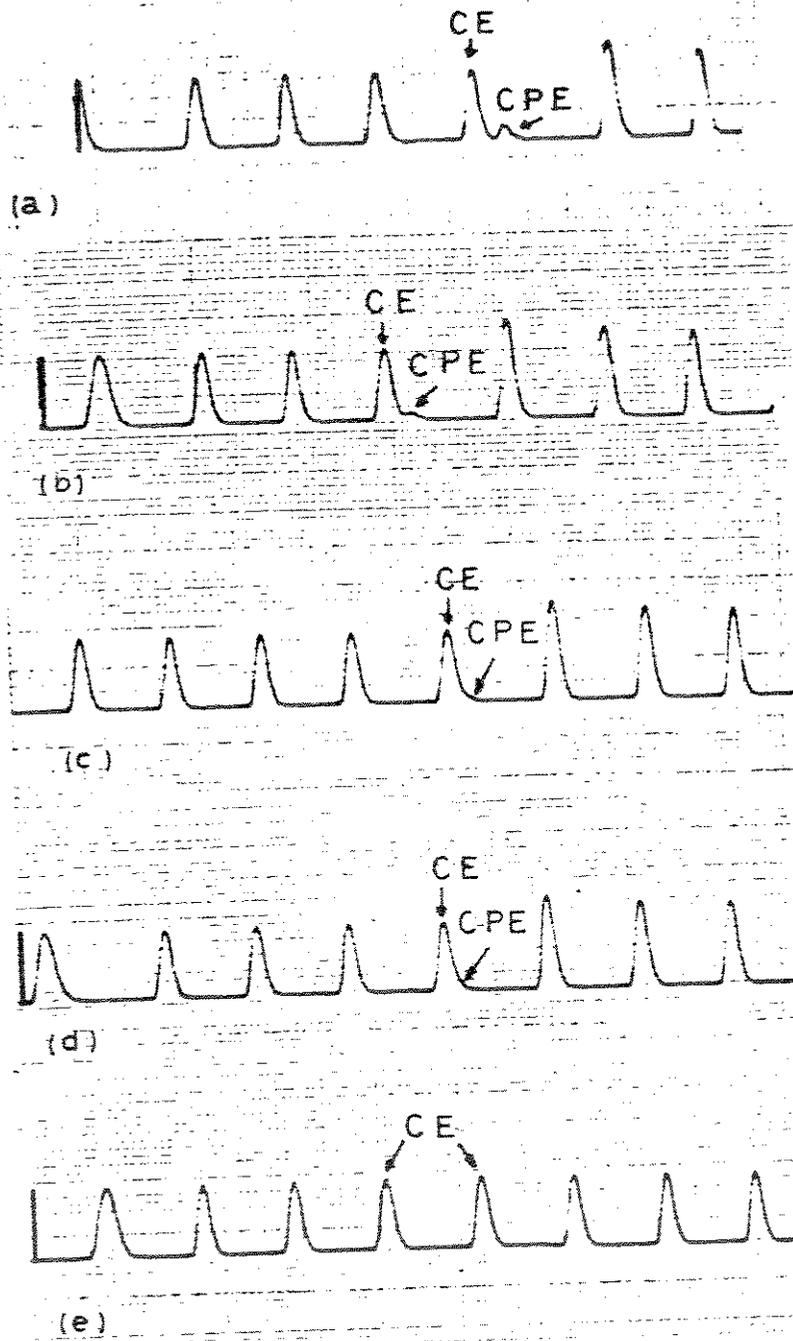


Figura 5.3- Registros da força de contração do átrio direito isolado de rato para determinação do período refratário da preparação utilizando extra-estímulos (sincronizados com o eletrograma) com prematuridades de: (a)- 90 ms, (b)- 70 ms, (c)- 50 ms, (d)- 35 ms e (e)- 25 ms. CE indica a contração espontânea e CPE indica a contração provocada por estimulação. No registro (e) não aparece CPE indicando período refratário de aproximadamente 25 ms. (Escala: Força = 45 mgf/mm, velocidade do papel = 50mm/s).

Indução de Arritmia por Estimulação Cardíaca Programada

1)- Método do Extra-Estímulo

Na preparação utilizada, quando o extra-estímulo foi aplicado 30 e 32,5 ms após a despolarização precedente (Figura 5.4, "a" e "b", respectivamente), observou-se o surgimento de atividade mecânica irregular (duração aproximada de 300 ms), seguida de recuperação espontânea do ritmo regular.

2)- Padrão de Estimulação Irregular

A Figura 5.5 ilustra a resposta contrátil do tecido atrial direito isolado de rato à estimulação elétrica de padrão irregular. Quando a frequência do trem de pulsos (5 pulsos, 1,2 mA, 5 ms de duração) foi aumentada de 10 para 20 Hz (Figura 5, "a" e "b", respectivamente), a preparação exibiu, na primeira repetição da sequência, um episódio de taquiarritmia (frequência de 10 Hz aproximadamente) espontânea e sustentada, com recuperação espontânea após 1 a 2 segundos. O fenômeno foi facilmente reproduzível.

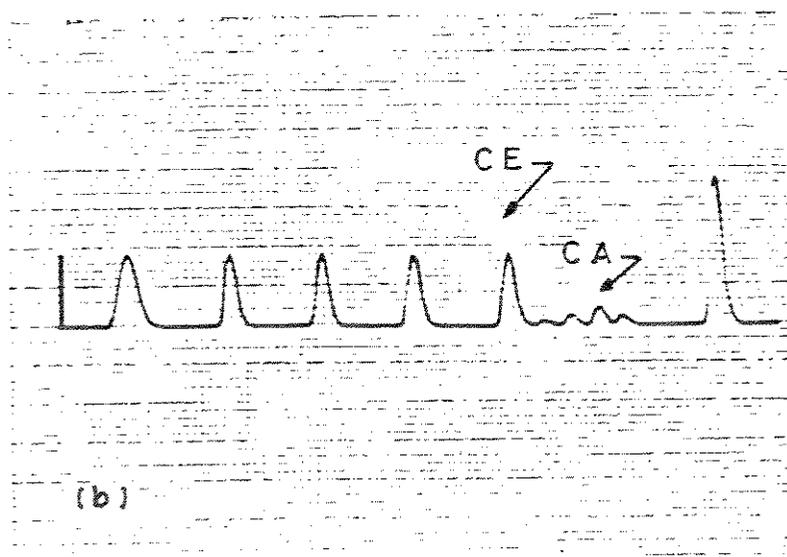
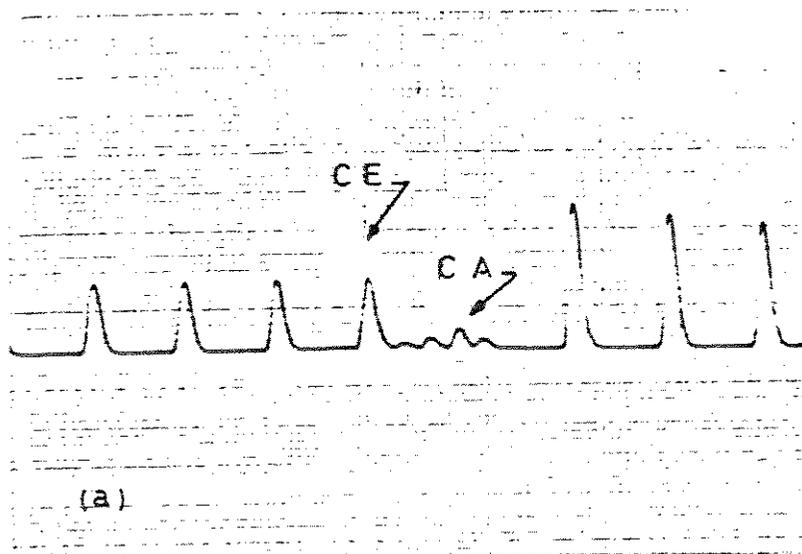


Figura 5.4- Registros da força de contração de átrio direito isolado de rato durante tentativa de indução de arritmia por extra-estímulo (sincronizados com o eletrograma) com prematuridades de: (a) 30 ms e (b) 32,5 ms. CE indica contração espontânea e CA indica contração arritmica provocada por estimulação. (Escala: Força = 45 mgf/mm, velocidade do papel = 50 mm/s).

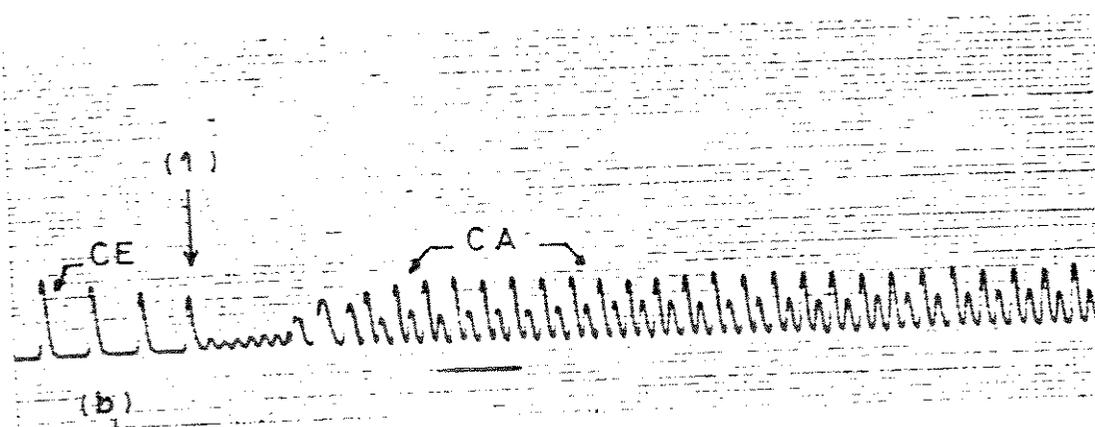
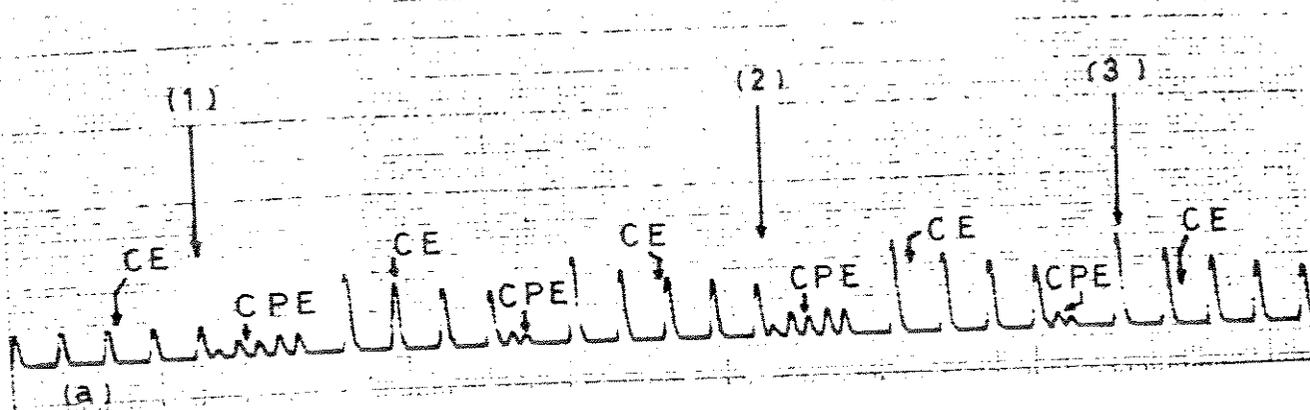


Figura 5.5- Registros da força de contração de átrio direito isolado de rato durante tentativa de indução de arritmia por sequência estimulatória irregular. CE indica as contrações espontâneas, CPE indica as contrações provocadas por estimulação e CA indica contrações arritmicas induzidas por estimulação. Cada sequência de estímulos foi sincronizada ao batimento espontâneo e repetida uma vez. O protocolo para o registro "a" diferiu do registro "b" quanto aos intervalos entre estímulos do trem de pulsos, que foram de 100 ms e 50 ms, respectivamente. As setas indicam respectivamente: (1)- Início da sequência estimulatória, (2)- Início da repetição da sequência anterior e (3)- Fim da estimulação. (Escala: Força = 45 mgf/mm, velocidade do papel = 50 mm/s).

O instrumento desenvolvido possui as características básicas existentes nos equipamentos comercialmente disponíveis (vide Tabela 5.1). O fato do modelo desenvolvido apresentar apenas um canal de estimulação não representa um grande problema, pois a implantação de outros canais seria possível com uma mudança mínima no "software" e no "hardware" desenvolvidos.

A faixa de corrente estimulatória (0 - 6 mA) é relativamente baixa quando comparada aos outros instrumentos. Para utilização em experimentos com tecido isolado (Pesquisa) ou para estimulação cardíaca com eletrodos de contato intracavitário, esta faixa é perfeitamente aceitável. No entanto, o instrumento não poderia ser utilizado deste modo para estimulação transesofágica que requer faixas de corrente mais elevadas (10 - 20 mA). A modificação deste parâmetro, tendo em vista a filosofia de construção do estimulador é "trivial", necessitando apenas a modificação do circuito conversor tensão-corrente.

A possibilidade de utilização de estimulação sincronizada, fator que não está presente em todos os tipos de estimuladores disponíveis para pesquisa e ou clínica, constitui um importante recurso para aprimorar os métodos de indução de arritmias, possibilitando que estímulos isolados caiam no período vulnerável e conseqüentemente provoquem arritmias severas ou fibrilação.

A faixa de frequência estimulatória conseguida no presente trabalho (0 - 1 KHz) possibilita que a instrumentação seja utilizada em outras aplicações (e.g. estimulação neural).

A programação dos protocolos estimulatórios através de módulos que formam painéis, que não está presente mesmo nos estimuladores mais sofisticados usados em pesquisa (Cochrane et al., 1984), possibilita a geração de padrões estimulatórios de complexidade praticamente ilimitada. As diversas idéias para as seqüências mais adequadas para produção e/ou bloqueio de arritmias (Brugada et al., 1984, Buxton et al., 1984) podem ser implementadas rapidamente e com facilidade pelo usuário não especializado em programação de computadores.

Deve-se destacar que a filosofia de construção do estimulador, possibilitando a criação de painéis e a programação por painéis, constitui uma característica nova que torna o instrumento versátil e de fácil utilização por profissionais de diversas áreas.

Embora aparentemente os instrumentos que não usam microprocessadores possam apresentar um custo relativamente menor, deve-se levar em conta que a filosofia adotada permite que durante a estimulação o microcomputador fique livre para processamento de outras tarefas (e.g. arquivo de dados de pacientes), além da criação de novos painéis. A existência de microcomputadores do tipo Apple, PC, etc, por outro lado, tem se tornado cada vez mais comum nos ambientes hospitalares e nos centros de pesquisa.

O "software" desenvolvido apresenta dois pontos interessantes. O primeiro é a filosofia de comunicação PC-XT/Processador de Canal. Neste caso, a estrutura de dados criada permite que a comunicação seja feita a base de um conjunto contendo o dado primário e alguns comandos básicos para sua atualização. Esta estrutura torna o "software" independente do "hardware", o que possibilita que o sistema seja montado com base em outros microcomputadores. O outro aspecto importante do "software" desenvolvido é sua modularidade. Cada módulo básico do painel é gerado por módulos independentes de programas. A implementação de novos módulos básicos torna-se relativamente fácil e não exige modificação na estrutura principal da programação. Deve-se levar em conta também que a opção pela linguagem "C" possibilitou ampla flexibilidade de programação do sistema. Por ser uma linguagem de alto nível e estruturada, o entendimento das rotinas é mais fácil, assim como as futuras alterações.

Os testes "in vitro" efetuados com a instrumentação desenvolvida possibilitaram avaliar os seus principais atributos e foram importantes para levantar questões a serem exploradas no futuro próximo.

O tecido atrial direito apresentou um limiar estimulatório bastante baixo (0,4 mA) o que é compatível com experimentos realizados anteriormente em tecido cardíaco isolado de rato por outros autores (Bassani, 1987). A preparação do átrio direito constitui um bom modelo para estudos de parâmetros eletrofisiológicos comumente avaliados no exame eletrofisiológico

do coração (Marques et al., 1990). Neste caso, a facilidade de obtenção da curva Intensidade X Duração e o fato da corrente estimulatória poder atingir até 6 mA fez com que a instrumentação desenvolvida fosse perfeitamente adequada a esta preparação.

O tempo de recuperação do nódulo sinusal, parâmetro importante na avaliação da função do marcapasso natural do coração (Marques et al., 1990) pôde ser medido no presente trabalho de modo fácil e versátil. Os valores obtidos foram compatíveis com aqueles encontrados por outros pesquisadores (Marques et al., 1988; Marques et al., 1989).

O período refratário atrial, embora avaliado por meio da atividade contrátil, é compatível com o dado de outros autores (Shattock, 1987) apontando um valor reduzido para a duração do platô do potencial de ação do tecido cardíaco do rato. É interessante observar que o valor pôde ser obtido de modo bastante fácil utilizando-se do recurso de alteração do intervalo entre a despolarização detectada e a seguinte (provocada pela estimulação) em modo "on line". Além disso, mesmo para estudos que envolvam avaliações na faixa de alguns milissegundos (e.g. potencial de ação nervoso) o instrumento desenvolvido permite a determinação do limiar, pois a precisão da medição é de 0,1 ms.

A indução de arritmias por meio da estimulação trata-se de uma investigação preliminar, prospectiva para trabalhos futuros. Foram tentados dois métodos. No primeiro, um extra-estímulo era introduzido e aproximado da despolarização espontânea anterior procurando eventualmente atingir alguma "fase vulnerável". Neste caso, de modo reproduzível, observou-se que

quando o estímulo era aplicado a 32,5 ms da despolarização anterior iniciava-se uma atividade descoordenada (visto pela atividade mecânica CA da figura 4 "a" e "b") de baixa amplitude. Este dado pode estar indicando que o extra-estímulo, tendo atingido alguma "fase" ou "período vulnerável" tenha levado a preparação a uma desorganização da atividade elétrica, semelhante a uma fibrilação. Como é comum em corações de pequenas dimensões (Wiggers et al., 1940) esta fibrilação se desfez espontânea e rapidamente.

No segundo método para indução de arritmias foi aplicada uma seqüência mais complexa de estímulos. Neste caso foi possível induzir uma aparente "taquiarritmia sustentada". A arritmia foi estável por um período cerca de 2 s, suficiente para ser estudada em detalhes no futuro. O verdadeiro fator indutor desta arritmia está ainda por ser determinado.

Com base na metodologia adotada para construção do protótipo, nos testes efetuados, nos resultados obtidos da aplicação e na comunicação pessoal dos usuários que já estão utilizando a instrumentação para pesquisa, concluímos que o sistema desenvolvido parece cumprir as exigências básicas estabelecidas no objetivo: o desenvolvimento com base em microcomputador comercial e com "software" modular torna o sistema versátil para futuras modificações; a programação e modificação do painel com apenas seis módulos básicos tornam a utilização do sistema extremamente fácil, inclusive, para o usuário não especializado (há necessidade de memorizar apenas seis "comandos" para programar o instrumento); a preocupação com

isolação da unidade de estímulo e as inúmeras possibilidades de testes de consistência de dados tornam o sistema confiável para uso em pesquisa e clínica.

Pretende-se empregar a metodologia desenvolvida neste trabalho para continuar os estudos sobre os mecanismos de geração de taquiarritmias em tecido cardíaco isolado de rato. Além disso, pretende-se estabelecer cooperação com equipes médicas para realização de testes em animais vivos e posterior aplicação clínica.

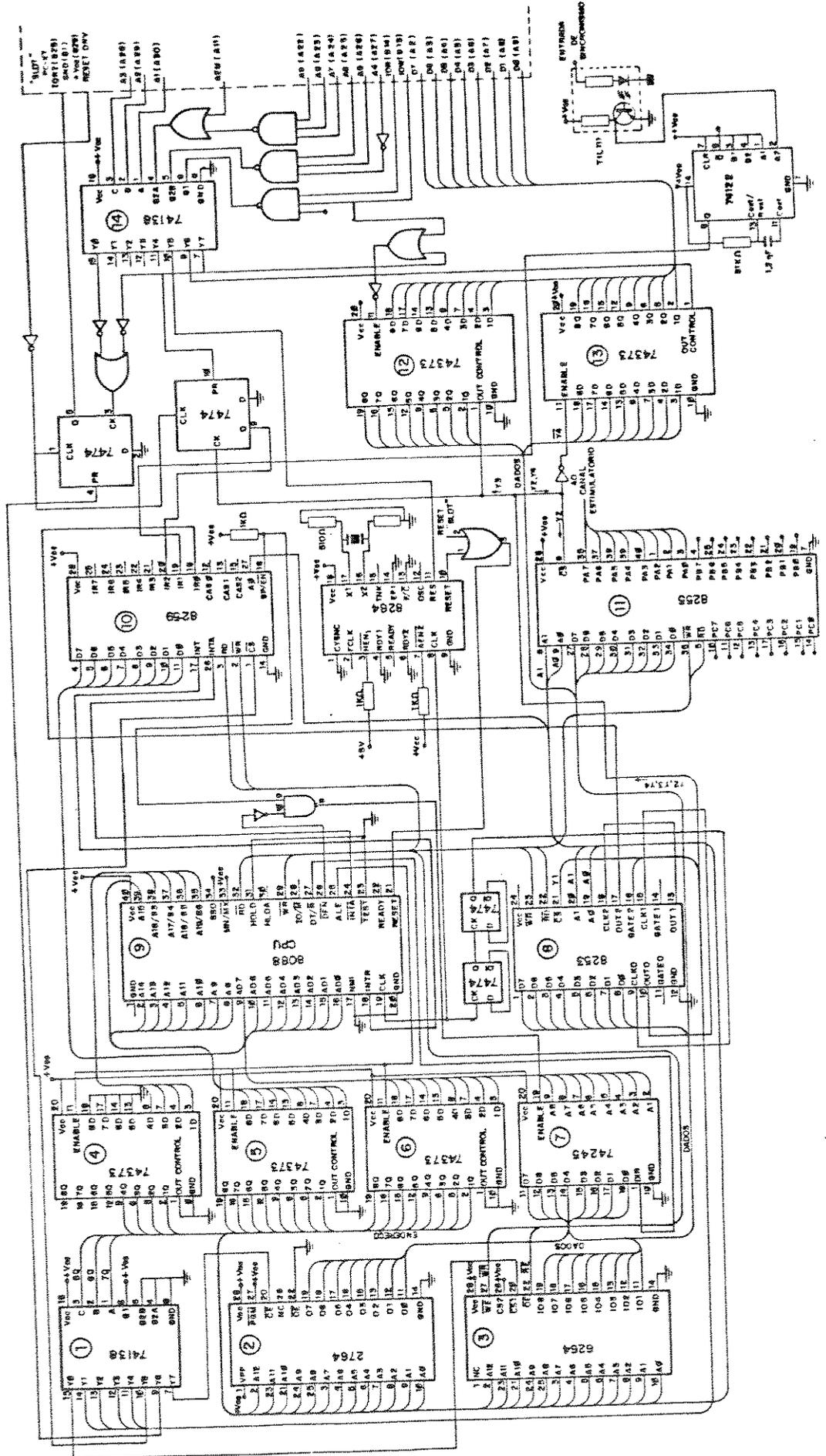
- BASSANI, J.W.M. (1987), "Caracterização qualitativa e quantitativa do efeito de soluções hiperosmóticas de NaCl sobre a força contrátil do tecido cardíaco isolado de rato", Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica, Tese de Doutorado.
- BENDITT, D. G.; GORNICK, C. C.; DUNBAR, D.; ALMQUIST, A. & POOL-SCHNEIDER, S. (1987), "Indications for electrophysiologic testing in the diagnosis and assessment of sinus node dysfunction", Circulation, 75 (3): 93 - 99.
- BOYECH, G. & BOSE, D. (1984), "A versatile computer -controlled -biological stimulus sequencer". J. Pharmacol. Meth., 12: 45-52.
- BREITHARDT, G; BORGREFE, M.; QUANTIUS, B.; KARBENN, U. & SEIPEL, L. (1983), "Ventricular vulnerability assessed by programmed ventricular stimulation in patients with and without late potentials", Circulation, 68 (2): 275 - 281.
- BRUGADA, P.; GREEN, M.; ABDOLLAH, H. & WELLENS, H. J. (1984), "Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required", Circulation, 69 (1): 87 - 92.
- BUDRI, A.K.; FARIAS, M.A.C.; COSTA, E.T. & BASSANI, J.W.M., (1985), "Estimulador elétrico de corrente para estimulação de músculo cardíaco", Anais do IX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, Capinas, SP, p.15.
- BUXTON, A. E.; WAXMAN, H. L.; MARCHLINSKI, F. E.; UNTEREKER, W. J.; WASPE, L. E. & JOSEPHSON, M. E. (1984), "Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias", Circulation, 69 (3): 532 - 540.
- CAIN, M.E., (1987), "Electrophysiologic assessment of sinus node function. Discussion", Circulation, 75(3):100-102.
- COCHRANE, T.; NATHAN, A. W.; BUTROUS, G. S. & CAMM, A. J. (1984). "Software control of sensing and stimulation for cardiac electrophysiological study", Int. J. Bio-Medical Computing, 15: 225 - 235.
- ELHARRAR, V. (1980), "A computer controlled stimulator with applications to cardiac electrophysiology", Am. J. Physiol., 239: 278 - 282.282.
- ELHARRAR, V. & LOVELACE, D. E. (1979), "On-line analysis of intracellular electrophysiological data using a microcomputer system", Am. J. Physiol., 237 (3): 400 - 408.

- ELHARRAR, V.; D. & LAFEVER, D. (1987), "Programmable stimulator: Design and implementation using a 280 microcomputer", J. Electrophysiol. Tech., 14: 1 - 12.
- FISHER, J.D.; COTEN, H.L.; MEHRA, R.; ALTSDALER, H.; ESDEN, D.J.W.; & FURMAN, S., (1977), "Cardiac pacing and pacemakers, II serial electrophysiologic-pharmacologic testing for control of recurrent tachyarrhythmias", Am. Heart J., 93: 658-663.
- FISHER, J. D. (1981), "Role of electrophysiologic testing in the diagnosis and treatment of patients with known and suspected bradycardias and tachycardias", Prog. Card. Diseases, 24 (1): 25 - 89.
- FRIEDMAN, H. H. (1977), "Diagnostic electrocardiography and vector cardiography", Mc. Graw-Hill Book Company.
- GIZZI, J. C. ; PIMENTEL, W. A. & SOUZA, I. E. M. R. (1981), "Eletrograma do feixe de His. I. Técnica, Interpretação do traçado e indicações", Arq. Bras. Cardiol., 37 (2): 115 - 125.
- HAWKINS, D.F., (1962), "Studies on veratrum alkaloids XXIV. Artrosis of veratramine on spontaneously beating guinea-pig atrium preparations", J. Pharmacol. Exp., 137: 306-312.
- JOSEPHSON, M. E. ; HOROWITZ, L. N.; SPIELMAN, S. R. & GREENSPAN, A. M. (1980), "Electrophysiologic and hemodynamic studies in patients resuscitated from cardiac arrest", Am. J. Cardiol., 46: 948.
- KAY, G.N.; EPSTEIN, A. E.; PLUMB, V.J. (1990), "Resetting of ventricular tachycardia by single extrastimuli: relation to slow conduction within the reentrant circuit", Circulation, 81:5.
- LEMERY, R & GERSH, B.J. (1989), "Programmed ventricular stimulation during variant angina: report of a case", PACE, 12(12): 1878-1883.
- MARQUES, J.L.B.; RUIZ, E.V.; BASSANI, R.A. & BASSANI, J.W.M., (1988), "Influence of stimulatory parameters on sinus node recovery time: an in vitro study", Brazilian J. Med. Biol. Res., 21:1074-1082.
- MARQUES, J.L.B. & BASSANI, J.W.M., (1989), "Influence of the KCl concentration on rat sinus node recovery time in vitro", Brazilian J. Med Biol. Res., 22: 803-806.
- MARQUES, J.L.B. (1989), "Metodologia e instrumentação para determinação do tempo de recuperação do nódulo sinusal in-vitro", Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Eng. Elétrica. Tese de Mestrado.

- MARQUES, J.L.B.; BASSANI, J.W.M., (1990), "Methodology and instrumentation for the in vitro sinus node recovery time determination", J.Pharmacol Meth., 23:117-127.
- McNAMARA, D. G. & GILLETTE, P. C. (1987), "Indications of intracardiac electrophysiologic studies in pediatric patients and the adult with congenital heart disease", Circulation, 75 (3): 179 - 181.
- MICHELSON, E. L. & DREIFUS, L. S. (1984), "Present status of clinical electrophysiologic studies: Introduction what studies are necessary", Pace, 7: 421 - 431.
- MORADY, F. ; SHEIMAN, M. M. ; HESS, D. S. ; SUNG, R. J. ; SHEN, E. & SHAPIRO, N. (1983), "Electrophysiology testing in the management of survivors of out of hospital cardiac arrest", Am. J. Cardiol., 51: 85.
- NELSON, C. V. & GEZELOWITZ, G. (1976), "The theoretical basis of electrocardiology", Clarendon Press, Oxford, 1976.
- PROPST, R. H. & FOSTER, J. R. (1980), "A microprocessor controlled dual-channel stimulator", IEEE Trans. BME, 27 (3): 171 - 174.
- SCHERLAG, B. J. (1969), "Catheter technique for recording His bundle activity in man", Circulation, 39: 13.
- SHATTOCK, M.J., & BERS, D.M., (1987), "Inotropic response to hypothermia and the temperature-dependence of Ryanodine action in isolated rabbit and rat ventricular muscle: implications for the excitation-contraction coupling", Circ.Research, 61:761-771
- SOSA, E. A. (1982), "Eletrograma do feixe de His. Estudo eletrofisiológico", Ars CVRAND, (9): 102 - 107.
- TARJAN, P.P., & BERSTEIN, A.D., (1984), "An engineering overview of cardiac pacing", IEE - Engineering in Medicine and Biology, 3(2):10-14.
- TRANTWEIN, W., (1975), "Electrophysiological aspects of cardiac stimulation", in "Advances in pacemaker technology", M.SHALDAH & S.FURMAN (eds.), 1st. ed., Springer-Verlag, p.11-14.
- WEIS, D., (1974), Apostilas de curso M.I.T.(Massachussets Institute of Technology), disciplina: "Quantitative Physiology"
- WELLENS, H. J.; SCHUILENBURG, R. M. & DURRER, D. (1972), "Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia", Circulation, 46: 216 - 226.

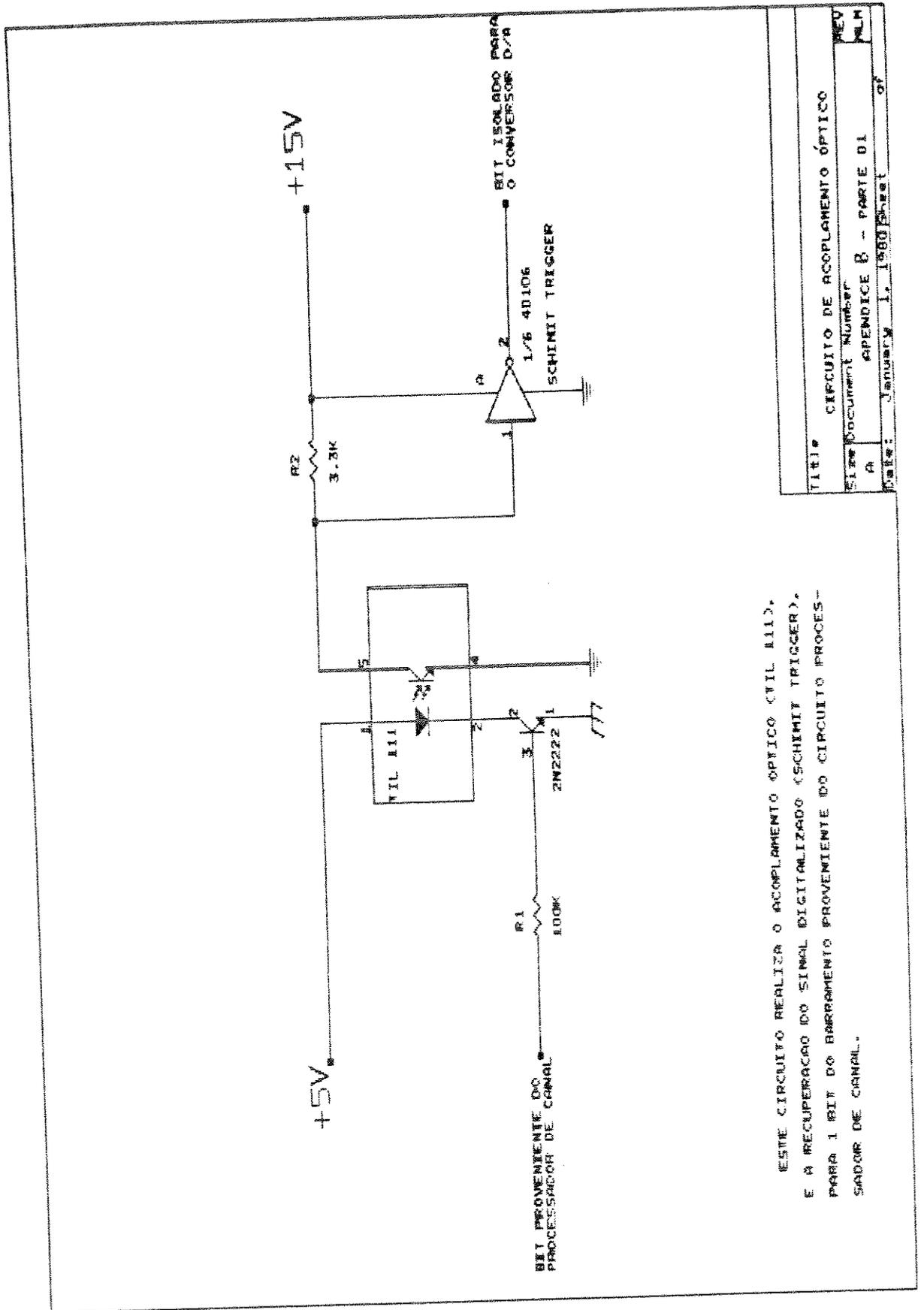
- WELLENS, H. J.; STUILENBENG, R. M. & DURRER, D., (1971), "Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia", Circulation, 46:216-226.
- WELLENS, H. J.; BRUGADA, P. B. & BAR, F. W. (1987), "Indications for use of intracardiac electrophysiologic studies for the diagnosis of site of origin and mechanism of tachycardias. Circulation, 75 (3): 111 - 115.
- WIGGERS, C., WEGRIA, R. (1940), "Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole". American Journal Physiology, 128: 500 -505.
- YEE, R. & STRAUSS, H. C. (1987), "Electrophysiologic mechanisms: sinus node dysfunction". Circulation, 75 (3): 13 - 19.

APÊNDICE A



Circuito do Processador de Canal

APÊNDICE B



BIT PROVENIENTE DO
PROCESSADOR DE CANAL

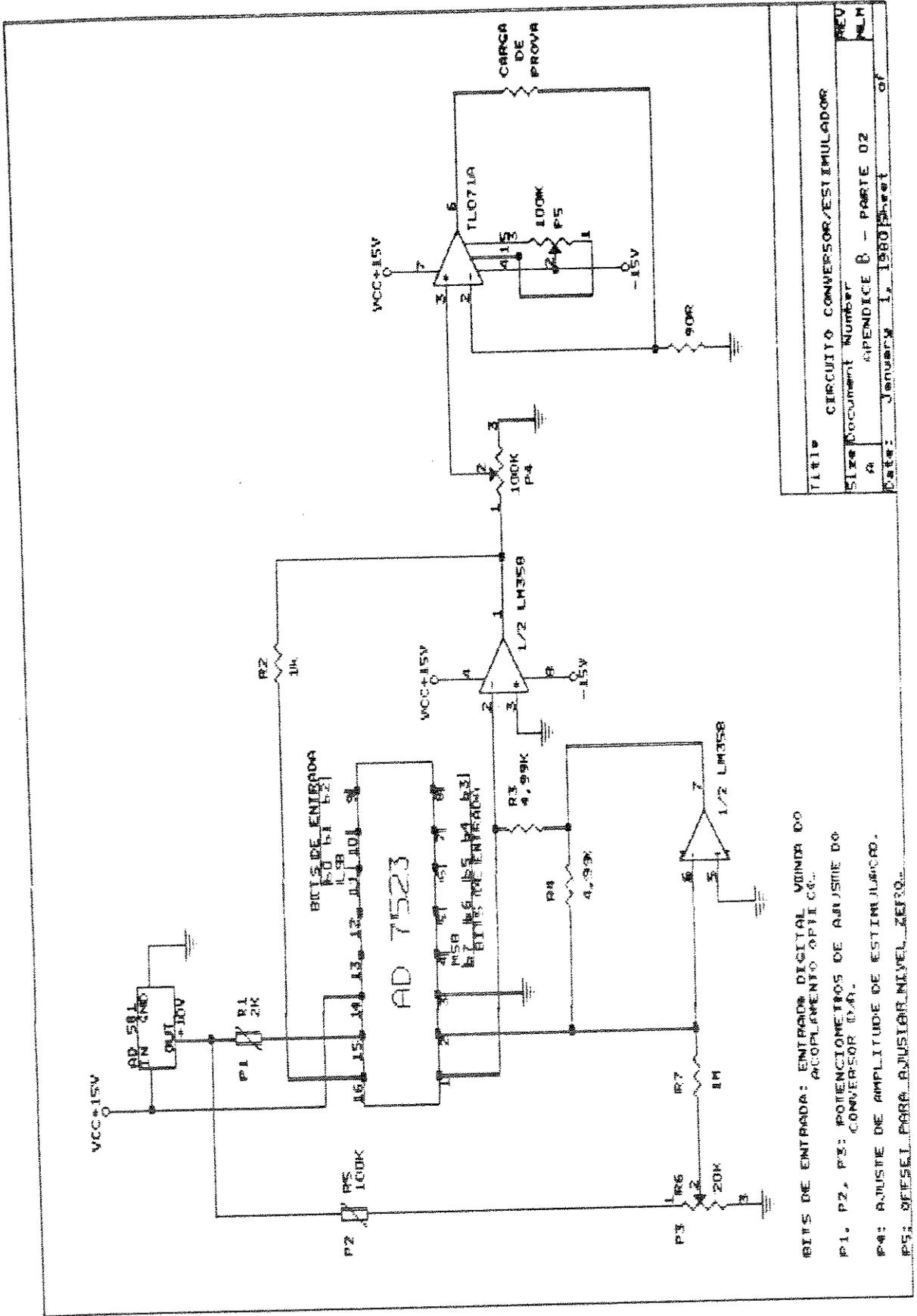
ESTE CIRCUITO REALIZA O ACOPLAMENTO ÓPTICO (TTL 111),
E A RECUPERAÇÃO DO SINAL DIGITALIZADO (SCHMIT TRIGGER),
PARA 1 BIT DO ABRANGIMENTO PROVENIENTE DO CIRCUITO PROCES-
SADOR DE CANAL.

TÍTULO CIRCUITO DE ACOPLAMENTO ÓPTICO

Size Document Number

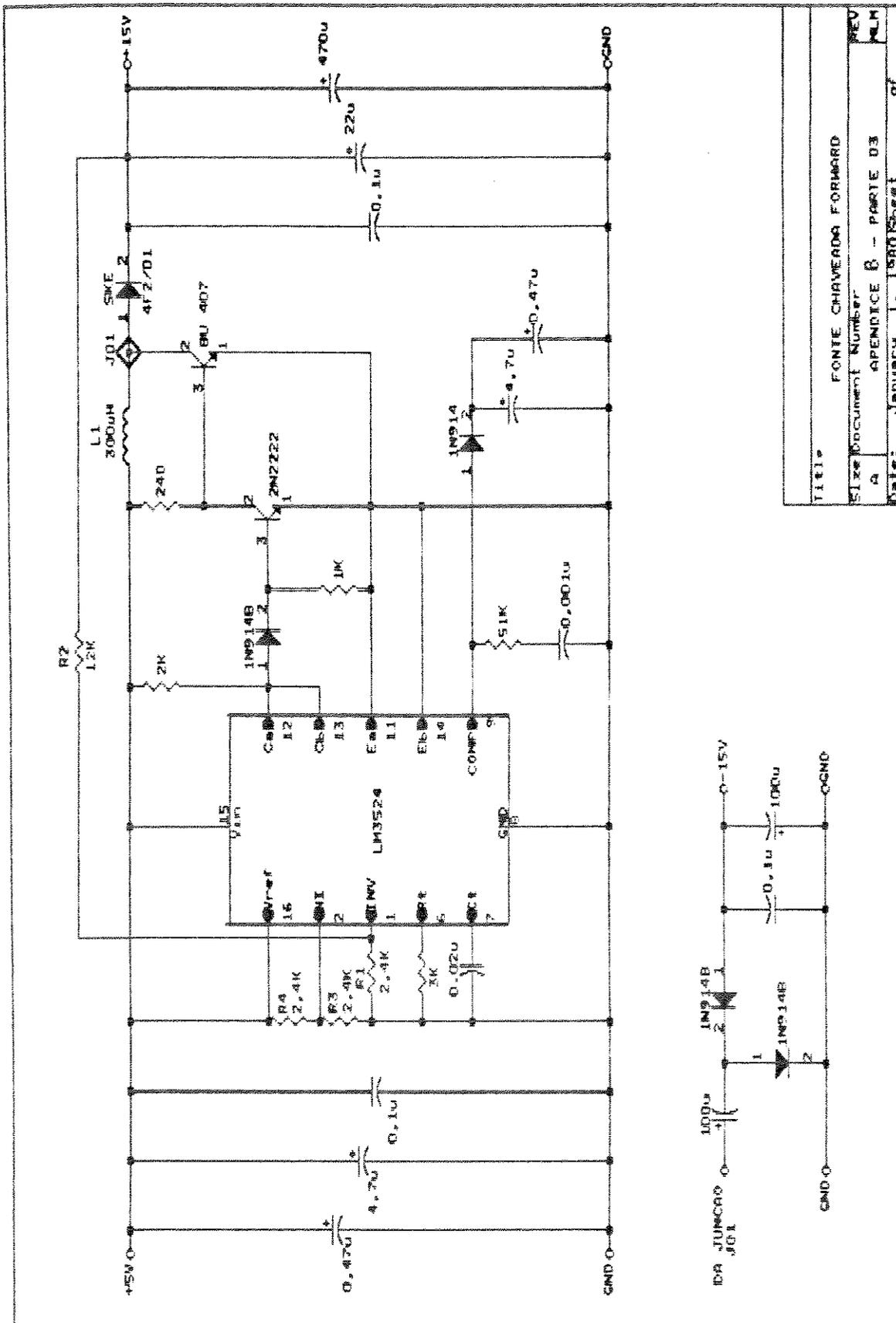
Rev. 01 - APENDICE B - PARTE 01

Date: January 1, 1980 Sheet of

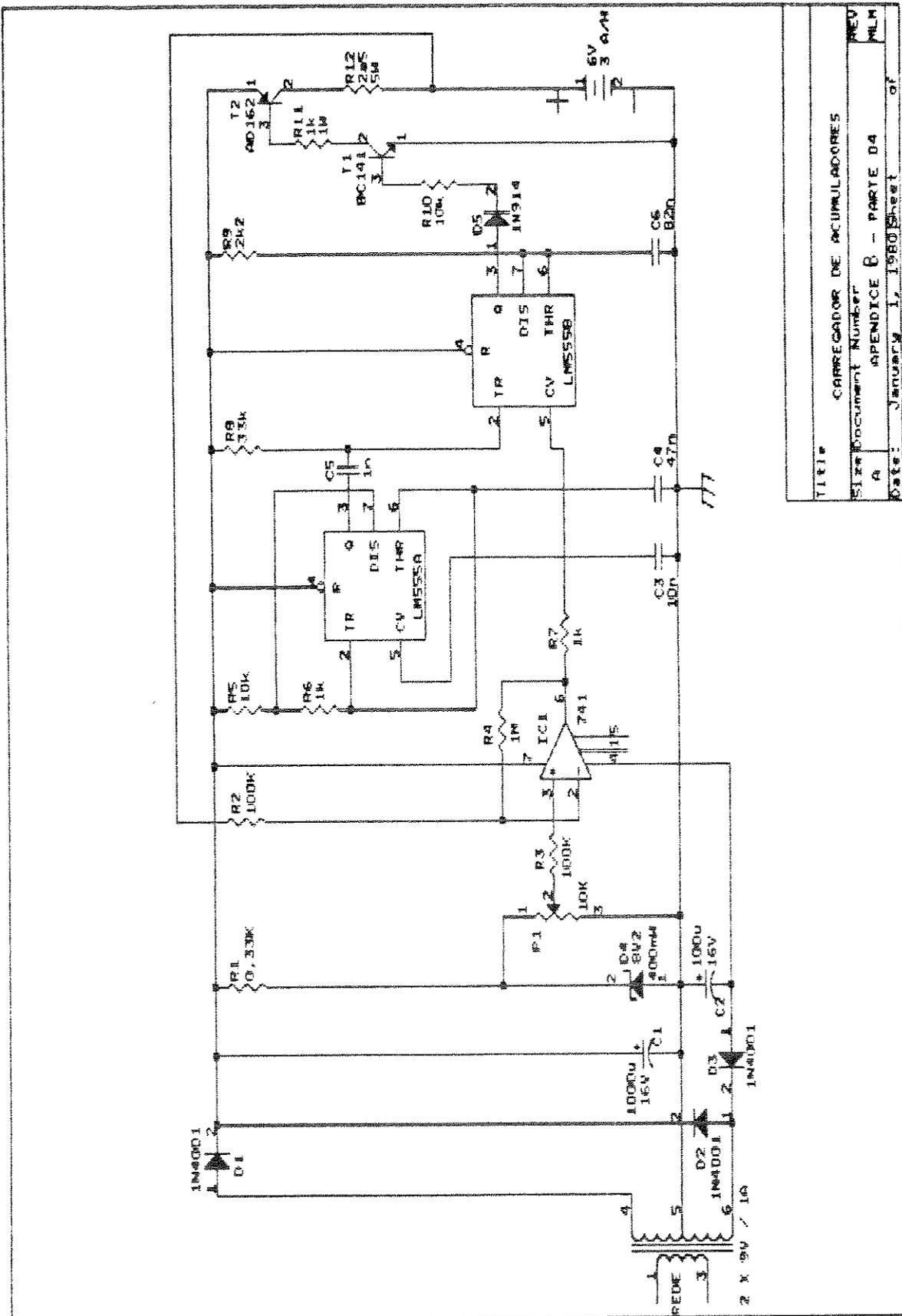


TITULO	CIRCUITO CONVERSOR/ESTIMULADOR
NUMERO DE DOCUMENTO	APENDICE B - PARTE 02
FECHA	January 1, 1980
REV	REV

BITS DE ENTRADA: ENTRADA DIGITAL VINDA DO
 ACOPPLAMENTO OPTICO...
 P1, P2, P3: POTENCIOMETROS DE AJUSTE DO
 CONVERSOR D/A.
 P4: AJUSTE DE AMPLITUDE DE ESTIMULACAO.
 P5: AJUSTE PARA AJUSTAR NIVEL ZERO.



TITLE	FONTE CHAVEADA FORWARD
Size (Document Number)	4
REV	MLM
APENDICE B - PARTE D3	
Date: January 1, 1980	Sheet 4 of 4



TITLE	CARREGADOR DE ACUMULADORES
Size Document Number	A
REV	MLM
Date:	January 1, 1980
Sheet	of