



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação
Departamento de Engenharia Biomédica



PROJETO, CONSTRUÇÃO E TESTES DE UM DESFIBRILADOR MULTIDIRECIONAL

Autor: Marcelo de Almeida Viana

Orientador: Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Almada Bassani

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica. Área de concentração: **Engenharia Biomédica**.

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani (presidente) — DEB/FEEC/UNICAMP

Prof. Dr. Pedro Paulo Martins de Oliveira — FCM/UNICAMP

Prof. Dr. Eduardo Tavares Costa — DEB/FEEC/UNICAMP

Campinas – SP
Julho de 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP

V654p Viana, Marcelo de Almeida
Projeto, construção e testes de um desfibrilador
multidirecional / Marcelo de Almeida Viana. --Campinas,
SP: [s.n.], 2011.

Orientadores: José Wilson Magalhães Bassani,
Rosana Almada Bassani.
Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de
Computação.

1. Desfibriladores. 2. Instrumentação. 3. Campos
elétricos. 4. Fibrilação ventricular. I. Bassani, José
Wilson Magalhães. II. Bassani, Rosana Almada. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Engenharia Elétrica e de Computação. IV. Título.

Título em Inglês: Development and test of a multidirectional defibrillator
Palavras-chave em Inglês: Defibrillators, Instrumentation, Electric fields, Ventricular fibrillation
Área de concentração: Engenharia Biomédica
Titulação: Mestre em Engenharia Elétrica
Banca examinadora: Pedro Paulo Martins de Oliveira, Eduardo Tavares Costa
Data da defesa: 28-07-2011
Programa de Pós Graduação: Engenharia Elétrica

COMISSÃO JULGADORA - TESE DE MESTRADO

Candidato: Marcelo de Almeida Viana

Data da Defesa: 28 de julho de 2011

Título da Tese: "Projeto, construção e testes de um desfibrilador multidirecional"

Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani (Presidente): _____

Prof. Dr. Pedro Paulo Martins de Oliveira: _____

Prof. Dr. Eduardo Tavares Costa: _____

AGRADECIMENTOS

Aos Profs. José Wilson Magalhães Bassani e Rosana Almada Bassani pela orientação, apoio e confiança por acreditarem em mim, proporcionando-me um grande aprendizado com a realização deste trabalho.

Aos demais professores, funcionários e ex-funcionários do Departamento de Engenharia Biomédica e Centro de Engenharia Biomédica que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento do projeto, em especial pelo apoio técnico ao engenheiro Sérgio Paulo Moura e aos técnicos Carlos Alberto Lourenço da Silva e Mauro Sérgio Martinazzo.

Aos alunos e ex-alunos do Departamento de Engenharia Biomédica, que ajudaram com sugestões, troca de experiências e críticas construtivas, em especial pelo precioso apoio técnico ao engenheiro Denílson Antônio Marques.

Ao Instituto de Biofabricação da Faculdade de Engenharia Química pela colaboração no desenvolvimento de peças essenciais para o equipamento.

Ao Prof. Dr. Orlando Petrucci Jr. (Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP) pela colaboração e precioso tempo dedicado na realização dos experimentos.

A todos os funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental que colaboraram na preparação dos animais para os experimentos, em especial aos biólogos Ana Cristina de Moraes e William Adalberto Silva pela constante atenção e disponibilidade.

Agradeço principalmente a minha esposa Aline pelo companheirismo e paciência, aos meus pais Jocely e Maria, irmã Marina, sogros Jamil e Sonia, e familiares, cujo apoio, compreensão, incentivo, amor, carinho, paciência e dedicação foram essenciais para que tudo se concretizasse. E a todos os meus avôs e avós (*in memoriam*) que se orgulhavam da realização deste trabalho.

APOIO

Este trabalho teve apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Proc.: 300632/2005-3 e Proc.: 135204/2008-9, bolsa de mestrado).

RESUMO

A fibrilação ventricular (FV) é um tipo de arritmia cardíaca com alto potencial letal, cujo único tratamento eficaz conhecido é a desfibrilação elétrica, ou seja, aplicação de choques de alta intensidade. Este procedimento, no entanto, pode causar sério comprometimento da função cardíaca por afetar deletariamente as células miocárdicas, o que pode resultar em insucesso da ressuscitação. Neste trabalho foi desenvolvida e testada uma instrumentação específica para o estudo de uma nova abordagem de desfibrilação elétrica cardíaca (estimulação multidirecional), que permitiu o chaveamento de choques sequenciais temporalmente defasados durante o mesmo ciclo estimulatório cardíaco, os quais foram aplicados a três pares de eletrodos em diferentes direções. A instrumentação foi testada *in vivo*, na desfibrilação direta do coração de suínos. A desfibrilação multidirecional permitiu uma redução em 20% da intensidade requerida dos choques, quando comparada à convencional (monodirecional) em uma ampla faixa de probabilidade de sucesso desfibrilatório. Mesmo para uma probabilidade de sucesso de 90%, os níveis de energia requeridos para a reversão da FV foram significativamente menores com a estimulação multidirecional ($4,25 \pm 0,63$ J) do que com a estimulação monodirecional ($5,09 \pm 0,43$ J, respectivamente; $P < 0,05$). Deste modo, a estimulação multidirecional demonstra ser uma importante inovação para permitir um tratamento desfibrilatório mais eficiente e seguro.

Palavras-chave: Desfibriladores, instrumentação, campos elétricos, fibrilação ventricular

ABSTRACT

Ventricular fibrillation (VF) is a potentially lethal cardiac arrhythmia, for which the only known effective treatment is electrical defibrillation, i.e. application of high-intensity electric shocks to the heart. Such shocks, however, may exert deleterious effects on myocardial cells, which may impair cardiac function and result in resuscitation failure. In this work, a specific instrumentation was developed for the study of a new approach of cardiac defibrillation (multidirectional stimulation), in which shocks were switched and applied to three pairs of electrodes placed in different directions. The instrumentation was tested *in vivo* for direct defibrillation of pig hearts. With multidirectional defibrillation, the shock intensity required for defibrillation was 20% lower compared to conventional (monodirectional) defibrillation for a wide range of successful defibrillation probability. Even for a probability as high as 90%, the energy levels required for VF reversal were significantly lower with multidirectional stimulation than with monodirectional stimulation ($4.25 \pm 0.63 \pm \text{J}$ vs. $5.09 \pm 0.43 \text{ J}$, respectively; $P < 0.05$). Thus, multidirectional stimulation seems to be an important innovation toward a more efficient and safer defibrillation treatment.

Keywords: defibrillator, instrumentation, electric fields, ventricular fibrillation

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	15
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS	21
CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1 DISPOSITIVOS E EQUIPAMENTOS	23
3.1.1 Desfibrilador multidirecional	23
3.1.1.1 Fonte de alimentação	25
3.1.1.2 Circuito de controle	26
3.1.1.2.1 Controle do disparo unidirecional	28
3.1.1.2.2 Controle do disparo multidirecional	29
3.1.1.3 Circuitos de chaveamento, isolamento e armazenamento de energia	29
3.1.1.4 Limitações técnicas no desenvolvimento da forma de onda desfibrilatória ...	31
3.1.1.5 Montagem do desfibrilador multidirecional	33
3.1.2 Manoplas e eletrodos de desfibrilação	36
3.2 TESTES DE BANCADA	39
3.2.1 Adequações do equipamento pós-experimento piloto	41
3.3 TESTES <i>IN VIVO</i>	42
3.3.1 Animais	42
3.3.2 Preparação Animal	43
3.3.3 Protocolo Experimental	43
3.3.4 Análise estatística dos dados	45
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS	47
4.1 FORMA DE ONDA DO DESFIBRILADOR MULTIDIRECIONAL	47
4.1.1 Descarga mono e multidirecional	47
4.1.2 Análise da forma de onda em função da impedância	50
4.2 DESFIBRILAÇÃO ELÉTRICA MULTIDIRECIONAL <i>IN VIVO</i>	56

CAPÍTULO 5 – DISCUSSÃO	61
5.1 DESFIBRILADOR MULTIDIRECIONAL	63
5.2 MANOPLAS E ELETRODOS PARA DESFIBRILAÇÃO MULTIDIRECIONAL	66
5.3 DESFIBRILAÇÃO ELÉTRICA MULTIDIRECIONAL <i>IN VIVO</i>	67
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES	71
CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Diagrama em blocos do desfibrilador multidirecional.	25
Figura 3.2 – Circuito esquemático da fonte de alimentação e fonte chaveada.	26
Figura 3.3 – Circuito esquemático de controle do desfibrilador multidirecional.	28
Figura 3.4 – Circuito de chaveamento para a orientação 0°.	30
Figura 3.5 – Forma de onda desfibrilatória resistiva-capacitiva de mesma duração do período do pulso de disparo.	31
Figura 3.6 – Circuito básico de um desfibrilador cardíaco para descarga capacitiva senoidal amortecida.	32
Figura 3.7 – Parâmetros da forma de onda senoidal amortecida.	32
Figura 3.8 – Circuito completo do desfibrilador multidirecional.	34
Figura 3.9 – Desfibrilador multidirecional para aplicação de pulsos em três direções.	35
Figura 3.10 – Eletrodos constituídos de discos circulares côncavos.	36
Figura 3.11 – Ilustração da peça de sustentação dos eletrodos.	38
Figura 3.12 – Manoplas de desfibrilação com 3 eletrodos metálicos.	40
Figura 3.13 – Pulso de disparo encurtado para 20 ms para ativação do chaveamento da descarga desfibrilatória nas direções 0°, 60° e 120°.	42

Figura 4.1 – Formas de onda da descarga desfibrilatória nas modalidades monodirecional e multidirecional com duração de 30 ms.	49
Figura 4.2 – Formas de onda da descarga desfibrilatória nas modalidades monodirecional e multidirecional com duração de 20 ms.	52
Figura 4.3 – Comportamento da descarga desfibrilatória em resposta à variação da resistência para chaveamento da descarga com pulsos de 20 ms de duração.	53
Figura 4.4 – Comportamento da descarga desfibrilatória multidirecional aplicada sobre o coração de suíno <i>in vivo</i>	54
Figura 4.5 – Relação entre a constante de tempo de queda da tensão (τ) e a resistência à carga, obtida por meio de ensaios de bancada e sobre o miocárdio de suíno.	55
Figura 4.6 – Curvas de probabilidade de desfibrilação em função da energia aplicada (J), utilizando pulsos desfibrilatórios de 30 e 20 ms de duração.	57
Figura 4.7 – Curvas de probabilidade de desfibrilação em função da energia aplicada (J), obtidas da desfibrilação mono e multidirecional utilizando <i>design</i> pareado.	59
Figura 4.8 – Níveis de energia necessários para diferentes probabilidades de sucesso na desfibrilação cardíaca.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Tensão de carga dos capacitores para níveis energia a ser selecionados para a descarga desfibrilatória, e a respectiva corrente elétrica i	24
Tabela 4.1 – Relação entre a constante de tempo de queda da tensão (τ), obtida por ajuste exponencial, e a resistência de: 9 Ω , 50 Ω , 115 Ω , 229 Ω e 560 Ω	54
Tabela 4.2 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, com pulsos de duração de 30 ms.	57
Tabela 4.3 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, com pulsos de duração de 20 ms.	57
Tabela 4.4 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, aplicados na mesma população de suínos.	58
Tabela 4.5 – Energia do choque desfibrilatório mono e multidirecional requerida para as probabilidades de 50%, 75% e 90% de sucesso desfibrilatório.	60

LISTA DE ABREVIATURAS

τ – Constante de tempo da queda de tensão

A/D – Analógico/Digital

Ah – Ampere-hora

APD – Área de Pesquisa e Desenvolvimento

AV – Átrio ventricular

BIOFABRIS – Instituto de Biofabricação

CEB – Centro de Engenharia Biomédica

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

cTnI – Troponina I

cTnT – Troponina T

DC – *Direct current*

E – Campo elétrico

E_{50} – Intensidade da energia aplicada correspondente a 50% da probabilidade de desfibrilação

EEPROM – *Electrically-Erasable Programmable Read-Only Memory*

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FEQ – Faculdade de Engenharia Química

FV – Fibrilação ventricular

GND – *Ground*

IC95% – Intervalo de confiança para 95%

IC99% – Intervalo de confiança para 99%

IB – Instituto de Biologia

LCD – *Liquid crystal display*

LED – *Light emitting diode*

n – Coeficiente de Hill da curva sigmóide

N – Tamanho da amostra

NMCE – Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental

OS – Ordem de serviço

PA – Potencial de ação

PCI – Placa de circuito impresso

PRA – Período refratário absoluto

PRR – Período refratário relativo

PVC – Cloreto de polivinila

R^2 – Coeficiente de regressão

RAM – *Random Access Memory*

RC – Resistor-capacitor

RLC – Resistor-indutor-capacitor

SA – Sino atrial

TRIAC – *Triode for Alternating Current*

UNICAMP – Universidade de Campinas

V_{dd} – *V drain, drain*

V_m – Potencial transmembrana

V_{ss} – *V source, source*

CAPÍTULO 1 — INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares têm sido responsáveis por mais de 30% da taxa de mortalidade humana nos últimos anos (Ministério da Saúde, 2008; *World Health Organization*, 2004; *American Heart Association*, 2011). A anomalia do ritmo cardíaco conhecida como fibrilação ventricular (FV) é um tipo de arritmia com alto potencial de letalidade, e a principal responsável pela morte súbita decorrente de parada cardíaca (Jones & Tovar, 2000; Chattipakorn *et al.*, 2005). Portanto, o estudo dos mecanismos associados a este tipo de arritmia e de abordagens terapêuticas para sua reversão é de fundamental importância.

No coração, a atividade contrátil desenvolve-se como consequência da elevação da concentração citosólica de Ca^{2+} , por meio do processo de acoplamento excitação-contração, o qual é iniciado pela despolarização da membrana plasmática durante o potencial de ação (PA). Deste modo, o padrão espacial e temporal da contração das câmaras cardíacas depende do padrão segundo o qual a atividade elétrica se propaga ao longo do coração (Bers, 2001). A atividade elétrica cardíaca é iniciada com a geração de um PA em células auto-excitáveis (marcapasso) presentes no nódulo sinoatrial (nódulo SA), situado na junção entre o átrio direito e a veia cava superior. A propagação do PA, por meio do acoplamento elétrico entre as células da musculatura atrial (Garcia, 1998) gera uma onda de despolarização que, após percorrer os átrios, atinge o nódulo atrioventricular (nódulo AV). Esta estrutura localiza-se próximo à base do átrio direito, e é formada por células também autoexcitáveis, porém com frequência espontânea inferior àquelas do nódulo SA. No nódulo AV, a condução elétrica sofre um atraso, que permite a contração atrial e que a ejeção de sangue para os ventrículos ocorra antes da contração ventricular. A seguir, a onda de excitação se propaga rapidamente pelos ramos direito e esquerdo do feixe de His (fibras especializadas para condução elétrica localizadas no septo interventricular), e posteriormente pelas fibras de Purkinje, que conduzem a atividade elétrica nos ventrículos da região endocárdica para a epicárdica, e da região apical para a basal. Daí, a atividade elétrica é propagada ao longo do miocárdio ventricular via acoplamento elétrico entre miócitos. A onda de despolarização é seguida pela repolarização atrial e ventricular, após a qual uma nova onda de despolarização pode ser conduzida. Desta forma, o desenvolvimento da atividade contrátil cardíaca coordenada, de modo a permitir o bombeamento eficiente de sangue para a circulação (e.g., contração atrial precedendo a ventricular; contração ventricular

iniciada do ápice para a base, onde se situa a saída para a aorta e artéria pulmonar) depende do padrão coordenado e sequencial de excitação (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Desordens que perturbam o padrão da atividade elétrica cardíaca são a principal causa de arritmias. Dentre elas, a FV é a que apresenta o maior risco, devido à ativação caótica e assíncrona dos miócitos que leva à contração desordenada do músculo ventricular, o que compromete gravemente a atividade bombeadora cardíaca (Jones & Tovar, 1996; Chattipakorn & Chattipakorn, 2004; Guyton & Hall, 2006; Steendijk, 2009). Muitos fatores podem desencadear a FV como, por exemplo, taquicardia persistente, isquemia do músculo cardíaco, e outras condições capazes de gerar bloqueio de condução e/ou atividade espontânea em células miocárdicas e do sistema de condução (El-Sherif *et al.*, 1991; Adgey *et al.*, 2005; Pogwizd & Corr, 1990).

O principal mecanismo envolvido na manutenção da FV é o da reentrância, em que uma onda de despolarização, ao se propagar, encontra, por exemplo, áreas eletricamente refratárias, o que resulta em divisão da onda e propagação reentrante em circuitos de relativa estabilidade. De modo geral, a reentrância é favorecida pelo aumento da dispersão espacial de refratariedade. A existência de diversas pequenas ondas de despolarização se propagando ao mesmo tempo em diferentes direções, em diferentes regiões do músculo cardíaco, sustentam a fibrilação e o ritmo irregular (Pogwizd & Corr, 1990; El-Sherif *et al.*, 1991; Ideker *et al.*, 2001; Adgey *et al.*, 2005; White, 2007). Os mecanismos que iniciam e mantêm a FV incluem alterações de excitação (atividade ectópica) e de propagação (reentrância), que podem estar combinadas. Por exemplo, Pogwizd & Corr (1990) propuseram que a geração de circuitos reentrantes na isquemia miocárdica possa estar associada à ocorrência de atraso da condução intramural, que permitiria a reexcitação de células de regiões adjacentes cuja excitabilidade já teria sido recuperada, causando uma ativação ectópica. Por outro lado, este mesmo fenômeno favoreceria reentrância transmural, que sustentaria a FV.

Para a reversão do quadro de FV, a desfibrilação elétrica é o único procedimento terapêutico disponível atualmente (Koster *et al.*, 2006). Este procedimento consiste na aplicação de um estímulo elétrico de alta potência ao coração, diretamente ou através do tórax. A corrente elétrica que flui pelo coração é função da energia do choque e da impedância dos tecidos. Os principais fatores que determinam a impedância incluem o tamanho do eletrodo e o acoplamento adequado com a superfície cardíaca (no caso da desfibrilação direta). A desfibrilação ventricular é reconhecida como um evento de natureza probabilística, contudo, uma maior intensidade do choque está associada com uma maior percentagem de sucesso desfibrilatório (Chen *et al.*, 1998; Chattipakorn & Chattipakorn, 2004). O sucesso da

desfibrilação também depende da rapidez com que o ritmo cardíaco normal é reestabelecido, uma vez que se relaciona inversamente com a duração do evento fibrilatório, com a probabilidade de óbito após o início da arritmia aumentando em 10% para cada minuto sem tratamento (Eisenberg *et al.*, 1990; Jones & Tovar, 2000; Lyon *et al.*, 2004; Adgey *et al.*, 2005).

Os desfibriladores são equipamentos eletromédicos destinados a gerar e aplicar choques intensos e breves de corrente elétrica, por meio de eletrodos posicionados diretamente na musculatura cardíaca, ou indiretamente através do tórax, com o objetivo de reverter arritmias (Webster, 1992; AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005). Estes equipamentos são classificados de acordo com a forma de onda de saída, como monofásicos (onda senóide amortecida) ou bifásicos (onda exponencial truncada ou retilínea). Seu funcionamento baseia-se no armazenamento de energia elétrica em um capacitor, com tensões de carga que variam de acordo com o valor da capacitância, e a manutenção desta condição de carga até o momento determinado para a descarga (Webster, 1992; *American Heart Association*, 2005). Recomenda-se que a energia para começar a desfibrilação transtorácica monofásica deve ser de 200 J e não exceder 360 J, enquanto que, com a forma de onda bifásica, são utilizados menores valores de energia (≤ 200 J), com equivalente ou superior efetividade (Schwarz *et al.*, 2003). Para as descargas aplicadas diretamente ao coração, os equipamentos são projetados para limitar a energia em 50 J, para evitar maiores danos ao miocárdio (Machin *et al.*, 1990; *American Heart Association*, 2005). A calibração do desfibrilador é comumente realizada de acordo com a energia dissipada sobre uma carga resistiva de 50 Ω , correspondente à impedância cardíaca e/ou torácica (Machin *et al.*, 1990; AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005).

A principal hipótese pela qual o choque elétrico desfibrilatório termina com a FV se baseia na despolarização de uma determinada massa crítica miocárdica, tornando-a temporariamente inexcitável, e assim extinguindo as frentes de onda de excitação causadas pela manutenção da FV, de modo a permitir o restabelecimento do padrão normal de excitação e propagação elétrica (Zipes *et al.*, 1975). Porém, há outros fatores que podem interferir com a efetividade do choque em terminar a FV, como, por exemplo, o estado de refratariedade da membrana no momento do choque: se absoluta, o choque não terá efeito importante; se relativa, poderá produzir uma resposta graduada, cuja magnitude e duração serão maiores quanto mais avançada a repolarização da membrana (i.e., maior intervalo de acoplamento); e se nula, será gerado um PA, dependendo da amplitude do choque. Assim, dependendo da célula, um choque pode prolongar ou reduzir a duração do PA e da refratariedade, e assim inibir a propagação reentrante ou, ao contrário, reiniciar a FV. Deste modo, choques aplicados no

chamado período vulnerável podem reinduzir FV. Há também que se considerar a iniciação de novas frentes de onda pela formação de eletrodos virtuais durante a aplicação do choque ao tecido cardíaco, que é eletricamente anisotrópico (Knisley *et al.*, 1992; Dossall *et al.*, 2010).

A hipótese da massa crítica pode ser complementada com a hipótese do limite superior da vulnerabilidade, em que haveria um limite superior da intensidade do choque acima do qual não só são extintas as frentes de onda associadas à FV, mas também não são iniciadas novas frentes de onda fibrilatórias. Para que isto ocorra, o choque deveria causar alteração significativa do potencial transmembrana (V_m) em praticamente todo miocárdio. A partir desta constatação, foi desenvolvida a teoria dos pontos críticos de desfibrilação, segundo a qual o reinício da FV ocorreria em pontos críticos gerados pela combinação de condições críticas de gradientes de campo elétrico e refratariedade celular, em geral longe dos eletrodos (Jones & Tovar, 2000; Chattipakorn & Chattipakorn, 2004; Rodríguez *et al.*, 2006; Mazeh & Roth, 2009; Dossall *et al.*, 2010).

A estratégia considerada mais efetiva para terminar a FV é a aplicação de um choque elétrico intenso (Dossall *et al.*, 2010). Contudo, a aplicação de campos elétricos (E) de alta intensidade pode provocar efeitos indesejados, como depressão da função contrátil e lesão celular, provavelmente devido à eletroporação da membrana dos miócitos cardíacos e subsequente sobrecarga celular de Ca^{2+} (Tung, 1996; Krauthamer & Jones, 1997; Soares, 2003; Oliveira *et al.*, 2005). É importante ressaltar que a sobrecarga de Ca^{2+} pode gerar atividade espontânea em miócitos, gerando focos ectópicos (Bassani *et al.*, 1997; Bers, 2001; Bassani & Bassani, 2003). Além disso, a indução de despolarização persistente e/ou lesão celular em certas regiões pode favorecer a formação de bloqueios de condução que podem levar a um novo circuito de reentrância arritmogênico para perpetuação da arritmia, podendo contribuir para o insucesso da desfibrilação (Dahl *et al.*, 1974; Jones & Jones, 1984; Jones *et al.*, 1987; Avitall *et al.*, 1990; Seguí, 1990; Xie *et al.*, 1997; Cevik *et al.*, 2009).

Portanto, aperfeiçoar o procedimento estimulatório, tornando-o mais eficiente e seguro, é essencial para o tratamento eficaz de arritmias cardíacas. A estimulação multidirecional de células isoladas, buscando maximizar o efeito excitatório do campo elétrico, vem sendo estudada no Laboratório de Pesquisa Cardiovascular do CEB/UNICAMP como uma abordagem para minimizar a intensidade do campo estimulatório (Lima, 1999; Bassani *et al.*, 2006; Fonseca *et al.*, 2008). Esta abordagem também tem sido testada para aplicação no coração *in situ*, com estímulos sequenciais aplicados através de múltiplos pares de eletrodos em diferentes orientações e configurações. No entanto, nestes casos, o intervalo entre os choques em diferentes direções não tem sido levado em conta (Chang *et al.*, 1986; Jones *et al.*, 1986, 1988;

Exner *et al.*, 1994; Kerber *et al.*, 1994; Thakur *et al.* 1996; Pagan-Carlo *et al.*, 1998; Zheng *et al.*, 2002). Fonseca *et al.* (2008) demonstraram que a aplicação de choques multidirecionais, chaveados num intervalo curto o suficiente para não exceder a duração do PA ventricular (rato), produziu recrutamento excitatório comparável ou até superior àquele obtido pela aplicação de choques em diversas direções com intervalo ≥ 2 s.

No presente trabalho, foi desenvolvido um desfibrilador multidirecional para a aplicação de choques desfibrilatórios em 3 direções, chaveados dentro da duração do PA de mamífero de médio/grande porte, buscando testar a nova abordagem multidirecional de estimulação, que mostrou considerável sucesso *in vitro* com células isoladas. Foram ainda desenvolvidos acessórios para sua aplicação *in vivo*, e realizados testes em suínos anestesiados, para comparar a efetividade desta abordagem com a desfibrilação em uma única direção (monodirecional), convencionalmente usada em procedimentos de emergência cardiológica.

CAPÍTULO 2 — OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho foi propor uma nova abordagem, a estimulação elétrica multidirecional, para o processo de desfibrilação cardíaca, e comparar sua eficiência àquela do processo convencional de desfibrilação, isto é, a aplicação de choques em uma única direção.

Os objetivos específicos foram:

- a) Desenvolver e testar um desfibrilador multidirecional capaz de aplicar rapidamente (i.e., em dezenas de ms) pulsos de tensão em três direções durante a desfibrilação;
- b) Projetar e construir um sistema de pás, contendo eletrodos triplos, para aplicação de choques desfibrilatórios diretamente ao coração (tórax aberto);
- c) Avaliar a eficiência da modalidade desfibrilatória multidirecional *in vivo* em suínos, em comparação com a modalidade convencional unidirecional.

CAPÍTULO 3 — MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DISPOSITIVOS E EQUIPAMENTOS

3.1.1 Desfibrilador multidirecional

O desfibrilador multidirecional foi desenvolvido (CNPq Proc. 300632/2005-3; OS. 09.3541) na Área de Pesquisa e Desenvolvimento do Centro de Engenharia Biomédica (APD/CEB/UNICAMP), com base no circuito de chaveamento que permitiu a estimulação elétrica de miócitos ventriculares isolados em 3 direções e ângulo de separação de 60° (Fonseca *et al.*, 2008), bem como no protótipo de um desfibrilador convencional que fornece descarga desfibrilatória interna senoidal monofásica amortecida (Viana, 2007).

O equipamento desenvolvido fornece pulsos de tensão com forma de onda monopolar de descarga capacitiva (RC - resistor/capacitor) e é capaz de aplicar choques: a) em uma única direção (monodirecional, i.e., como utilizado em desfibriladores convencionais), pela passagem de corrente elétrica entre apenas um par de eletrodos (um eletrodo em cada pá); ou b) choques sequenciais em três diferentes direções (multidirecional), pela passagem de corrente através de três pares de eletrodos estrategicamente separados em ângulo de 60°. O chaveamento da descarga multidirecional foi projetado para ser suficientemente rápido (total de 90 ms) para permitir a estimulação elétrica direta do coração nas três direções dentro do período de duração do PA cardíaco em mamíferos grandes (em suínos 200 ms à temperatura de 37 °C, Roscher *et al.*, 2001). Desta maneira, a maior parte das células cardíacas deveria responder a apenas um dos estímulos aplicados.

A intensidade dos pulsos desfibrilatórios foi dependente do nível de energia selecionado numa escala contínua de 0,48 a 7,31 J. A energia entregue durante um choque desfibrilatório foi calculada segundo a equação 3.1 (Bardy *et al.*, 1989; Dossall & Sweeney, 2008):

$$Energia = \frac{1}{2} \cdot C \cdot V^2 \quad [3.1]$$

onde a **Energia** é dada em J, **C** é a capacitância (em μF) dos capacitores de armazenamento da energia, e **V** é a tensão elétrica (em V) de carga dos capacitores necessária para cada nível

de energia. A Tabela 3.1 representa a tensão de carga requerida para os níveis de energia de 1 a 7 J utilizando capacitores com capacitância fixa de 100 μF . Esta capacitância foi escolhida com o propósito de reduzir a tensão de carga necessária para cada nível de energia e, conseqüentemente, diminuir o campo elétrico (E , em V/cm) aplicado e o pico de corrente durante a desfibrilação, minimizando deste modo, possíveis danos ao miocárdio (Tsai *et al.*, 2009).

Tabela 3.1 – Tensão de carga dos capacitores calculada (eq. 3.1) para níveis energia a ser selecionados para a descarga desfibrilatória, e a respectiva corrente elétrica I , calculada pela lei de Ohm ($V = R \cdot I$), onde $R = 50 \Omega$, para simular a impedância do coração (ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005).

Energia (J)	Tensão de carga (V)	Corrente (A)
1,0	141,4	2,8
2,0	200,0	4,0
3,0	244,9	4,9
4,0	282,8	5,6
5,0	316,2	6,3
6,0	346,4	6,9
7,0	374,1	7,4

O desfibrilador multidirecional, como demonstrado no diagrama em blocos da Figura 3.1, consiste de uma fonte de alimentação que fornece uma tensão regulada aos circuitos de controle e de interface do equipamento, além de fornecer a tensão de carga dos capacitores, de acordo com o nível de energia selecionado (Tabela 3.1). O circuito de isolamento foi projetado para garantir o isolamento elétrico entre o circuito de baixa tensão (circuito de controle) do circuito de alta potência (circuito de chaveamento), e também garantir o acionamento do chaveamento a cada direção para o disparo da descarga desfibrilatória. Os circuitos eletrônicos correspondentes a cada um dos blocos do diagrama estão descritos nas seções a seguir.

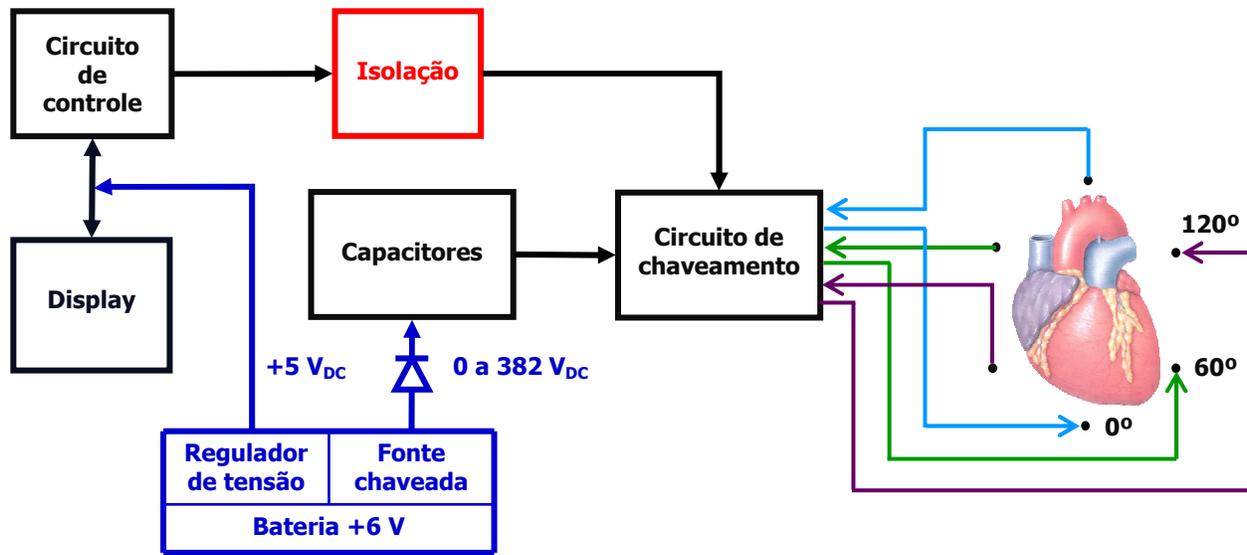


Figura 3.1 – Diagrama em blocos do desfibrilador multidirecional. Ver texto para detalhes.

3.1.1.1 Fonte de alimentação

A alimentação do equipamento foi feita por uma fonte de tensão DC, constituída por uma bateria recarregável chumbo-ácida selada, regulada por válvula de 6,0 V e 4,5 Ah (mod. UP-645 Unipower, Unicoba Ind. Componentes Eletrônicos, São Paulo, SP). Para recarga, foi utilizado um carregador eletrônico para bateria selada de 6,0 V_{DC} e 0,4 Ah (mod. FCB 64AL, Hayonik Ind. Com. Prod. Eletrônicos, Londrina, PR).

Este circuito foi composto por um regulador de tensão (mod. LM2940CT-5.0, *National Semiconductor Co.*, Santa Clara, CA, USA), que garantiu +5 V ao circuito de controle e de interface do equipamento com o usuário, e por uma fonte chaveada responsável por elevar a tensão aos níveis requeridos para carga dos capacitores responsáveis pelo armazenamento da descarga desfibrilatória (0 a 382 V). A fonte chaveada incorpora um regulador chaveado ajustável (mod. LM2577-ADJ, *National Semiconductor Co.*, Santa Clara, CA, USA) que chaveia a corrente em elevada frequência, de forma a manter uma tensão de saída DC estabilizada. O regulador chaveado foi ligado a um transformador (mod. TR 70415, Ralp Industrial, Alvorada, RS), projetado sobre o núcleo Thornton NP-23/17-4900-IP6 para relação de espiras de 1:10, com $N_1 = 4$ espiras, $L_1 = 78,4 \mu\text{H}$, $N_2 = 40$ espiras, $L_2 = 7,84 \text{ mH}$, e frequência de 52 kHz), e sua saída foi conectada a um diodo retificador rápido UF4007 (1,0 A, 1000 V, *Fairchild Semiconductor*, San Jose, CA, USA), como mostrado na Figura 3.2. Assim, na saída do transformador, a tensão encontrou-se elevada em correspondência ao nível de energia a ser

I/P (*Microchip Technol. Inc., Chandler, AZ, USA*), um circuito integrado que reúne em um único dispositivo todos os circuitos necessários para realizar um completo sistema digital programável. Estruturalmente o dispositivo apresenta 18 pinos (16 pinos de entrada/saída, V_{SS} e $+V_{DD}$), e é constituído de um processador, 128 bytes de memória de dados (RAM) e de programa (EEPROM), oscilador interno de 4 MHz, e possui 5 canais de conversores analógico/digital (A/D) integrados.

A programação das funções a serem realizadas pelo microcontrolador foi desenvolvida em linguagem de montagem (*assembly*), e o programa foi escrito e carregado pelo *software* gravador MPLAB® IDE (*Microchip Technol. Inc., Chandler, AZ, USA*) para que o microcontrolador executasse todos os ciclos de instruções.

O conversor A/D da porta AN0 (pino 17) foi utilizado para realizar o registro do sinal das amostras de tensão de carga (0–5 V, grandeza analógica) com a finalidade de gerar a representação digital destes níveis de tensão e disponibilizar em um *display* de LCD (16 colunas x 2 linhas de caracteres, com *backlight* azul; mod. LCD-016M002B, *Vishay Intertechnol., Shelton, CT, USA*) as variáveis de TENSÃO (em V) e ENERGIA (em J). A energia era calculada internamente ao microcontrolador por meio da programação, conforme a eq. 3.1, no qual armazenava a cada instante em seus registradores de memória, amostras da tensão de carga dos capacitores.

O microcontrolador foi configurado para se comunicar com o *display* por meio das portas RA1, RA2 e RB0–RB3 (pinos 18, 1 e 6 a 9, respectivamente), enquanto o *display* recebeu os dados do microcontrolador nos pinos 4, 6, 11–14. Os pinos 1 e 3 do *display* foram responsáveis pelo contraste, que foi ajustado por um *trimpot* de 10 k Ω (10%, *Kingtronics Int. Co., Hong Kong, China*); o pino 2 recebeu a alimentação de +5 V, os pinos 5, 7–10 foram ligados ao *ground* (GND), e os pinos 15 e 16 foram utilizados para iluminação de fundo do display.

A programação foi configurada para que a porta RB5 (pino 11) fosse responsável pela seleção do modo de disparo monodirecional (quando uma chave do tipo alavanca permaneceu na posição “aberta”) ou multidirecional (quando a chave foi fechada para GND), como mostrado na Figura 3.3. Os pinos 5 (V_{SS}) e 14 (V_{DD}) foram ligados ao GND e à alimentação de +5 V, respectivamente. Na saída RB4 (pino 10), gerou-se um trem de pulsos na frequência de 1 kHz, que foi utilizado para garantir o disparo do chaveamento.

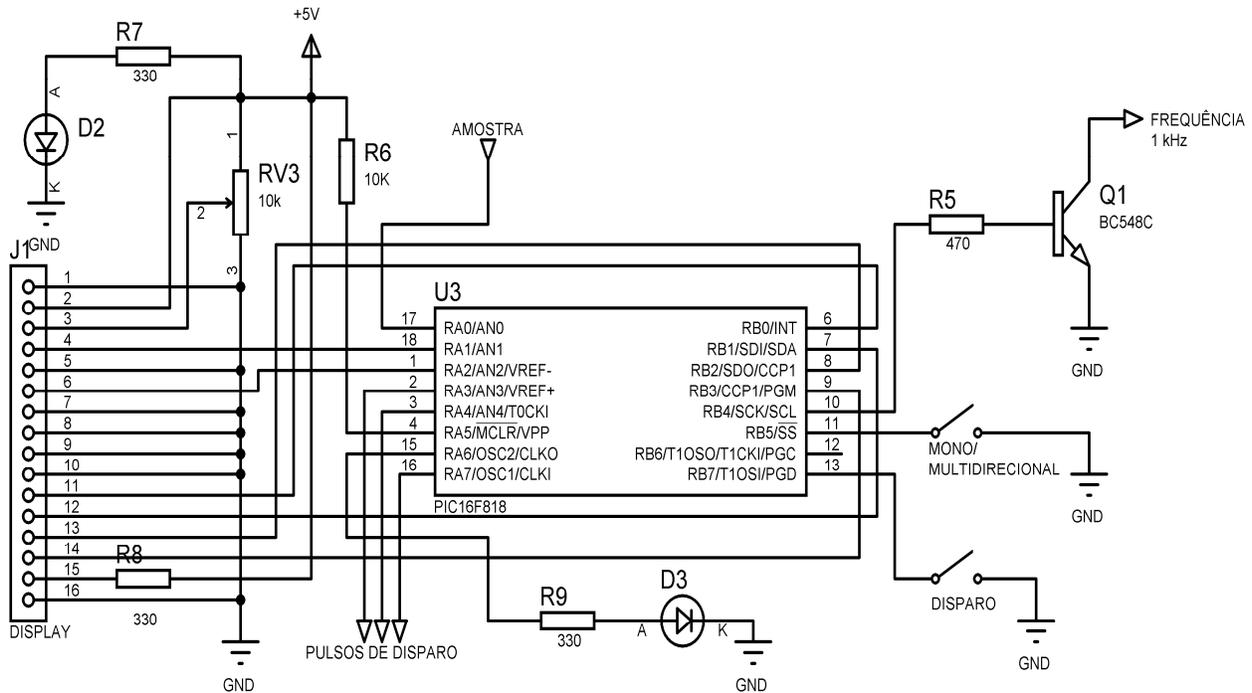


Figura 3.3 – Circuito esquemático de controle do desfibrilador multidirecional. Ver texto para detalhes.

As saídas RA3, RA4 e RA7 (pinos 2, 3 e 16, respectivamente) foram programadas para gerar, nesta sequência, os pulsos de disparo responsáveis pelo acionamento das chaves semicondutoras (pulsos retangulares de tensão, 5 V e 30 ms de duração, conforme a Figura 3.5), para realizar a descarga do choque desfibrilatório nas direções 0°, 60° e 120°. O disparo do choque era efetuado apenas quando a saída RB7 (pino 13) era posicionada ao GND por uma chave *push button* (mod. R16-503AD), indicada na cor vermelha e presente na segunda manopla de desfibrilação. A cada comando de disparo, apenas uma sequência de pulsos era gerada. Por fim, na saída RA6 (pino 15), um LED no painel frontal indicava que os pulsos de disparo haviam sido gerados.

3.1.1.2.1 Controle do disparo monodirecional

O disparo em apenas uma direção era efetuado quando a chave do tipo alavanca (pino 11), localizada no painel frontal do equipamento, estava posicionada na posição monodirecional. Desta forma, o microcontrolador estava programado para gerar o pulso de disparo apenas na saída RA4 (pino 3). Essa saída correspondeu aos eletrodos centrais das manoplas, como descrito a seguir (seção 3.1.2).

3.1.1.2 Controle do disparo multidirecional

Com a seleção do modo de desfibrilação multidirecional, no momento do acionamento da descarga do choque, o microcontrolador gerava os pulsos de disparo na sequência das três saídas programadas (pinos 2, 3 e 16), correspondendo a um pulso para cada direção (0°, 60° e 120°). Os pulsos eram gerados de modo a acionar o chaveamento defasados em 30 ms a cada par de eletrodos, de modo que o último estímulo fosse aplicado 60 ms após o disparo do primeiro, e 30 ms após o disparo do segundo, totalizando um tempo de aplicação de 90 ms.

3.1.1.3 Circuitos de chaveamento, isolação e armazenamento de energia

O chaveamento foi realizado por três chaves eletrônicas que, quando acionadas, realizavam a descarga da tensão armazenada nos capacitores, permitindo, desta maneira, a passagem de corrente elétrica através do coração em uma dada direção de estimulação.

Como descrito na secção 3.1.1.1, a fonte chaveada fornecia a tensão de carga aos capacitores de acordo com o nível de a energia selecionado para aplicação. A fonte era ligada em paralelo ao terminal positivo de três capacitores com capacitância de 100 μF (mod. UPT2G101MHD, *Nichicon Corp.*, Kyoto, Japão) por meio de um diodo retificador 6A10 (6,0 A, 1000 V, *Rectron Semiconductor Inc.*, Chino, CA, USA), diretamente polarizado a cada um deles. Aos terminais negativos dos capacitores, outro diodo 6A10 era ligado, diretamente polarizado com o GND da fonte chaveada, como mostrado na Figura 3.4. Entre o catodo do diodo e o terminal positivo de cada capacitor, foi ligado um *Triode for Alternating Current* (TRIAC TIC226M, 8,0 A, 600 V, *Power Innov., Inc.*, Lindon, UT, USA), que é um componente semicondutor que conduz corrente elétrica nos dois sentidos e que atua como um interruptor eletrônico acionado por tensão. Este componente possui os terminais Anodo1 (pino 1), Anodo2 (pino 2) e um terminal de disparo (*gate*, pino 3), e permanece em estado de não condução até receber um pulso de tensão de disparo no *gate*, proveniente do circuito de controle. Assim, uma vez carregados os capacitores, a descarga ocorre com a passagem da corrente pelos TRIACs somente quando o pulso de disparo é recebido no *gate*, e a tensão armazenada nos capacitores é descarregada apenas durante o período do pulso de disparo, como mostrado na Figura 3.5. Contudo, não foi possível a ligação direta do circuito de controle ao *gate* dos TRIACs, pois isso colocaria as chaves semicondutoras em curto circuito. A solução encontrada foi usar transformadores de pulso (com relação 1:1, mod. TP-1:1/4T, Thornton Eletrônica,

Vinhedo, SP), componentes alimentados por pulsos de tensão em sua entrada, para que realizassem o disparo dos TRIACs e garantissem também que o circuito de controle fosse isolado eletricamente do circuito de potência a ser acionado. Desta forma, em uma de suas entradas, o transformador de pulso recebeu os pulsos de disparo por meio de um transistor BC548C (*Motorola Semiconductors, Hong Kong, China*), em série com um resistor de 100 Ω (1/8 W, 5%) para limitar a corrente, e na outra entrada recebeu, por meio de um resistor de 470 Ω (1/8 W, 5%), em série com um transistor BC548C, trem de pulsos com a frequência constante de 1 kHz, para garantia do disparo do chaveamento, como mencionado na secção 3.1.1.2. Por fim, uma das saídas dos transformadores de pulso foi ligada ao *gate* dos TRIACs, e a outra, ao Anodo1.

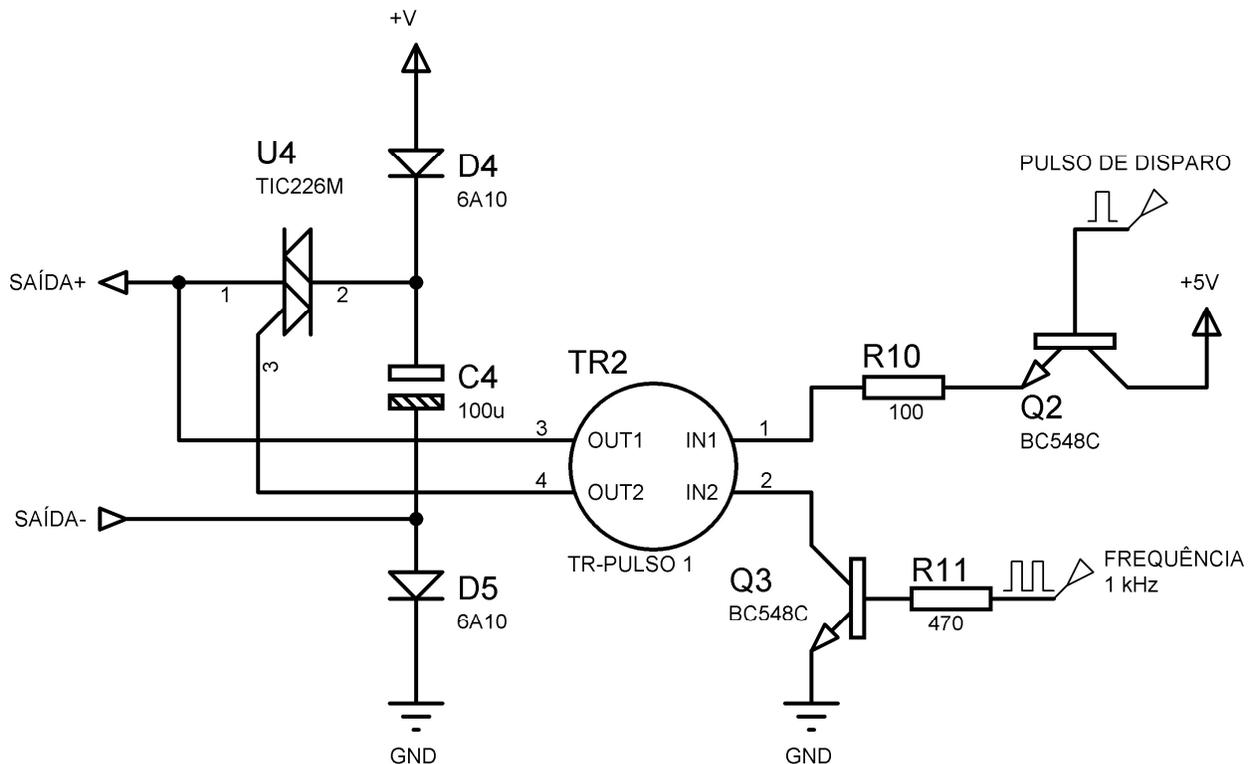


Figura 3.4 – Circuito de chaveamento para a orientação 0°. Ver texto para detalhes.

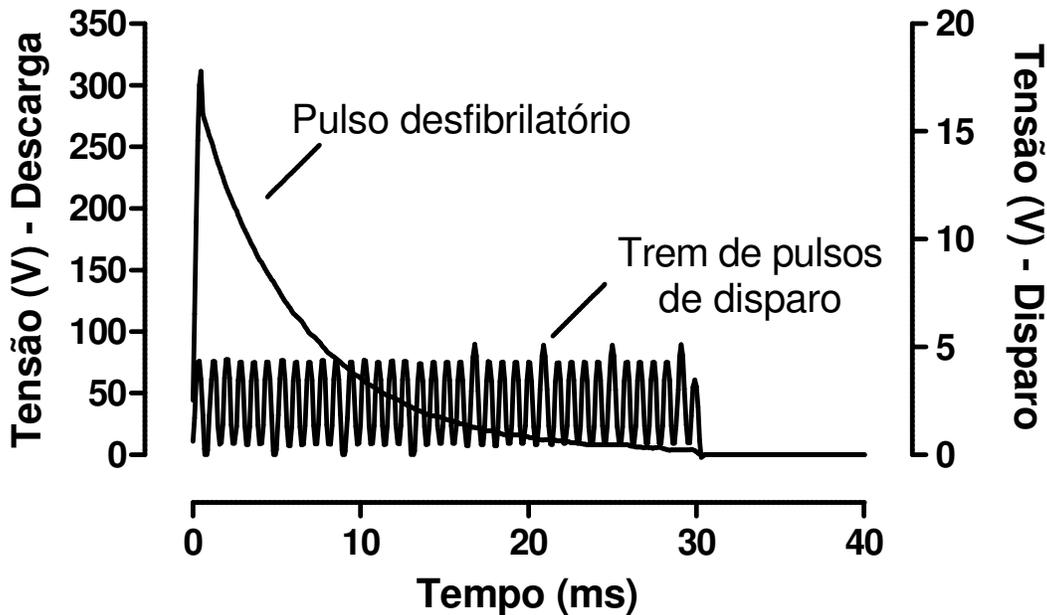


Figura 3.5 – Forma de onda desfibrilatória resistiva-capacitiva de mesma duração do período do pulso de disparo.

3.1.1.4 Limitações técnicas no desenvolvimento da forma de onda desfibrilatória

Os desfibriladores convencionais aplicam pulsos de descarga monofásicos com forma de onda senoidal amortecida. São constituídos de um transformador elevador e um retificador de tensão para carga do capacitor (C), que efetua a descarga através de um indutor (L), sob uma carga resistiva (R_L ; i.e., o paciente), como mostrado na Figura 3.6. A presença do indutor tende a oscilar e estender o pulso, de acordo com os valores do circuito transitório RLC série (Webster, 1992).

O indutor é um dispositivo elétrico passivo, constituído de fios de material condutor, enrolados em torno de um núcleo de ar ou ferromagnético, no qual armazena energia na forma de campo magnético, criado pelas correntes que circulam ao seu redor. A forma de onda senoidal amortecida é padronizada pela AAMI/ANSI DF2 (1996), como mostrado na Figura 3.7.

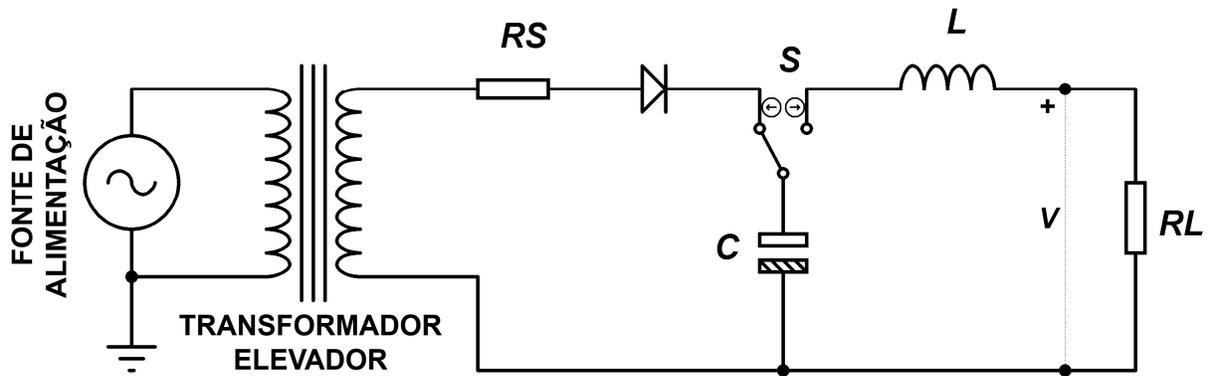


Figura 3.6 – Circuito básico de um desfibrilador cardíaco para uma descarga capacitiva senoidal amortecida (modificado de Webster, 1992).

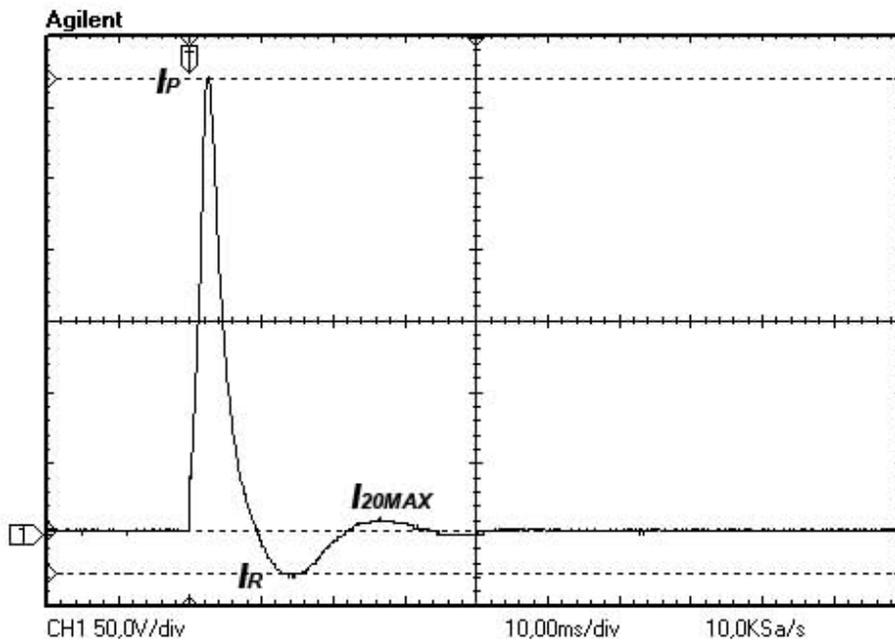


Figura 3.7 – Parâmetros da forma de onda senoidal amortecida: I_P é o pico de corrente da forma de onda, I_R o valor absoluto da corrente reversa, I_{20MAX} a máxima corrente após 20 ms para qualquer impedância.

Foram dimensionados e testados indutores com diferentes níveis de indutância (em H). Contudo, ao aplicar este conceito à geração de pulsos multidirecionais, não foi possível o desenvolvimento da forma de onda senoidal amortecida devido ao valor de capacitância empregado. Todos os indutores construídos com núcleo ferromagnético apresentaram saturação dos domínios magnéticos devido à elevada corrente, causando uma diminuição drástica na indutância e impossibilitando o amortecimento da forma de onda. Indutores com

núcleo de ar mostraram-se incapazes de realizar qualquer alteração na forma de onda até aproximadamente 1500 espiras e indutância da ordem de 1 H. Cálculos do dimensionamento de indutores apontaram a necessidade de um componente relativamente grande e pesado (15-20 kg), para suportar o nível de corrente utilizado, o que restringe consideravelmente a portabilidade do desfibrilador.

A desfibrilação multidirecional implica na aplicação de 3 pulsos desfibrilatórios, requerendo, portanto, três indutores. Além do prejuízo de portabilidade, outro fator considerado para a impossibilidade da utilização de indutores seria a dificuldade construtiva para o posicionamento, de modo que não houvesse disparos indesejados devido ao surgimento de corrente induzida entre os indutores pela variação do fluxo magnético durante a descarga em cada direção. Para entender tal efeito, observe-se a equação 3.2 e 3.3, que representa a lei de Faraday (Hayt & Buck, 2003).

$$fem = - \frac{d\Phi}{dt} \quad [3.2]$$

$$sendo \quad \Phi = B \cdot A \cdot \cos(\theta) \quad [3.3]$$

onde **fem** (em V) é a força eletromotriz induzida, **Φ** (em Wb) representa o fluxo das linhas de campo magnético através de uma superfície, **t** (em s) é o tempo, **B** (em T) a é intensidade do campo magnético, sendo **A** a área da superfície atravessada pelas linhas de campo magnético, e **θ** (em °) o ângulo formado entre a normal à superfície atravessada e as linhas de campo. Assim, para que o fluxo magnético fosse nulo, de modo a anular a **fem** induzida, os indutores deveriam se posicionar de modo perfeitamente perpendicular ($\theta = 90^\circ$, $\cos(90^\circ) = 0$).

Devido às limitações descritas acima, não foram utilizados indutores ou forma de onda senoidal amortecida, e a forma de onda de saída do desfibrilador foi simplesmente uma descarga resistiva-capacitiva (RC), como mostrado na Figura 3.4.

3.1.1.5 Montagem do desfibrilador multidirecional

O *design* do circuito elétrico para o desfibrilador multidirecional foi desenvolvido com o *software* ISIS (Figura 3.8), parte do aplicativo *Proteus Professional Suite Design 7.7* (Labcenter Electronics, Ontário, Canadá), que também contém o *software* ARES para desenvolvimento de

layout para placa de circuito impresso (PCI). Realizado o projeto, gerou-se um arquivo para confecção da PCI (Alfapress PCI, Campinas, SP) e posterior soldagem dos componentes.

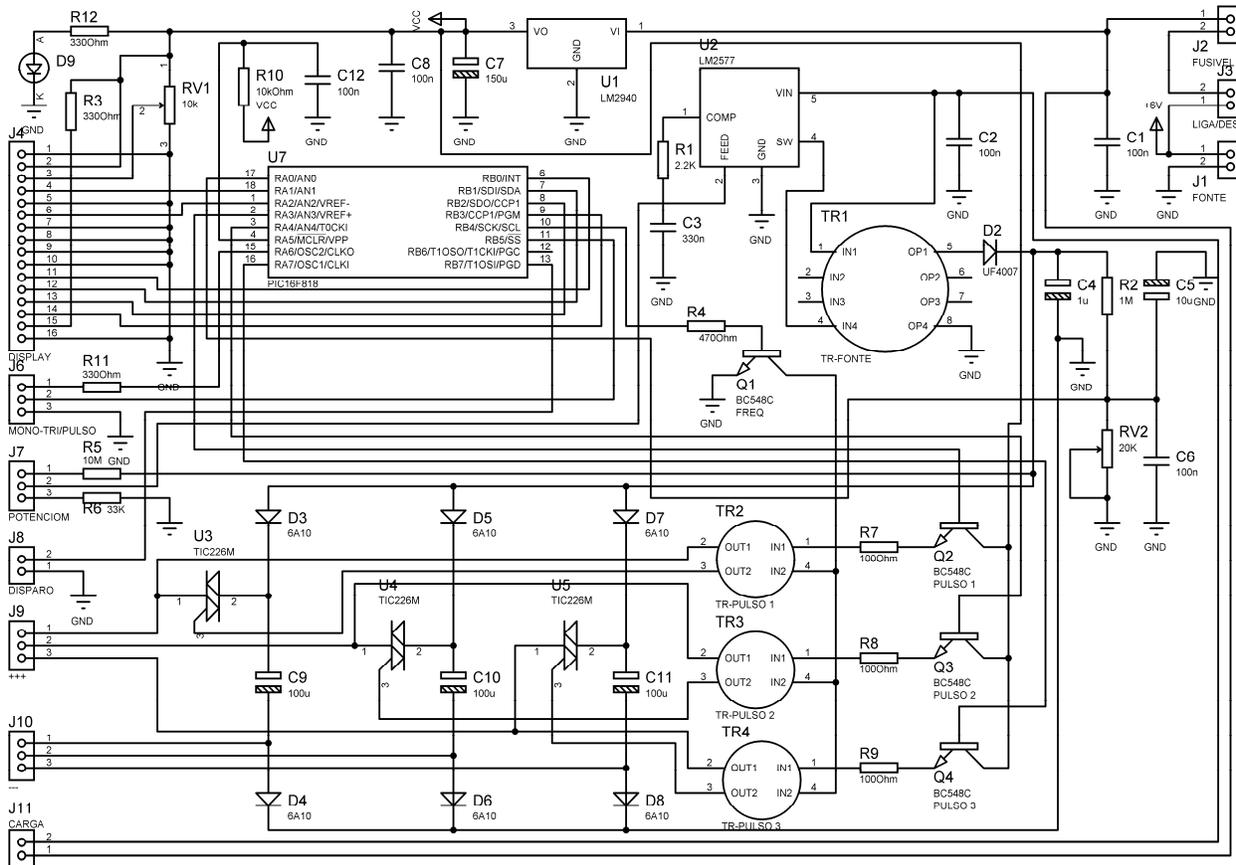


Figura 3.8 – Circuito completo do desfibrilador multidirecional.

Conforme mostrado na Figura 3.9A, a PCI e a bateria foram alocadas em uma caixa do tipo gabinete de bancada (mod. BO 62609, de dimensões 307 x 257 x 65 mm, Phoenix Mecano Com. Tec. Ltda., São Paulo, SP), e foi feita a conexão dos componentes ao painel frontal e traseiro. Os painéis foram construídos na APD/CEB/UNICAMP, em plástico PVC, com adesivos fixados na parte frontal (indicando as funções das chaves, seleção do nível de energia e saídas para os eletrodos de desfibrilação, Figura 3.9B) e traseira (entrada para carga da bateria e fusível, Figura 3.9C). Na parte superior da caixa, foi fixado um adesivo com advertências e instruções sobre o modo de operação do equipamento. Os adesivos foram confeccionados com o programa Coreldraw® Graphics Suite X5 (Corel Corporation, Ottawa, Canadá).

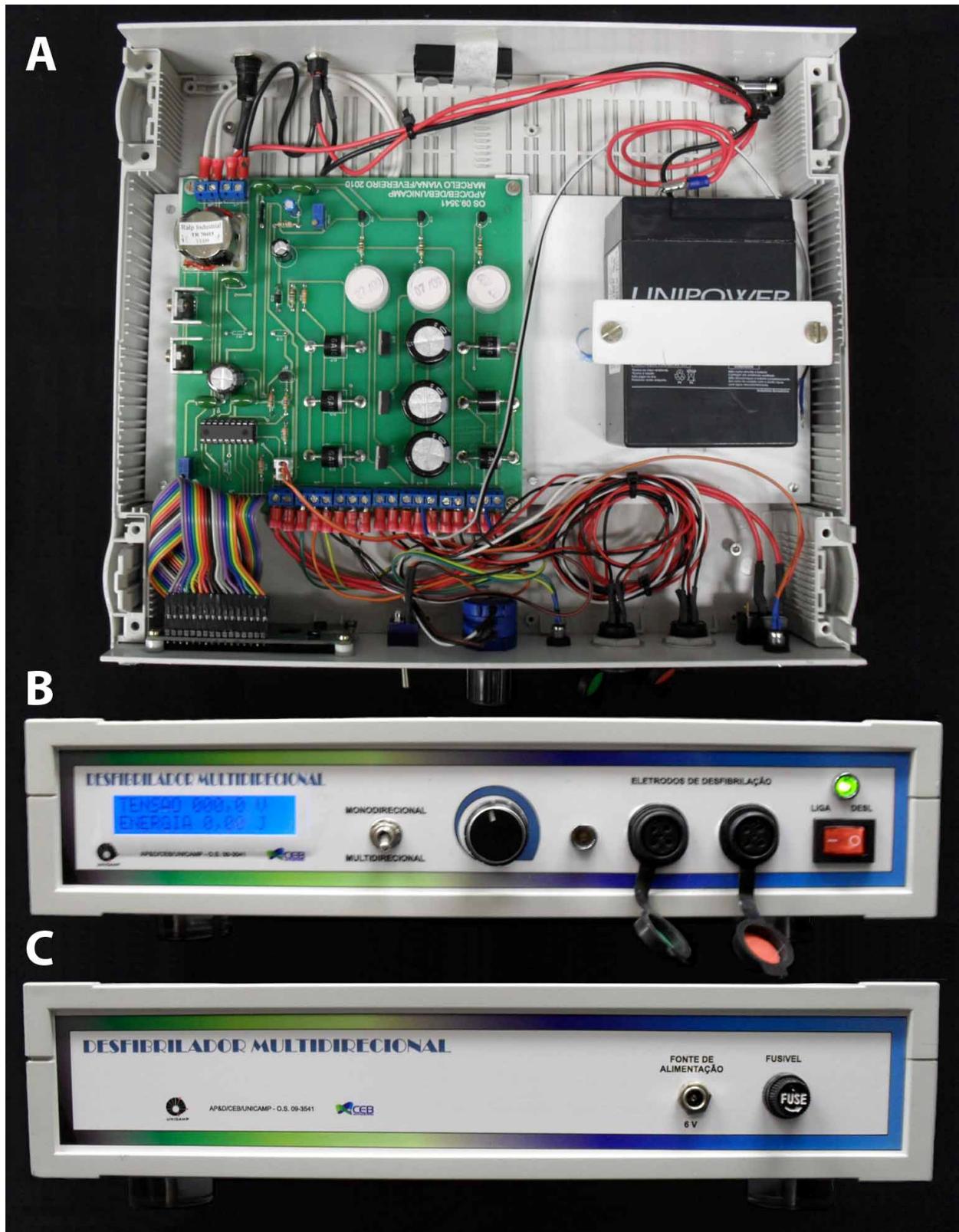


Figura 3.9 – Desfibrilador multidirecional desenvolvido para aplicação de pulsos desfibrilatórios em três direções.

3.1.2 Manoplas e eletrodos de desfibrilação

Os eletrodos foram utilizados como meio de contato entre o desfibrilador e a superfície do coração, para aplicação da descarga desfibrilatória. Devido à necessidade do uso de 3 pares de eletrodos (vs. apenas 1, na desfibrilação convencional) e do estabelecimento de contato dos 6 eletrodos com a superfície cardíaca, houve a preocupação com o tamanho dos eletrodos. Embora a redução da área da superfície dos eletrodos fosse necessária para o contato adequado, ela não poderia ser muito reduzida, pois um aumento excessivo na densidade de corrente elétrica poderia causar queimaduras no tecido cardíaco durante a desfibrilação. Adotou-se, para cada eletrodo, a área mínima preconizada para eletrodos de desfibrilação para uso interno em pediatria (900 mm²; AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005).

Foram fabricados 6 discos côncavos, em aço inoxidável cirúrgico 304, polido e escovado, com espessura de 1 mm (Nova Inox, Campinas, SP). A altura da concavidade, cujo objetivo é melhorar o contato com a superfície do coração, foi de 2 mm, a mesma dos eletrodos comercializados para desfibrilação interna pediátrica (mod. 7252-4, Instramed, Porto Alegre, RS) utilizados por Viana (2007). O diâmetro do disco foi calculado segundo as equações 3.4 e 3.5, levando em consideração a área de uma calota esférica (Harris & Stocker, 1998), conforme a Figura 3.10.

$$D = 2 \cdot r \quad [3.4]$$

$$S_{\text{Calota esférica}} = \pi \cdot (r^2 + h^2) \quad [3.5]$$

onde **D** é o diâmetro do disco, **r** é o raio (em mm) da calota esférica e **S** é sua área (em mm²), e **h** é a altura da concavidade (em mm).

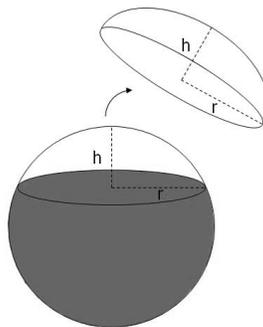


Figura 3.10 – Os eletrodos foram discos côncavos, formados por uma calota esférica, parte de uma esfera cortada por um plano.

Calculou-se o diâmetro substituindo r da eq. 3.4 na eq. 3.5, e adotando uma área mínima da calota esférica de 900 mm² e altura da concavidade de 2 mm, chegando-se ao valor de 34 mm, o qual está em concordância com as normas ABNT NBR IEC 60601-2-4 (2005) e AAMI/ANSI DF2 (1996).

A cada eletrodo foi fixado um eixo de sustentação, de aço inox, com 5 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento. Uma vez finalizada a fixação, foi feita uma pintura eletrostática a pó com tinta branca (JPS Pinturas Especiais, Campinas, SP), na parte de trás dos eletrodos e no eixo, para isolamento elétrico destas partes, evitando que parte da energia fosse dissipada em contato com outros tecidos além do miocárdio.

A base de sustentação dos eletrodos foi desenvolvida por técnica de prototipagem, com a colaboração do Instituto de Biofabricação da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP (INCT-BIOFABRIS/FEQ/UNICAMP). A prototipagem consiste em fabricar objetos físicos diretamente a partir de objetos virtuais tridimensionais gerados por *software*, por um processo de modelagem por deposição de material fundido, pela extrusão de filamentos de plásticos aquecidos, em sucessivas camadas até a formação por completo do objeto. As diversas camadas recebem tanto o material para a construção do objeto, como um material utilizado como suporte para superfícies suspensas, sendo este removido por pós-processamento com ultra-som (Volpato, 2007).

A peça final foi constituída de policarbonato/abs, e apresentava três orifícios de 5 mm de diâmetro para instalação dos eletrodos (Figura 3.11A). Com relação ao orifício central, os demais orifícios foram posicionados em 60° para formar as direções de aplicação do choque (0°, 60° e 120°), como mostrado na Figura 3.11B. As hastes laterais eram dutos ocos para passagem da fiação soldada aos eletrodos (Figura 3.11C). Na parte superior do orifício central, foi construída uma base circular para encaixe de um cilindro de alumínio (com diâmetro de 9 mm e comprimento de 140 mm), coberto com pintura eletrostática, com a finalidade de acoplamento da peça com os eletrodos à manopla de pega, para proteger a fiação ligada aos eletrodos, bem como para alongar a peça e assim facilitar o manuseio dos eletrodos no interior da cavidade torácica (Figura 3.11D).

Todos os orifícios continuaram vazados até a parte traseira da peça, e sua abertura foi aumentada para permitir a soldagem dos fios (Figura 3.11E). O espaço vazio desta área de soldagem foi posteriormente preenchido com borracha de silicone Siqmol (dureza: 6022, cinza, Siqplás Ind. Com., São Paulo, SP) para impedir a entrada de resíduos, e por fim fechado com tampas feitas do mesmo material da peça (Figura 3.10F).

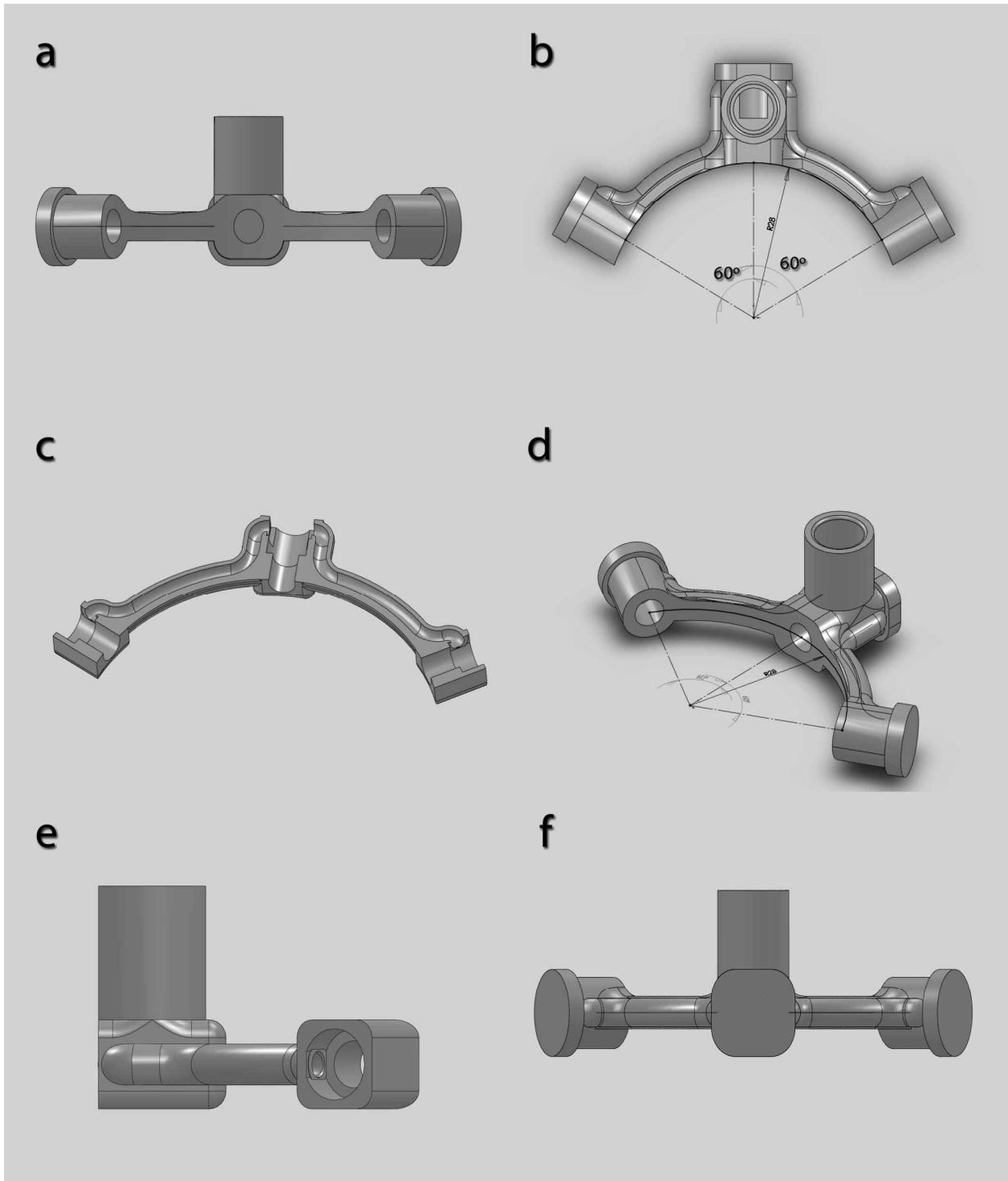


Figura 3.11 – Ilustração da peça de sustentação dos eletrodos, desenvolvida por prototipagem com material plástico em policarbonato/abs.

As manoplas de pega foram projetadas para minimizar a possibilidade de contato do operador com os eletrodos e as partes condutivas, como recomendado pela ABNT NBR IEC 60601-2-4 (2005). Foram construídas duas manoplas a partir de tarugos de *nylon* com 32 mm de diâmetro e 140 mm de comprimento, que foram posteriormente conectadas à haste de alumínio e à peça de policarbonato/abs, com os três eletrodos cada. Na parte superior de cada manopla, foram encaixados os botões do tipo *push button* responsáveis um para carga dos capacitores (cor verde) e outro de disparo da descarga (cor vermelha), conforme mencionado nas seções 3.1.1.1 e 3.1.1.2, respectivamente. Para ligação do contato entre todos os eletrodos e das chaves ao desfibrilador, foram utilizados dois cabos elétricos espiralados de 5300 mm de comprimento e 5 mm de diâmetro, com 5 vias trançadas de contato, sendo 3 vias para conexão com os eletrodos e 2 para as chaves (Scat Telecom Ind. Com. Fios e Cabos Ltda., Salto, SP).

Para finalizar, foi acrescentado a cada extremidade dos cabos elétricos, um conector cabo de 5 contatos macho M16 (ITC Conectores, Embú Guaçu, SP) para conexão das manoplas-eletrodos aos respectivos conectores de 5 contatos fêmea M16, localizados no painel do desfibrilador multidirecional. A Figura 3.12 mostra o conjunto final das manoplas-eletrodos.

3.2 TESTES DE BANCADA

Os testes de bancada do desfibrilador multidirecional foram realizados na APD/CEB/UNICAMP, e consistiram da análise da forma de onda das descargas monodirecional e multidirecional, em termos da tensão em função do tempo, de acordo com o nível selecionado de energia a ser aplicado. Deste modo, o ensaio do equipamento foi realizado especificando a energia entregue a uma carga resistiva de 50 Ω , que simula a impedância do paciente, conforme recomendado pela ABNT NBR IEC 60601-2-4 (2005). Variações na carga resistiva foram efetuadas com a finalidade de observar as possíveis alterações na forma de onda final da descarga desfibrilatória.

As formas de onda dos pulsos de disparo liberados pelo microcontrolador e da descarga do desfibrilador realizada pelo chaveamento foram adquiridas em um osciloscópio digital (mod. DSO3062A, *Agilent Technologies Inc.*, Santa Clara, CA, USA) conectado a um computador, utilizando o *software* DSO3000 *Series Scope Connect Software* (Version 04.02.10, *Agilent Technologies Inc.*, Santa Clara, CA, 2005).

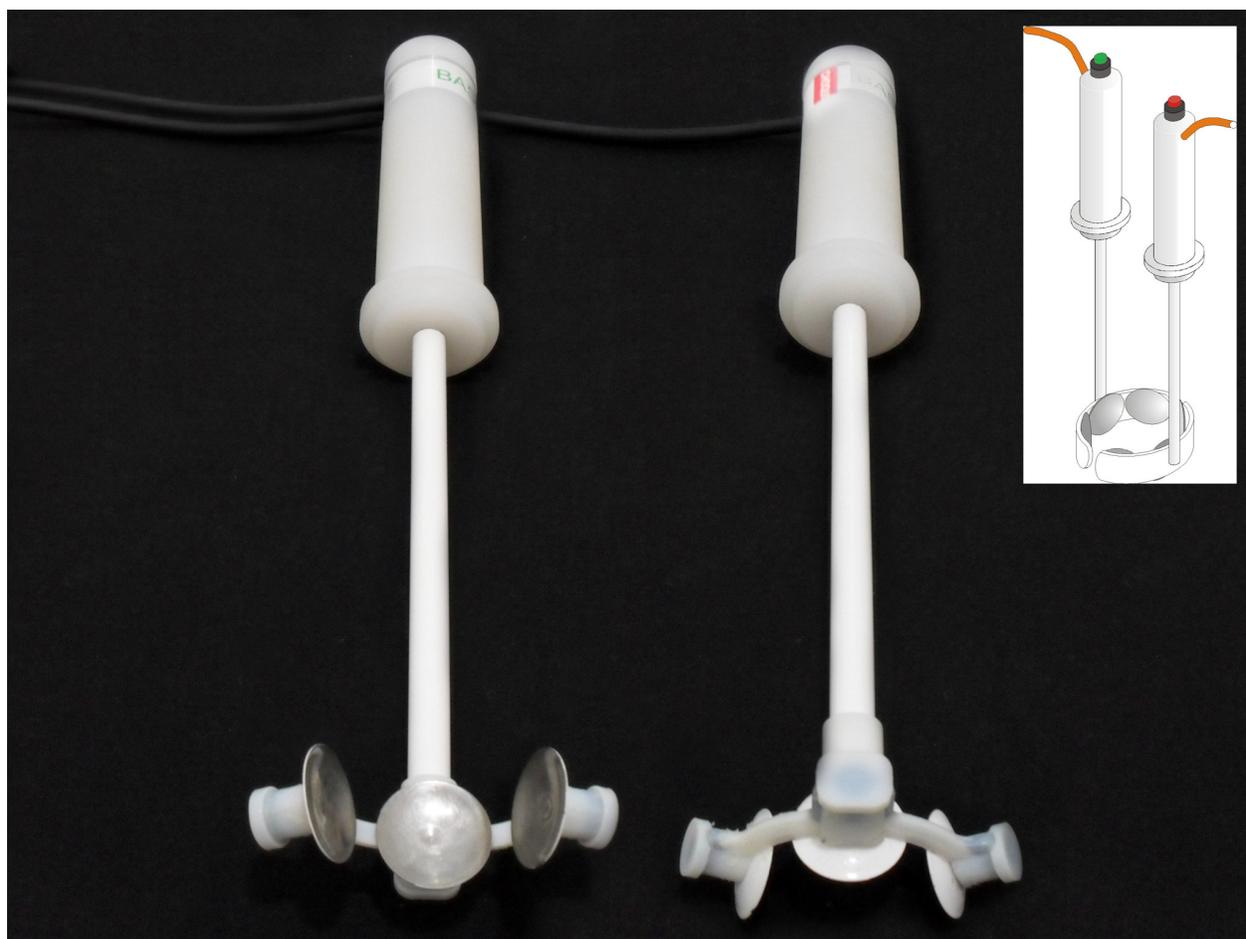


Figura 3.12 – Manoplas de desfibrilação, cada uma com um arco no qual se localizam 3 eletrodos metálicos em forma de disco côncavo, botões de carga (verde) e disparo (vermelho) e cabo elétrico espiralado com conector.

3.2.1 Adequações do equipamento pós-experimento piloto

Durante o posicionamento das pás de desfibrilação em torno do coração do animal em experimentos preliminares *in vivo*, observou-se que, com a peça construída para encaixar os eletrodos, os quais tinham o tamanho recomendado pelas normas técnicas (AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005), havia sobreposição dos eletrodos laterais e conseqüentemente, contato inadequado com o coração e possível perda de energia entregue durante a desfibrilação. Desta forma, um novo conjunto manoplas-eletrodos foi construído, para melhor ajuste ao tamanho do coração do animal.

Com base no espaço de sobreposição dos eletrodos, o diâmetro de cada um deles foi reduzido em 9 mm (i.e., de 34 para 25 mm) , enquanto a altura da concavidade foi reduzida para 1 mm. Assim, a área do eletrodo foi reduzida de 900 para 500 mm². A nova peça de sustentação em policarbonato/abs precisou ser reduzida para adequar aos eletrodos menores, contudo, foram mantidas todas as especificações anteriormente mencionadas, principalmente o ângulo de 60° entre os eletrodos. Foram construídas novas manoplas com as mesmas dimensões e particularidades descritas na secção 3.1.2.

Outra modificação realizada foi o encurtamento da duração de cada pulso de disparo, de 30 ms para 20 ms, para tornar ainda menor o período de estimulação elétrica durante a desfibrilação multidirecional (Figura 3.13). O encurtamento foi conseguido alterando as instruções da programação do microcontrolador, sem qualquer necessidade de mudança no circuito de carga, controle ou chaveamento. Esta mudança foi realizada para alguns experimentos após observação de que, em alguns poucos casos, a aplicação dos estímulos multidirecionais ao coração sob ritmo sinusal era capaz de induzir fibrilação ventricular, e que, nestes mesmos experimentos, havia menor sucesso desfibrilatório no modo multidirecional quando comparado ao unidirecional para uma mesma intensidade de energia. Estas observações foram interpretadas como possibilidade de que o terceiro choque no modo multidirecional estivesse sendo aplicado durante o período refratário relativo, devido a uma possível redução da duração do potencial de ação cardíaco nesses animais. Com esta mudança, a duração total da descarga desfibrilatória multidirecional foi reduzida de 90 para 60 ms.

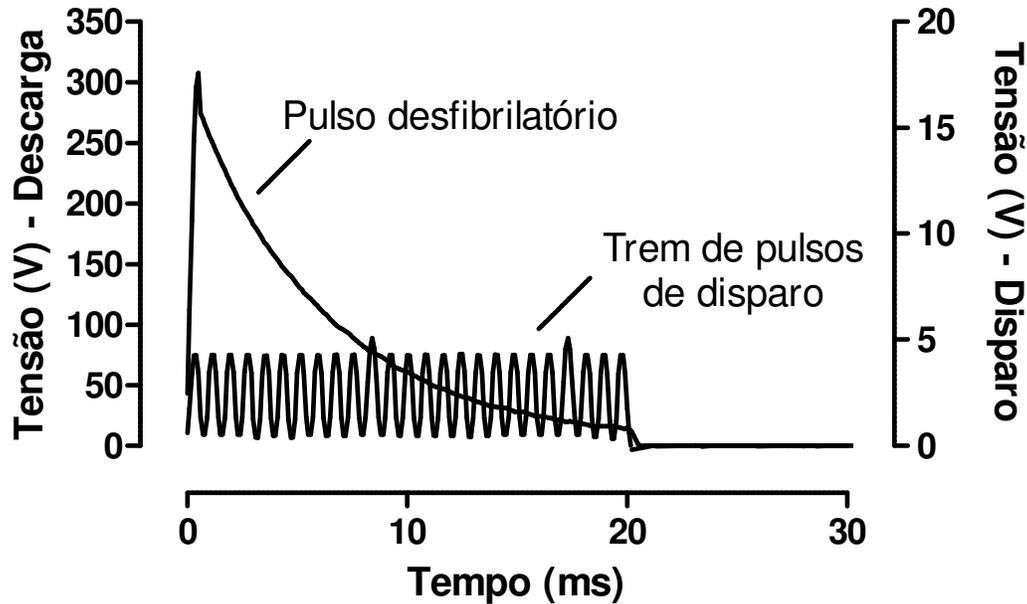


Figura 3.13 – Pulso de disparo encurtado para 20 ms, para ativação do chaveamento da descarga desfibrilatória nas direções 0°, 60° e 120°.

3.3 TESTES *IN VIVO*

Os testes *in vivo* do desfibrilador multidirecional foram realizados em co-participação do cirurgião cardiovascular, Prof. Dr. Orlando Petrucci Jr. (Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, FCM/UNICAMP), no Laboratório de Técnica Cirúrgica do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (NMCE/FCM/UNICAMP).

3.3.1 Animais

Foram utilizados 10 porcos *Large-White* fêmeas jovens (8 semanas de idade), peso médio de 20 ± 3 kg, com padrão sanitário convencional, provenientes de criador especializado (Geraldo Vermeulen, Holambra, SP). Os animais foram alojados em baias individuais no Biotério da Disciplina de Técnica Cirúrgica do NMCE/FCM/UNICAMP, recebendo água clorada filtrada e ração industrial *ad libitum*, onde não sofreram manipulação experimental até a realização dos experimentos. Não foi observado um período de jejum previamente à realização dos experimentos.

O protocolo experimental e de manutenção dos animais foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, Instituto de Biologia, UNICAMP (CEUA/IB/UNICAMP; protocolo nº. 2251-1).

3.3.2 Preparação Animal

Antes do início dos experimentos, todos os animais receberam medicação pré-anestésica de quetamina (10 mg/kg., i.m.). O animal foi, então, levado para a sala de cirurgia e colocado na goteira de *Claude-Bernard*. Foi realizado acesso venoso no pavilhão auricular para administração de cloridrato de fentanila e tiopental sódico (12,5 µg/kg e 25 mg/kg, respectivamente, i.v.). Após intubação orotraqueal, o animal foi mantido em ventilação controlada (volume corrente de 10 ml/kg e fração inspirada de oxigênio de aproximadamente 50%). Foram conectados eletrodos de eletrocardiograma para monitoração da atividade elétrica cardíaca (fisiógrafo, mod. Biomonitor 7, Bese-Bio Engenharia de Sistema e Equipamentos S.A., Belo Horizonte, MG). Após assepsia local com álcool iodado foi feita toracotomia por meio de eletrocautério (mod. SS 500, WEM, Ribeirão Preto, SP), afastamento das costelas com afastador *Finochietto* e abertura do pericárdio. O coração foi umedecido periodicamente com solução salina durante os experimentos. A profundidade da anestesia foi constantemente monitorada, e doses adicionais de anestésico foram administradas, quando necessário.

3.3.3 Protocolo Experimental

Foram realizados 2 experimentos preliminares para familiarização do experimentador com o novo sistema de pás, bem como para teste do *design* do equipamento e das manoplas/eletrodos, e determinação da faixa de potência dos choques requerida para reverter a fibrilação. Com base nos resultados desses testes, foram feitas as adaptações necessárias no tamanho dos eletrodos e na peça de sustentação.

No grupo experimental (N = 10), utilizou-se no mesmo animal, as duas modalidades de choque (mono e multidirecional), buscando minimizar diferenças entre animais que pudessem interferir nos resultados. Choques das 2 modalidades foram aplicados alternadamente durante o curso do experimento, para que ambas modalidades fossem testadas paralelamente durante diferentes fases do experimento, nas quais pôde-se observar variação temporal do nível de energia requerido para desfibrilação.

A fibrilação ventricular foi induzida por breve contato direto dos terminais de uma bateria comercial de 9.0 V_{DC} com a superfície ventricular, de modo a aplicar uma corrente contínua da ordem de microampères, conforme descrito por Viana (2007). O local de contato com a bateria foi mantido o mesmo para testes sucessivos de choques mono e multidirecionais. Imediatamente antes da indução da fibrilação ventricular, os arcos das pás especialmente desenvolvidas para este fim foram posicionados, preferencialmente orientando os pares de eletrodos no sentido baso-apical, de modo a permitir o contato direto dos eletrodos com a superfície cardíaca. Após confirmação do estabelecimento de FV, eram aplicados os choques desfibrilatórios. Os choques eram aplicados em episódios alternados, nas modalidades mono e multidirecional. De um episódio para uma dada modalidade, eram obtidos 2 níveis de energia: um deles insuficiente, e o outro suficiente para produzir desfibrilação ventricular. Se o primeiro nível aplicado mostrava sucesso, a energia dos próximos choques (mesma modalidade) era reduzida até que não fosse capaz de reverter a arritmia. Caso não se obtivesse sucesso com o primeiro nível, a energia era aumentada nos choques subsequentes até que a desfibrilação fosse produzida. A seguir, iniciava-se um novo episódio para a outra modalidade, e assim sucessivamente.

No caso de insucesso do desfibrilador em teste em reverter a fibrilação ventricular, utilizou-se um desfibrilador transtorácico convencional (mod. *Cardiomax*, Instramed, Porto Alegre, RS), com a aplicação de choques bifásicos de 360 J. Nesta situação, era retirado o afastador, as costelas eram aproximadas, e os choques eram aplicados externamente à cavidade torácica. Adicionalmente, também foi utilizado para este fim, o protótipo de desfibrilador interno desenvolvido por Viana (2007), aplicando-se diretamente ao coração choques monofásicos com energia de 5-7 J através de pás pediátricas (mod. 7252-4, Instramed, Porto Alegre, RS), para reversão da fibrilação. No período requerido para recarga do desfibrilador, procedeu-se massagem cardíaca interna, para evitar completa interrupção da circulação.

O restabelecimento do ritmo sinusal pós-choque (i.e., sucesso do procedimento desfibrilatório) foi observado visualmente e pelo registro eletrocardiográfico. Um intervalo de 5-15 minutos foi observado entre sucessivas tentativas de indução de fibrilação-desfibrilação.

Os testes em cada animal prosseguiram até que se observasse refratariedade da fibrilação induzida à reversão por choques aplicados com o desfibrilador transtorácico ou com o protótipo de Viana (2007). A anestesia era então aprofundada e procedia-se à eutanásia pela administração de injeção letal de KCl 19,1%, com verificação da morte do animal durante observação por 20 minutos.

3.3.4 Análise estatística dos dados

A relação entre a energia aplicada e a probabilidade de desfibrilação foi obtida pela análise de sobrevivência (Altman, 1991) utilizando o *software Prism 4.02 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA)*. Os dados primários para esta análise foram os pares de níveis de energia obtidos a cada episódio, um dos quais resultou em sucesso, e o outro em insucesso desfibrilatório:

<Insucesso desfibrilatório>	0
<Sucesso desfibrilatório>	1

Aos valores de proporções de sucesso (resultado da análise de sobrevivência), efetuou-se um ajuste não-linear por uma função sigmóide (equação 3.6):

$$Y = Min + \frac{Max - Min}{1 + 10^{(E50 - X)^n}} \quad [3.6]$$

onde **Y** é a probabilidade de sucesso da desfibrilação, **E50** equivale ao valor da intensidade da energia aplicada correspondente a 50% da probabilidade de desfibrilação, e **n** é o coeficiente de Hill da curva. Os valores mínimos (Min) e máximos (Max) da função foram definidos como zero e 1, respectivamente. A adequação do ajuste da curva foi significativa para ambas as modalidades de choque ($R^2 > 0,97$).

Os resultados estão apresentados como média \pm erro-padrão da média ou média acompanhada do intervalo de confiança. Diferenças significativas dos parâmetros entre as modalidades mono e multidirecional foram detectadas pela não sobreposição dos intervalos de confiança da média para 95% (IC95%) e para 99% (IC99%), ou por teste *t de Student* para amostras pareadas. Utilizou-se também neste trabalho o teste *t* para amostra única.

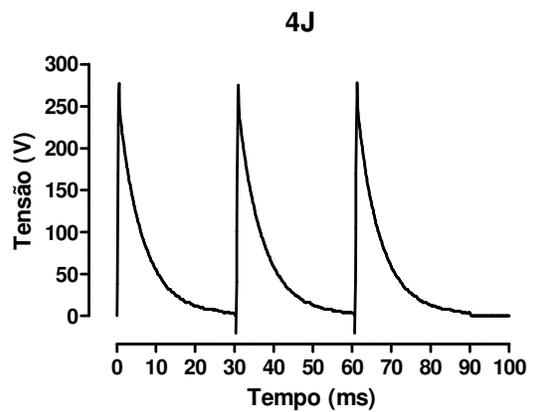
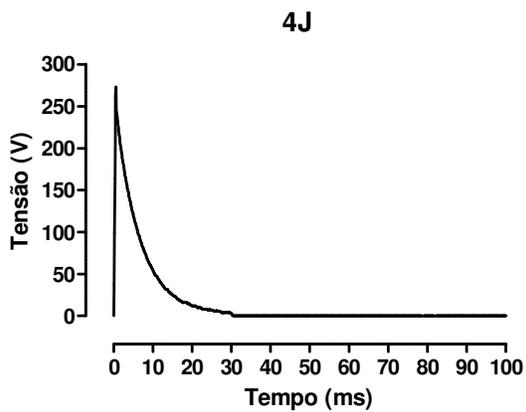
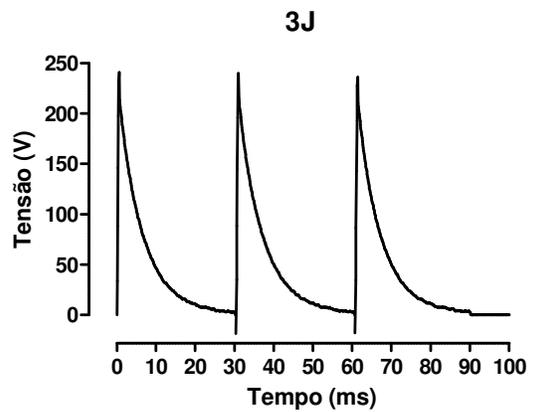
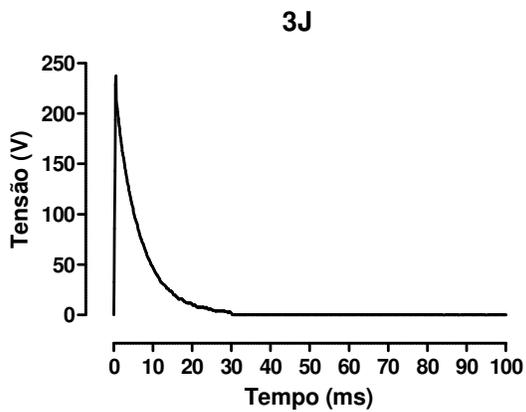
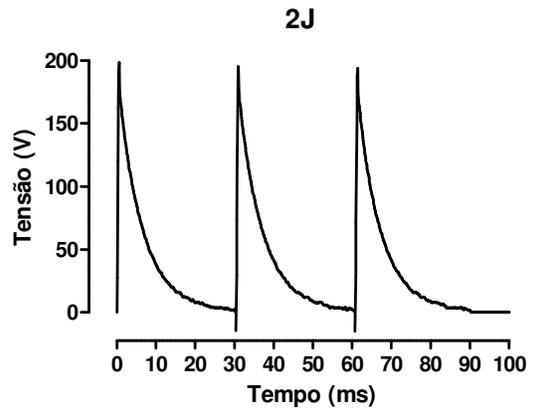
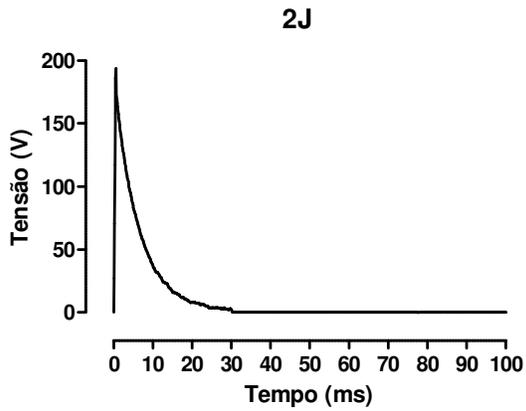
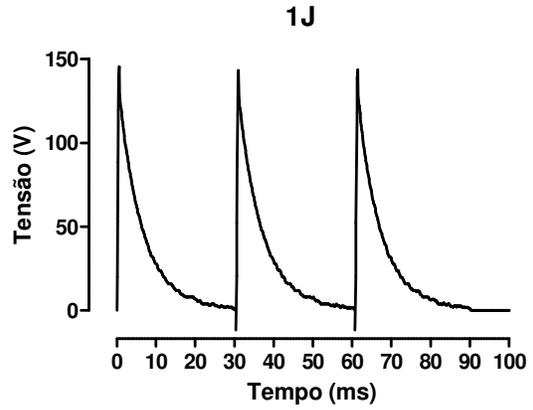
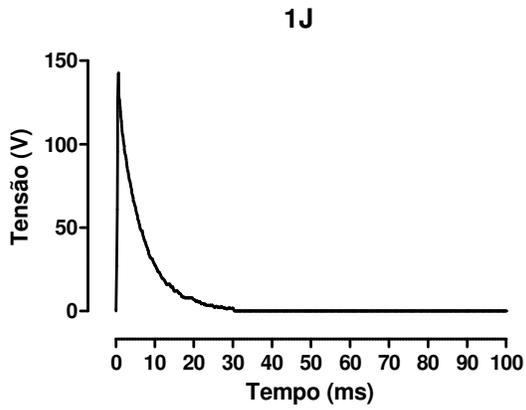
CAPÍTULO 4 — RESULTADOS

4.1 FORMA DE ONDA DO DESFIBRILADOR MULTIDIRECIONAL

4.1.1 Descarga mono e multidirecional

Como descrito no capítulo anterior, a seleção da modalidade monodirecional implica na descarga desfibrilatória apenas no par de eletrodos centrais das manoplas, enquanto que, quando a modalidade multidirecional é selecionada, são aplicados choques defasados através dos três pares de eletrodos. A descarga desfibrilatória em cada direção (0°, 60° e 120°) era acionada sempre que os TRIACs responsáveis pelo chaveamento permaneciam no estado de condução. Portanto, a duração dos choques era determinada pela duração do trem de pulsos de disparo no *gate* dos TRIACs, a qual foi inicialmente programada para 30 ms. Assim, na modalidade monodirecional, era aplicado um único choque com duração de 30 ms, a qual também foi a duração do choque aplicado em cada uma das 3 direções na modalidade multidirecional, com uma duração total da descarga desfibrilatória de 90 ms.

O pico de tensão atingido durante a descarga para cada nível de energia apresentou a mesma amplitude para as duas modalidades, e foi proporcional à tensão inicial requerida para a carga dos capacitores (Tabela 3.1). Como mencionado na seção 3.1.1.4, a forma de onda de descarga RC do equipamento desenvolvido caracteriza-se pela queda da tensão como uma função exponencial do tempo. Na Figura 4.1, são apresentadas as formas de onda desfibrilatórias mono e multidirecionais em tensão, de acordo com o nível selecionado de energia (1-7 J). Os ensaios foram realizados sob uma carga resistiva de 50 Ω , simulando a impedância do coração.



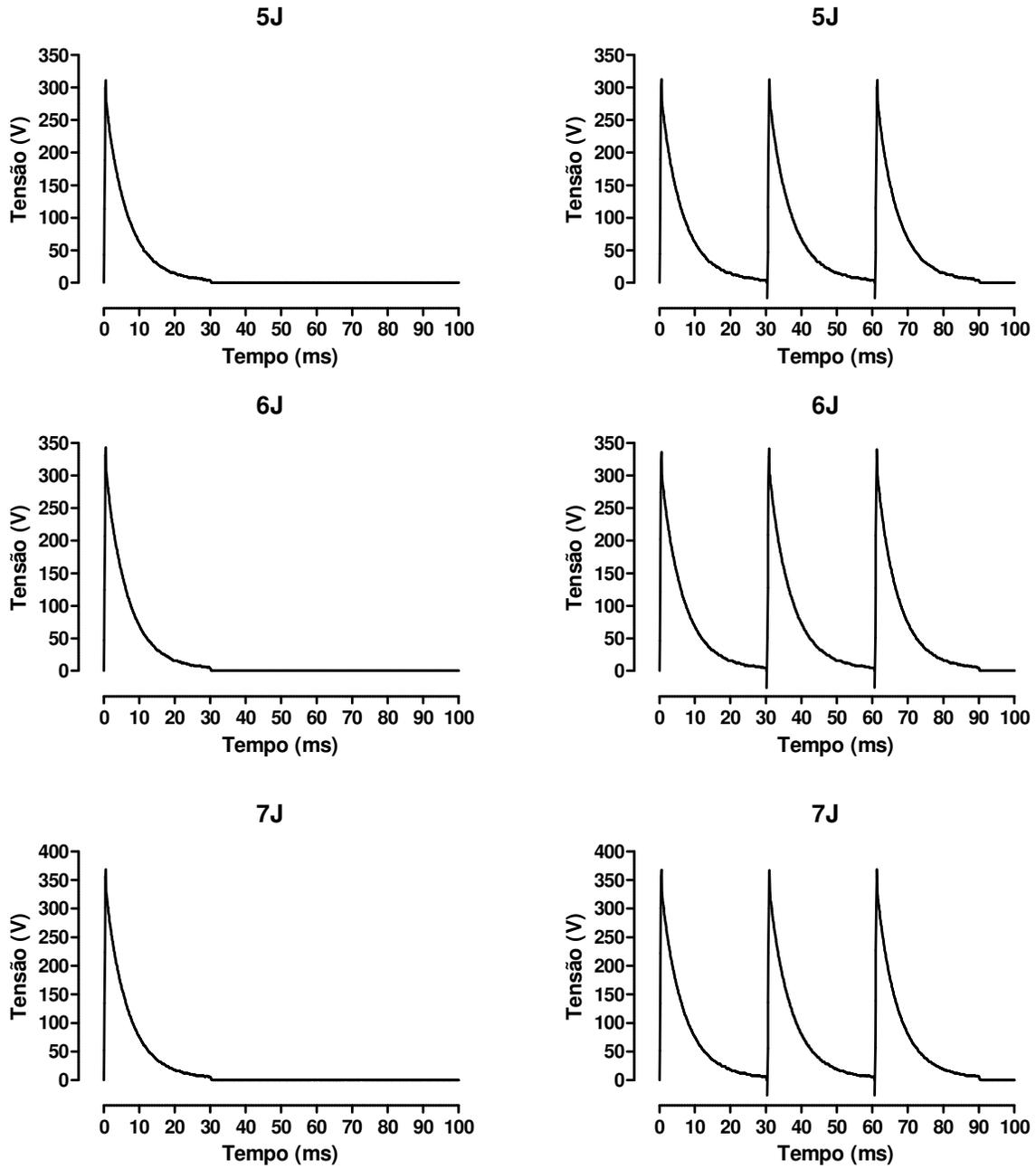


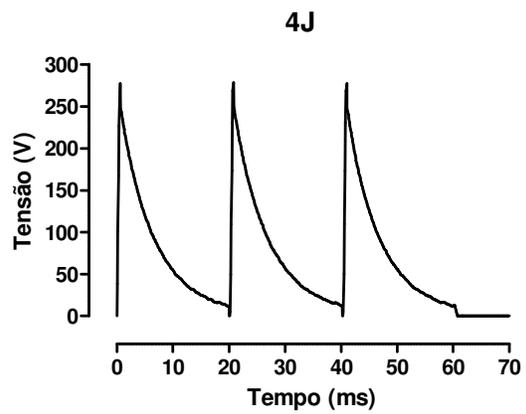
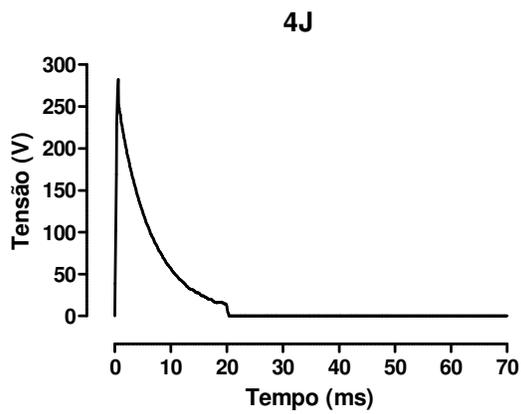
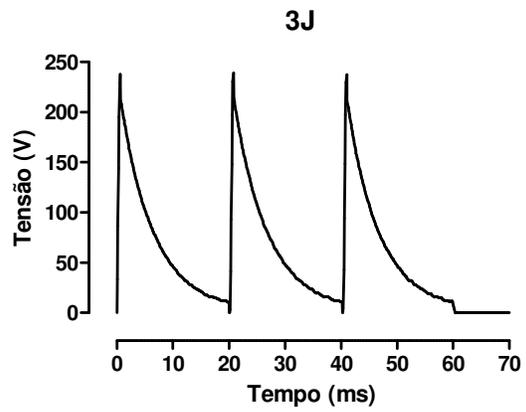
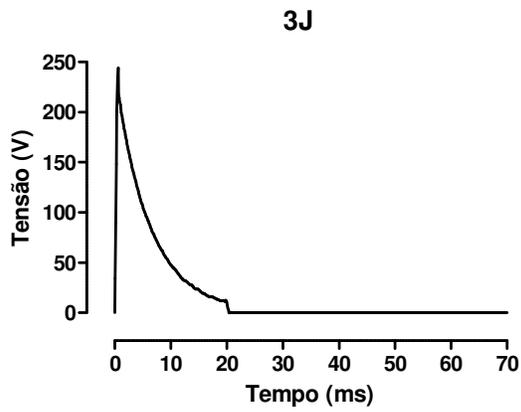
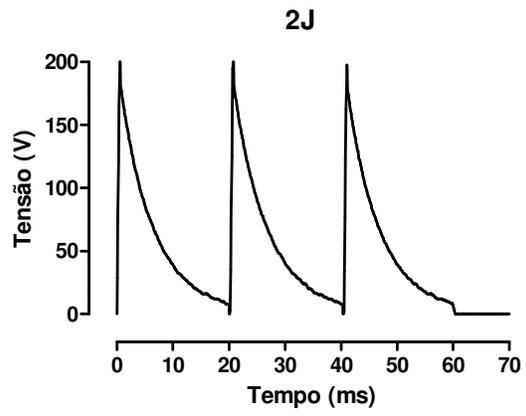
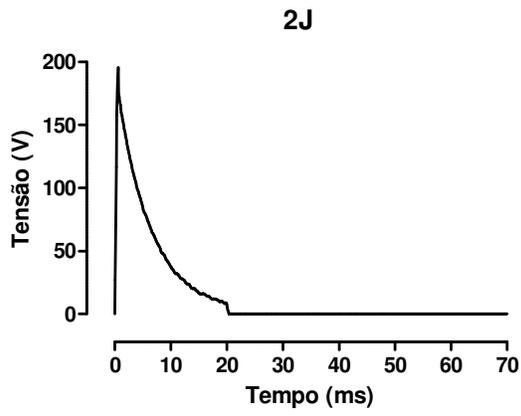
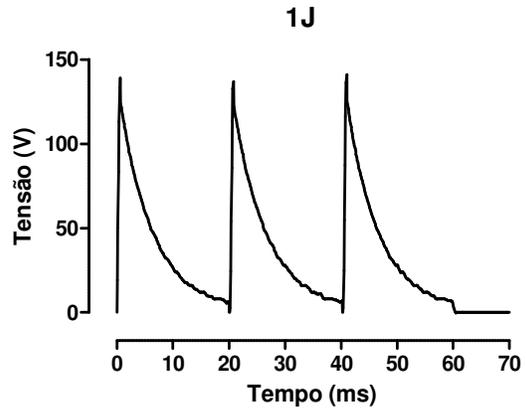
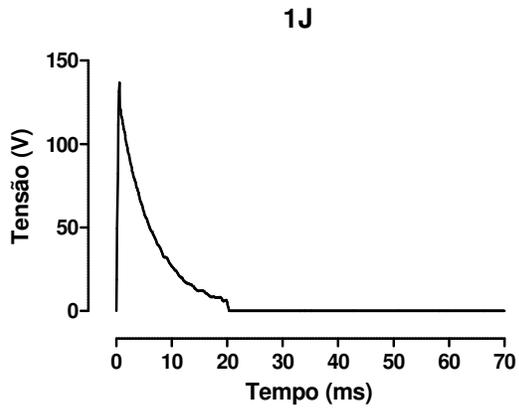
Figura 4.1 – Formas de onda da descarga desfibrilatória nas modalidades monodirecional (à esquerda) e multidirecional (à direita), com duração de 30 ms, para os níveis de energia de 1 a 7J (indicados em cada painel).

O encurtamento na duração dos pulsos de disparo para 20 ms visou diminuir a duração total da descarga desfibrilatória multidirecional para 60 ms, com o propósito de evitar uma possível excitação durante e/ou logo após o período refratário relativo do potencial de ação, a qual poderia resultar em re-indução da arritmia. Desta forma, os pulsos de disparo eram gerados de modo a acionar o chaveamento nas direções 0°, 60° e 120°, defasados em 20 ms para cada par de eletrodos, de modo que o último estímulo fosse aplicado 40 ms após o disparo do primeiro, e 20 ms após o disparo do segundo. A redução da duração do pulso também foi feita para a modalidade monodirecional. As formas de onda desfibrilatórias mono e multidirecionais de 1-7 J sobre a carga resistiva de 50 Ω estão apresentadas na Figura 4.2. Como visto anteriormente para a duração de 30 ms, todas as formas de onda apresentaram o mesmo pico de tensão, proporcional à tensão de carga em cada nível de energia.

4.1.2 Análise da forma de onda em função da impedância

Com a finalidade de testar como a forma de onda do desfibrilador multidirecional era afetada pela variação da impedância, foram realizados ensaios de bancada nos quais a resistência foi variada para valores menores e maiores que 50 Ω (Figura 4.3A), valor padronizado que simula a impedância do coração (ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005). A análise buscou levantar possíveis alterações no pico de tensão e na duração da forma de onda dos choques durante o chaveamento da descarga desfibrilatória.

Após a diminuição da resistência para 9 Ω (Figura 4.3B), observou-se diminuição do pico de tensão e do tempo de descarga da energia. O aumento da resistência para 115 Ω (Figura 4.3C), 229 Ω (Figura 4.3D) e 560 Ω (Figura 4.3E) não causou alteração no pico de tensão dos choques aplicados, porém houve prolongamento da descarga, evidenciado pelo aumento da constante de tempo da queda de tensão (τ), obtida pelo ajuste exponencial das curvas para as respectivas resistências, conforme mostrado na Tabela 4.1.



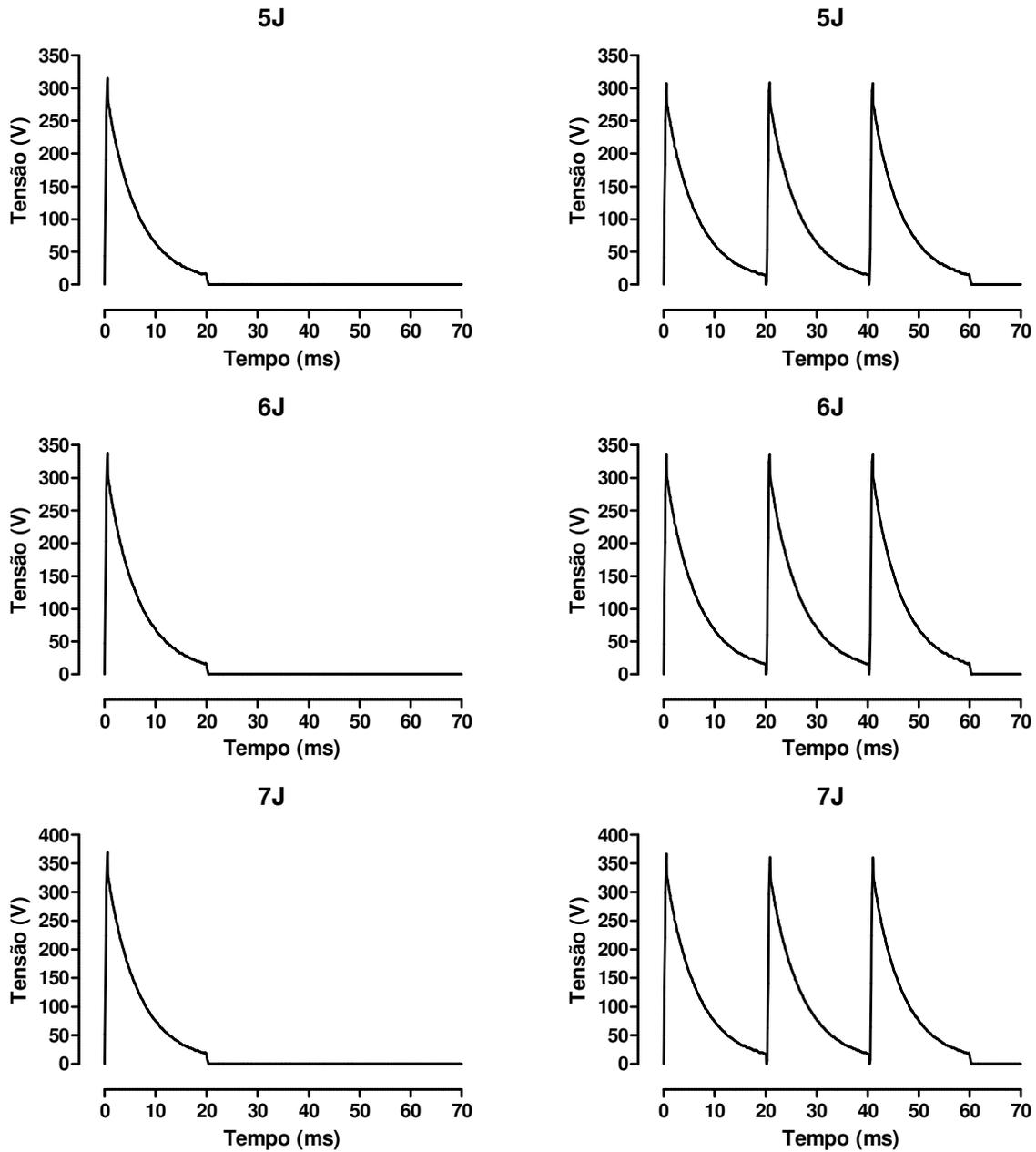


Figura 4.2 – Formas de onda da descarga desfibrilatória nas modalidades monodirecional (à esquerda) e multidirecional (à direita), com duração de 20 ms, para os níveis de energia de 1 a 7J (indicados em cada painel).

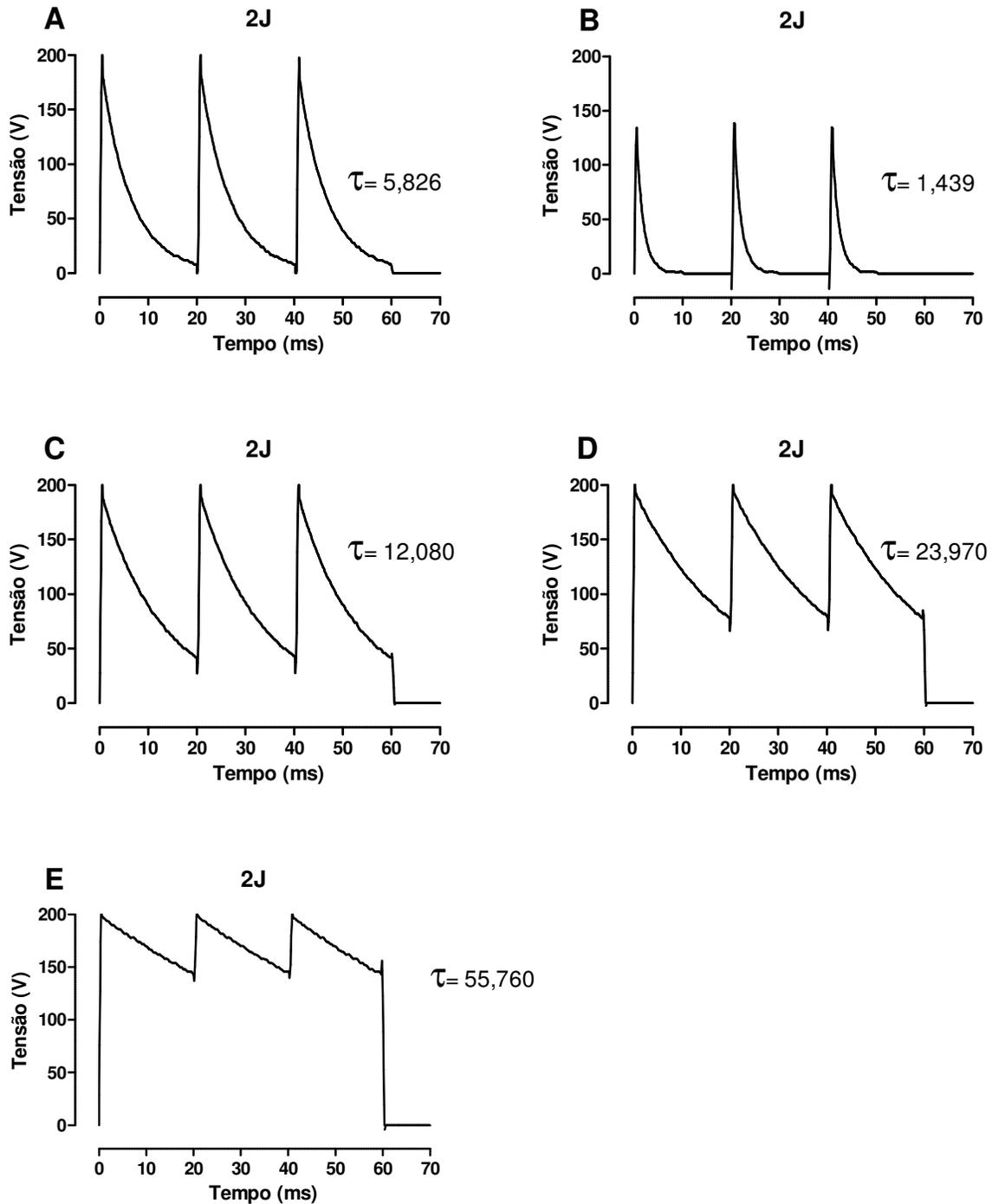


Figura 4.3 – Comportamento da descarga desfibrilatória em resposta à variação da resistência para chaveamento da descarga com pulsos de 20 ms de duração. Valores de tensão de descarga com energia aplicada de 2 J para os seguintes valores de impedância: 50 Ω (A), 9 Ω (B), 115 Ω (C), 229 Ω (D) e 560 Ω (E).

Tabela 4.1 – Relação entre a constante de tempo de queda da tensão (τ , apresentada juntamente com o intervalo de confiança para 95%, entre parênteses), obtida por ajuste exponencial, e a resistência: 9 Ω , 50 Ω , 115 Ω , 229 Ω e 560 Ω . O coeficiente de regressão (R^2) foi maior que 0,99 em todos os casos.

Resistência	9 Ω	50 Ω	115 Ω	229 Ω	560 Ω
τ (ms)	1,44	5,83	12,08	23,97	55,76
	(1,43-4,45)	(5,78-5,87)	(11,91-12,26)	(23,88-24,07)	(55,22-56,31)

Para comparação com os resultados dos testes de bancada, também foi feita a aquisição da forma de onda desfibrilatória durante a descarga efetuada sobre o coração do animal (Figura 4.4). A forma de onda foi registrada via conexão do osciloscópio com o par de eletrodos centrais das manoplas, durante a aplicação de um choque de energia de 2 J. Os menores picos de tensão observados nesta figura correspondem ao primeiro e terceiro choque da descarga multidirecional (dos quais não foi feito o registro direto, o que causou sua distorção), capturados tendo como referência os eletrodos centrais. O segundo choque (registrado diretamente) apresentou amplitude semelhante àquela registrada em bancada com resistência de 50 Ω (comparar Figuras 4.3A e 4.4), e o ajuste mono-exponencial de sua fase de queda ($R^2= 0,99$) indicou um valor de τ igual a 5,98 ms (IC95%: 5,93-6,03 ms), que equivale a aproximadamente 103% do valor obtido em bancada com resistência de 50 Ω (Tabela 4.1).

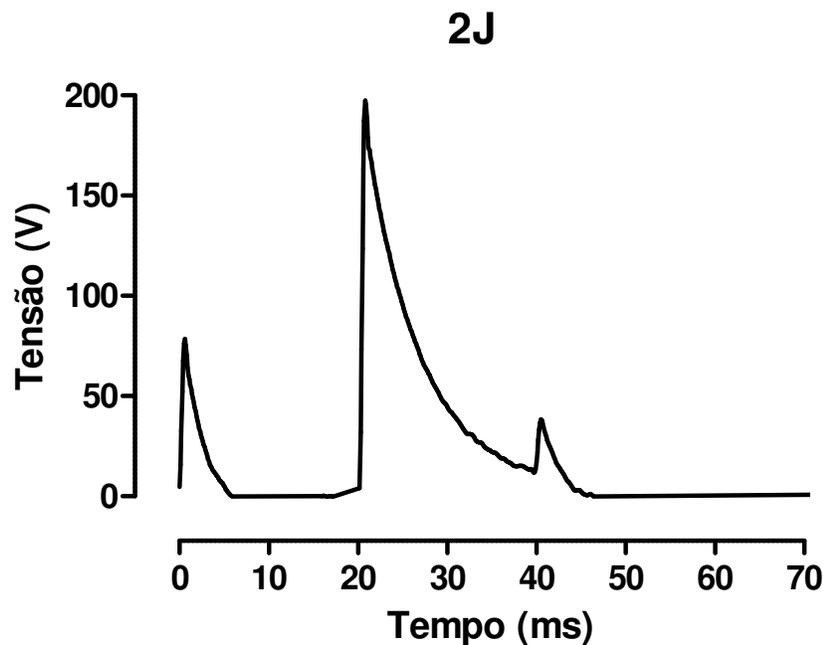


Figura 4.4 – Comportamento da descarga desfibrilatória multidirecional aplicada sobre o coração de suíno *in vivo*. O registro foi feito diretamente no par de eletrodos centrais da manopla (segundo pulso), através do qual também puderam ser registrados, embora distorcidos, os pulsos aplicados aos demais pares de eletrodos (primeiro e terceiro pulsos) durante a passagem da corrente no miocárdio.

A Figura 4.5 mostra a relação linear observada entre τ e resistência durante a análise de bancada, conforme os dados da Tabela 4.1. Por meio do ajuste de uma função linear a esses pontos, obteve-se a equação 4.1:

$$\tau (R) = 0,098421 \cdot R + 0,86 \quad [4.1]$$

onde τ é a constante de queda da tensão (em ms) e R , a resistência sobre a qual é efetuada a descarga da energia (em Ω). Usando esta equação, é possível estimar a impedância do coração, a partir do valor de τ obtido, que, no caso da forma de onda da Figura 4.4, foi de 52 Ω .

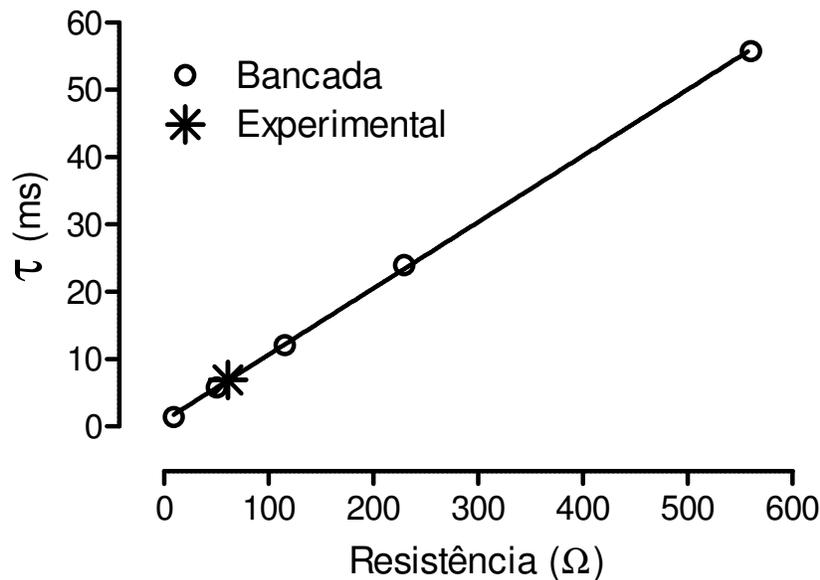


Figura 4.5 – Relação linear ($R^2 > 0,99$) entre a constante de tempo de queda da tensão (τ) e a resistência à carga, obtida por meio de ensaios de bancada. Está também apresentado o valor médio de τ determinado *in vivo*, durante a descarga de choque desfibrilatório sobre o miocárdio de suíno (indicado como “experimental”).

Foram obtidos registros da forma de onda de tensão durante a descarga desfibrilatória *in vivo* num total de 5 experimentos, incluindo ambas as modalidades mono e multidirecional. Como nos ensaios realizados sobre as resistências, o pico de tensão correspondente a um dado nível de energia não variou na descarga *in vivo*. O ajuste da fase de queda de tensão a uma função monoexponencial foi satisfatório ($R^2 > 0,99$ em todos os casos). Nesta amostra, o valor médio de τ foi $6,92 \pm 1,09$ ms, o que corresponde a uma impedância média de $61,6 \pm 11,1$

Ω (ver Figura 4.5). Aos valores estimados de impedância nos experimentos *in vivo*, foi aplicado um teste *t* para amostra única, com o objetivo de investigar se o valor hipotético de 50 Ω , assumido como representativo da impedância miocárdica (ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005), seria diferente do valor médio de impedância nesta amostra. Como o valor de *P* obtido foi > 0,35, esta hipótese foi rejeitada.

4.2 DESFIBRILAÇÃO ELÉTRICA MULTIDIRECIONAL *IN VIVO*

O resultado da análise de sobrevivência é um conjunto de pontos que descreve a probabilidade de desfibrilação em função da energia aplicada. A esses pontos, foi possível ajustar com sucesso uma função sigmóide ($R^2 > 0,97$ em todos os casos), que permite a determinação do nível de energia requerido para uma dada probabilidade de sucesso desfibrilatório. A Tabela 4.2 e Figura 4.6A mostram os resultados obtidos de experimentos realizados em 4 animais, utilizando pulsos de chaveamento de 30 ms para as modalidades de choque mono e multidirecional. Não foi observada diferença significativa do coeficiente de Hill da curva nas diferentes modalidades. Embora a curva para choques multidirecionais tenha se mostrado deslocada à esquerda (Figura 4.6A), a diferença entre os valores de energia requeridos para uma probabilidade de desfibrilação de 50% (E_{50}) não atingiu significância estatística, dada a sobreposição de seus intervalos de confiança para 95% ($P > 0,05$), a qual, no entanto, foi mínima (Tabela 4.2).

Por outro lado, para pulsos com 20 ms de duração (6 animais; Tabela 4.3 e Figura 4.6B), foi observado um nítido desvio paralelo (caracterizado por valores de coeficiente de Hill mais próximos em ambas as curvas) à esquerda da curva referente à estimulação multidirecional. Para esta duração de choque, os valores de E_{50} foram marcadamente menores ($P < 0,01$) para a modalidade multidirecional. Podemos observar que esta diferença se deveu primariamente ao aumento da eficiência da modalidade multidirecional, e não à queda de eficiência dos choques unidirecionais.

Tabela 4.2 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, com pulsos de duração de 30 ms. E50: energia do choque necessária para uma probabilidade de 50% de sucesso na desfibrilação. Os valores estão apresentados como média ± erro-padrão, acompanhados do intervalo de confiança da média para 95% (entre parênteses).

Modalidade	Monodirecional	Multidirecional
E50 (J)	4,701 ± 0,147 (4,363-5,040)	4,179 ± 0,084 (3,992-4,365)
Coeficiente de Hill	0,486 ± 0,064 (0,338-0,634)	0,356 ± 0,027 (0,296-0,416)

Tabela 4.3 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, com pulsos de duração de 20 ms. E50: energia do choque necessária para uma probabilidade de 50% de sucesso na desfibrilação. Os valores estão apresentados como média ± erro-padrão, acompanhados do intervalo de confiança da média para 95% (entre parênteses) e 99% (entre colchetes).

Modalidade	Monodirecional	Multidirecional
E50 (J)	4,011 ± 0,062 (3,880-4,141) [3,833-4,188]	2,893 ± 0,035 (2,820-2,965) [2,795-2,991]
Coeficiente de Hill	0,401 ± 0,021 (0,358-0,444) [0,342-0,459]	0,424 ± 0,012 (0,395-0,452) [0,386-0,462]

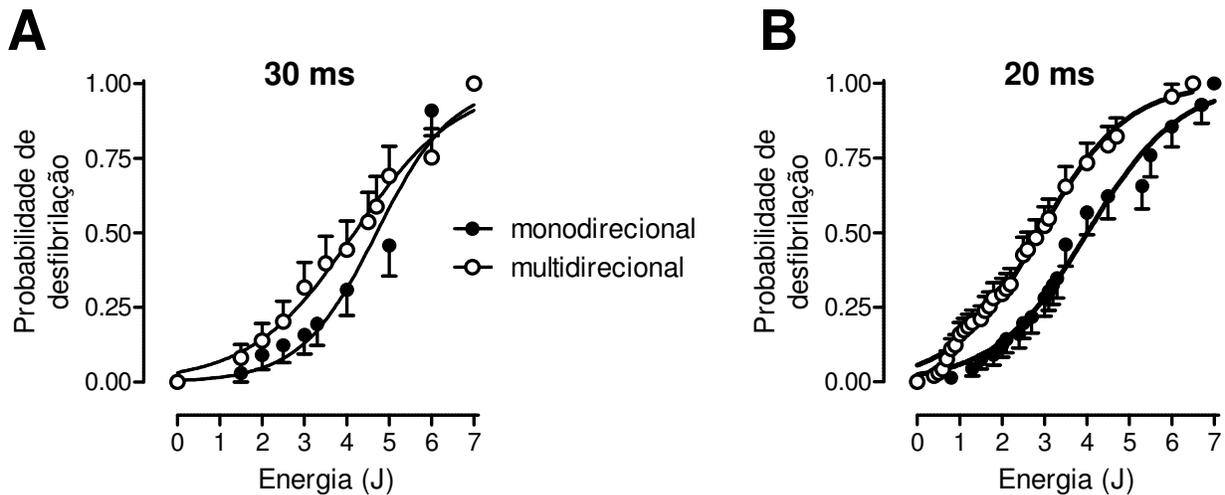


Figura 4.6 – Curvas de probabilidade de desfibrilação em função da energia aplicada (J), obtidas da desfibrilação nas modalidades mono e multidirecional em coração de porcos (tórax aberto), utilizando pulsos desfibrilatórios de 30 (A) e 20 ms de duração (B). Os pontos indicam as médias e respectivos valores de erro-padrão.

Para uma comparação mais detalhada, foram utilizados dados obtidos de 6 animais, nos quais foi possível obter um número de pontos suficientes com cada modalidade (mínimo de 5 pares de valores de energia) para que se pudesse obter uma curva com ajuste satisfatório ($R^2 > 0,97$ em todos os casos). Neste caso, a partir de curvas individuais para ambas as modalidades, foi possível determinar médias e respectivos erros-padrões de valores de energia requeridos para diferentes probabilidades de desfibrilação, utilizando-se o *design* pareado para comparação da eficiência das 2 modalidades de desfibrilação (i.e., no mesmo animal). Isto é de grande importância, pois, embora tenha-se cuidado em padronizar ao máximo as condições experimentais, observou-se grande variabilidade da susceptibilidade à desfibrilação na população de suínos estudada ($P < 0,001$ entre curvas de diferentes animais; teste de *logrank* de Mantel-Haenszel).

Na Tabela 4.4 e Figura 4.7, estão apresentados os resultados obtidos somente nesses animais. As curvas da Figura 4.7 foram determinadas a partir do conjunto (*pool*) de todos os pontos levantados experimentalmente (i.e, curva geral, e não individual). Pode-se observar um marcante desvio à esquerda da curva para a desfibrilação multidirecional ($P < 0,01$; Tabela 4.4). O desvio observado foi paralelo, a julgar pelos valores semelhantes do coeficiente de Hill. Esta similaridade também foi observada na comparação das médias dos valores individuais (monodirecional: $0,901 \pm 0,119$; multidirecional: $0,944 \pm 0,109$; $P = 0,833$, teste *t* de *Student* para amostras pareadas), embora estes valores tenham se mostrado superiores àqueles estimados para a curva geral.

Tabela 4.4 – Parâmetros da curva de probabilidade de desfibrilação para as modalidades de choque mono e multidirecional, aplicados na mesma população de suínos ($N = 6$). E50: energia do choque necessária para uma probabilidade de 50% de sucesso na desfibrilação. Os valores estão apresentados como média \pm erro-padrão, acompanhados do intervalo de confiança da média para 95% (entre parênteses) e 99% (entre colchetes).

Modalidade	Monodirecional	Multidirecional
<i>E50</i> (J)	$3,996 \pm 0,042$ (3,908-4,083) [3,877-4,114]	$2,965 \pm 0,035$ (2,892-3,037) [2,867-3,063]
<i>Coefficiente de Hill</i>	$0,455 \pm 0,019$ (0,416-0,495) [0,402-0,509]	$0,447 \pm 0,015$ (0,417-0,477) [0,406-0,487]

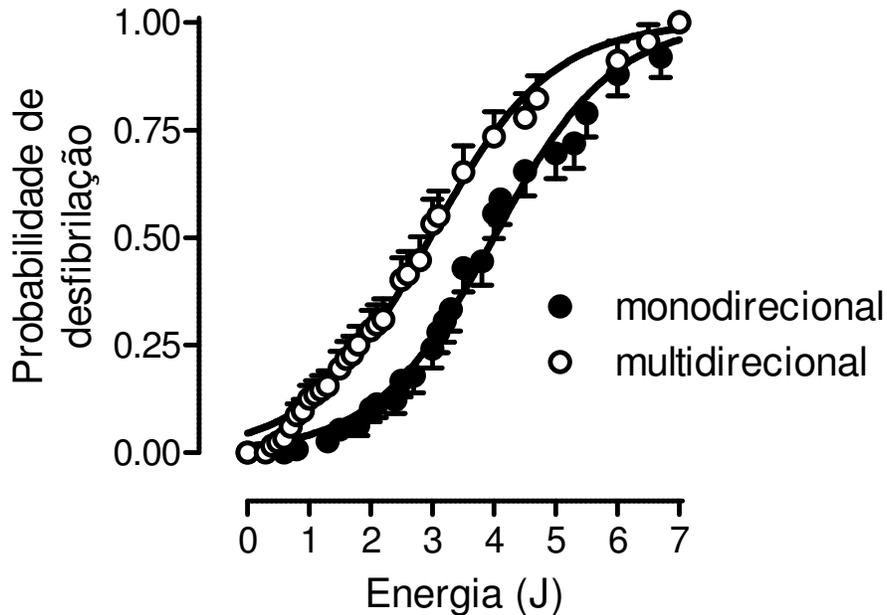


Figura 4.7 – Curvas de probabilidade de desfibrilação em função da energia aplicada (J), obtidas da desfibrilação mono e multidirecional em 6 animais nos quais foi possível utilizar o *design* pareado. Os pontos indicam as médias e respectivos valores de erro-padrão.

O desvio paralelo à esquerda da curva obtida com aplicação de choques multidirecionais implicaria na maior eficiência desta nova modalidade de desfibrilação, comparada à monodirecional, para uma ampla faixa de probabilidade de sucesso desfibrilatório. Para testar esta predição, foi realizada a comparação dos valores médios de energia requeridos para probabilidades de 50, 75 e 90% de sucesso. As médias, calculadas a partir dos valores individuais obtidos das curvas ajustadas aos pontos experimentais de cada animal, estão apresentadas na Tabela 4.5 e na Figura 4.8. Como pode ser observado, em todos os casos, mesmo para uma alta probabilidade de sucesso (90%), os níveis de energia do pulso requeridos para a reversão da fibrilação ventricular foram significativamente menores com a estimulação multidirecional do que com o uso da estimulação monodirecional ($P < 0,05$; teste *t* de Student para amostras pareadas).

Tabela 4.5 – Energia do choque desfibrilatório mono e multidirecional (média ± erro-padrão) requerida para as probabilidades de 50%, 75% e 90% de sucesso desfibrilatório.

Probabilidade de desfibrilação	0,50	0,75	0,90
<i>Energia (J), modalidade unidirecional</i>	3,95 ± 0,47	4,52 ± 0,45	5,09 ± 0,43
<i>Energia (J), modalidade bidirecional</i>	3,16 ± 0,53 *	3,68 ± 0,58 *	4,25 ± 0,63 *

Teste t de Student para amostras pareadas: * P < 0,05 vs. choque unidirecional.

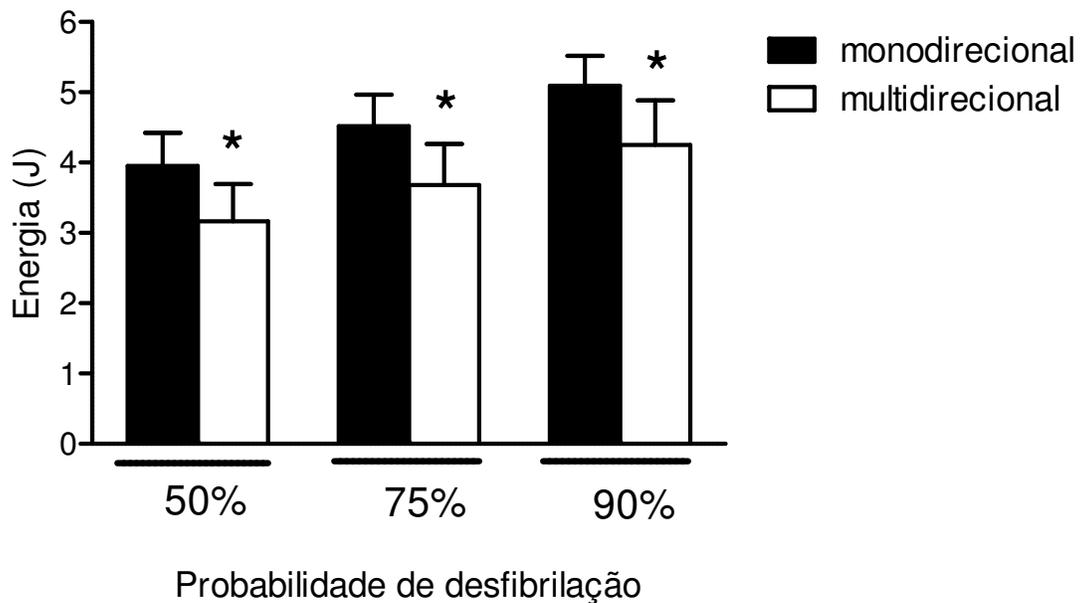


Figura 4.8 – Níveis de energia necessários para diferentes probabilidades de sucesso na desfibrilação cardíaca, determinados nos mesmos animais com choques mono e multidirecionais. Os dados estão apresentados como média ± erro padrão. * P < 0,05 vs. choque unidirecional.

CAPÍTULO 5 – Discussão

O sucesso da desfibrilação é caracterizado pelo término da FV após a aplicação de choques elétricos de alta intensidade, com a retomada da coordenação temporal e espacial da propagação da atividade elétrica ventricular (Koster *et al.*, 2006). Para o sucesso da desfibrilação elétrica do coração, é requerida a aplicação de campos de alta intensidade (que podem chegar a 100 V/cm; Yabe *et al.*, 1990; Kroll & Swerdlow, 2007), os quais, no entanto podem causar efeitos que favorecem a reinstalação da FV (como bloqueio de condução) e efeitos deletérios sobre as células miocárdicas, como disfunção contrátil e eletroporação persistente, que resulta em despolarização, sobrecarga de cálcio, e morte celular (Yabe *et al.*, 1990; Tung, 1996; Krauthamer & Jones, 1997; Soares, 2003; Oliveira *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2009). Por outro lado, existe uma relação positiva entre o sucesso da desfibrilação e a intensidade do choque (ver Figuras 4.6 e 4.7). Portanto, o desenvolvimento de abordagens que permitam desfibrilação efetiva com menor intensidade do estímulo é um importante desafio nas áreas de Cardiologia e Engenharia Biomédica.

Sabe-se que a produção de efeitos, tanto excitatórios quanto deletérios, de campos elétricos sobre o coração depende da orientação do campo com relação ao eixo da célula ou do feixe de fibras miocárdicas: menores intensidades são requeridas quando o campo é aplicado paralelamente ao eixo maior do que quando a aplicação é transversal a este. Isto tem sido atribuído a diferença na efetividade do campo em afetar a redistribuição de cargas nas faces da membrana celular, a qual gera variação do V_m que leva à abertura de canais iônicos ou formação de eletroporos (e.g., Tung *et al.*, 1991; Knisley *et al.*, 1993; Knisley & Grant, 1995; Bassani *et al.*, 2006; Oliveira *et al.*, 2008). Assim, a aplicação de E em uma dada intensidade pode ou não resultar em excitação (i.e., levar o V_m ao valor limiar), dependendo de sua orientação relativa; o mesmo se aplicaria com relação à indução de eletroporação. No entanto, no coração, as fibras musculares estão dispostas em diversas direções, particularmente no ventrículo, em cujas paredes os feixes de musculatura organizam-se nos padrões espiral e circular (Malmivuo & Plonsey, 1995). Um choque aplicado entre um par de eletrodos com uma dada orientação terá diferente impacto em diferentes células miocárdicas, podendo ser inócua para algumas e até letal para outras, dependendo de sua intensidade. Portanto, a estimulação em mais de uma direção seria, em tese, uma abordagem que poderia aumentar a eficácia da desfibrilação elétrica.

Diferentes configurações de estimulação e formas de onda desfibrilatória foram avaliadas em diversos estudos. Alguns autores observaram que aplicação sequencial de choques em duas ou mais direções mostrou-se mais efetiva para o processo desfibrilatório do que numa única direção, principalmente por reduzir o limiar desfibrilatório (Chang *et al.*, 1986; Jones *et al.*, 1986; Exner *et al.*, 1994; Zheng *et al.*, 2002). Jones *et al.* (1988) mostraram que choques temporalmente defasados, aplicados em duas direções, resultam em significativa diminuição da energia requerida para a desfibrilação, o que foi atribuído à despolarização de maior massa miocárdica, comparado a choques aplicados em uma única direção. Contudo, Thakur *et al.* (1996) não observaram diferença da energia requerida para choques sequenciais vs. uma única direção.

A geração de diferentes vetores elétricos pela sobreposição de choques gerados por dois ou mais desfibriladores conectados a pares de eletrodos orientados ortogonalmente (Kerber *et al.*, 1994) ou a eletrodos regularmente espaçados, localizados em diferentes planos de aplicação (Pagan-Carlo *et al.*, 1998), resultou em otimização da desfibrilação em porcos, presumivelmente pelo recrutamento de uma maior população de miócitos por estímulos com diferentes orientações. Porém, a superioridade de estímulos sobrepostos espacialmente vs. estímulos convencionais (i.e., numa única direção) foi mais evidente para níveis menores de energia, nos quais há menor probabilidade de sucesso desfibrilatório.

Enquanto há relatos de sucesso da aplicação de choques sequenciais em mais de uma direção, porém com relativamente grande separação temporal, a excitação de diferentes populações de células em diferentes ciclos de atividade pode nem sempre ser suficiente para efetiva redução do nível de energia dos choques. Já a concomitância das sobreposições espacial e temporal permitiria excitação simultânea (i.e., no mesmo ciclo) de diferentes populações. No entanto, há que se considerar que a sobreposição temporal dos estímulos também pode envolver maior risco de efeitos deletérios, dada à soma espacial dos vetores elétricos resultantes de choques temporalmente coincidentes em regiões discretas do coração, de modo que certos conjuntos de células ficariam expostos a campos de intensidade alta, favorecendo o surgimento de bloqueio de condução. Portanto, é de se supor que a desfibrilação elétrica poderia ser mais efetiva e segura se fosse multidirecional, com choques em sucessão imediata, e não sobrepostos temporalmente.

Uma solução para este problema foi proposta por Fonseca *et al.* (2008), que estudaram excitação por campos de baixa intensidade em populações de miócitos cardíacos isolados de rato, orientados aleatoriamente. Nesse estudo, foi desenvolvida e testada uma instrumentação que permitiu aplicar estímulos em 3 diferentes direções durante o mesmo ciclo estimulatório,

porém os estímulos que chegavam a cada par de eletrodos eram chaveados em sucessão, com 10 ms de defasagem, de modo que a estimulação nas 3 direções se completava em 30 ms, sem sobreposição temporal. Os autores observaram que, para uma dada intensidade de E , o recrutamento excitatório era significativamente maior do que quando a estimulação era aplicada em apenas uma direção, provavelmente devido ao recrutamento adicional de células cujo eixo maior se orientava em direções diferentes. O tempo total para a aplicação dos estímulos multidirecionais foi inferior à duração do PA ventricular nessa espécie, de modo a garantir que, se a célula fosse excitada por um dado estímulo, não responderia aos próximos, que ocorreriam durante o período refratário. Deste modo, a célula responderia a apenas 1 estímulo no ciclo. Observe-se que a estimulação multidirecional segundo Fonseca *et al.* (2008) permitiu que um recrutamento relativamente alto (80% das células da população estudada) fosse atingido com uma intensidade de E 40% menor do que a requerida na estimulação unidirecional.

No presente trabalho, foi feita a transposição do princípio de estimulação multidirecional proposto por Fonseca *et al.* (2008) para a condição de desfibrilação cardíaca, que requer estímulos de intensidade consideravelmente mais alta. Para este fim, foi necessário desenvolver um desfibrilador com 3 saídas, bem como projetar e construir pás com 3 eletrodos cada, numa configuração adequada para sua aplicação *in vivo*.

5.1 DESFIBRILADOR MULTIDIRECIONAL

O chaveamento projetado para o equipamento cumpriu o objetivo de aplicar a descarga desfibrilatória multidirecional num período de 60-90 ms, inferior à duração do PA ventricular em miócitos ventriculares de porco, nos quais a duração até 90% de repolarização é cerca de 210 ms a 37 °C (Roscher *et al.*, 2001). No presente projeto, foi utilizado o TRIAC como componente eletrônico responsável pelo chaveamento da descarga desfibrilatória multidirecional, o que diferiu do projeto anterior para estimulação multidirecional de miócitos isolados *in vitro*, no qual o chaveamento foi feito por meio de relés (Fonseca *et al.*, 2008). Optou-se pelo TRIAC para evitar o prolongamento da duração total da descarga devido a atraso causado durante a comutação de relés. Os resultados dos testes em bancada e *in vivo* mostraram que, de fato, não houve alteração indesejada da duração da descarga.

Ao optar pela utilização de capacitores de 100 μF , ao invés de capacitância da ordem de 10-50 μF , utilizada nos desfibriladores monofásicos convencionais (Webster, 1992), teve-se o intuito de reduzir a tensão de carga dos capacitores para o mesmo nível de energia

armazenada, a qual é aplicada durante um choque desfibrilatório (Equação 3.1). Considera-se que o nível de tensão aplicado durante a desfibrilação seja o parâmetro que define o E ao qual o coração é exposto (Kroll & Swerdlow, 2007). Desta maneira, reduzindo a tensão de carga nos capacitores, esperou-se minimizar a probabilidade de morte celular e o dano contrátil causados pela passagem de alta corrente elétrica pelo miocárdio e por alta intensidade do E ao qual o coração é submetido durante a desfibrilação (Soares, 2003; Oliveira *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2009). Contudo, apesar da provável redução dos efeitos deletérios da desfibrilação, o aumento da capacitância implicou em aumento do tempo de carga dos capacitores, principalmente para níveis mais altos de energia, atrasando o processo de recarga. Assim, em caso de insucesso da primeira tentativa de desfibrilação, a aplicação de outro choque só era possível várias dezenas de segundos depois, durante os quais o coração permaneceria em FV, cuja duração se correlaciona negativamente com a probabilidade de sucesso desfibrilatório (Jones & Tovar, 1996; Kumar *et al.*, 2003; Lyon *et al.*, 2004). Esta limitação foi inicialmente contornada pela realização de massagem cardíaca para garantir a mínima circulação sanguínea ao animal durante a recarga dos capacitores. Posteriormente, procedeu-se à aplicação imediata de choque com um desfibrilador transtorácico (mod. *Cardiomax*, Instramed, Porto Alegre, RS), o que ainda causava atraso, pela necessidade de remoção prévia do afastador de costela e outras peças metálicas da cavidade torácica. Por fim utilizou-se, com melhores resultados, um protótipo de desfibrilador interno (Viana, 2007), acoplado a um par de pás convencionais para uso pediátrico (mod. 7252-4, Instramed, Porto Alegre, RS) para imediata desfibrilação subsequente ao insucesso da primeira tentativa.

Embora haja ampla evidência de que pulsos bifásicos sejam mais eficientes para estimulação e desfibrilação (Jones & Jones, 1984; Jones *et al.*, 1987; Kavanagh *et al.*, 1990; Blanchard & Ideker, 1994; Osswald *et al.*, 1994; Tang *et al.*, 1999; Schwarz *et al.*, 2003; Bassani *et al.*, 2006; Fonseca *et al.*, 2008) e causem menos efeitos deletérios ao miocárdio (Oliveira *et al.*, 2008), escolheu-se para o instrumento desenvolvido a forma de onda monofásica, devido à maior simplicidade de projeto do circuito para o chaveamento multidirecional, levando-se em conta os elevados níveis de tensão e corrente elétrica envolvidos. Se fosse utilizada a forma de onda bifásica, além da necessidade de chavear a descarga dos choques desfibrilatórios na modalidade multidirecional a cada direção (0°, 60° e 120°), haveria a necessidade de também chavear as fases positiva e negativa da onda, o que introduziria significativa complexidade ao projeto. Espera-se que soluções para este problema sejam desenvolvidas em estudos futuros.

A forma de onda monofásica comumente utilizada (Tang *et al.*, 1999; Kroll & Swerdlow, 2007) e padronizada (AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005) para choques

desfibrilatórios é a senóide amortecida, obtida pela descarga da tensão através do indutor empregado no circuito RLC série do desfibrilador (Machin *et al.*, 1990; Webster, 1992). Como não foram utilizados indutores no presente desfibrilador, os choques aplicados apresentaram a forma de onda monofásica RC, a qual, segundo Bardy *et al.* (1994), é comparável a pulsos desfibrilatórios gerados pelo circuito RLC em relação à tensão armazenada, a corrente elétrica e a energia entregue. No entanto, para que os pulsos procedentes da descarga RLC forneçam uma tensão semelhante àquela de pulsos de descarga RC, a tensão de carga deve ser cerca de duas vezes aquela inicialmente armazenada no capacitor. Estes resultados colocam em dúvida, sobretudo, a necessidade do uso de indutores para fornecer pulsos de forma de onda senoidal amortecida nos desfibriladores. Observe-se que, para choques monodirecionais com o desfibrilador desenvolvido neste trabalho (usando-se apenas capacitor), a energia requerida para 90% de probabilidade de desfibrilação foi de aproximadamente 5,1 J, enquanto que, para o modelo previamente desenvolvido com o uso de indutor (Viana, 2007), a taxa de sucesso desfibrilatório para 5J foi de 81%, o que indica que a o não uso de indutores não comprometeu a eficiência desfibrilatória do equipamento.

Os testes do desfibrilador realizados em bancada, conforme recomendado pela AAMI/ANSI DF2 (1996) e ABNT NBR IEC 60601-2-4 (2005), buscaram especificar a energia das formas de onda das descargas mono e multidirecional entregues a uma carga resistiva de 50 Ω , com a qual foi simulada a impedância do coração (AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005). A partir desses testes, foi possível observar o comportamento da forma de onda em função da variação da resistência e analisar como uma possível variação na impedância do coração do animal poderia afetar a forma de onda de saída do desfibrilador. Os resultados mostraram que a variação da carga resistiva não causou alteração do pico de tensão a um dado nível de energia, exceto pela queda do pico de aproximadamente 30% quando a resistência foi reduzida em 80% (para 9 Ω , valor irreal para impedância cardíaca). No entanto, observou-se prolongamento da descarga de tensão com o aumento da carga resistiva. Observou-se uma relação linear entre o valor de τ , obtido pelo ajuste exponencial da fase de queda da descarga, e a resistência. Os valores de τ determinados de descarga dos choques desfibrilatórios *in vivo* não se mostraram significativamente diferentes daquele obtido em bancada com carga de 50 Ω , o que permite a conclusão que esta carga resistiva representou adequadamente a impedância miocárdica.

5.2 MANOPLAS E ELETRODOS PARA DESFIBRILAÇÃO MULTIDIRECIONAL

Como descrito por Fonseca *et al.* (2008) para experimentos *in vitro*, na desfibrilação multidirecional utilizou-se 6 eletrodos para a aplicação dos choques, os quais deveriam fazer contato direto e adequado com a superfície do epicárdio. O projeto das pás, contendo 3 eletrodos cada uma, foi crucial para possibilitar o teste posterior *in vivo*. Os eletrodos foram inicialmente confeccionados com a área de superfície mínima recomendada para eletrodos de desfibrilação para uso interno em pediatria (AAMI/ANSI DF2, 1996; ABNT NBR IEC 60601-2-4, 2005). Posteriormente, foi necessário reduzir o tamanho da peça de suporte dos eletrodos e, conseqüentemente, a área de superfície destes, devido à sobreposição dos eletrodos laterais de cada pá, observada nos testes iniciais *in vivo*, o que causaria curto circuito e impossibilitaria a desfibrilação. A preocupação com o uso de eletrodos com área de contato maior justifica-se para impedir valores excessivos da densidade de corrente elétrica, que pode causar lesões ou queimaduras no tecido cardíaco durante a desfibrilação (Krasteva & Papazov, 2002; Besio *et al.*, 2010). Contudo, apesar da redução de 44% da área dos eletrodos, não foram observadas alterações macroscópicas do tecido cardíaco após aplicação repetida de choques (em média, 80 choques desfibrilatórios por animal).

Para o desenvolvimento da base de sustentação dos eletrodos, deu-se preferência ao processo de prototipagem (vs. usinagem), dada a complexidade geométrica da peça. Cada base deveria não só acomodar 3 eletrodos separados em 60°, dispostos em um arco de dimensões adequadas para se ajustar à superfície ventricular, mas também permitir um pequeno deslocamento de cada eletrodo, para melhor ajuste do contato com o coração. A prototipagem implicou em menor tempo de fabricação, por não haver a necessidade de construção de suportes ou moldes, como requeridos no processo de usinagem. O protótipo desenvolvido para a base de sustentação possibilitou realizar com êxito os experimentos propostos. Contudo, considera-se que a técnica de construção de objetos tridimensionais pela adição de camadas planas de material não cumpre as requeridas exigências de resistência e precisão (Volpato, 2007). De fato, as peças confeccionadas neste estudo, utilizando policarbonato/abs como matéria-prima mostraram-se bastante frágeis, fraturando-se após uso em apenas dois experimentos. A mudança no material empregado e/ou novo *design* de projeto, reforçando as partes mais vulneráveis a dano, podem resultar em peças mais confiáveis e duradouras.

5.3 DESFIBRILAÇÃO ELÉTRICA MULTIDIRECIONAL *IN VIVO*

Inicialmente, buscou-se determinar o limiar de desfibrilação *in vivo* para cada modalidade de estimulação. No entanto, não foi possível obter resultados consistentes, em parte porque a sensibilidade cardíaca à desfibrilação mostrava variação (não monotônica) ao longo do experimento. Optou-se então por utilizar um protocolo experimental adequado para posterior aplicação da análise de sobrevivência, que permitiu determinar, num mesmo animal, a probabilidade de desfibrilação em função da energia do choque, em ambas as modalidades mono e multidirecional.

Os resultados dos experimentos com *design* pareado indicam que a aplicação de choques em mais de uma direção representou um aumento da eficiência do processo desfibrilatório, uma vez que, para uma dada intensidade do estímulo, a probabilidade de sucesso na desfibrilação foi maior. Com esta modalidade de estimulação, o nível de energia requerido por choque foi cerca de 20% menor do que com a desfibrilação convencional (monodirecional), para praticamente toda a faixa de probabilidade de desfibrilação. Com base na demonstração de Fonseca *et al.* (2008), que a estimulação multidirecional é mais efetiva por promover recrutamento excitatório de maior número de células com uma dada intensidade de estímulo, parece plausível supor que, no caso do presente estudo, este mecanismo estaria envolvido na desfibrilação multidirecional. Em outras palavras, em níveis de energia insuficientes para desfibrilação monodirecional, a estimulação multidirecional recrutaria miócitos cuja orientação espacial seria desfavorável para recrutamento pelo choque aplicado em apenas uma direção, levando ao sucesso desfibrilatório. Segundo Chattipakorn & Chattipakorn (2004), para sucesso na desfibrilação, uma massa crítica superior a 75% das células miocárdicas deve ser despolarizada pelo choque, caso contrário a atividade elétrica remanescente nas células não recrutadas levará à persistência da FV. Assim, se a estimulação multidirecional de fato promove maior recrutamento a uma dada intensidade, maior será a probabilidade de desfibrilação. Observe-se que o recrutamento em várias direções em apenas algumas dezenas de milissegundos deveria ser mais efetivo para terminar a FV se esta é sustentada por múltiplos circuitos de reentrância (rotores), como observado em mamíferos (Valderrábano *et al.*, 2003).

Uma das hipóteses descritas na literatura para o fracasso do choque desfibrilatório é facilitação da geração de FV devida à estimulação elétrica durante o período vulnerável, i.e., PRR e logo após a repolarização. A excitação miocárdica prematura nessas fases do ciclo de atividade elétrica pode dar origem a novas frentes de despolarização, provocando o reinício da FV (Chen *et al.*, 1991; Zhou *et al.*, 1991; Ideker, *et al.*, 2001). Zhou *et al.* (1991) sugerem ainda

que a estimulação elétrica durante o PRR pode afetar tanto a duração do PA cardíaco, quanto a refratariedade nos miócitos adjacentes, interrompendo a propagação normal da atividade elétrica (bloqueio), e favorecendo o estabelecimento de circuitos de propagação reentrante que podem levar ao reinício da FV. Nestes casos, o insucesso da desfibrilação não pode ser explicado pela hipótese de recrutamento de certa massa crítica, mas tem sido explicado pela hipótese do limite superior da vulnerabilidade, segundo o qual, para que a desfibrilação obtenha êxito, em primeiro lugar um choque deve parar todas as frentes de despolarização presentes no momento de sua aplicação, ou prolongar a refratariedade das regiões do miocárdio pelas quais essas frentes tenham imediatamente se propagado. Em segundo lugar, o choque não deve dar origem a novas frentes de despolarização, que podem propagar-se além da região excitada, estimulando o miocárdio em algumas regiões durante o seu período vulnerável e causando restauração da VF (Chattipakorn & Chattipakorn, 2004; Rodríguez *et al.*, 2006; Mazeh & Roth, 2009). Tendo ambas as hipóteses em mente, nossa proposta é que a estimulação multidirecional como realizada neste estudo, por ser, em tese, capaz de recrutar maior número de células, causaria “silenciamento elétrico” num maior volume miocárdico devido à aplicação dos 3 choques dentro da duração do PRA miocárdico. Por outro lado, a não sobreposição temporal dos choques evitaria a geração de campos muito altos (potencialmente lesivos) em certas regiões do miocárdio.

Inicialmente, o período total de aplicação dos choques foi escolhido como 90 ms, inferior à metade da duração do PA em miocárdio suíno em temperatura fisiológica (Roscher *et al.*, 2001). No entanto, observamos apenas um discreto aumento da eficiência dos choques multidirecionais, que foi mais acentuado para baixas probabilidades de desfibrilação. Há, porém, que se levar em conta uma possível redução da duração do PA nas presentes condições experimentais, como a anestesia e a indução de FV. Por exemplo, tratamento com xilazina e análogos, principalmente associados à quetamina, levam ao aumento da concentração plasmática de catecolaminas (Changmin *et al.*, 2010), embora tenha sido descrita inibição simpática durante anestesia com pentobarbital (Maignan *et al.*, 2000). Adicionalmente, taquiarritmias ventriculares causam aumento do tônus neural simpático (Smith *et al.*, 2010), provavelmente por atenuação do reflexo barocepor devido a hipotensão arterial durante a arritmia (Smith *et al.*, 1999). A própria aplicação de choques desfibrilatórios parece induzir forte ativação simpato-adrenal (Bode *et al.*, 1998). Há controvérsias sobre a influência de catecolaminas sobre a facilitação/estabilidade de FV. Taggart *et al.* (2003) relataram que a exposição a catecolaminas aumenta a inclinação da curva de restituição da duração do PA, o que é considerado um efeito pró-arrítmico. Além disso, foi demonstrado que a estimulação

simpática reduz a duração do PA, porém, este efeito parece ser mais intenso na base ventricular, onde é maior a densidade da inervação adrenérgica e da expressão de KCNQ1, proteína que forma canais que medeiam uma corrente de K^+ importante para a repolarização (I_{Ks}) (Ng *et al.*, 2009). Assim, a abreviação do período refratário (em consequência da abreviação do PA) *per se*, que facilitaria a reexcitação, e a heterogeneidade espacial desta alteração, que proveria substrato para reentrância, poderiam contribuir para reinstalação da arritmia. Além disso, a estimulação da mobilização de cálcio por catecolaminas poderia favorecer sobrecarga celular do íon e consequente indução de automatismo miocárdico (Bassani *et al.*, 1997; Bassani & Bassani, 2003; Boer *et al.*, 2011). Por outro lado, há indicação de que catecolaminas reduzem o limiar de desfibrilação (Kalus *et al.*, 2005) e facilitam a reversão espontânea da arritmia (Amitzur *et al.*, 2002). De qualquer modo, a mais rápida recuperação da excitabilidade miocárdica, possivelmente em resposta a catecolaminas, poderia invalidar nossa tentativa de aplicar os 3 choques enquanto as células ainda permanecessem eletricamente refratárias.

A possibilidade de reexcitação pelos próprios choques aplicados durante a desfibrilação multidirecional surgiu quando observamos indução de FV num coração estimulado acidentalmente enquanto ainda em ritmo sinusal. Em condições de refratariedade abreviada, seria possível que, por exemplo, o terceiro choque da sequência reexcitasse um grupo de células despolarizadas pelo primeiro choque. Neste caso, seria de se esperar que a reindução da arritmia fosse mais frequente em níveis de energia mais altos, capazes de superar a menor excitabilidade durante a refratariedade relativa. De fato, foi observada a diferença de eficiência das modalidades mono e multidirecional com choques de 30 ms, que, contudo, se atenuou em maiores níveis de energia.

Outra possibilidade, não exclusiva, seria maior extensão da eletroporação (ainda que temporária) em maiores níveis de energia, associada à maior duração dos choques (Oliveira *et al.*, 2008), que poderia ocasionar bloqueio de condução, um reconhecido substrato para reentrância. Assim, em menores intensidades de choque, nos quais a eletroporação seria esperada ser menos intensa/duradoura, a estimulação multidirecional se mostraria mais eficiente por produzir maior recrutamento, como observado também por Pagan-Carlo *et al.* (1998), que utilizaram múltiplos choques com sobreposição espacial e temporal. O aumento da eficiência de ambas as modalidades de desfibrilação, e, especialmente da multidirecional após redução da duração dos pulsos para 20 ms está em concordância com esta possibilidade proposta. Para esta duração dos choques, observou-se um nítido desvio paralelo à esquerda das curvas de desfibrilação mono e multidirecional, evidenciando o requerimento de menores

níveis de energia na última modalidade, mesmo para altas probabilidades de desfibrilação, nas quais a intensidade dos choques foi maior.

Para avaliar os efeitos deletérios causados após os choques elétricos desfibrilatórios, são utilizados biomarcadores específicos para lesão cardíaca. As isoformas cardíacas de troponinas I e T (cTnI e cTnT) são os biomarcadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de lesão celular do miocárdio (Simon *et al.*, 2006; Thygesen *et al.*, 2010). Estudos recentes confirmaram a elevação da cTnI após choques desfibrilatórios, contudo não atingindo níveis considerados clinicamente acima do limite, mesmo quando alguma lesão foi observada (Sánchez *et al.*, 2002; Simon *et al.*, 2006; Meder *et al.*, 2011). A comparação dos níveis desses marcadores após choques mono e multidirecionais seria interessante em estudos futuros, embora ainda não seja claro se esses marcadores seriam sensíveis o bastante para discriminar possíveis diferenças no grau de lesão.

Em resumo, no presente estudo desenvolveu-se a instrumentação para a aplicação direta de choques desfibrilatórios mono e multidirecionais. Os testes *in vivo* revelaram que a estimulação multidirecional permitiu a redução em 20% da intensidade requerida dos choques, numa ampla faixa de probabilidades de sucesso desfibrilatório. Em estudos futuros, pretende-se testar a associação da estimulação multidirecional e pulsos bifásicos (que já foi demonstrada produzir grande facilitação da excitação de miócitos cardíacos; Fonseca *et al.*, 2008), que poderá levar a maior otimização do processo desfibrilatório.

CAPÍTULO 6 — CONCLUSÕES

O desenvolvimento do desfibrilador multidirecional permitiu o teste *in vivo* desta nova modalidade de desfibrilação, a qual envolveu a aplicação de choques em rápida sucessão em três direções, diretamente sobre o coração para reversão da FV. Os resultados obtidos confirmaram a evidência de trabalhos anteriores de que a estimulação elétrica multidirecional resulta em maior eficiência excitatória/desfibrilatória do miocárdio, aqui demonstrada pela maior probabilidade de sucesso desfibrilatório para uma dada intensidade do choque.

CAPÍTULO 7 — REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADGEY, A.A., SPENCE, M.S., WALSH, S.J. Theory and practice of defibrillation: defibrillation for ventricular fibrillation. *Heart*, 91: 118-125, 2005.

ALTMAN, D.G. *Practical Statistics for Medical Research*. London. Chapman and Hall, 1991.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Cardiovascular disease statistics – 2011 update*. Disponível em: <<http://www.americanheart.org>>. Acesso em: 6 junho 2011.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing. *Circulation*, 112: IV35-IV46, 2005.

AMITZUR, G., SHENKAR, N., LEOR, J., NOVIKOV, I., ELDAR, M. Effects of adrenaline on electrophysiological parameters during short exposure to global ischemia. A ventricular fibrillation study in isolated heart. *Cardiovasc Drugs Ther*, 16: 111-119, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *Equipamento eletromédico – Parte 2-4: Prescrições particulares para segurança de desfibriladores cardíacos*. ABNT NBR IEC 60601-2-4: 2005. Rio de Janeiro, 2005.

ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION. *Cardiac defibrillator devices*. ANSI/AAMI DF2-1996. Arlington (VA): AAMI, 1996. American National Standard.

AVITALL, B., PORT, S., GAL, R., McKINNIE, J., TCHOU, P., JAZAYERI, M., TROUP, P., AKTAR, M. Automatic implantable cardioverter / defibrillator discharges and acute myocardial injury. *Circulation*, 81: 1482-1487, 1990.

BARDY, G.H., IVEY, T.D., ALLEN, M.D., JOHNSON, G., GREENE, H.L. Prospective comparison of sequential pulse and single pulse defibrillation with use of two different clinically available systems. *J Am Col Cardiol*, 14: 165-171, 1989.

BARDY, G.H., ZAGHI, H., GARTMAN, D., POOLE, J.E., KUDENCHUK, P.K., DOLACK, G.L., JOHNSON, G., TROUTMAN, C. A prospective randomized comparison of defibrillation efficacy of truncated pulses and damped sine wave pulses in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5: 725-730, 1994.

BASSANI, R.A., BASSANI, J.W.M. Papel do Ca^{2+} na geração de arritmias cardíacas: quando a hierarquia é subvertida. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 5: 693-706, 2003.

BASSANI, R.A., BASSANI, J.W.M., LIPISIUS, S.L., BERS, D.M. Diastolic Ca efflux from SR in atrial pacemaker cells and Ca-overloaded myocytes. *Am J Physiol*, 273: 886-892, 1997.

BASSANI, R.A., LIMA, K.A., GOMES, P.A.P., OLIVEIRA, P.X., BASSANI, J.W.M. Combining stimulus direction and waveform for optimization of threshold stimulation of isolated ventricular myocytes. *Physiol Meas*, 27: 851-863, 2006.

BERS, D.M. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force*. 2. ed. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2001. 427 p.

BESIO, W., SHARMA, V., SPAULDING, J. The effects of concentric ring electrode electrical stimulation on rat skin. *Ann Biomed Eng*, 38: 1111-1118, 2010.

BLANCHARD, S.M., IDEKER, R.E. Mechanisms of electrical defibrillation: impact of new experimental defibrillator waveforms. *Am Heart J*, 127: 970-977, 1994.

BODE, F., WIEGAND, U., RAASCH, W., RICHARDT, G., POTRATZ, J. Differential effects of defibrillation on systemic and cardiac sympathetic activity. *Heart*, 79: 560-567, 1998.

BOER, D.C., BASSANI, J.W., BASSANI, R.A. Functional antagonism of β -adrenoceptor subtypes in the catecholamine-induced automatism in rat myocardium. *Br J Pharmacol*, 162: 1314-1325, 2011.

CEVIK, C., PEREZ-VERDIA, A., NUGENT, K. Implantable cardioverter defibrillators and their role in heart failure progression. *Europace*, 11: 710-715, 2009.

CHANG, M., INOUE, H., KALLOK, M., ZIPES, D.P. Double and triple sequential shocks reduce ventricular defibrillation threshold in dogs with and without myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 8: 1393-1405, 1986.

CHANGMIN, H., JIANGUO, C., DONGMING, L., GUOHONG, L., MINGXING, D. Effects of xylazole alone and in combination with ketamine on the metabolic and neurohumoral responses in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 37: 322-328, 2010.

CHATTIPAKORN, N., SHINLAPAWITTAYATORN, K., CHATTIPAKORN, S. Electrophysiological mechanisms of ventricular fibrillation induction. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 5: 43-50, 2005.

CHATTIPAKORN, S., CHATTIPAKORN, N. Electrophysiological concept of ventricular defibrillation mechanism. *J Med Assoc Thai*, 87: 1394-1401, 2004.

CHEN, P.S., SWERDLOW, C.D., HWANG, C., KARAGUEUZIAN, H.S. Current concepts of ventricular defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9: 553-562, 1998.

CHEN, P.S., WOLF, P.D., IDEKER, R.E. Mechanism of cardiac defibrillation: A different point of view. *Circulation*, 84: 913-919, 1991.

DAHL, C.F., EWY, G.A., WARNER, E.D., THOMAS, E.D. Myocardial necrosis from direct current countershock: effect of paddle electrode size and time interval between discharges. *Circulation*, 50: 956-961, 1974.

DOSDALL, D.J., FAST, V.G., IDEKER, R.E. Mechanisms of defibrillation. *Annu Rev Biomed Engin*, 12: 233-258, 2010.

DOSDALL, D.J., SWEENEY, J.D. Extended charge banking model of dual path shocks for implantable cardioverter defibrillators. *Biomed Engin Online*, 7: 22-35, 2008.

EISENBERG, M.S., HORWOOD, B.T., CUMMINS, R.O., REYNOLDS-HAERTLE, R., HEARNE, T.R. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med*, 19: 179-186, 1990.

EL-SHERIF, N., GOUGH, W.B., RESTIVO, M. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: mechanism by which a short-long-short cardiac sequence facilitates the induction of reentry. *Circulation*, 83: 268-278, 1991.

EXNER, D., YEE, R., JONES, D.L., KLEIN, G.J., MEHRA, R. Combination biphasic waveform plus sequential pulse defibrillation improves defibrillation efficacy of a nonthoracotomy lead system. *J Am Coll Cardiol*, 23: 317-322, 1994.

FONSECA, A.V.S., OLIVEIRA, P.X., BASSANI, R.A., BASSANI, J.W.M. Estimulação multidirecional de células cardíacas: instrumentação e experimentação. *XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*. Salvador, BA. Outubro de 2008 (Nº. 779. *Anais*, p. 1319-1322).

GARCIA, E.A.C. *Biofísica*. São Paulo, Brasil: Sarvier, 1998. 387 p.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1152 p.

HARRIS, J.W., STOCKER, H. Spherical segment (spherical cap). *In: Handbook of Mathematics and Computational Science*. New York: Springer-Verlag, 1998, 995 p.

HAYT JR., W.H., BUCK, J.A. *Eletromagnetismo*. 6ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 2003, 339 p.

IDEKER, R.E., ALFERNESS, C., MELNICK, S., SREENAN, K.M., JOHNSON, E., SMITH, W.M. Reentry site during fibrillation induction in relation to defibrillation efficacy for different shock waveforms. *J. Cardiovasc Electrophysiol*, 12: 581-591, 2001.

JONES, D.L., KLEIN, J.G., GUIRAUDON, G.M., SHARMA, A.D., KALLOK, M.J., BOURLAND, J.D., TACKER, W.A. Internal cardiac defibrillation in man: pronounced improvement with sequential pulse delivery in two different lead orientations. *Circulation*, 73: 484-491, 1986.

JONES, D.L., KLEIN, J.G., RATTES, M.F., SOHLA, A., SHARMA, A.D. Internal cardiac defibrillation: single and sequential pulses and a variety of lead orientations. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1: 583-591, 1988.

JONES, J.L., JONES, R.E. Decreased defibrillator-induced dysfunction with biphasic rectangular waveforms. *Am J Physiol*, 247: 792-796, 1984.

JONES, J.L., JONES, R.E., BALASKY, G. Improved cardiac cell excitation with symmetrical biphasic defibrillator waveforms. *Am J Physiol*, 253: 1418-1424, 1987.

JONES, J.L., TOVAR, O.H. The mechanism of defibrillation and cardioversion. *Proc IEEE*, 84: 392-403, 1996.

JONES, J.L., TOVAR, O.H. Electrophysiology of ventricular fibrillation and defibrillation. *Crit Care Med*, 28: 219-221, 2000.

KALUS, J.S., WHITE, C.M., CARON, M.F., GUERTIN, D., MCBRIDE, B.F., KLUGER, J. The impact of catecholamines on defibrillation threshold in patients with implanted cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28: 1147-1156, 2005.

KAVANAGH, K.M., DUFF, H.J., CLARK, R., ROBINSON, K.V., GILES, W.R., WYSE, D.G. Monophasic versus biphasic cardiac stimulation: mechanism of decreased energy requirements. *Pacing Clin Electrophysiol*, 13: 1268-1276, 1990.

KERBER, R.E., SPENCER, K.T., KALLOK, M.J., BIRKETT, C., SMITH, R., YOERGER, D., KIESO, R.A. Overlapping sequential pulses: a new waveform for transthoracic defibrillation. *Circulation*, 89: 2369-2379, 1994.

KNISLEY, S.B., BLITCHINGTON, T.F., HILL, B.C., GRANT, A.O., SMITH, W.M., PILKINGTON, T.C., IDEKER, R.E. Optical measurements of transmembrane potential changes during electric field stimulation of ventricular cells. *Circ Res*, 72: 255-270, 1993.

KNISLEY, S.B., GRANT, A.O. Asymmetrical electrically induced injury of rabbit ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 27: 1111-1122, 1995.

KNISLEY, S.B., SMITH, W.M., IDEKER, R.E. Effect of field stimulation on cellular repolarization in rabbit myocardium. Implications for reentry induction. *Circ Res*, 70: 707-715, 1992.

KOSTER, R.W., WALKER, R.G., VAN ALEM, A.P. Definition of successful defibrillation. *Crit Care Med*, 34: 423-426, 2006.

KRASTEVA, V.T., PAPAHOV, S.P. Estimation of current density distribution under electrodes for external defibrillation. *Biomed Eng Online*, 16: 1-7, 2002.

KRAUTHAMER, V., JONES, J.L. Calcium dynamics in cultured heart cells exposed to defibrillator-type electric shocks. *Life Sci*, 60: 1977-1985, 1997.

KROLL, M.W., SWERDLOW, C.D. Optimizing defibrillation waveforms for ICDs. *J Interv Card Electrophysiol*, 18: 247-263, 2007.

KUMAR, V., ADHIKARI, K.M., SINGH, Y.D. Fighting cardiac arrest: automated external defibrillator. *Indian J Crit Care Med*, 7: 242-249, 2003.

LIMA, K.A. *Efeito da Direção do Campo Elétrico sobre o Limiar de Estimulação de Miócitos Ventriculares Isolados*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. Unicamp, Campinas, SP. 1999.

LYON, R.M., COBBE, S.M., BRADLEY, J.M., GRUBB, N.R. Surviving out of hospital cardiac arrest at home: a postcode lottery? *Emerg Med J*, 21: 619-624, 2004.

MACHIN, J.W., BROWNHILL, J., FURNESS, A. Design for a constant peak current defibrillator. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37: 723-730, 1990.

MAIGNAN, E., DONG, W.X., LEGRAND, M., SAFAR, M., CUCHE, J.L. Sympathetic activity in the rat: effects of anaesthesia on noradrenaline kinetics. *J Auton Nerv Syst*, 80: 46-51, 2000.

MALMIVUO, J., PLONSEY, R. *Bioelectromagnetism – Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York: Oxford University Press, 1995. 512 p.

MAZEH, N., ROTH, B.J. A mechanism for the upper limit of vulnerability. *Heart Rhythm*, 6: 361-367, 2009.

MEDER, B., KELLER, A., VOGEL, B., HAAS, J., SEDAGHAT-HAMEDANI, F., KAYVANPOUR, E., JUST, S., BORRIES, A., RUDLOFF, J., LEIDINGER, P., MEESE, E., KATUS, H.A., ROTTBAUER, W. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction. *Bas Res Cardiol*, 106: 13-23, 2011.

MINISTERIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil 2007: Uma análise da situação de saúde – Perfil de mortalidade do brasileiro*. Brasília, 2008.

NG, G.A., MANTRAVADI, R., WALKER, W.H., ORTIN, W.G., CHOI, B.R., DE GROAT, W., SALAMA, G. Sympathetic nerve stimulation produces spatial heterogeneities of action potential restitution. *Heart Rhythm*, 6: 696-706, 2009.

OLIVEIRA, P.X., BASSANI, R.A., BASSANI, J.W.M. Cytosolic Ca²⁺ accumulation in ventricular myocytes after stimulation with high-intensity electric fields (HEF). *Biophys J*, 88 (suppl. 1), abstr 1514, 2005.

OLIVEIRA, P.X., BASSANI, R.A., BASSANI, J.W.M. Lethal effect of electric fields on isolated ventricular myocytes. *IEEE Trans Biomed Engin*, 55: 2635-2642, 2008.

OSSWALD, S., TROUTON, T.G., O'NUNAIN, S.S., HOLDEN, H.B., RUSKIN, J.N., GARAN, H. Relation between shock-related myocardial injury and defibrillation efficacy of monophasic and biphasic shocks in a canine model. *Circulation*, 90: 2501-2509, 1994.

PAGAN-CARLO, L.A., ALLAN, J.J., SPENCER, K.T., BIRKETT, C.L., MYERS, R., KERBER, R.E. Encircling overlapping multipulse shock waveforms for transthoracic defibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 32: 2065–2071, 1998.

POGWIZD, S.M., CORR, P.B. Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. *Circ. Res*, 66: 672-695, 1990.

RODRÍGUEZ, B., TICE, B., BLAKE, R., GAVAGHAN, D., TRAYANOVA, N. Vulnerability to electric shocks in the regionally-ischemic ventricles. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1: 2280-2283, 2006.

ROSCHER, R., ARLOCK, P., T. SJÖBERG, T., STEEN, S. Effects of dopamine on porcine myocardial action potentials and contractions at 37 °C and 32 °C. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45: 421-426, 2001.

SÁNCHEZ, J.M.D.R., MADRID, A.H., REBOLLO, J.M.G., PÉREZ G.P., RODRÍGUEZ, A., SAVOVA, D., CALABRIA, L.C., CABEZA, P., PÉREZ, J.D.C., BUENO, M.G., MERCADER, J., RIPOLL, E., MORO, C. External and internal electrical cardioversion: comparative, prospective evaluation of cell damage by means of troponin I. *Rev Esp Cardiol*, 55: 227-234, 2002.

SCHWARZ, B., BOWDLE, T.A., JETT, G.K., MAIR, P., LINDNER, K.H., ALDEA, G.S., LAZZARA, R.G., O'GRADY, S.G., SCHMITT, P.W., WALKER, R.G., CHAPMAN, F.W., TACKER, W.A. Biphasic shocks compared with monophasic damped sine wave shocks for direct ventricular defibrillation during open heart surgery. *Anesthesiology*, 98: 1063-1069, 2003.

SEGUI, A. F. Maturation of the electrode-endocardium interface. *Rev Esp Cardiol*, 43: 3-12, 1990.

SIMON, C., ROSCITANO, A., CAPUANO, F., BENEDETTO, U., DI NUCCI, G., TONELLI, E., SINATRA, R. Effect of topic defibrillation on serum markers of myocardial damage. *Interact Cardiovasc Thorac*, 5: 75-77, 2006.

SMITH, M.L., HAMDAN, M.H., WASMUND, S.L., KNEIP, C.F., JOGLAR, J.A., PAGE, R.L. High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. *Heart Rhythm*, 7: 497-503, 2010.

SMITH, M.L., JOGLAR, J.A., WASMUND, S.L., CARLSON, M.D., WELCH, P.J., HAMDAN, M.H., QUAN, K., PAGE, R.L. Reflex control of sympathetic activity during simulated ventricular tachycardia in humans. *Circulation*, 100: 628-634, 1999.

SOARES, G.S. *Comprometimento Contrátil do Tecido Cardíaco Isolado após Estimulação com Campo Elétrico de Alta Intensidade*. 74 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Unicamp, Campinas, SP. 2003.

STEENDIJK, P. Optimizing the shape of defibrillation shocks. *Crit Care Med*, 37: 2482-2483, 2009.

TAGGART, P., SUTTON, P., CHALABI, Z., BOYETT, M.R., SIMON, R., ELLIOTT, D., GILL, J.S. Effect of adrenergic stimulation on action potential duration restitution in humans. *Circulation*, 107: 285-289, 2003.

TANG, W., WEIL, M.H., SUN, S., YAMAGUCHI, H., POVOAS, H.P., PERNAT, A.M., BISERA, J. The effects of biphasic and conventional monophasic defibrillation on postresuscitation myocardial function. *J Am Coll Cardiol*, 34: 815-822, 1999.

THAKUR, R., SOUZA, J.J., CHAPMAN, P.D., TROUP, P.J., WETHERBEE, J.N. Direct comparison of monophasic, biphasic and sequential pulse defibrillation over a single current pathway. *Can J Cardiol*, 12: 407-411, 1996.

THYGESEN, K., MAIR, J., KATUS, H., PLEBANI, M., VENGE, P., COLLINSON, P., LINDAHL, B., GIANNITSIS, E., HASIN, Y., GALVANI, M., TUBARO, M., ALPERT, J.S., BIASUCCI, L.M., KOENIG, W., MUELLER, C., HUBER, K., HAMM, C., JAFFE, A.S. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31: 2197-2204, 2010.

TSAI, M.S., TANG, W., SUN, S., WANG, H., FREEMAN, G., CHEN, W.J., WEIL, M.H. Individual effect of components of defibrillation waveform on the contractile function and intracellular calcium dynamics of cardiomyocytes. *Crit Care Med*, 37: 2394-2401, 2009.

TUNG, L. Detrimental effects of electric fields on cardiac muscle. *Proc IEEE*, 84: 366-378, 1996.

TUNG, L., SLIZ, N., MULLIGAN, M.R. Influence of electrical axis of stimulation on excitation of cardiac muscle cells. *Circ Res*, 69: 722-730, 1991.

VALDERRÁBANO, M., CHEN, P.S., LIN, S.F. Spatial distribution of phase singularities in ventricular fibrillation. *Circulation*, 108: 354-359, 2003.

VIANA, M.A. *Montagem de Protótipo de Desfibrilador e Análises Experimentais em Cães Anestesiados*. 75 p. Trabalho de Conclusão de Curso em Engenharia Elétrica – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Poços de Caldas, MG. 2007.

VOLPATO, N. *Prototipagem Rápida - Tecnologias e Aplicações*. 1ª ed., São Paulo: Blücher, 2007, 244p.

XIE, J.; WEIL, M.H.; SUN, S.; TANG, W.; SATO, Y.; JIN, X.; BISERA, J. High-energy defibrillation increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circ Res*, 96: 683-688, 1997.

WEBSTER, J.G. *Medical Instrumentation: Application and Design*. 2nd ed., Boston, USA: Houghton Mifflin Company, 1992, 814 p.

WHITE, R. D. Ventricular fibrillation and defibrillation: contemporary understanding of mechanisms. *Anaesth Pain Intens Care Emerg*, 5: 215-224, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Global Infobase – Estimated Proportional Mortality, 2004*. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 12 junho 2011.

YABE, S., SMITH, W.M., DAUBERT, J.P., WOLF, P.D., ROLLINS, D.L., IDEKER, R.E. Conduction disturbances caused by high current density electric fields. *Circ Res*, 66: 1191-1203, 1990.

ZHENG, X., BENSER, M.E., WALCOTT, G.P., SMITH, W.M., IDEKER, R.E. Reduction of the internal atrial defibrillation threshold with balanced orthogonal sequential shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13: 904-909, 2002.

ZHOU, X.H., KNISLEY, S.B., WOLF, P.D., ROLLINS, D.L., SMITH, W.M., IDEKER R.E. Prolongation of repolarization time by electric field stimulation with monophasic and biphasic shocks in open-chest dogs. *Circ Res*, 68: 1761-1767, 1991.

ZIPES, D.P., FISCHER, J., KING, R.M., NICOLL, A., JOLLY, W.W. Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. *Am J Cardiol*, 36: 37-44, 1975.