

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**  
**PNEUMÓLOGICAS**

**RODRIGO GUELLNER GHEDINI**

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO**  
**ELÉTRICA INTRAMUSCULAR DO DIAFRAGMA**

**TESE DE DOUTORADO**

**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**  
**PNEUMÓLOGICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE**  
**ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA INTRAMUSCULAR DO**  
**DIAFRAGMA**

**RODRIGO GUELLNER GHEDINI**

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Doutor.*

*Orientador: Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade  
Coorientadora: Prof. Dra. Elaine A. Félix*

**2015**

## CIP - Catalogação na Publicação

Guellner Ghedini, Rodrigo  
Desenvolvimento de um Sistema de Estimulação  
Elétrica Intramuscular do Diafragma / Rodrigo  
Guellner Ghedini. -- 2015.  
110 f.

Orientador: Cristiano Feijó Andrade.  
Coorientadora: Elaine Aparecida Félix.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2015.

1. Diafragma. 2. Estimulação elétrica. 3. Marca-  
passo diafragmático. 4. Eletrodo intramuscular. 5.  
Cirurgia. I. Feijó Andrade, Cristiano, orient. II.  
Aparecida Félix, Elaine, coorient. III. Título.

## DEDICATÓRIA

---

Dedico este trabalho:

À minha esposa Keli Camera pessoa especial na minha vida, minha

maior incentivadora;

E aos meus pais Marly Ghedini e Balduino Ghedini, pois dedicaram as suas vidas na formação e educação de seus filhos, abdicando muitas vezes de

seus próprios sonhos e lazeres.

**ΕΠΙΓΡΑΦΕ**

---

*“The scientists of today think deeply instead of clearly. One must be sane to think clearly, but one can think deeply and be quite insane”.*

*Nikola Tesla*

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Cristiano Feijó Andrade, meu orientador, pessoa especial e fundamental, principalmente por ter acreditado na ideia e participado com muita dedicação na condução e execução do trabalho. Agradeço pela amizade e tempo dedicado, pelos conselhos, ensinamentos e pela honra em ter me orientado.

Ao Prof. Rogério Gastal Xavier, primeiro a acreditar neste trabalho, pela confiança e amizade. Agradeço pelos conselhos e orientação, que motivos indesejados não permitiram a sua participação no projeto.

À professora Elaine Aparecida Felix pelo apoio e ensinamentos. Mais uma pessoa especial que encontrei durante a pós-graduação. Agradeço pelo tempo dedicado e apoio nos momentos mais difíceis.

À minha esposa Keli Camera pelo companheirismo, incentivo e compreensão.

À minha família pelo apoio e compreensão da ausência em muitos momentos.

À enfermeira Marta Cioato e às médicas veterinárias Fabíola Meyer e Tuane Garcez pelo apoio constante e dedicação na execução prática do projeto.

Agradeço aos médicos Júlio de Oliveira Espinel e Arthur Rodrigo Ronconi Holand pela importante ajuda em etapas técnicas.

Aos médicos, amigos e futuros cirurgiões: Rodrigo Mariano, Artur de Oliveira Paludo e Éverton Franco Silva pela dedicação e disponibilidade para realização das fases experimentais do projeto, contribuição sem a qual não teria conseguido realizar o trabalho.

Aos alunos, amigos e futuros médicos: Leonardo Rocha, Igor Drachler, Gustavo Zieminizak, Lucas Simoneti, amigos dedicados e que muito contribuíram no processo experimental.

À colega fisioterapeuta Ane Freitas Margarites pela ajuda e apoio.

A todos os funcionários da Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pessoas comprometidas e que auxiliaram no desenvolvimento do trabalho.

À FIPE e FAPERGS pelo apoio financeiro imprescindível.

A Deus pela vida, saúde e oportunidades.

## LISTA DE FIGURAS E TABELA

---

### TESE

Figura 1 - Marca-passo frênico com eletrodos implantados no nervo frênico .....	13
Figura 2 - Eletrodos intramusculares implantados por videolaparoscopia .....	14
Figura 3 - Marca-passo diafragmático com eletrodo intramuscular .....	15
Figura 4 - Eletrodos implantados no diafragma de coelhos (A) e local dos pontos motores ou funcionais no modelo estudado em coelhos (B) .....	18

### ARTIGO 1

Figura 1 – Em A, eletrodos implantados diretamente no diafragma (setas). Em B, parede abdominal fechada com a pele e o tecido subcutâneo abertos com os fios exteriorizados para ser realizada a estimulação diafragmática após 15 dias de observação.....	38
Figura 2 – Média dos volumes expirados nas intensidades de corrente de 10, 16, 20, 26 e 32 mA .....	39

### ARTIGO 2

Figura 1 – (A) Trocar placement in the abdominal region of the pig; (B) Lead wire electrodes housed in the subcutaneous abdominal wall .....	48
Figura 2 – (A) Exploiting Diaphragm with deployment device; (B) Muscle contraction during electrical stimulation; (C) Aspect of the electrode before	



implantation; (D) Liver retractor used for better visualization of the right hemidiaphragm.....	49
---	----

### **ARTIGO 3**

Figura 1 –Schematic drawing of the electroventilation configuration in single-channel mode.....	60
Figura 2 –Schematic representation of electrical current during a breath cycle ..	63
Figura 3 – Schematic drawing of the electrode developed and used in this study.....	65
Figura 4 – Tube used to guide the electrode during videolaparoscopy in the exploration of the motor points of the diaphragm and for its deployment .....	65
Figura 5 – Electrodes in the diaphragm during laparoscopy (A) and (B) post-mortem evaluation.....	66
Tabela 1 – The effect of electroventilation on arterial blood gases and expiratory volume adjusted by weight .....	66

### **PATENTE**

Figura 1 – Desenho esquemático do eletrodo .....	91
Figura 2 – Desenho esquemático da ferramenta .....	91

**LISTA DE ABREVIATURAS**

---

**Português**

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

ABRELA – Associação brasileira de esclerose lateral amiotrófica

Hz – Hertz

CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono

mA – Miliampére

PTFE – Politetrafluoretileno

PE - Polietileno

mL – Mililitros

VAC – Volume de ar corrente

ms – Milissegundos

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Intelectual

µs - Microsegundos

**Inglês**

PNS – Phrenic Nerve System

DPS – Diaphragmatic Pacing System

PNP – Phrenic Nerve Pacing

Hz – Hertz

FDA – Food and Drug Administration

## RESUMO

---

**Objetivo:** Desenvolver um sistema de estimulação elétrica do diafragma em suínos com eletrodos implantados diretamente nesse músculo através de procedimento endoscópico por via abdominal. **Métodos:** Foram utilizados 22 suínos fêmeas da raça Large White e 8 coelhas Nova Zelândia na realização deste trabalho, que foi dividido em 2 etapas. Na primeira parte, utilizamos coelhas que eram submetidas à laparotomia para a exploração do diafragma e localização dos pontos motores onde implantamos eletrodos e avaliamos o desempenho, quando estimulados com 10, 16, 20, 26 e 32 miliampères (mA), 15 dias após a implantação. Na segunda etapa, os suínos foram preparados e submetidos à videolaparoscopia para a implantação de eletrodos intramusculares sobre os pontos motores localizados durante a exploração. Após 15 dias os animais foram anestesiados e submetidos à eletroventilação no modo monocanal com 1 e/ou 2 eletrodos por cúpula diafragmática, por 3 horas, sendo avaliados o volume de ar corrente, gases arteriais e lactato. **Resultados:** No modelo em coelhos a média do volume de ar expirado apresentou uma relação proporcional com a intensidade da corrente aplicada. Com intensidade de corrente de 10mA, a média do volume expirado foi de  $15,72 \pm 1,17\text{mL}$ ; e respectivamente com 16 mA, foi de  $18,86 \pm 3,69\text{mL}$ ; 20mA,  $19,69 \pm 3,72\text{mL}$ ; com 26mA,  $22,01 \pm 4,17\text{mL}$  e com 32mA, foi de  $22,36 \pm 2,77\text{mL}$ , atingindo até 149% o volume basal. O modelo com suínos possibilitou

o aperfeiçoamento da cirurgia por videolaparoscopia com 3 trocateres e o desenvolvimento dos eletrodos implantáveis. Sessenta e oito eletrodos foram implantados no diafragma de 22 suínos, não ocorreram complicações clínicas. Com esse modelo foi possível manter uma gasometria arterial com um pH,  $P_{CO_2}$  e  $HCO_3$  em média respectivamente de 7,47, 42mmHg e 31mEq/L após 1 hora, 7,46, 45mmHg e 31mEq/L após 3 horas e um lactato com valor médio de 1mmol/L após 3 horas de eletroventilação. **Conclusão:** Os modelos experimentais em animais foram efetivos para o estudo da estimulação elétrica do diafragma com diferentes configurações de eletrodos e intensidades de corrente. Os eletrodos e a ferramenta desenvolvidos para a implantação no diafragma demonstraram um excelente desempenho na conexão entre o estimulador elétrico e o tecido muscular. A proposta de utilizar uma corrente despolarizada demonstrou ser eficaz na estimulação de ambas hemicúpulas diafragmáticas simultaneamente com apenas um canal do estimulador elétrico.

## ABSTRACT

---

**Objective:** To develop a diaphragmatic electrical stimulation system with the use of intramuscular electrodes implanted directly in the diaphragm of pigs through videolaparoscopy. **Methods:** We used 22 Large White female pigs and 8 New Zealand male rabbits. The study was divided in two steps. In the first part we used rabbits underwent to laparotomy to explore the diaphragm and identify its motor points. One electrode was directly implanted in each hemidiaphragm and the performance of muscle contraction was analysed when stimulated with 10, 16, 20, 26 and 32 milliamps (mA), 15 days after implantation. In the second study, the pigs were prepared and submitted to videolaparoscopy for the implantation of intramuscular electrodes on the motor points identified during the procedure. After 15 days the animals were anesthetized and eletroventilation in single channel mode with 1 and/or 2 electrodes in each hemidiapragm where evaluate for 3 hours. Tidal volume, arterial blood gases and lactate were analysed. **Results:** In the rabbit model the average of volume of air exhaled showed a proportional relationship to the applied intensity of current. With an current intensity of 10mA, the average exhaled volume was  $15.72 \pm 1.17$ ml and respectively, 16mA was  $18.86 \pm 3.69$ ml; 20mA,  $19.69 \pm 3.72$ mL; at 26mA  $22.01 \pm 4.17$ ml, and of 32mA was  $22.36 \pm 2.77$ mL, reaching 149% baseline volume. The model with pigs enabled the improvement of surgery by laparoscopy with 3 trocars and the development of implantable electrodes. Sixty-eight electrodes were implanted in the diaphragm of 22 pigs,

there were no clinical complications. With this model it was possible to maintain a concentration of normal arterial blood of pH, P<sub>c</sub>O<sub>2</sub>, and HcO<sub>3</sub> averaged respectively 7.52, 37mmHg and 30mEq/L basal, 7.47, 42mmHg and 31mEq/L after 1 hour and 7.46, 45mmHg and 31mEq/l after 3 hours and an a lactate average baseline value of 1, and also 1 after 3 hours. **Conclusion:** The experimental animal models of the study were effective for electrical stimulation of the diaphragm whit different electrodes configurations and current intensities. The electrodes and the tool developed for implementing the diaphragm showed excellent performance in the connection between the electrical stimulator and muscle tissue. The proposal to use an unpolarized current shown to be effective in stimulating both diaphragmatic hemicúpulas simultaneously with only one channel of the electrical stimulator.

**SUMÁRIO**

---

<b>LISTA DE FIGURAS E TABELA .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 DIAFRAGMA.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA MUSCULAR NA MEDICINA.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGMA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4 COMPLICAÇÕES DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGMA .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 IDENTIFICAÇÃO DOS PONTOS MOTORES DO DIAFRAGMA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.6 HISTOLOGIA DO MÚSCULO DIAFRAGMA .....</b>	<b>19</b>
<b>3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>21</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>30</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>31</b>
<b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>31</b>
<b>6. PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....</b>	<b>32</b>
<b>6.1 ARTIGO 1.....</b>	<b>32</b>
<b>6.2 ARTIGO 2.....</b>	<b>43</b>
<b>6.3 ARTIGO 3.....</b>	<b>56</b>

<b>6.4 PATENTE</b> .....	<b>77</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>92</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>94</b>



## 1. INTRODUÇÃO

---

O trauma é a principal causa de morte no mundo entre a população jovem (1). No Brasil, acredita-se que haja anualmente 130 mil óbitos devido a essa epidemia, sendo que cerca de 450 mil ficam com sequelas graves (2). Muitos pacientes vítimas de trauma apresentam diferentes tipos de sequelas, como comprometimento do sistema nervoso central ou raquimedular. Pacientes com sequelas raquimedulares devido a lesões cervicais altas (C1-C5), apresentam tetraplegia e comprometimento da função do diafragma, perdendo a capacidade de respirar espontaneamente. Outras doenças neuromusculares, como a Esclerose Lateral Amiotrófica, também levam a um comprometimento progressivo da função diafragmática, resultando em pobre qualidade de vida e necessidade de suporte ventilatório definitivo (3).

Acredita-se que a incidência da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) seja a mesma em todo o mundo, contudo, não há um estudo comparativo bem conduzido da ELA entre populações diferentes, grupos étnicos ou área geográfica definida fora da Europa e da América do Norte (4). No mundo a prevalência (número de casos existentes) é de 3 - 8 casos por 100.000 habitantes, e tem uma incidência por ano (número de novos casos) de 2/100.000. A metade de todos os pacientes afetados vivem pelo menos 3 anos ou mais após o diagnóstico. Em torno de 20% vivem 5 anos ou mais, e até 10% sobrevivem mais de 10 anos. Entretanto, estudos isolados mostram que existem variações.

O único estudo epidemiológico nacional foi realizado em 1998 por iniciativa

da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA) e Aventis Farma, com a participação dos principais centros de referência e de 168 neurologistas de várias regiões do país. Foram incluídos no trabalho 443 pacientes de várias regiões do Brasil, sendo 259 homens (58,5%) e mulheres 184 (41,5%), com uma taxa de 1.4/1. A média de idade foi 52 anos  $\pm$ 13 (5).

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

A utilização de correntes elétricas para produzir uma ventilação artificial vem sendo descrita desde o século dezenove, gerando potenciais de ação nervosa e ou contrações diretas do músculo diafragma e outros músculos ventilatórios, por meio de diversas técnicas diferentes (6-8). Comparando os métodos de estimulação através do nervo frênico (PNS) e intramuscular (DPS), resultados similares são observados na geração da pressão transdiafragmática e na latência na velocidade nervosa (9).

Apesar de apresentarem respostas fisiológicas similares, a estimulação intramuscular, demonstrou ser uma técnica menos frágil e com maior facilidade na preparação e implantação (10, 11).

A perda do controle e da função da musculatura ventilatória, acarreta a dependência dos indivíduos a equipamentos de suporte ventilatório, e com isso a dependência a centros de cuidados especializados ou a necessidade de uma estrutura adequada em seus lares. Milhares de novos casos de lesões cervical alta (C1-C5), doenças como a Esclerose Lateral Amiotrófica entre outras, podem se beneficiar de uma técnica com baixos riscos e que proporcione um suporte

ventilatório mais fisiológico, com a possibilidade de maior mobilidade e certa independência.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 DIAFRAGMA

A respiração tem como objetivo a captação de oxigênio e a remoção do dióxido de carbono, ou seja, é responsável pela renovação contínua do ar que circula nos pulmões. Para que a renovação ocorra normalmente, várias estruturas atuam constantemente no processo, como músculos, centros nervosos, pulmões, caixa torácica entre outras (12, 13).

Quatro grandes eventos são a base da respiração e buscam manter a homeostase: a ventilação pulmonar; a difusão do oxigênio e do dióxido de carbono entre os alvéolos e o sangue; o transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos e de dióxido de carbono dos tecidos aos pulmões; e a relação da ventilação/perfusão (12, 14, 15).

O diafragma consiste em uma delgada folha de feixes musculares, em forma de duas cúpulas voltadas cranialmente, que separa a cavidade torácica do abdômen (15-17). O centro destas cúpulas é constituído pelo centro frênico, de onde se originam as fibras musculares. Estas fibras se dirigem ao contorno inferior do tórax para se inserir: na face medial das cartilagens costais, nas extremidades da 11<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> costelas, nos arcos que unem as três últimas costelas e na coluna vertebral ao nível dos corpos vertebrais (18). O diafragma é o principal músculo da ventilação, representando pelo menos 70% da efetividade muscular ventilatória de um indivíduo (17).

Ao contrário do coração, ele não tem mecanismo contrátil intrínseco e o ciclo respiratório é regulado por um conjunto complexo de neurônios organizados ao nível central e vários mecanismos de *feedback* periféricos que sincronizam o diafragma com muitos outros músculos. A inervação da musculatura diafragmática é dada pelo nervo frênico, que se origina dos ramos ventrais dos segmentos C3 a C5, e é responsável por todo o suprimento motor, além de fibras sensitivas para dor e propriocepção para a maior parte do músculo, sendo o restante periférico suprido pelos seis ou sete nervos intercostais posteriores e nervo subcostal. As fibras pertencendo a uma unidade motora inervada por um axônio de C5 não estão distribuídas uniformemente pelo diafragma; sua distribuição espacial é restrita dentro de uma única região (somente a região costal ou lombar). Em adição, dentro de uma mesma região diafragmática a distribuição espacial das unidades de fibras musculares é restrita, usualmente, a uma área representando 25% do total inervado por C5. Então, alguns axônios motores da raiz ventral de C5 inervam fibras musculares localizadas somente na região esterno-costal do diafragma (15, 19).

Na ventilação normal, o nível do diafragma move-se cerca de 1 cm, mas em inspiração e expiração forçadas pode ocorrer uma excursão de até 10 cm. A contração diafragmática desloca o conteúdo abdominal para baixo e eleva as costelas para fora, resultando em uma pressão inspiratória intrapleural negativa, proporcionando a entrada de ar para os pulmões (19).

Algumas condições clínicas podem alterar a dinâmica frênica como: diminuição da massa muscular diafragmática; hipotonia da parede abdominal; retificação das cúpulas diafragmáticas; processos cirúrgicos; diminuição da

excursão diafragmática; abdômen globoso (ascite); lesão do nervo frênico; doenças neuromusculares degenerativas; trauma raquimedular entre outras.

A mobilidade diafragmática depende da integridade funcional do tórax, do abdômen e de uma estratégia clínica dos componentes viscerais: pulmões, mediastino, coração, fígado, estômago, baço, pâncreas, rins e bexiga. E ainda, de um adequado posicionamento corporal, que pode favorecer o seu funcionamento (17).

Como qualquer músculo esquelético, o diafragma é suscetível à perda de massa e atrofia causada pelo desuso. Vários estudos demonstram que a ventilação mecânica controlada esta associada com a diminuição de massa e atrofia muscular, levando a sérias dificuldades e insucessos no desmame (20-23).

O trauma cervical alto muitas vezes leva a uma interrupção das vias respiratórias bulboespinais descendentes, resultando em paralisia dos músculos respiratórios. O grau de disfunção respiratória está relacionado com a extensão e nível da lesão neurológica e com grande probabilidade de que insuficiência respiratória grave ocorra quanto mais superior for o nível da lesão. Atualmente, não há cura conhecida para paralisia muscular. Nos casos em que os pacientes são incapazes de manter a ventilação adequada, o suporte ventilatório mecânico, de longo prazo, é indicado (24, 25), sendo que os eventos respiratórios são a causa primária de mortalidade nesta população (26).

Esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa progressiva fatal. A degeneração dos neurônios motores da coluna vertebral é a principal característica da doença, mas núcleos motores do tronco cerebral e neurônios superiores do córtex motor são frequentemente envolvidos. A doença é inexorável

e linearmente progressiva, com um tempo médio de sobrevida de  $36 \pm 48$  meses (27) e muitas mortes relacionadas a eventos respiratórios. Infrequente no momento do diagnóstico, apesar anormalidades funcionais precoces (28), a dispneia é considerada como o resultado grave da fraqueza muscular respiratória. Diversas linhas de evidência apontam para o diafragma como um importante determinante da insuficiência respiratória relacionada com a esclerose lateral amiotrófica (29).

## **2.2 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA MUSCULAR NA MEDICINA**

O uso da eletricidade como recurso terapêutico em medicina é antigo. Há registros do uso de correntes elétricas com fins terapêuticos desde o século 1 dC quando Claudio Galeno em Roma prescreviam o uso de peixes elétricos para tratamento de cefaléia e dores articulares. Como passar do tempo, inúmeros outros aparelhos geradores de descargas elétricas foram produzidos para fins medicinais (30). De uma forma geral a eletricidade terapêutica tem sido usada para a analgesia, manutenção ou obtenção de força muscular, redução de edema, aplicação de medicação pela via transcutânea e cicatrização de feridas crônicas e das fraturas sem consolidação (31).

A estimulação elétrica dos músculos esqueléticos foi utilizada, inicialmente, para evocar a contração muscular e propiciar os estudos sobre o metabolismo, força de contração e a fadiga muscular sem a necessidade de cooperação (32-34).

Para Robinson, a eletroestimulação neuromuscular pode ser usada clinicamente para estimular nervos periféricos, promovendo potenciais de ação, facilitando o movimento e fortalecendo a musculatura permitindo melhora atividades fisiológicas (35). A estimulação elétrica para fortalecimento é útil, clinicamente, para prevenir a atrofia por desuso em casos que envolvem imobilização ou contra-indicações para o exercício dinâmico (36).

O eletrodo de superfície para a estimulação da musculatura esquelética, com frequências de 50 Hz ou superior, produz uma saída de força de até 60% do obtido durante contrações isométricas voluntárias máximas. A intensidade de estimulação percutânea, no entanto, é limitada por dor ou uma sensação extremamente desagradável na área onde os eletrodos são posicionados. A estimulação com eletrodos de superfície, nessas frequências, não estimulam diretamente todas as fibras musculares, a maioria dos impulsos de estimulação ainda se propaga através de terminações nervosas.

A estimulação direta dos nervos produz excitação muscular completa, mas traz o risco de lesões musculares, fraturas e lesão na articulação, tendão e patela (quando o quadríceps é estimulado). Em medicina de reabilitação, estimulação elétrica dos músculos esqueléticos é hoje amplamente empregada. A estimulação elétrica é útil para restaurar o volume do músculo e força em pacientes que sofrem de disfunção e atrofia muscular secundária à lesão ou cirurgia (37). Estudos em animais mostram também melhora tanto na produção de força como no padrão bioquímico das fibras musculares (38).

A fadiga é um fenômeno natural nos músculos voluntariamente ativados por estimulação elétrica contínua ou intermitente. Embora inicialmente fornecendo



ativação muscular forte, também irá induzir um declínio subsequente da força (39). O progresso da fadiga muscular, porém, é mais rápido e maior durante estimulação elétrica funcional, uma vez que as fibras musculares são ativadas de forma sincrônica e na "ordem inversa do recrutamento" pelos pulsos de estimulação (40, 41). Há indícios de que o tipo de atividade e frequências de estimulação determinam a predominância do tipo de fibra muscular (42, 43). Ou seja, a estimulação de longa duração de baixa frequência irá promover o desenvolvimento de resistência à fadiga, com fibras musculares do tipo I, oxidativas, dependente de oxigênio, enquanto que a estimulação com frequências maiores e de curta duração favorecerá a adaptação para fibra muscular tipo II, glicolítica (44).

### **2.3 ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGMA**

A utilização de correntes elétricas para produzir ventilação artificial vem sendo descrita desde o Século XIX, gerando potenciais de ação nervosa e ou contrações diretas do músculo diafragma e outros músculos ventilatórios através de diversas técnicas diferentes (6-8). Comparando os métodos de estimulação através do nervo frênico (PNS) e intramuscular (DPS), resultados similares são observados na geração da pressão transdiafragmática e na latência na velocidade nervosa (9).

O interesse em estimular eletricamente o músculo diafragma vem sendo objeto de pesquisa desde o século passado, quando Ziemssen em 1857 relatou que estímulos elétricos aplicados na superfície da base do pescoço produziram

contrações diafragmáticas, utilizado para ventilar uma mulher apnêica vítima de asfixia tóxica pela queima de carvão. Em 1866, ele publicou um livro relatando outros casos em que foi usada a eletroestimulação neuromuscular do diafragma para o tratamento de doenças respiratórias e ressuscitação de pacientes (7, 8)

Também em 1866 Friedberg utilizou a eletroestimulação neuromuscular do diafragma em um menino com asfixia, posicionando os eletrodos no pescoço e no sétimo espaço intercostal. Em 1872, Hamilton descreveu que a localização dos eletrodos para melhor estimulação do nervo frênico seria internamente aos músculos escaleno e esternocleidomastoideo (8).

Outros pesquisadores utilizaram a estimulação elétrica do nervo frênico como método para produzir contração do músculo diafragma. Duchenne em 1872 verificou que a eletroestimulação do nervo frênico, produzia movimentos inspiratórios vigorosos em cadáveres mesmo após vários minutos *post-mortem* e Hufeland em 1883 também comentou a eficácia da eletroestimulação neuromuscular do diafragma para produzir inspiração em pacientes com distúrbios respiratórios (8)

Após este período houve uma interrupção nos estudos com eletroestimulação do diafragma, possivelmente relacionada com o período das guerras mundiais, com a difusão da ventilação mecânica entre outras descobertas. Esse período de escassez foi quebrado somente em 1950, por Sarnoff que estimulou o nervo frênico de um menino de nove anos, conseguindo um volume basal inspiratório igual ou superior ao alcançado com a ventilação espontânea. Ele também obteve sucesso ao estimular nove pacientes com distúrbios ventilatórios, causados por poliomielite bulbar aguda, usando eletrodos monopolares na região

do pescoço (45-47).

Na Alemanha surgiu, em 1951, a técnica do pulmão elétrico que era composto por um estimulador de dois canais, em que o primeiro induzia a inspiração, sendo colocado sobre o diafragma na porção inferior do tórax, e o segundo induzia a expiração, posicionado na região abdominal. O aparelho produzia uma frequência de 50 Hz e a amplitude era aumentada linearmente para que a contração fosse gradual (48).

Em 1953, o laboratório americano Batrow patenteou um estimulador que produzia movimento inspiratório com a colocação de um eletrodo ativo sobre o processo xifóide e outro eletrodo dispersivo colocado nas costas. O eletrodo ativo consistia em uma câmara de argônio a baixa pressão que brilhava quando estimulada por uma corrente de baixa frequência, esse eletrodo era aplicado à pele por intermédio de uma esponja umedecida. Para produzir uma inspiração suave, a intensidade da corrente tinha um aumento linear. Pesquisadores utilizaram o aparelho em coelhos e verificaram uma ventilação adequada, mas com possíveis complicações como fadiga diafragmática, quando o tempo de estimulação ultrapassava 30 a 45 minutos, além de alterações no ritmo cardíaco (49).

O estimulador Batrows com dois canais foi utilizado em 24 pacientes sendo 16 com distúrbios respiratórios e 8 saudáveis, os eletrodos provocaram inspirações e expirações através do estímulo elétrico. Seus resultados demonstraram um incremento nos volumes inspiratórios. Os volumes com a estimulação exclusiva do diafragma foram em torno de 500 a 1200 ml, sendo que com a associação da estimulação abdominal estes valores tiveram incremento de

1,14 a 2,2 vezes, exceto em dois pacientes que acabaram sendo excluídos da amostra por não conseguirem o sincronismo entre o ritmo ventilatório fisiológico, com o produzido pelo equipamento (50).

Goldenthal comparou os efeitos da estimulação unilateral e bilateral do diafragma utilizando o estimulador Batrow, com frequência de 60 Hz e largura de pulso de 0,07 milissegundos. O diafragma teve contração simétrica bilateral quando o eletrodo foi posicionado no centro do processo xifoide, sendo assimétrica quando o eletrodo foi posicionado no sétimo espaço intercostal com predominância da hemicúpula estimulada. Apesar do sucesso das pesquisas, o estimulador não foi comercializado, principalmente pela preocupação de que as pessoas colocassem os eletrodos em locais indevidos, provocando assim uma ventilação inadequada e falta de pesquisas em relação à segurança e parâmetros para aplicação (51).

Com a realização de pesquisas em cães, pesquisadores descobriram que o volume de ar inspirado era maior quando se estimulava o nervo frênico do que quando se estimulava o nervo torácico longo, utilizando a mesma intensidade em ambos os casos, porém, neste estudo não foi citada a localização exata dos pontos onde a eletroestimulação foi aplicada (52).

O maior avanço na aplicação da estimulação elétrica dos nervos frênicos foi demonstrado por Glenn, em que a estimulação contínua do diafragma era possível usando estímulos elétricos de muito baixa frequência na faixa de 11 a 13 Hz (53, 54). Mais tarde, Glenn também relatou a técnica de implantação de eletrodos (55-57), a qual foi aprimorada por outros pesquisadores, onde os eletrodos eram implantados no nervo frênico torácico (Fig.1) (58-60). Esse procedimento tem sido

utilizado para tratar a insuficiência ventilatória crônica resultante de lesão da medula espinal (61, 62), hipoventilação congênita (63, 64), lesões do tronco cerebral (65), e até mesmo para a doença pulmonar obstrutiva crônica. Mesmo quando bem sucedida essa técnica não está livre de causar danos permanentes do nervo frênico como resultado da colocação do eletrodo. Essa técnica requer toracotomia unilateral ou mesmo bilateral (55, 56, 66).

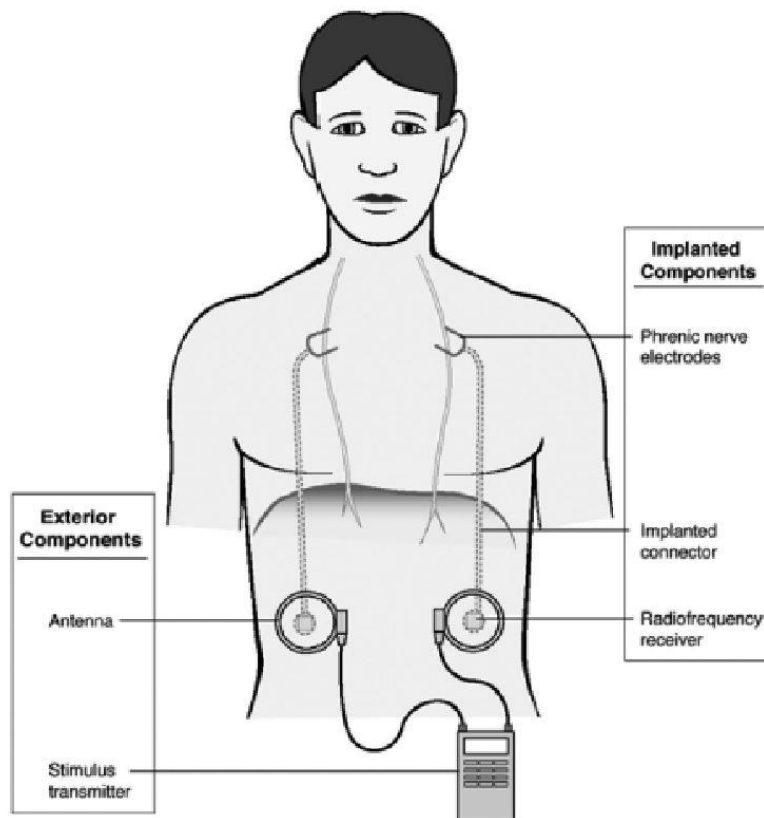


Fig. 1 – Marca-passo frênico com eletrodos implantados no nervo frênico torácico. Reproduzido de: Functional Electrical Stimulation Therapies after Spinal Cord Injury. David Gater et al. Neuro Rehabilitation 28 (2011)231-248

A implantação de eletrodos diretamente no diafragma em sua porção abdominal surgiu como alternativa eficaz e segura onde os eletrodos são

implantados no músculo por laparoscopia para um sistema de marca-passo diafragmático (59, 66-69). Inicialmente desenvolvida em modelos animais (10, 66, 67, 70, 71), atingindo um volume inspiratório de até 160% do basal sem gerar fadiga. Essa técnica mostrou-se eficaz e segura (66) para o desenvolvimento de marca-passos diafragmáticos através de eletrodo intramuscular implantados por laparotomia e posteriormente laparoscopia (Fig.2)(72-74). O marca-passo diafragmático, com eletrodo intramuscular (Fig.3), tem sido utilizado principalmente na insuficiência ventilatória nos casos de trauma raquimedular alto (72, 74, 75) e esclerose lateral amiotrófica (76, 77) com excelentes resultados.

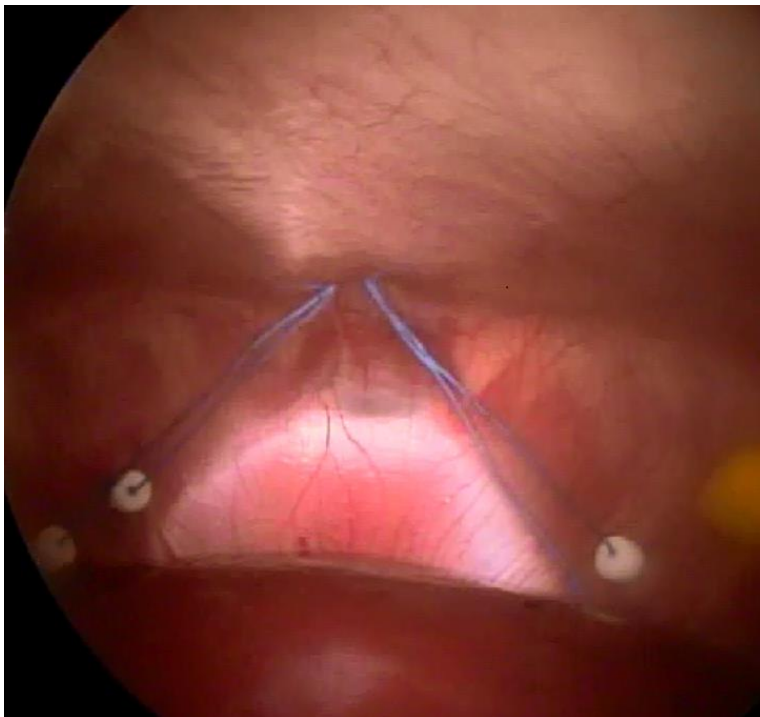


Fig.2 – Eletrodos intramusculares implantados por videolaparoscopia, acervo do pesquisador.

Entretanto, para essa metodologia, é imprescindível à correta localização dos pontos motores ou pontos funcionais do músculo, local de entrada e

ramificação do nervo frênico, através da exploração do músculo (10, 67, 78), evitando a necessidade de manipulação direta do nervo (73). Marcos anatômicos do diafragma são utilizados para estimar a localização dos pontos motores e guiar o cirurgião durante a exploração do músculo, uma vez que os troncos do nervo frênico não são visíveis a partir do lado inferior do diafragma (10, 79). É fundamental para um bom desempenho e ativação do músculo diafragma e correto funcionamento do marca-passo diafragmático que o nervo frênico esteja íntegro e com sua função preservada (72, 74, 79, 80).

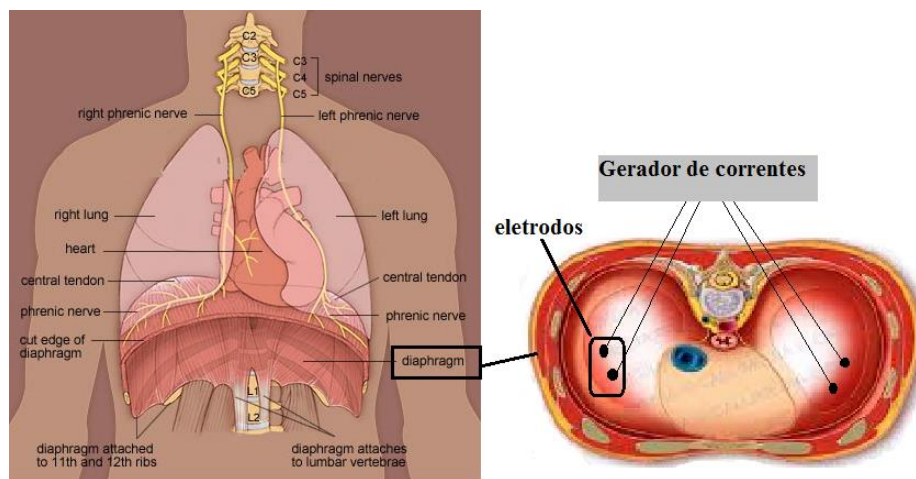


Fig. 3 – Marca-passo diafragmático com eletrodo intramuscular Acervo do pesquisador.

## 2.4 COMPLICAÇÕES DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGMA

Como qualquer outro procedimento cirúrgico, a implantação de um marca-passo frênico esta sujeita à ocorrência de complicações, as quais incluem infecção, atelectasia, pneumotórax e falha do dispositivo (81, 82), sendo que o custo elevado do sistema também pode ser considerado um complicador (83).

A implantação do marca-passo frênico necessita de manipulação e colocação do eletrodo diretamente no nervo frênico o que pode acarretar lesão iatrogênica do nervo. Glenn e colaboradores, em uma série com 37 pacientes submetidos à implantação de marca-passo frênico para tratamento de insuficiência respiratória por trauma medular, relataram como principais complicações operatórias a lesão iatrogênica de nervo frênico, em 11 casos, e a infecção, em 5, e como complicações do marca-passo a falha no receptor, em 11 casos, e a quebra do conector da antena em 6 (84).

Mesmo sendo uma situação relativamente rara o pneumoperitônio artificial, gerado por CO<sub>2</sub> pressurizado na cavidade abdominal, durante o procedimento de implantação de eletrodo intramuscular para o marca-passo diafragmático, pode provocar pneumotórax. Apesar de causar consequências clínicas em apenas 4% dos casos, a incidência desta situação é em torno de 42% (85). Em relatos utilizando testes com maior sensibilidade através de tomografia computadorizada, os pesquisadores observaram uma incidência de gás na cavidade torácica de 85% nos procedimentos de laparoscopia (85). Nos estudos em humanos em que eletrodos eram implantados no diafragma, a ocorrência de pneumotórax foi relatada por pesquisadores (86), durante e após o procedimento cirúrgico. Em outro relato, a complicação mais comum observada nos pacientes foi o



capnotórax, muito provavelmente relacionada com o procedimento de implante do eletrodo (87).

Segundo DiMarco, as potenciais complicações ou efeitos indesejados podem ser: mau funcionamento técnico, falha da bateria, quebra de fios da antena, falha do receptor, avaria no eletrodo, quebra dos fios de ligação implantados, infecção, lesão mecânica ao nervo frênico, lesão iatrogênica no momento da cirurgia, lesão tardia devido à fibrose e/ou tensão no nervo, obstrução das vias aéreas superiores e movimento paradoxal da caixa torácica superior, particularmente em crianças (88).

Em 2011, a empresa Synapse Biomedical Inc (Oberlin, Ohio - Estados Unidos da America) apresentou um relatório atualizado para o FDA com um total de 144 pacientes sendo que em 106 foram implantados o marca-passo. As razões para que 38 pacientes inscritos não terem realizado a implantação não foram bem descritas. Dados sobre resultados de segurança foram relatados em 86 pacientes. As razões para a exclusão de 20 pacientes implantados desses relatórios também não foram bem descritas (81). Em termos de segurança, eventos adversos considerados graves relacionados com o implante sistema de DPS ocorreu em 3 dos 86 pacientes (3,5%). Esses incluíram: (1) capnothorax exigindo cateter intravenoso e internação prolongada; (2) capnothorax exigindo a colocação intra-operatória de um angiocateter; e (3) insuficiência respiratória após complicações relacionadas com a cirurgia (89).

## 2.5 IDENTIFICAÇÃO DOS PONTOS MOTORES DO DIAFRAGMA

Uma das dificuldades da abordagem abdominal laparoscópica é localizar com precisão os pontos de entrada do nervo frênico do diafragma. (Fig.4). Pesquisadores observaram uma alta correlação entre o ponto de implantação do eletrodo e a localização de entrada do tronco do nervo frênico, conseqüentemente, correspondendo com a capacidade de recrutamento do diafragma quando estimulado eletricamente (59), comprovando a relevância dessa fase do processo de implantação de um marca-passo diafragmático (78, 79, 90).

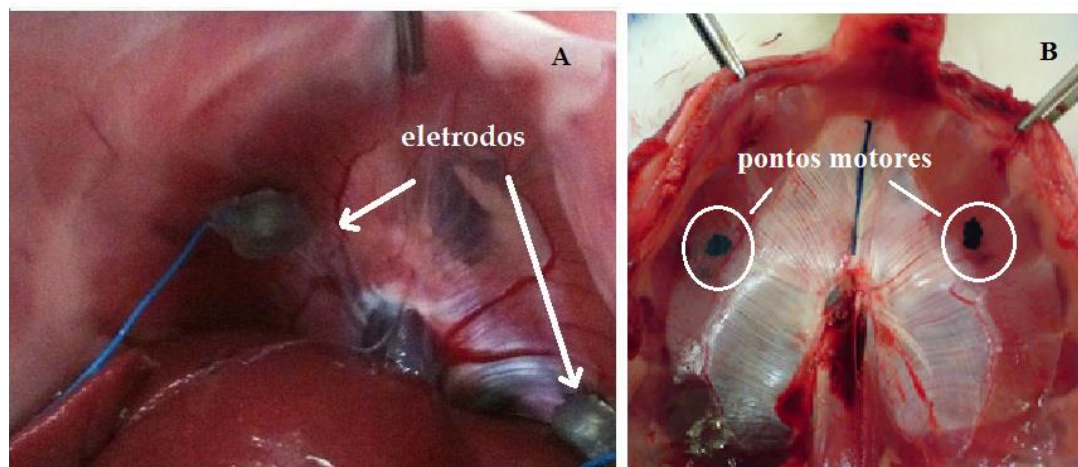


Fig.4 – Eletrodos implantados no diafragma de coelhos (A) (90) e local dos pontos motores ou funcionais no modelo estudado em coelhos (B) (91).

Um condutor elétrico ativo, que pode ser um eletrodo específico ou pinça cirúrgica, é utilizado para aplicar estímulos em diferentes locais do músculo para que seja determinado o melhor local de implantação dos eletrodos ou o local onde o melhor desempenho pode ser atingido. Marcos anatômicos como, por exemplo,

as cavidades do tendão central, veia cava inferior, são utilizados para estimar a localização dos pontos motores.

Pesquisadores avaliaram duas diferentes técnicas para localizar os pontos de implantação dos eletrodos por visualização simples e teste de curva de recrutamento (78). A primeira técnica consistia na simples visualização direta da contração muscular do diafragma obtida quando estimulado em sua porção abdominal, identificando o ponto onde ocorria uma “forte” contração muscular com intensidades de corrente entre 2 e 5 mA. Já, na segunda técnica, o teste de curva de recrutamento foi definido como a relação entre a força muscular e a corrente de estímulo. O parâmetro utilizado para força muscular era pressão abdominal gerada durante a contração do diafragma. A curva de recrutamento foi construída pela variação gráfica do pico de pressão abdominal resultante de cada pulso de estimulação. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas técnicas, mas os autores sugerem que a curva de recrutamento pode aumentar a acurácia para a localização dos pontos adequados.

## **2.6 HISTOLOGIA DO MÚSCULO DIAFRAGMA**

O diafragma em sua constituição histológica normal possui uma distribuição heterogênea entre fibras musculares do tipo I e II. As melhores estimativas de distribuição dos tipos de fibra no diafragma humano adulto indicam cerca de 55% de fibras lentas (tipo I), 21% oxidativa rápida (tipo IIa), e 24% glicolítica rápida (tipo IIb). As fibras musculares do tipo I são as fibras musculares, vermelhas, de contração lenta e oxidativas, sendo mais adequadas ao exercício aeróbico, para o

desempenho de resistência e possuem baixa fatigabilidade. As fibras tipo II, são fibras musculares brancas, de contração rápida, oxidativas e glicolíticas rápidas, sendo mais adequadas ao trabalho anaeróbico que necessitem de força num curto período de tempo. As fibras do subtipo IIa, têm boas características aeróbicas e anaeróbicas (92-94).

A presença de fibras lentas e rápidas em músculos ventilatórios reflete em suas tarefas funcionais. Enquanto a respiração tranquila usa principalmente fibras lentas, as fibras musculares rápidas são recrutadas especificamente quando a taxa de respiração aumenta, gerando uma mudança no recrutamento de fibras lentas para as fibras musculares rápidas durante a taquipneia (95).

As mudanças nas propriedades, contráteis e histológicas do diafragma quando submetido à estimulação elétrica crônica, foram demonstradas em modelos animais (59, 96, 97) e em humanos (61, 98). As alterações relatadas incluem uma maior duração da contração, a proliferação de fibras musculares do tipo I e aumento da resistência à fadiga muscular. A evidência de uma resposta de contração alterada no diafragma aparece após três semanas de estimulação em tempo integral e depois de cinco semanas quando estimulado por períodos de tempo. Histologicamente o músculo diafragma torna-se quase exclusivamente composto por fibras musculares do tipo I após 60 dias de tempo integral de estimulação elétrica ou 158 dias de tempo parcial (59).

### 3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

---

1. Organization W. WHO Statistical Information System (WHOSIS). 2009 [cited 2014]. Available from: [http://www.who.int/whosis/indicators/WHS09\\_IndicatorCompendium\\_20090701.pdf](http://www.who.int/whosis/indicators/WHS09_IndicatorCompendium_20090701.pdf).
2. SM. Secretaria de Vigilância em Saúde: indicadores de mortalidade TabNet: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2015]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/c09.def>.
3. McCluskey L. Amyotrophic Lateral Sclerosis: ethical issues from diagnosis to end of life. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(6):463-72.
4. Pereira RDB. Epidemiology: ALS in World. *Revista Neurociências*. 2006;14(2):5.
5. Quadros AAJ. History of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Brazil. *Revista Neurociências*. 2006;12:10.
6. Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, Rath R. Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann Surg*. 1970;172(4):755-73.
7. Geddes LA. Electroventilation--a missed opportunity? *Biomed Instrum Technol*. 1998;32(4):401-14.
8. Geddes LA, Voorhees WD, Lagler R, Riscili C, Foster K, Bourland JD. Electrically produced artificial ventilation. *Med Instrum*. 1988;22(5):263-71.
9. Reid WD, Blogg T, Wiggs BJ, Pare PD, Pardy RL. Diaphragmatic plate electrode stimulation of the hamster diaphragm. *J Appl Physiol*. 1989;67(4):1341-8.
10. Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986;33(3):342-51.
11. DiMarco AF, Supinski GS, Budzinska K. Inspiratory muscle interaction in the

- generation of changes in airway pressure. *J Appl Physiol*. 1989;66(6):2573-8.
12. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
  13. Silva LCC. *Compêndio de pneumologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Byk; 1991.
  14. Irwin S, Tecklin JS. *Fisioterapia cardiopulmonar*. 2 ed. São Paulo: Manole; 1994.
  15. West JB. *Fisiologia respiratória moderna*. 6 ed. São Paulo: Manole; 2002.
  16. Wolfson MR, Buthani VK, Shaffer TH. Músculos Respiratórios. In: Scot I, editor. *Fisioterapia cardiopulmonar*. 2 ed. São Paulo: Manole; 1994. p. 497 – 511.
  17. Azeredo CAC. *Fisioterapia respiratória moderna*. 4 ed. São Paulo: Manole; 2002.
  18. Kapandji IA. *Fisiologia articular: esquemas comentados de mecânica humana*. 5 ed. São Paulo: Panamericana; 2000.
  19. Goldman L, Ausiello D. *Tratado de medicina interna*. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 3280 p.
  20. Sassoon CS. Ventilator-associated diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1017-8.
  21. Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1369-74.
  22. Ayas NT, McCool FD, Gore R, Lieberman SL, Brown R. Prevention of human diaphragm atrophy with short periods of electrical stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):2018-20.
  23. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(5):1851-8.
  24. Zimmer MB, Nantwi K, Goshgarian HG. Effect of spinal cord injury on the neural regulation of respiratory function. *Exp Neurol*. 2008;209(2):399-406.

25. Galeiras Vázquez R, Rascado Sedes P, Mourelo Fariña M, Montoto Marqués A, Ferreiro Velasco ME. Respiratory management in the patient with spinal cord injury. *Biomed Res Int*. 2013;2013:168757.
26. Zimmer MB, Nantwi K, Goshgarian HG. Effect of spinal cord injury on the respiratory system: basic research and current clinical treatment options. *J Spinal Cord Med*. 2007;30(4):319-30.
27. Jablecki CK, Berry C, Leach J. Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1989;12(10):833-41.
28. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*. 1993;103(2):508-13.
29. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*. 2000;15(2):332-7.
30. Lianza S. Estimulação elétrica - FES e reabilitação. São Paulo: Atheneu; 2003.
31. Andrews JR, Harrelson GL, Wilk KE. Reabilitação Física das Lesões Esportivas. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,; 2005.
32. Edwards RH, Young A, Hosking GP, Jones DA. Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med*. 1977;52(3):283-90.
33. Edwards RH, Hyde S. Methods of measuring muscle strength and fatigue. *Physiotherapy*. 1977;63(2):51-5.
34. Hultman E, Sjöholm H, Sahlin K, Edström L. Glycolytic and oxidative energy metabolism and contraction characteristics of intact human muscle. *Ciba Found Symp*. 1981;82:19-40.
35. Robinson AJ, Snyder-Mackler L. Eletrofisiologia clínica. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
36. Selkowitz DM. High frequency electrical stimulation in muscle strengthening. A review and discussion. *Am J Sports Med*. 1989;17(1):103-11.
37. Houston ME. Effects of electrical stimulation on skeletal muscle of injured and healthy athletes. *Can J Appl Sport Sci*. 1983;8(1):49-51.

38. Moorthy CV, Reddanna P, Govindappa S. Muscular training through localized in vivo electrical stimulations. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1981;25(3):229-36.
39. Heasman JM, Scott TR, Vare VA, Flynn RY, Gschwind CR, Middleton JW, et al. Detection of fatigue in the isometric electrical activation of paralyzed hand muscles of persons with tetraplegia. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 2000;8(3):286-96.
40. Bigland-Ritchie B, Jones DA, Woods JJ. Excitation frequency and muscle fatigue: electrical responses during human voluntary and stimulated contractions. *Exp Neurol.* 1979;64(2):414-27.
41. Karu ZZ, Durfee WK, Barzilai AM. Reducing muscle fatigue in FES applications by stimulating with N-let pulse trains. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1995;42(8):809-17.
42. Green HJ, Klug GA, Reichmann H, Seedorf U, Wiehrer W, Pette D. Exercise-induced fibre type transitions with regard to myosin, parvalbumin, and sarcoplasmic reticulum in muscles of the rat. *Pflugers Arch.* 1984;400(4):432-8.
43. Baldwin KM. Effects of altered loading states on muscle plasticity: what have we learned from rodents? *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(10 Suppl):S101-6.
44. Sánchez J, Bastien C, Medrano G, Riquet M, Derenne JP. Metabolic enzymatic activities in the diaphragm of normal men and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984;20(6):535-40.
45. Sarnoff SJ, Hardenbergh E, Whittenberger JL. Electrophrenic Respiration. *Science.* 1948;108(2809):482.
46. Whittenberger JL, Sarnoff SJ, Hardenbergh E. Eletrophrenic Respiration. II. Its use in man. *J Clin Invest.* 1949;28(1):124-8.
47. Sarnoff SJ, Whitteberger JL, Hardenbergh E. Electrophrenic respiration; mechanism of the inhibition of spontaneous respiration. *Am J Physiol.* 1948;155(2):203-7.
48. Knodt H. [Artificial respiration with the electric lung]. *Arztl Wochensch.*



- 1951;6(12):281-3.
49. Hon EH, Hulme GW. An electronic resuscitator for possible use in asphyxia neonatorum. *Yale J Biol Med.* 1958;31(2):57-73.
  50. Gray FD, Field AS. The use of mechanical assistance in treating cardiopulmonary diseases. *Am J Med Sci.* 1959;238:146-52; passim.
  51. Goldenthal S. Bilateral and unilateral activation of the diaphragm in the intact human. External electrical stimulation by capacitive coupling as recorded by cineradiography. *Conn Med.* 1961;25:236-8.
  52. Geddes LA, Voorhees WD, Babbs CF, Deford JA. Electroventilation. *Am J Emerg Med.* 1985;3(4):337-9.
  53. Glenn WW, Furman S, Gordon AJ, Escher DJ, Van Heeckeren DW. Radiofrequency-controlled catheter pacemaker. Clinical application. *N Engl J Med.* 1966;275(3):137-40.
  54. Van Heeckeren DW, Glenn WW. Electrophrenic respiration by radiofrequency induction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52(5):655-65.
  55. Glenn WW, Phelps ML. Diaphragm pacing by electrical stimulation of the phrenic nerve. *Neurosurgery.* 1985;17(6):974-84.
  56. Glenn WW, Phelps ML, Elefteriades JA, Dentz B, Hogan JF. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986;9(6 Pt 1):780-4.
  57. Glenn WW, Brouillette RT, Dentz B, Fodstad H, Hunt CE, Keens TG, et al. Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilatory insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(11 Pt 2):2121-7.
  58. Thoma H, Gerner H, Holle J, Kluger P, Mayr W, Meister B, et al. The phrenic pacemaker. Substitution of paralyzed functions in tetraplegia. *ASAIO Trans.* 1987;33(3):472-9.
  59. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41(12):1127-35.
  60. Talonen PP, Baer GA, Häkkinen V, Ojala JK. Neurophysiological and

- technical considerations for the design of an implantable phrenic nerve stimulator. *Med Biol Eng Comput.* 1990;28(1):31-7.
61. Glenn WW, Hogan JF, Loke JS, Ciesielski TE, Phelps ML, Rowedder R. Ventilatory support by pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. *N Engl J Med.* 1984;310(18):1150-5.
  62. Glenn WW, Holcomb WG, McLaughlin AJ, O'Hare JM, Hogan JF, Yasuda R. Total ventilatory support in a quadriplegic patient with radiofrequency electrophrenic respiration. *N Engl J Med.* 1972;286(10):513-6.
  63. Ilbawi MN, Idriss FS, Hunt CE, Brouillette RT, DeLeon SY. Diaphragmatic pacing in infants: techniques and results. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(4):323-9.
  64. Brouillette RT, Ilbawi MN, Hunt CE. Phrenic nerve pacing in infants and children: a review of experience and report on the usefulness of phrenic nerve stimulation studies. *J Pediatr.* 1983;102(1):32-9.
  65. Fodstad H, Blom S, Linderholm H. Artificial respiration by phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in patients with cervical cord and brain stem lesions. *Scand J Rehabil Med.* 1983;15(4):173-81.
  66. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: safety and reliability. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41(12):1115-26.
  67. Nochomovitz ML, Dimarco AF, Mortimer JT, Cherniack NS. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(3):325-9.
  68. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE. Inspiratory muscle pacing in spinal cord injury: case report and clinical commentary. *J Spinal Cord Med.* 2006;29(2):95-108.
  69. Nikfarjam M, Story DA, Nunn A, Howard M. Direct diaphragm pacing stimulation. *ANZ J Surg.* 2011;81(7-8):496-8.
  70. Ghedini RG, Margarites A, Felix EA, Xavier RG, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2010;25(6):475-8.

71. Peterson DK, Stellato T, Nochomovitz ML, DiMarco AF, Abelson T, Mortimer JT. Electrical activation of respiratory muscles by methods other than phrenic nerve cuff electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(5):854-60.
72. DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 1):1604-6.
73. Aiyar H, Stellato TA, Onders RP, Mortimer JT. Laparoscopic implant instrument for the placement of intramuscular electrodes in the diaphragm. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1999;7(3):360-71.
74. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest.* 2005;127(2):671-8.
75. Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. *J Spinal Cord Med.* 2007;30 Suppl 1:S25-9.
76. Onders RP, Carlin AM, Elmo M, Sivashankaran S, Katirji B, Schilz R. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with the diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed. *Am J Surg.* 2009;197(3):386-90.
77. Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Katirji B, Schilz R. Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg.* 2014;207(3):393-7; discussion 7.
78. Schmit BD, Stellato TA, Miller ME, Mortimer JT. Laparoscopic placement of electrodes for diaphragm pacing using stimulation to locate the phrenic nerve motor points. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1998;6(4):382-90.
79. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery.* 2004;136(4):819-26.
80. Posluszny JA, Onders R, Kerwin AJ, Weinstein MS, Stein DM, Knight J, et

- al. Multicenter review of diaphragm pacing in spinal cord injury: successful not only in weaning from ventilators but also in bridging to independent respiration. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):303-9; discussion 9-10.
81. Scherer K, Bedlack RS. Diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: a literature review. *Muscle Nerve.* 2012;46(1):1-8.
  82. Lam JC, Ho CT, Poon TL, Kwok HY, Wong CK, Chiu SW, et al. Implantation of a breathing pacemaker in a tetraplegic patient in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2009;15(3):230-3.
  83. Nishino T. Problems associated with diaphragm pacing. *Respiration.* 2002;69(1):12-3.
  84. Glenn WW, Holcomb WG, Shaw RK, Hogan JF, Holschuh KR. Long-term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann Surg.* 1976;183(5):566-77.
  85. Clements RH, Reddy S, Holzman MD, Sharp KW, Olsen D, Holcomb GW, et al. Incidence and significance of pneumomediastinum after laparoscopic esophageal surgery. *Surg Endosc.* 2000;14(6):553-5.
  86. Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW, et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):566-72.
  87. Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, de Almeida JP, Flora GF, Okumura EM, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1265-9.
  88. DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;169(2):200-9.
  89. Inc SB. Summary of Safety and Probable Benefit [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/H100006b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/H100006b.pdf)2011 [cited 2015].
  90. Ghedini RG, Espinel JeO, Felix EA, Paludo AeO, Mariano R, Holand AR, et al. Effectiveness of diaphragmatic stimulation with single-channel electrodes

- in rabbits. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):490-4.
91. Ghedini GG, Margarites A, Xavier RG, Felix EA, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta Cir Bras*. 2010;submitted.
  92. Stubbings AK, Moore AJ, Dusmet M, Goldstraw P, West TG, Polkey MI, et al. Physiological properties of human diaphragm muscle fibres and the effect of chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol*. 2008;586(10):2637-50.
  93. Sánchez J, Medrano G, Debesse B, Riquet M, Derenne JP. Muscle fibre types in costal and crural diaphragm in normal men and in patients with moderate chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1985;21(4):351-6.
  94. Mizuno M. Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J*. 1991;4(5):587-601.
  95. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808-17.
  96. Macoviak JA, Stephenson LW, Alavi A, Kelly AM, Edmunds LH. Effect of electrical stimulation on diaphragmatic muscle used to enlarge right ventricle. *Surgery*. 1981;90(2):271-7.
  97. Acker MA, Mannion JD, Brown WE, Salmons S, Henriksson J, Bitto T, et al. Canine diaphragm muscle after 1 yr of continuous electrical stimulation: its potential as a myocardial substitute. *J Appl Physiol (1985)*. 1987;62(3):1264-70.
  98. Nochomovitz ML, Hopkins M, Brodkey J, Montenegro H, Mortimer JT, Cherniack NS. Conditioning of the diaphragm with phrenic nerve stimulation after prolonged disuse. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(4):685-8.

#### 4. JUSTIFICATIVA

---

A perda do controle e da função da musculatura ventilatória resulta na dependência de pacientes a equipamentos de suporte ventilatório e a centros de cuidados especializados. Milhares de pacientes com lesão cervical alta (C1-C5), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) ou por outras condições clínicas se beneficiariam de técnicas de suporte ventilatório mais fisiológico proporcionando maior independência com uma melhor qualidade de vida.

A ativação do diafragma, gerada pela aplicação de correntes elétricas, vem sendo estudada há vários anos para o uso em um seleto grupo de pacientes, com diferentes técnicas de aplicação, riscos e principalmente elevados custos. Estudos que possibilitem ampliar o conhecimento de uma modalidade terapêutica ainda inacessível em nosso meio devido aos custos elevados justificam a elaboração deste trabalho.

Este estudo propõe o desenvolvimento de um sistema de estimulação elétrica do músculo diafragma com eletrodos implantados diretamente no músculo para manutenção da ventilação em animais anestesiados com o objetivo de verificar a eficácia desta técnica como opção para a ventilação artificial, treinamento da muscular ou facilitar o desmame.

## 5. OBJETIVOS

---

### 5.1 Objetivo Geral

Desenvolver um sistema de estimulação elétrica do diafragma com eletrodos implantados diretamente neste músculo através de procedimento endoscópico por via abdominal.

### 5.2 Objetivos específicos

- ✓ Desenvolver um modelo experimental em animais para a estimulação elétrica do diafragma e que seja capaz de garantir uma ventilação adequada, como base para estudo em humanos.
  
- ✓ Desenvolver materiais e equipamentos necessários para a aplicação da eletroventilação (eletrodos, gerador de correntes, ferramentas).
  
- ✓ Desenvolver uma técnica cirúrgica que possibilite a identificação do local ideal para implantação dos eletrodos.
  
- ✓ Avaliar a relação ideal entre intensidade de corrente e volume inspirado para adequada troca gasosa.

## 6. PRODUÇÃO CIENTÍFICA

---

### 6.1 ARTIGO 1

Ghedini RG, Espinel JO, Felix EA, Paludo AO, Mariano R, Holand AR, Andrade CF. Effectiveness of diaphragmatic stimulation with single-channel electrodes in rabbits. J Bras Pneumol. 2013;39(4):490-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000400014>.

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

Effectiveness of diaphragmatic stimulation with single-channel electrodes in rabbits

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



## **Resumo**

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

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

## **Abstract**

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

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

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

Endereço para correspondência: Cristiano Feijó Andrade. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Cirurgia Torácica, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 3359-8684. E-mail: cristianofo@gmail.com.

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

(FAPERGS) e da Fundação de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). Recebido para publicação em 31/1/2013. Aprovado, após revisão, em 3/5/2013.

---

O diafragma é o músculo responsável pela adequada função do sistema ventilatório. As lesões na região cervical alta podem causar tetraplegia e levar a perda da função diafragmática, resultando em uma dependência da ventilação mecânica por pressão positiva. Outras doenças neuromusculares, como a esclerose lateral amiotrófica, também levam a um comprometimento progressivo e cumulativo da função diafragmática, com o óbito sendo, na maioria das vezes, decorrente da falência respiratória (1). A prevalência de esclerose lateral amiotrófica no mundo é de 3-8 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência

anual de 2/100.000 habitantes. A metade de todos os pacientes afetados vive pelo menos três anos após o diagnóstico (2). Aproximadamente 20% vivem cinco anos ou mais, e até 10% sobrevivem mais de dez anos.

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

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

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

A total ativação do diafragma está relacionada com a implantação de eletrodos sobre os pontos motores diafragmáticos, locais onde ocorre a ramificação das fibras do nervo frênico (11-13). Os locais onde se realiza o teste para a identificação dos pontos motores são escolhidos com base em marcos

anatômicos na superfície abdominal do diafragma, e o posicionamento correto dos eletrodos é definido após o mapeamento e a exploração do diafragma, observando o ponto de maior resposta muscular ao estímulo elétrico (14-16).

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

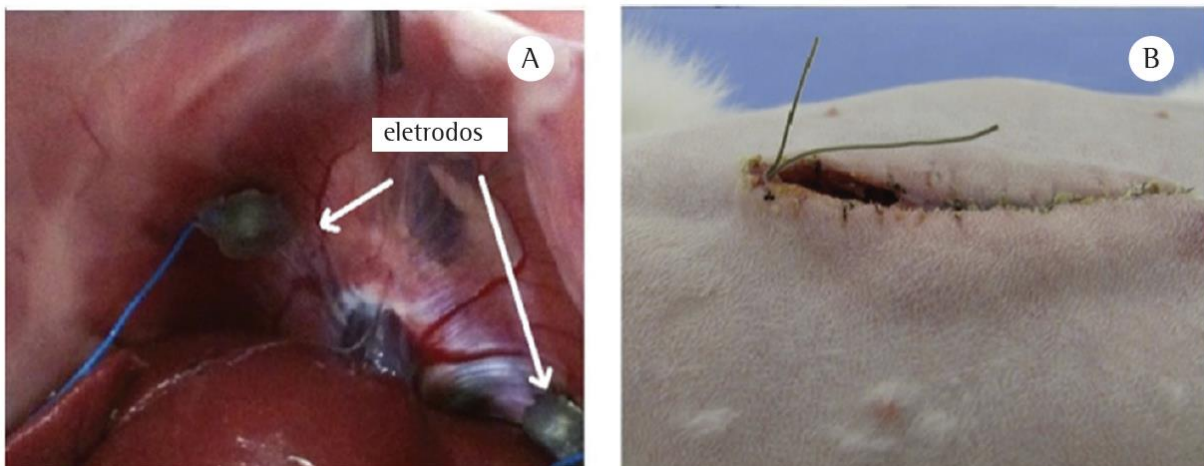
O presente estudo teve como objetivo avaliar o desempenho da estimulação elétrica monopolar do diafragma com eletrodos implantados diretamente no diafragma em coelhos.

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

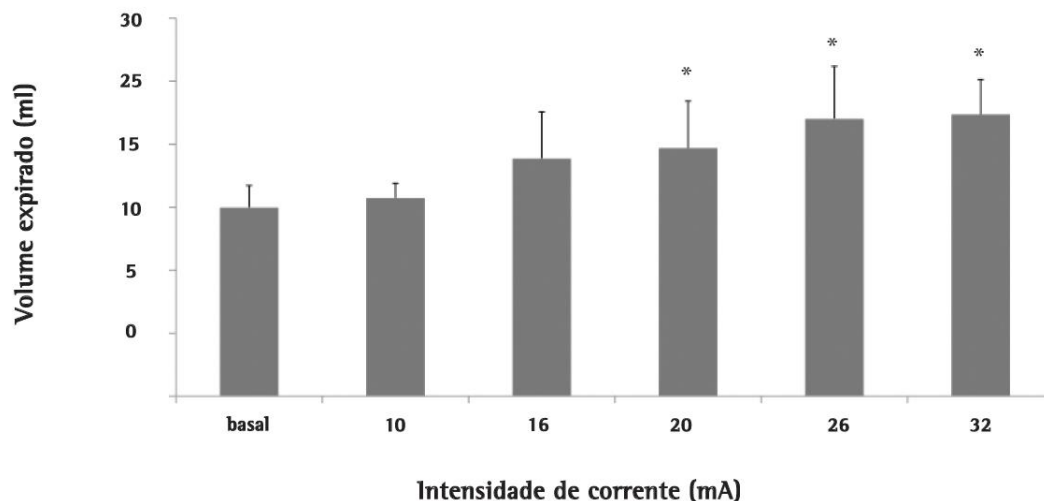
neuromusculares no procedimento anestésico, pois necessitávamos da placa mioneural funcionante (18). Após a estabilização hemodinâmica, o volume pulmonar expiratório basal foi mensurado para comparações posteriores. Foi realizada uma laparotomia longitudinal exploratória para a visualização do diafragma,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

animal excluído do estudo.

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



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



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

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

A ativação elétrica do diafragma utilizando eletrodos intramusculares é uma alternativa para a aplicação de ventilação elétrica com o objetivo de restaurar a capacidade respiratória. O sistema ideal de ventilação elétrica é aquele capaz de devolver a função de todos os músculos ventilatórios e adaptar-se às demandas fisiológicas dos indivíduos. Um dos desafios a ser superado no desenvolvimento de um modelo ideal é a autonomia dos equipamentos geradores da corrente, sendo que os dispositivos com alto consumo de energia são maiores e pesados, exigindo uma fonte de sinal ou energia externa. Em um trabalho anterior, nosso grupo avaliou a relação entre intensidade de corrente e volume em dois modelos diferentes de eletrodos, e as respostas em ambos foram semelhantes. No modelo com eletrodo monocanal, temos a despolarização de ambas as hemicúpulas diafragmáticas com um único canal do dispositivo gerador de corrente, reduzindo

assim o consumo de energia. Utilizando esse modelo, foi possível alcançar volumes expiratórios até 149% da linha de base. Os achados são consistentes quando comparado aos de estudos experimentais e clínicos (5, 6, 9-11). A ativação completa do diafragma depende da adequada implantação dos eletrodos sobre os pontos motores do diafragma, a área de entrada e a ramificação do nervo frênico no músculo; para isso, é fundamental a exploração do músculo e a identificação dos pontos onde a contração é mais consistente. Um dos desafios enfrentados foi a concepção de um eletrodo específico para a estimulação do diafragma, uma vez que o diafragma do coelho é mais fino e delicado que os músculos periféricos (10).

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

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



contração do diafragma leva a necessidade de traqueostomia.

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

## REFERÊNCIAS

1. Oliveira AS, Pereira RD. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life Forever. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3A):750-82.
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2010 Apr 01]. World Health Statistics 2009. [Adobe Acrobat document,149p.]. Available from: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf).
3. Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, Rath R. Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann Surg*. 1970;172(4):755-73.
4. Geddes LA, Voorhees WD, Babbs CF, Deford JA. Electroventilation. *Am J Emerg Med*. 1985;3(4):337-9
5. Geddes LA, Voorhees WD, Lagler R, Riscili C, Foster K, Bourland JD. Electrically produced artificial ventilation. *Med Instrum*. 1988;22(5):263-71. PMID:3054441
6. Reid WD, Blogg T, Wiggs BJ, Paré PD, Pardy RL. Diaphragmatic plate electrode stimulation of the hamster diaphragm. *J Appl Physiol*. 1989;67(4):1341-8. PMID:2676954.
7. DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169(2):200-9.
8. Glenn WW, Phelps ML, Elefteriades JA, Dentz B, Hogan JF. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1986;9:780-4.
9. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete

worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surg Endosc.* 2009;23(7):1433-40.

10. Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW, et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):566-72.

11. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41(12):1127-35.

12. Dunn RB, Walter JS, Walsh J. Diaphragm and accessory respiratory muscle stimulation using intramuscular electrodes. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(3):266-71.

13. DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 1):1604-6.

14. Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1986;33(3):342-51.

15. Schmit BD, Stellato TA, Miller ME, Mortimer JT. Laparoscopic placement of electrodes for diaphragm pacing using stimulation to locate the phrenic nerve motor points. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1998;6(4):382-90.

16. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery.* 2004;136(4):819-26.

17. Ghedini RG, Margarites A, Felix EA, Xavier RG, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2010;25(6):475-8.

18. Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, de Almeida JP, Flora GF, Okumura EM, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. *Clinics (São Paulo).* 2012;67(11):1265-9.

## 6.2 ARTIGO 2

---

Ghedini RG, Paludo AO, Mariano R, Silva EF, Thomaz LDGR, Diehl G, Simoneti LEL, Drachler IP, Andrade CF. Technique for Implanting Intramuscular Electrodes in the Diaphragm by Videolaparoscopy in Pigs. Acta Cir Bras. 2015: Submitted.

### **Technique for Implanting Intramuscular Electrodes in the Diaphragm by Videolaparoscopy in Pigs <sup>1</sup>**

Rodrigo Guellner Ghedini<sup>I</sup>, Artur de Oliveira Paludo<sup>II</sup>, Rodrigo Mariano<sup>II</sup>, Éverton Franco Silva<sup>II</sup>, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz<sup>II</sup>, Gustavo Diehl<sup>II</sup>, Lucas Elias Lise Simoneti<sup>II</sup>, Igor Pires Drachler<sup>II</sup>, Cristiano Feijó Andrade<sup>VI</sup>.

<sup>I</sup> Physiotherapist, UTIP Clinicas Hospital Porto Alegre, Researcher at airway and lung laboratory, HCPA, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>II</sup> Researcher at airway and lung laboratory, HCPA, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>VI</sup> PhD, Thoracic Surgeon, HCPA, Santo Antônio Children's Hospital, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>1</sup> Research performed at Animal Experimentation Unit Research Center, airway and lung laboratory, Clinics Hospital of Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.

**Correspondence:**

Cristiano Feijó Andrade

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Serviço de Cirurgia Torácica

Ramiro Barcelos, 2.350

90035-903 Porto Alegre – RS Brasil

Phone: (55 51)3359-8684

Fax: (55 51)3359-8884

cristianofa@gmail.com

**Article type: Short Communication**

**Keywords:** laparoscopy, diaphragm, diaphragmatic pacemaker.

**Conflict of interest:** none

**Abstract**

We herein describe a novel approach for implanting intramuscular electrodes in the diaphragm through videolaparoscopy. We used twelve pigs for this videolaparoscopic technique, which permits at the same time to explore the diaphragm, to locate its motor points and to fix the electrodes in the diaphragm bilaterally. In this technique we used three trocars: one portal for a 10-mm 0° viewing angle laparoscope, one portal for the manipulation of structures and another for electrode implantation. All animals survived the procedure without pneumothorax/capnothorax or other complication. Implanted electrodes provided an appropriate interface between the muscle and the electrical current generator, and electroventilation was satisfactorily generated in all animals. This videolaparoscopic technique with three trocars enables the exploration and identification of motor points and an efficient fixation of one or two electrodes in each hemidiaphragm.

Electroventilation has been used in patients with significant impairment of diaphragmatic function and chronic dependence on mechanical ventilation, such as those with high cervical injury (C1–C5), hypoventilation syndrome, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and others [1-4].

Initially, Glenn described the diaphragm activation with implantation of electrodes directly on the thoracic phrenic nerve [5,6], which was later refined by

other researchers [7,8]. Even when successful, this technique is not free to cause permanent damage to the phrenic nerve due to the electrode placement procedure [9]. This technique can be performed through either a unilateral or bilateral thoracotomy or thoracoscopy.

The implantation of electrodes directly into the diaphragm in its abdominal portion has emerged as an effective and safe alternative where electrodes are implanted into the muscle through videolaparoscopy and are connected to a diaphragmatic pacemaker system (DPS) [8-12]. The first experiments were performed placing the electrode using either by laparotomy [13] or laparoscopy, which showed that transdiaphragmatic pressures and tidal volumes resulting from intramuscular electrodes were comparable to those obtained with the phrenic nerve stimulation [8,9,14]. This procedure consists of locating the motor point of the muscle or functional points corresponding to the muscle area where the branches of the phrenic nerve penetrate into the diaphragm [10,15,16], avoiding the need for direct manipulation of the phrenic nerve [17]. In all cases, the phrenic nerve must be preserved with its function for proper operation of the diaphragmatic pacemaker [18-21].

Electrical stimulation of the diaphragm has allowed for a better quality of life, in addition to allowing for weaning from mechanical ventilation, decreasing the frequency of respiratory infections and reducing the amount spent on health-related costs [22,23].

This article aims to describe a procedure involving electrode implantation directly into the diaphragm muscle in the abdominal portion through videolaparoscopy in pigs.

Electrodes were implanted in the abdominal portion of 12 Large White pigs, weighing 25–30 kg, treated according to the Ethical Code for Animal Experimentation of the World Health Organization (24). The Research Ethics Committee of the Clinical Hospital of Porto Alegre approved this study under #10260. Initially, the animals received an intramuscular premedication with ketamine 20mg/kg, midazolam 0.8mg/kg meperidine and 5mg/kg, followed by peripheral vein catheterization. Anesthesia was induced with 5mg/kg intravenous propofol followed by tracheal intubation and mechanical ventilation with positive pressure (Nikkei – Takaoka, São Paulo, Brazil), maintained with a continuous infusion of propofol (0.2–0.4mg/kg) and a bolus of phentanyl 100µg. Neuromuscular blocker was not used at any time during the procedure. Body temperature and ECG were monitored throughout the surgery.

The surgery was performed using aseptic methods. The animals were kept in a supine position, and then surgical drapes were aseptically placed for performing videolaparoscopy. Initially, a conventional Veress needle was inserted for insufflation of the abdomen with CO<sub>2</sub>. The approach used through three incisions in the abdominal wall for insertion of 10mm trocaters, an supra-umbilical region for insertion of a 0° viewing angle laparoscope and other two 10 mm trocaters, one in the left and other in the right side for insertion of the laparoscopic instruments (Fig. 1A).

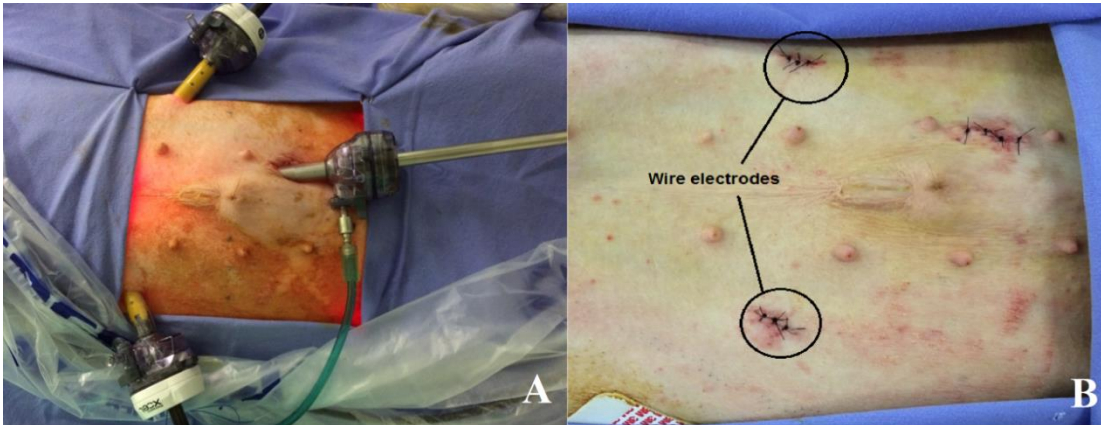


Figure 1 – (A) Trocar placement in the abdominal region of the pig; (B) Lead wire electrodes housed in the subcutaneous abdominal wall.

Both the right and left hemidiaphragm were bilaterally explored to locate the motor point, using an electrode attached to an endoscopic instrument developed by our group (Fig. 2A). The exploration of the muscle was guided using anatomical landmarks of the abdominal portion of the diaphragm. Electrical stimuli were applied with a current of 8mA intensity and a pulse width of 300ms for selecting places where a global muscle contraction was observed (Figs. 2B/2C). When were used two electrodes on each side of the diaphragm (anterior and posterior portion) we observed a better muscle contraction compared with the use of one electrode in each hemidiaphragm. The electrode implantation was performed at the same time that the site was defined, and this was only possible due to the electrode characteristics and the deployment tool developed by our group.



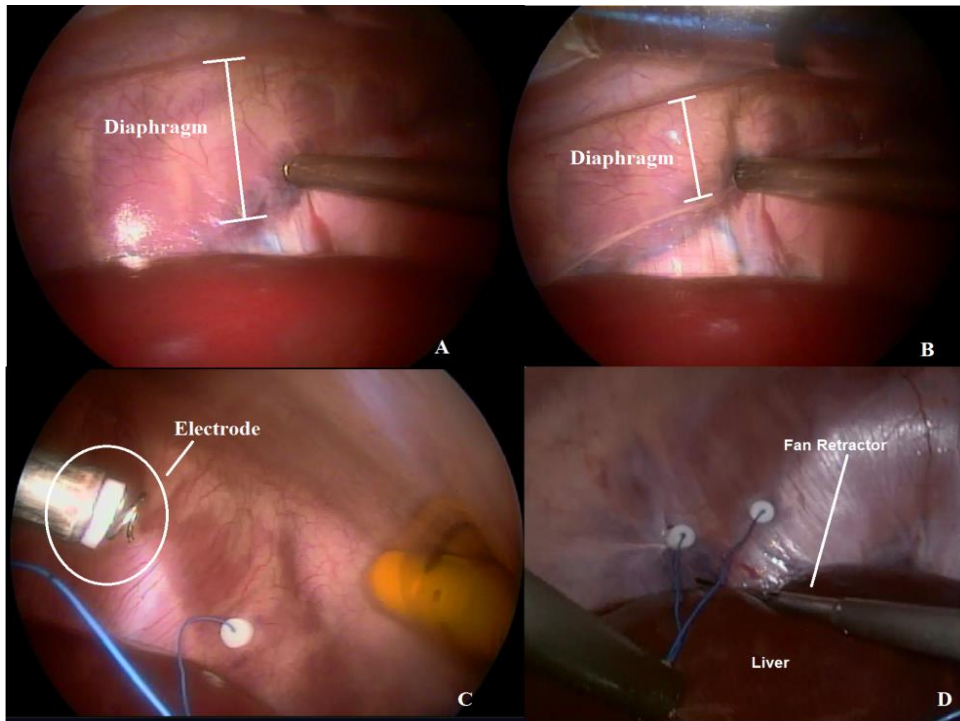


Figure 2 – (A) Exploiting Diaphragm with deployment device; (B) Muscle contraction during electrical stimulation; (C) Aspect of the electrode before implantation; (D) Liver retractor used for better visualization of the right hemidiaphragm.

In 12 animals, four electrodes were implanted in the abdominal surface of the diaphragm, two on each side (anterior and posterior portion). The falciform ligament release was required, in addition to the use of a liver retractor, for a better view of the posterior portion of the diaphragm (Fig. 2D). Laparoscopic trocars were removed under direct vision and the closure of the abdominal wall was performed in layers. The wires of the electrodes were placed in the subcutaneous tissue of the abdominal wall for later access (Fig. 1B).

After finishing the surgical procedure, the animals were kept under

observation for 15 days at a specific location for animal care. After this observation period, the animals were anesthetized and intubated following the same previously described protocol. The wires placed in the subcutaneous tissue of the abdominal wall were exposed, and then connected to a current generator for the evaluation of muscular contraction and proper electrode attachment to the diaphragm. All animals were euthanized with an overdose of the anesthetic propofol, followed by lethal intravenous injection of potassium chloride after six hours of diaphragmatic stimulation. The diaphragm was removed for subsequent morphological evaluation.

The use of three trocars proved to be sufficient for a laparoscopic approach to the implantation of the intramuscular electrodes in the abdominal portion of the diaphragm. The average time spent on the procedure was 85 minutes. All animals survived the procedure, and only one animal had small hemorrhage due to a liver laceration during the implantation of the electrodes, but there were no clinical consequences. There was no pneumothorax during deployment that would undermine the achievement of electroventilation. The electrodes and laparoscopic deployment tool that the group developed provided an easy approach for use during the procedure. The diaphragm post-mortem evaluation enabled us to verify the electrode positioning, as well as its attachment to the muscle. All leads were properly fixed to the muscle without any evidence of muscle damage allowing for an appropriate interface for the electrical conduction.

Diaphragmatic electrical stimulation using intramuscular electrodes is an approach to electroventilation, which has the ability to provide ventilation in the absence of spontaneous inspiratory activity. The implantation of electrodes in the abdominal portion of the diaphragm using laparoscopy is a minimally invasive and

safe technique for this purpose [2,24]. The correct location of the electrode implantation point in the diaphragm is associated with better performance in the recruitment of muscle fibers [14,16,19]. The scanning technique allows for muscle mapping and the observation of muscle contractions occurring in several different places in the muscle. Despite the anatomical difference between the motor and functional points, the direct muscle contraction visualization technique can be used to determine the implantation place for electrodes in the diaphragm [14].

Intramuscular electrodes were implanted in the diaphragm without the occurrence of pneumothorax or capnotórax. Even where we observe muscle transfixation, no pulmonary injury or pneumoperitoneum leaking into the pleural space caused respiratory failure or difficulty in ventilation. Pneumoperitoneum is generated by pressurized CO<sub>2</sub> in the abdominal cavity and may cause pneumothorax resulting in clinical repercussion in only 4% of the cases. The incidence of this situation is around 42% in humans [25]. In reports using more sensitive tests such as computed tomography, researchers have observed an incidence of gas in the chest cavity at a rate of 85% for laparoscopic procedures in general [25]. In human studies where electrodes were implanted in the diaphragm, researchers reported the occurrence of pneumothorax during and after surgery [24]. In another report, the most common complication observed in patients was capnotórax, which was most likely related to the electrode implantation procedure [26].

In a pilot study, we conducted the implantation of electrodes in the diaphragm of rabbits through laparoscopy with the use of four portals. However, we found that the procedure was feasible with only three trocars. Moreover, with this

arrangement of the trocars the identification of motor points was possible for each hemi-cupula, as well as their immediate implanting. Several studies have demonstrated the use of four trocars to perform this procedure in animals [14,17] and humans [2,21,24].

An average time of 85 minutes was spent on the procedure, which is relatively low, even when two electrodes were implanted in each hemi diaphragm. Some researchers report mean operative times varying from 150 to 98 minutes [27,28].

The approach of the diaphragm is feasible by videolaparoscopy using only three trocars for the implantation of two intramuscular electrodes in each hemidiaphragm. The use of two electrodes per hemidiaphragm generated a global muscle contraction enough to produce pulmonary ventilation. The use of a deployment device for the electrodes during surgery that identifies the motor points of the diaphragm and at the same time fix the electrodes to the muscle probably reduced our surgical time.

**Financial source:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e eventos- FIPE at HCPA and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS.

## References

1. Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, Rath R. Central hypoventilation; long-term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration. *Ann Surg* 1970; 172: 755-773.
2. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 1433-1440.
3. Sardenberg RA, Secaf LB, Pinotti AC, Taricco MA, Brock RS, Younes RN. Diaphragmatic pacing: unusual indication with successful application. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 697-699.
4. Onders RP. Functional electrical stimulation: restoration of respiratory function. *Handb Clin Neurol* 2012; 109: 275-282.
5. Glenn WW, Furman S, Gordon AJ, Escher DJ, Van Heeckeren DW. Radiofrequency-controlled catheter pacemaker. Clinical application. *N Engl J Med* 1966; 275: 137-140
6. Van Heeckeren DW, Glenn WW. Electrophrenic respiration by radiofrequency induction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52: 655-665.
7. Thoma H, Gerner H, Holle J et al. The phrenic pacemaker. Substitution of paralyzed functions in tetraplegia. *ASAIO Trans* 1987; 33: 472-479.
8. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994; 41: 1127-1135.
9. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: safety and reliability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994; 41: 1115-1126.
10. Nochomovitz ML, Dimarco AF, Mortimer JT, Cherniack NS. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 325-329.
11. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE. Inspiratory muscle pacing

- in spinal cord injury: case report and clinical commentary. *J Spinal Cord Med* 2006; 29: 95-108.
12. Nikfarjam M, Story DA, Nunn A, Howard M. Direct diaphragm pacing stimulation. *ANZ J Surg* 2011; 81: 496-498.
  13. Ghedini RG, Margarites A, Felix EA, Xavier RG, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2010; 25 : 475-478.
  14. Schmit BD, Stellato TA, Miller ME, Mortimer JT. Laparoscopic placement of electrodes for diaphragm pacing using stimulation to locate the phrenic nerve motor points. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1998; 6: 382-390.
  15. Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 342-351.
  16. Ghedini RG, Espinel JeO, Felix EA et al. Effectiveness of diaphragmatic stimulation with single-channel electrodes in rabbits. *J Bras Pneumol* 2013; 39: 490-494.
  17. Aiyar H, Stellato TA, Onders RP, Mortimer JT. Laparoscopic implant instrument for the placement of intramuscular electrodes in the diaphragm. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1999; 7: 360-371.
  18. DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1604-1606.
  19. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery* 2004; 136: 819-826.
  20. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest* 2005; 127: 671-678.
  21. Posluszny JA, Onders R, Kerwin AJ et al. Multicenter review of diaphragm pacing in spinal cord injury: successful not only in weaning from ventilators but also in bridging to independent respiration. *J Trauma Acute Care Surg*

- 2014; 76: 303-309; discussion 309-310.
22. Stellato TA, Peterson DK, Buehner P, Nochomovitz ML, Mortimer JT. Taking the laparoscope to the laboratory for ventilatory research. *Am Surg* 1990; 56: 131-133.
  23. Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma* 2004; 21: 1371-1383.
  24. Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 566-572.
  25. Clements RH, Reddy S, Holzman MD et al. Incidence and significance of pneumomediastinum after laparoscopic esophageal surgery. *Surg Endosc* 2000; 14: 553-555.
  26. Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and perioperative management. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 1265-1269.
  27. Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. *J Spinal Cord Med* 2007; 30 Suppl 1: S25-29.
  28. Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Katirji B, Schilz R. Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg* 2014; 207: 393-397; discussion 397.

### 6.3 ARTIGO 3

---

## **Proposal of a new electrode and a new modality of electrical stimulation for diaphragmatic pacemakers**

Rodrigo Guellner Ghedini<sup>I</sup>, Artur de Oliveira Paludo<sup>II</sup>, Rodrigo Mariano<sup>II</sup>, Éverton Franco Silva<sup>II</sup>, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz<sup>II</sup>, Cristiano Feijó Andrade<sup>VI</sup>

<sup>I</sup> Physiotherapist, UTIP Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Researcher at airway and lung laboratory, HCPA, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>II</sup> Researcher at airway and lung laboratory, HCPA, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>VI</sup> PhD, Thoracic Surgeon, HCPA, Santo Antônio Children's Hospital, Porto Alegre-RS, Brazil.

1 Research performed at Animal Experimentation Unit Research Center, Airway and Lung laboratory, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.



**Correspondence:**

Cristiano Feijó Andrade

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Serviço de Cirurgia Torácica

Ramiro Barcelos, 2.350

90035-903 Porto Alegre – RS Brasil

Phone: (55 51)3359-8684

Fax: (55 51)3359-8884

cristianofa@gmail.com

**Financial source:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e eventos- FIPE at HCPA and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS.

**Background:** The diaphragmatic pacemaker is a device that connects to the diaphragm through electrodes and uses an electrical current to contract this muscle and generate pulmonary ventilation. In this study we describe a new design of an intramuscular electrode to the diaphragm and introduce a new modality of electroventilation. **Methods:** We used 22 large white female pigs to test 68 electrodes that were implanted in the abdominal portion of the diaphragm by videolaparoscopy. Animals were anesthetized and submitted to a new protocol of electroventilation with an unpolarized current and a single-channel mode with 1 electrode for each hemidiaphragm during 3 hours. We evaluated the tidal volume, gas exchange and serum lactate level. **Results:** The electrodes tested were easily

fixed to the diaphragm with the help of a deployment device designed for this purpose. The identification of the motor points of the diaphragm was performed with the electrode itself without the need for another device or tool for this propose. There was no evidence of clinical complications such as pneumothorax or bleeding. This electroventilation modality enabled effective ventilation in all the animals with an adequate muscle contraction. No significant differences were observed in arterial blood gas analysis, which remained stable during the whole experiment period. **Conclusion:** The designed electrodes and deployment tool provided an excellent performance in terms of connection between the electrical stimulator and the muscle tissue. The proposal for using an unpolarized current proved to be effective in stimulating both hemidiaphragms simultaneously with only one channel of the electrical stimulator.

Keywords: laparoscopy, diaphragmatic pacemaker, electrode, electrical stimulation.

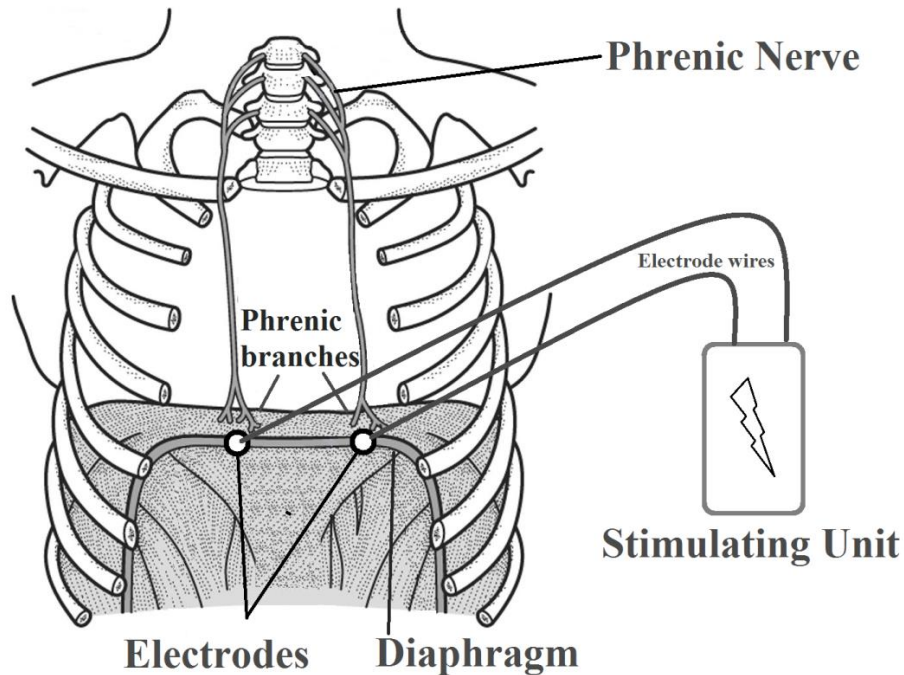
## **Introduction**

Over the years, the treatment of chronic respiratory failure caused by the loss of respiratory muscle function has been improved by efforts to re-establish the ability to contract via electroventilation (1-4). This method consists of the application of electrical currents to strategic points of the muscles responsible for ventilation or to the phrenic nerve to trigger an effective muscular contraction and use the subject's own muscular system to reestablish functionality.

Great advances have been achieved in recent years regarding equipment and methodologies, with special attention being paid to the implantation of electrodes directly in the abdominal portion of the diaphragm (4-6). This technique was initially developed in animal models (4, 5, 7-9) and reached an inspiratory volume of up to 160% of basal levels without generating muscle fatigue, proving to be effective and safe (7). The implantation of intramuscular electrodes in the diaphragm was initially described through laparotomy, and the technique later evolved to videolaparoscopy (10-12). A diaphragmatic pacemaker with intramuscular electrodes has been used mainly for the treatment of ventilatory insufficiency in cases of high spinal-cord trauma (10, 12, 13) and amyotrophic lateral sclerosis (14, 15), with excellent results.

In this paper, we describe a new design of an intramuscular electrode for electrical stimulation of the diaphragm and a new modality of electroventilation generated by the simultaneous stimulation of both domes of the hemidiaphragm with a single-channel mode (fig. 1).

Fig. 1 - Schematic drawing of the electroventilation configuration in single-channel mode.



Schematic representation of a single-channel diaphragmatic electrical stimulation system, which is able to stimulate both hemidiaphragms simultaneously. The electrodes are positioned on the diaphragm motor points and are connected through wires to a unit that generates electrical current.

### **Materials and methods**

Twenty-two large white female pigs weighing between 25 and 35 kg were used in this study. The animals were treated as recommended by the Ethical Code for Animal Experimentation of the World Health Organization (16). The project was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clinicas of Porto

Alegre – RS (Brazil) and registered under the number 10-260. Sixty-eight electrodes were implanted in the abdominal portion of the diaphragm by videolaparoscopy. Initially the animals were premedicated with an intramuscular injection of ketamine (20 mg/kg), 0.8 mg/kg of midazolam and meperidine (5 mg/kg), followed by cleaning, shaving and peripheral vein catheterization. The animals were anesthetized without the use of a neuromuscular blocker. Anesthesia was induced with intravenous Propofol (5 mg/kg) followed by orotracheal intubation and mechanical ventilation with positive pressure (Nikkei-Takaoka, São Paulo, Brazil) with  $\text{FiO}_2$  of 1.0 and maintained by a continuous infusion of Propofol (0.2-0.4 mg/kg) and a bolus of fentanyl (100  $\mu\text{g}$ ). A neuromuscular blocker was not used at any time during the procedure. The body temperature and the electrocardiogram were monitored throughout the surgery.

The surgery was performed using aseptic methods. The animals were kept in the supine position as previously described (17). With the electrode attached to a deployment endoscopic instrument, the diaphragmatic domes were exploited bilaterally to locate its motor or functional point. The exploration of the muscle was referenced by anatomical landmarks of the abdominal portion of the diaphragm. Electrical stimuli were applied with an intensity current of 10 mA (milliamps) and a pulse wave width of 300  $\mu\text{s}$  (microseconds) to select the locations where a global muscle contraction was observed to then deploy the electrodes. In 10 animals, 1 electrode was implanted, and in 12 animals, two electrodes were implanted, one in each diaphragmatic dome. The lead wires of the electrodes were placed in the subcutaneous tissue of the abdominal wall for later access.

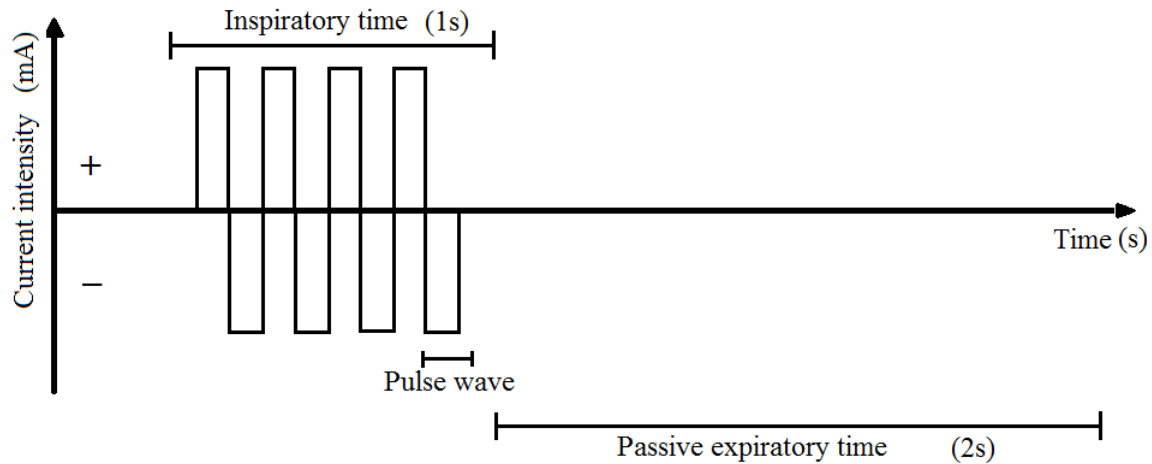
The animals were observed for 15 days and then were anesthetized and

intubated following the same protocol. The wires placed in the subcutaneous abdominal wall were then exposed and connected to a current generator for evaluation of the muscular contraction and measurement of the tidal volume generated during the 3 hours of observation. All the animals were euthanized with an overdose of Propofol, followed by lethal venous injection of potassium chloride. The diaphragm was removed for subsequent macroscopic evaluation of the position and fixation of the electrodes.

### **Electroventilation protocol**

The electroventilation was produced using an unpolarized symmetrical electric current, with an intensity of 30 mA, a frequency of 30 Hz and a pulse wave width of 300  $\mu$ s, with 20 stimuli per minute (fig. 2), applied through electrodes implanted in the diaphragm in single-channel mode. In those animals with 2 electrodes in each hemidiaphragm, we applied electrical stimulation in the four electrodes, and we selected the 2 (1 on each side) that demonstrated the best muscle contraction. The animals were induced into a coma by an increase the Propofol dose to 0.5-0.8 mg/kg and bolus dose of fentanyl of 100  $\mu$ g to inhibit the respiratory system. Electroventilation was maintained uninterrupted for 3 hours.

Fig. 2- Schematic representation of electrical current during a breath cycle.



Model of unpolarized and symmetric electric current maintaining the same energy load in both polarities, reproducing a near physiologic ventilatory pattern with a time of contraction (inspiration) and rest (passive expiration). In this case, the protocol resulted in a respiratory rate of twenty movements per minute.

Arterial blood samples were collected at specific time points: T1 (baseline) just after intubation, T2 one hour after the beginning of the electroventilation protocol and T3 after three consecutive hours of electroventilation. These samples were analyzed for the arterial blood gas values (PH,  $\text{PacO}_2$ ,  $\text{HcO}_3$ ,  $\text{TcO}_2$ , B.E and  $\text{PO}_2$ ) and the concentration of lactate with animals ventilated in air ( $\text{FiO}_2$  21%). The expiratory volume was evaluated through an airflow sensor (Tracer 5 Intermed, São Paulo, Brazil) attached to end of the endotracheal tube.

The Friedman nonparametric test was used for the statistical analysis of the medians, and a P value less than or equal to 0.05 was considered statistically significant. The interquartile range was used to measure the data variability based on dividing a data set into quartiles. The results are shown as the range of values of a frequency distribution between the first and third quartile intervals.

### **Electrode design**

The design of this electrode allows it to be used in a thin and slender muscle such as the diaphragm, allowing its implantation by videolaparoscopy. The electrode is composed of a body in a non-conductive material that is used as support for the attachment with the deployment tool. Its terminal end has a helical or spiral format (corkscrew) in metallic and conductive material with the most distal portion sharpened to facilitate penetration into the muscle tissue. It also has a metallic conductor cable coated with an insulating material and a connector at the proximal end making the connection between the electrode and the electric generator (fig. 3). The electrode is inserted into the muscle by screwing in a clockwise direction, providing an interface between the muscle tissue and an electric generator or an electromyography equipment and capturing signals of neuromuscular activity.

This design allows the electrode to be used to locate the most appropriate point for its fixation, facilitating and making the entire process faster and more efficient. The tube of non-conductive material has the role of a tool for deploying the electrode into the motor point of the diaphragm where it will be fixed (fig. 4). The electrode design has been documented and registered by the Brazilian National Intellectual Property Institute (INPI) under number BR2020140245214.



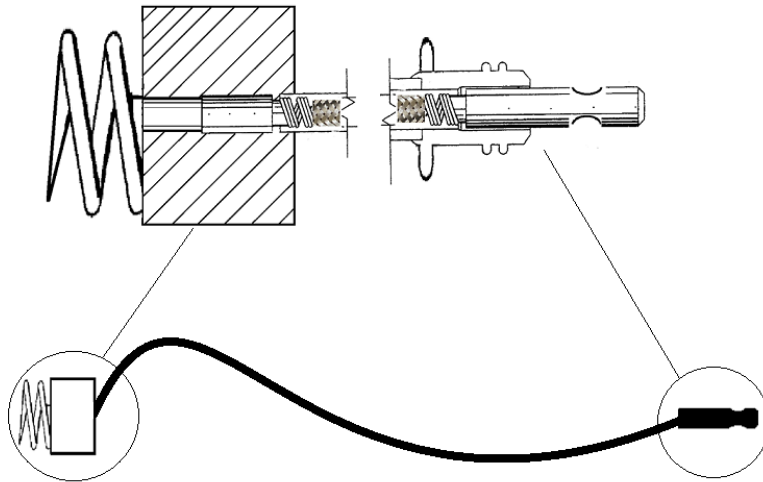


FIG.3 - Schematic drawing of the electrode developed and used in this study.

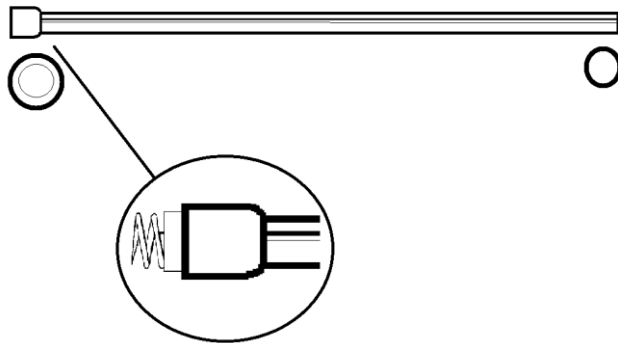
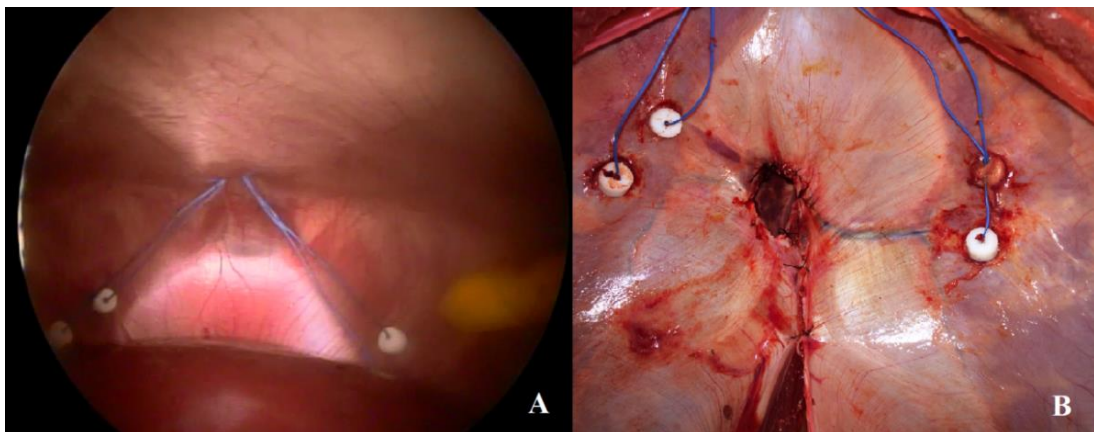


FIG.4 - Tube used to guide the electrode during videolaparoscopy in the exploration of the motor points of the diaphragm and for its deployment.

## Results

All animals survived the procedure without any evidence of clinical complications such as pneumothorax or bleeding. It was possible to identify the diaphragm motor points with the electrode and to deploy it without the use of another device or tool, making the procedure easier and more agile. The average time spent on the procedure was  $86.15 \pm 6.39$  minutes. The electroventilation protocol properly ventilated all the animals. Additionally, we observed an effective muscle contraction, demonstrating that the electrode provided an adequate connection between the current generator and the diaphragmatic muscle tissue. The post-mortem evaluation of the diaphragm allowed us to check the positioning of the electrode and its attachment to the muscle. All 68 sixty-eight electrodes were attached to the muscle adequately without evidence of any apparent muscle injury, creating a proper interface for electric conduction (fig. 5).

Fig. 5 –Electrodes in the diaphragm during laparoscopy (A) and (B) post-mortem evaluation.



View of the abdominal portion of the diaphragm and electrode placement

during laparoscopy (A) and post mortem position evaluation (B).

The protocol using the unpolarized electric current proved to be effective to produce a muscle contraction able to generate an adequate pulmonary ventilation with an average of tidal volume of  $220 \pm 38.99$  ml and to maintain an average minute volume of  $7.49 \pm 1.35$  mL/kg in all animals throughout the experiment period. The values for the pH,  $PcO_2$  and  $HcO_3$  collected in arterial blood on T1 (baseline), T2 and T3 remained within a limit considered normal in all animals at the different observation times, and there were no statistically significant differences (Table 1). The average blood concentration of lactate collected at the beginning of the experiment was  $0.88 \pm 0.15$  mmol/L and, after 3 hours, was  $0.96 \pm 0.1$  mmol/L without any significant difference ( $P = 1.0$ ). The  $PaO_2$  remained above 100 mmHg during all observation times with the animals ventilating in ambient air ( $FiO_2$  21%).

Table 1 - The effect of electroventilation on arterial blood gases and expiratory volume adjusted by weight.

	Time						P
	Baseline		1 Hour		3 Hours		
	median	[q1 - q3]	median	[q1 - q3]	median	[q1 - q3]	
<b>pH</b>	7.51	[7,486 - 7,56]	7.49	[7,45 - 7,50]	7.48	[7,39 - 7,52]	0.20
<b><math>PcO_2</math> (mmHg)</b>	36,55	[34,2 - 41,57]	41,85	[37,85 - 46,17]	44,65	[38,77 - 49,05]	0.07
<b><math>HcO_3</math> (mEq/L)</b>	30,60	[27,32 - 31,72]	30,90	[28,75 - 32,62]	31,65	[30,05 - 32,325]	0.06
<b><math>PaO_2/FiO_2</math> ratio</b>	450.5	[103,15 - 498,68]	519.04	[492- 571,19]	489.29	[423,8 - 621,7]	0.12
<b>Expiratory volume (ml/kg)</b>	7.62	[6,64 - 8,6]	7.77	[6,31 - 8,86]	7.69	[6,46 - 8,53]	0.50

pH: Hydrogen potential;  $PcO_2$ : Partial pressure of carbon dioxide;  $HcO_3$ : Bicarbonate;  $PaO_2$ : partial pressure of oxygen;  $FiO_2$ : Fraction inspired oxygen;  $PaO_2/FiO_2$ : Relationship between the partial pressure of

oxygen and the fraction of inspired oxygen; ml / kg: Relationship between the volume of breath and weight. [q1 - q3] interquartile range - The range of values of a frequency distribution between the first and third quartiles. A Friedman nonparametric test was used for the statistical analysis of the median.

## **Discussion**

This study showed that the new design of an electrode developed by our group was effective in creating a proper interface between an electric stimulator and the diaphragm. An additional advantage of this system is to use the electrode itself to locate the diaphragmatic motor points very effectively. Furthermore, the new proposal of the simultaneous depolarization of both diaphragmatic domes was able to generate adequate pulmonary ventilation. The simple visual observation of muscle contraction when stimulated at different points was described by other researchers as an effective technique for locating the motor points of the diaphragm (18, 19). The operating procedure of exploration of the motor points of the diaphragm by applying electric current has been extensively described by others, and it may be carried out with the use of specific probes (10, 20, 21) or with endoscopic forceps (22). This is the first reported use of an intramuscular electrode for this purpose.

In the past, different types of electrodes have been used with different shapes and designs of deployment (7, 10, 11, 19, 23), but they have not been free from complications during their deployment, such as detachment or muscle injury (7, 19). The air volume achieved with the use of the new electrode design is similar to that found in the literature (4, 24, 25). The electrode's spiral design allows for fixation onto the muscle tissue by screwing and avoiding displacement or an

unexpected release. All sixty-eight implanted electrodes were properly attached to the muscle without evidence of any clinical complication.

Neuromuscular electrical stimulation involves the application of electrical stimuli to skeletal muscles, with the main objective of causing visible and effective muscle contractions due to the activation of motor neuron axons or intramuscular axonal branches (26). The basic technique for this modality is achieved by locating the muscular motor points, identifying the place of entry of effector motor nerves in the muscle and consequently placing an "active" electrode or "cathode" on this point and another "dispersive" electrode or "ground" or "anode" in opposition to the "active" electrode (27, 28). Currently, for the proper functioning of a diaphragmatic pacemaker system, an active electrode or cathode is deployed on the diaphragm motor point, and a ground electrode or anode is placed in the subcutaneous tissue (29). Two electrodes are implanted in each hemidiaphragm, and the wires are connected to an external current generator with four channels (15, 22, 29, 30).

Our proposal for using an unpolarized electric current with only one channel (single-channel) to cause an effective muscle contraction in both hemidiaphragms at the same time was successfully achieved in our study. This electrical stimulation modality does not use a "passive" electrode, but rather two "active" electrodes, one in each hemidiaphragm, making it possible to generate a simultaneous depolarization. We believe that this finding may allow the development of a smaller electrical stimulator with lower energy consumption, which would potentially be implantable.

We observed a small decrease in muscle performance over three hours, demonstrated by the reduction of the arterial pH, resulting from an increase,

although not significant, of the  $\text{HcO}_3$  and  $\text{PcO}_2$  related to less effective arterial "washing" of  $\text{CO}_2$ . Muscle activation by electrical stimulation is related to premature muscle fatigue (31, 32). This may be explained by the limited and repeated recruitment of the muscle fibers, as well as the pattern of muscular recruitment in a reverse order, which are the factors related to the early onset of muscle fatigue.

In its normal histological constitution, the diaphragm features a heterogeneous distribution of muscle fibers of types I and II. In the adult human diaphragm, approximately 55% are slow fibers (type I), 21% are fast oxidative (type IIa), and 24% are fast glycolytic (type IIb) (33-35). However, changes in the contractile and histological properties of the diaphragm when subjected to chronic electrical stimulation have been demonstrated in animal models (25, 36, 37) and in humans (38, 39). These changes include a greater duration of the contraction, the proliferation of type I muscle fibers and an increase in resistance to muscular fatigue. Histologically, the diaphragm muscle becomes almost exclusively composed of type I muscle fibers after 60 days of full-time electric stimulation or 158 days of part-time stimulation (25).

This study has limitations that must be taken into consideration, such as the short observation period; our study was only long enough to demonstrate the effectiveness of the electrode and the new electroventilation modality. We believe that longer periods of observation are important to observe the histological changes of the muscle tissue and the possible ion deposition or damage caused by electrical energy near the electrode. We aimed to specifically evaluate the possibility of stimulating both hemidiaphragms simultaneously. For this reason, we did not analyze the energy consumption caused by the current generator and,

consequently, the autonomy of the system.

### **Conclusion**

The electrodes and the tool developed for electrode deployment in the diaphragm demonstrated excellent performance in the connection between the electrical stimulator and muscle tissue. The proposal to use an unpolarized electrical current proved to be effective in the stimulation of both diaphragmatic domes simultaneously with an electrical generation device in single-channel mode.

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Van Heeckeren DW, Glenn WW. Electrophrenic respiration by radiofrequency induction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52(5):655-65.
2. Glenn WW, Brouillette RT, Dentz B, Fodstad H, Hunt CE, Keens TG, et al. Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilatory insufficiency: a multi-center study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(11 Pt 2):2121-7.
3. Glenn WW, Phelps ML, Elefteriades JA, Dentz B, Hogan JF. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986;9(6 Pt 1):780-4.
4. Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1986;33(3):342-51.
5. Nochomovitz ML, Dimarco AF, Mortimer JT, Cherniack NS. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(3):325-9.
6. DiMarco AF, Supinski GS, Budzinska K. Inspiratory muscle interaction in the generation of changes in airway pressure. *J Appl Physiol.* 1989;66(6):2573-8.
7. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: safety and reliability. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41(12):1115-26.
8. Ghedini RG, Margarites A, Felix EA, Xavier RG, Andrade CF. Development of a new experimental model of intramuscular electrical stimulation of the diaphragm in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2010;25(6):475-8.
9. Peterson DK, Stellato T, Nochomovitz ML, DiMarco AF, Abelson T, Mortimer JT. Electrical activation of respiratory muscles by methods other than phrenic nerve cuff electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(5):854-60.
10. DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm



- electrodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 1):1604-6.
11. Aiyar H, Stellato TA, Onders RP, Mortimer JT. Laparoscopic implant instrument for the placement of intramuscular electrodes in the diaphragm. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1999;7(3):360-71.
  12. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest.* 2005;127(2):671-8.
  13. Onders RP, Elmo MJ, Ignagni AR. Diaphragm pacing stimulation system for tetraplegia in individuals injured during childhood or adolescence. *J Spinal Cord Med.* 2007;30 Suppl 1:S25-9.
  14. Onders RP, Carlin AM, Elmo M, Sivashankaran S, Katirji B, Schilz R. Amyotrophic lateral sclerosis: the Midwestern surgical experience with the diaphragm pacing stimulation system shows that general anesthesia can be safely performed. *Am J Surg.* 2009;197(3):386-90.
  15. Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Katirji B, Schilz R. Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg.* 2014;207(3):393-7; discussion 7.
  16. Organization W. WHO Statistical Information System (WHOSIS). 2009 [cited 2014]. Available from: [http://www.who.int/whosis/indicators/WHS09\\_IndicatorCompendium\\_20090701.pdf](http://www.who.int/whosis/indicators/WHS09_IndicatorCompendium_20090701.pdf).
  17. Ghedini RG, Paludo AdO, Mariano R, Silva EF, Thomaz LDGR, Diehl G, et al. Technique for Implanting Intramuscular Electrodes in the Diaphragm by Videolaparoscopy in Pigs. *Acta Cir Bras.* 2015: Submitted.
  18. Schmit BD, Stellato TA, Miller ME, Mortimer JT. Laparoscopic placement of electrodes for diaphragm pacing using stimulation to locate the phrenic nerve motor points. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1998;6(4):382-90.
  19. Walter JS, Wurster RD, Zhu Q, Staunton C, Laghi F. Stimulating multiple respiratory muscles with intramuscular Permaloc electrodes. *J Spinal Cord Med.* 2010;33(2):135-43.

20. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, Aiyar H, Mortimer JT. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series. *Surgery*. 2004;136(4):819-26.
21. Onders RP, DiMarco AF, Ignagni AR, Mortimer JT. The learning curve for investigational surgery: lessons learned from laparoscopic diaphragm pacing for chronic ventilator dependence. *Surg Endosc*. 2005;19(5):633-7.
22. Tedde ML, Onders RP, Teixeira MJ, Lage SG, Ballester G, Brotto MW, et al. Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):566-72.
23. Walter JS, Dunn RB, Wurster RD, Laghi F. Microstimulators and intramuscular hook electrodes for the stimulation of respiratory muscles. *J Spinal Cord Med*. 2007;30(4):338-45.
24. Walter JS, Wurster RD, Zhu Q, Laghi F. Respiratory muscle pacing with chronically implanted intramuscular Permaloc electrodes: A feasibility study. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(2):103-14.
25. Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1994;41(12):1127-35.
26. Hultman E, Sjöholm H, Jäderholm-Ek I, Krynicky J. Evaluation of methods for electrical stimulation of human skeletal muscle in situ. *Pflugers Arch*. 1983;398(2):139-41.
27. Gobbo M, Maffiuletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil*. 2014;11:17.
28. Neyroud D, Temesi J, Millet GY, Verges S, Maffiuletti NA, Kayser B, et al. Comparison of electrical nerve stimulation, electrical muscle stimulation and magnetic nerve stimulation to assess the neuromuscular function of the plantar flexor muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2015.
29. Posluszny JA, Onders R, Kerwin AJ, Weinstein MS, Stein DM, Knight J, et al. Multicenter review of diaphragm pacing in spinal cord injury: successful

- not only in weaning from ventilators but also in bridging to independent respiration. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):303-9; discussion 9-10.
30. Onders RP, Khansarinia S, Weiser T, Chin C, Hungness E, Soper N, et al. Multicenter analysis of diaphragm pacing in tetraplegics with cardiac pacemakers: positive implications for ventilator weaning in intensive care units. *Surgery.* 2010;148(4):893-7; discussion 7-8.
  31. Gregory CM, Bickel CS. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys Ther.* 2005;85(4):358-64.
  32. Binder-Macleod SA, Snyder-Mackler L. Muscle fatigue: clinical implications for fatigue assessment and neuromuscular electrical stimulation. *Phys Ther.* 1993;73(12):902-10.
  33. Stubbings AK, Moore AJ, Dusmet M, Goldstraw P, West TG, Polkey MI, et al. Physiological properties of human diaphragm muscle fibres and the effect of chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol.* 2008;586(10):2637-50.
  34. Sánchez J, Medrano G, Debesse B, Riquet M, Derenne JP. Muscle fibre types in costal and crural diaphragm in normal men and in patients with moderate chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1985;21(4):351-6.
  35. Mizuno M. Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J.* 1991;4(5):587-601.
  36. Macoviak JA, Stephenson LW, Alavi A, Kelly AM, Edmunds LH. Effect of electrical stimulation on diaphragmatic muscle used to enlarge right ventricle. *Surgery.* 1981;90(2):271-7.
  37. Acker MA, Mannion JD, Brown WE, Salmons S, Henriksson J, Bitto T, et al. Canine diaphragm muscle after 1 yr of continuous electrical stimulation: its potential as a myocardial substitute. *J Appl Physiol (1985).* 1987;62(3):1264-70.
  38. Glenn WW, Hogan JF, Loke JS, Ciesielski TE, Phelps ML, Rowedder R. Ventilatory support by pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia. *N Engl J Med.* 1984;310(18):1150-5.
  39. Nochomovitz ML, Hopkins M, Brodkey J, Montenegro H, Mortimer JT,

Cherniack NS. Conditioning of the diaphragm with phrenic nerve stimulation after prolonged disuse. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(4):685-8.

## 6.4 PATENTE

---

**Registro no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) –  
BR2020140245214 - 01 out 2014**

### RESUMO

#### **ELETRODO INTRAMUSCULAR PARA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGMA**

O presente pedido de privilégio de invenção refere-se a um dispositivo de aplicação médica, com a característica de ser implantado diretamente no músculo diafragma, constituído de um eletrodo intramuscular e a ferramenta específica para sua implantação, destinado à estimulação elétrica neuromuscular do diafragma. Com uma extremidade terminal em formato helicoidal para afixação no músculo atuando como conexão entre o tecido muscular e um equipamento gerador de correntes elétricas e ou um equipamento de eletromiografia, captando sinais elétricos da atividade neuromuscular. Este eletrodo pelo seu designe permite uma rápida e segura implantação através de cirurgia guiada por vídeo.

## REIVINDICAÇÕES

**ELETRODO INTRAMUSCULAR PARA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGAMA** caracterizado por:

- a) Eletrodo implantável adaptado para transmitir impulsos elétricos entre a extremidade proximal do conjunto de ligação e a extremidade distal, utilizado para formar uma interface entre um equipamento gerador de correntes e o tecido corporal ao qual se queira estimular;
- b) Pode ser utilizado como interface de ligação entre o tecido corporal e qualquer equipamento utilizado para a captação do sinal de atividade elétrica dos tecidos corporais;
- c) Um conjunto para implante no tecido corporal, com o eletrodo compreendendo por uma porção distal terminal em material metálico condutor biocompatível com formato de espiral que proporciona controle sobre a profundidade da fixação e estabilidade, impedindo o deslocamento e soltura quando fixado ao músculo e com a extremidade mais distal afilada para permitir a fácil penetração no músculo (FIG. 1);
- d) Corpo isolador em forma circular em material não condutivo, biocompatível como Teflon® (PTFE), polietileno (PE) ou silicone

(FIG. 1);

- e) Cabo condutor com uma porção interna em malha multifilamentar em metal condutor, recoberto por um arame metálico em forma de espiral, para proporcionar maior resistência à fadiga mantendo a flexibilidade, recobertos por material isolante, biocompatível e flexível, que conecta a porção distal (eletrodo) com a porção proximal (pino de conexão) para conexão com o gerador de correntes (não mostrado) (FIG. 1);
- f) Porção proximal com um pino de metal condutor biocompatível que conecta o cabo condutor ao gerador de correntes, tendo o terço mais proximal onde se conecta com o cabo condutor revestida com material isolante biocompatível e flexível (FIG. 1);

**ELETRODO INTRAMUSCULAR PARA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGAMA** caracterizado por uma ferramenta de implantação específica: Ferramenta de implantação em forma de tubo em material rígido não condutor, biocompatível com a extremidade distal adaptada para o encaixe do corpo do eletrodo (FIG. 2);

- A Caracterizado por permitir guiar o eletrodo possibilitando a exploração e localização do ponto adequado para sua implantação no músculo (FIG. 2);
- B Caracterizada por permitir o controle direto do eletrodo para a implantação e fixação no músculo por aparafusamento (FIG. 2).



## **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

### **ELETRODO INTRAMUSCULAR PARA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DO DIAFRAGAMA**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente inovação refere-se a um dispositivo de aplicação médica, com a característica de ser implantado diretamente no músculo diafragma, constituído de um eletrodo intramuscular e a ferramenta específica para sua implantação. Serve mais especificamente para a conexão entre o tecido muscular e um equipamento gerador de correntes elétricas capazes de produzir à contração do músculo, visando reestabelecer a capacidade de contração e função do diafragma. Pode ser utilizado como interface e conexão entre o tecido muscular e um equipamento de eletromiografia, captando sinais elétricos da atividade neuromuscular.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

O diafragma é um músculo essencial e responsável pela adequada função do sistema ventilatório. A ventilação com o uso de correntes elétricas supõe-se ser mais fisiológica do que a ventilação mecânica por pressão positiva, pois os pacientes podem voltar a utilizar os músculos inspiratórios para inflar os pulmões.

As lesões na região cervical alta podem causar tetraplegia e levar a perda da função diafragmática com dependência de ventilação mecânica por pressão positiva. Outras doenças neuromusculares, como a Esclerose Lateral Amiotrófica

também levam a um comprometimento progressivo e acumulativo, com óbito frequentemente decorrente de falência respiratória. No mundo a prevalência (número de casos existentes) é de 3 - 8 casos por 100.000 habitantes, e tem uma incidência por ano (número de novos casos) de 2/100.000. A metade de todos os pacientes afetados vive pelo menos 3 anos ou mais após o diagnóstico. Ao redor de 20% vivem 5 anos ou mais, e até 10 % sobrevivem mais de 10 anos.

A utilização de correntes elétricas para produzir uma ventilação artificial vem sendo descrita desde o século XIX, gerando potenciais de ação nervosa e ou contrações diretas do músculo diafragma e outros músculos ventilatórios através de diferentes técnicas. Comparando os métodos de estimulação através do nervo frênico e intramuscular tem resultados semelhantes na geração da pressão transdiafragmática e na latência na velocidade nervosa.

As primeiras descrições utilizavam o nervo frênico em seu trajeto cervical ou torácico para desencadear potenciais de ação. Esta técnica demonstrou ser eficaz clinicamente, porém com limitações e riscos importantes, principalmente em seu trajeto cervical pela extensa mobilidade da região, elevando assim o risco de injúria nervosa mecânica. A evolução e o desenvolvimento tecnológico proporcionaram um importante avanço para o desenvolvimento de marca-passos diafragmáticos através de eletrodos implantados diretamente sobre os músculos através de laparotomia e posteriormente vídeolaparoscopia.

A ativação elétrica do diafragma utilizando eletrodos intramusculares é uma alternativa para a aplicação da Ventilação elétrica com a capacidade de restaurar a capacidade respiratória. Peterson et al. (Peterson DK, Nochomovitz M, DiMarco AF, Mortimer JT. Intramuscular electrical activation of the phrenic nerve. IEEE

Trans Biomed Eng. 1986;33(3):342-51, Epub 1986/03/01), estudando o posicionamento dos eletrodos monopolares no diafragma de cães observaram que era possível à ativação do músculo diafragma utilizando eletrodos monopolares, obtendo volumes 167% da linha de base, sem induzir qualquer fadiga muscular.

Em outro estudo esse mesmo grupo (Peterson DK, Nochomovitz ML, Stellato TA, Mortimer JT. Long-term intramuscular electrical activation of the phrenic nerve: efficacy as a ventilatory prosthesis. IEEE Trans Biomed Eng. 1994;41(12):1127-35. Epub 1994/12/01), conseguiu demonstrar a segurança e a confiabilidade da estimulação intramuscular do diafragma com eletrodos monopolares com cães que receberam a estimulação elétrica por 61-183 dias sem que houvesse qualquer dano ao tecido muscular e na função cardíaca e pulmonar. Estudos sugerem a transformação das fibras musculares do diafragma para do tipo I, que tem melhor capacidade para resistir à fadiga e levando à conclusão de que esta técnica iria apresentar um risco mínimo em pacientes humanos.

DiMarco et al. (DiMarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing in a tetraplegic patient via intramuscular diaphragm electrodes. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(12 Pt 1):1604-6. Epub 2002/12/10) descreveram a implantação de eletrodos no diafragma em um adulto vítima de trauma cervical alto e dependente de ventilação mecânica e após um período de 20 semanas de treinamento e adaptação, um volume inspiratório de 1120ml foi obtido com a intensidade de corrente de 25mA.

Os eletrodos utilizados para a aplicação da eletroestimulação muscular promove a interface entre um equipamento gerador de corrente e o músculo que será estimulado. Apesar de sua aplicação destinada à estimulação elétrica do

diafragma, o eletrodo pode ser utilizado para outros músculos do corpo com a mesma finalidade. Outra aplicação para os eletrodos é promover a interface entre o músculo e um equipamento de eletromiografia, servindo para a captação dos sinais da atividade elétrica neuromuscular.

Não existe hoje no mercado um eletrodo implantável no músculo diafragma por videolaparoscopia e que possa ser utilizado ao mesmo tempo para a localização do ponto motor ou sítio onde o mesmo será implantado. Com a configuração na sua porção distal em forma de espiral, o eletrodo é aparafusado direto no músculo, através de uma haste tubular própria para este fim, ficando mecanicamente fixado sem o risco de desconexão.

A pesquisa em diversos bancos de patentes apontou também alguns documentos relevantes, descritos e comentados a seguir.

O documento US005425755A *ROTATABLE PIN, SCREW-IN PACING AND SENSING LEAD HAVING TEFLON-COATED CONDUCTOR COIL* - refere-se genericamente a um dispositivo médico implantável capaz de fornecer impulsos de estimulação para o tecido corporal selecionado, e, mais particularmente, para os condutores de ligação entre os dispositivos e o tecido a ser estimulado.

O documento descreve um eletrodo desenvolvido mais especificamente para a estimulação do tecido muscular cardíaco e conexão com um marcapasso. Este eletrodo é aparafusado no músculo cardíaco através do torque rotacional na extremidade do cabo de ligação.

O presente pedido de patente difere basicamente pela especificidade da aplicação, dimensões gerais e forma de implantação através de videolaparoscopia e aparafusamento com o tubo de implantação. A extremidade distal em forma de

espiral que é inserida no músculo possui um maior diâmetro e características aprimoradas para o músculo diafragma. A necessidade de maior energia e propriedades da corrente elétrica necessária para gerar uma contração sustentada no músculo diafragma necessita de uma maior superfície de contato. Para a implantação, um artefato em forma de tubo, de material não condutor é utilizado para conduzir e aparafusar firmemente o eletrodo ao músculo.

O documento US4989617A *INTRAMUSCULAR ELECTRODE FOR NEUROMUSCULAR STIMULATION SYSTEM* – Apresenta um eletrodo implantável com aplicação particular em conjunto com sistema de estimulação neuromuscular e funcional. Descreve um eletrodo de sistemas de estimulação neuromusculares que são comumente implantados nos músculos dos braços e pernas de um paciente, com um condutor elétrico dobrado em forma de V acentuado para formar uma farpa. Esta extremidade exposta e o fio de ligação são inseridos dentro do orifício da cânula de uma ferramenta semelhante a uma seringa e "injetado" no tecido muscular. A farpa do condutor fica exposta para trás sobre si mesmo impedindo o eletrodo de ser extraído.

O presente pedido de patente difere em vários aspectos, principalmente na arquitetura, concepção e aplicabilidade. Eletrodos com esta estrutura não podem ser implantados em músculos com massa e espessura limitadas como o diafragma, podendo causar lesão e laceração do tecido. A implantação por aparafusamento permite um controle da profundidade de implantação, conforme a necessidade.

O documento US5366493A *DOUBLE HELIX FUNCTIONAL STIMULATION ELECTRODE* - Apresenta um eletrodo que encontra aplicação especial para

estimular músculos esqueléticos, formado com uma ligação dupla hélice, mais especificamente, a ligação inclui um condutor isolado, que está enrolado em espiral em torno de um núcleo de polímero. O núcleo de polímero com condutores em espiral enrolado envolto em uma espiral aberta com uma multiplicidade de rebarbas metálicas ou âncoras ligadas a intervalos ao longo da superfície condutora alongada.

O presente pedido de patente difere deste eletrodo na maioria dos aspectos. Eles diferem distintamente no seu designe e aplicação. O músculo diafragma é composto por um feixe de fibras musculares finas e delgadas que separam a cavidade torácica da abdominal. A implantação de um eletrodo com rebarbas e âncoras metálicas pode ser de difícil e arriscado pela proximidade com órgãos vitais e tecidos frágeis. O eletrodo em forma de espiral proposto por este pedido permite a visualização e total controle sobre a implantação, minimizando os riscos e proporcionando segurança.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A finalidade técnica deste eletrodo é alcançada através de uma conexão em forma de espiral em metal inoxidável, fornecendo uma rápida e eficiente fixação ao tecido que será eletricamente estimulado. O mesmo eletrodo, também é utilizado para a exploração do músculo, principalmente no caso do diafragma em cirurgia guiada por vídeo, e localização do ponto motor onde ocorrerá a implantação. O tubo de material não condutor, cumpre o papel de ferramenta para a condução do eletrodo até o ponto em que será fixado, bem como para aparafusá-lo no tecido. O revestimento de todo o eletrodo, com exceção da das duas extremidades que farão contato com o gerador de correntes (proximal) e com o tecido (distal), em material isolante e biocompatível, como o silicone, o Teflon® (PTFE) ou polietileno (PE), proporcionam um isolamento elétrico adequado mantendo a flexibilidade adequada, auxiliando na resistência quanto à fadiga.

## BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Outros objetos, características e vantagens da inovação tornam-se mais evidentes a partir de suas descrições detalhadas. Os desenhos em anexo fornecem detalhes adicionais desta inovação, nos quais:

FIGURA. 1 é uma visão em perspectiva do eletrodo com cabo de condução flexível e pino de conexão com ampliação da imagem de uma secção transversal esquemática, longitudinal, da forma em espiral do eletrodo com o cabo condutor

revestido e pino conector;

FIGURA. 2 é uma vista em perspectiva do tubo de material não condutivo utilizado para condução e fixação do eletrodo no tecido com uma vista ampliada em perspectiva da porção distal do tubo com o eletrodo posicionado;

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA ESTRUTURA FÍSICA IDEAL**

Contendo características técnicas que serão posteriormente descritas, este eletrodo possui uma extremidade proximal com um pino metálico inoxidável que fica exposto para a conexão elétrica entre o equipamento gerador de correntes e o condutor flexível, conectados de forma mecânica. O cabo de metal condutor, longo e flexível é revestido por material isolante biocompatível, silicone, Teflon® (PTFE) ou polietileno (PE). Para que não ocorra uma ruptura por fadiga com descontinuidade do cabo, este possui uma porção interna de malha multifilamentar flexível em metal inoxidável, recoberta por um arame inoxidável com padrão helicoidal triplo em espiral por toda a extensão deste. Na extremidade oposta o condutor é conectado de forma mecânica a uma porção metálica em forma de espiral (saca-rolha), com a porção mais distal afiada para possibilitar a penetração no tecido muscular. A porção da conexão entre o fio condutor fica inserida em uma peça de formato circular composta de material biocompatível, Teflon® (PTFE) ou polietileno (PE), mantendo o isolamento elétrico entre o condutor flexível e a conexão com o metal em forma de espiral, deixando exposta a porção mais distal deste.



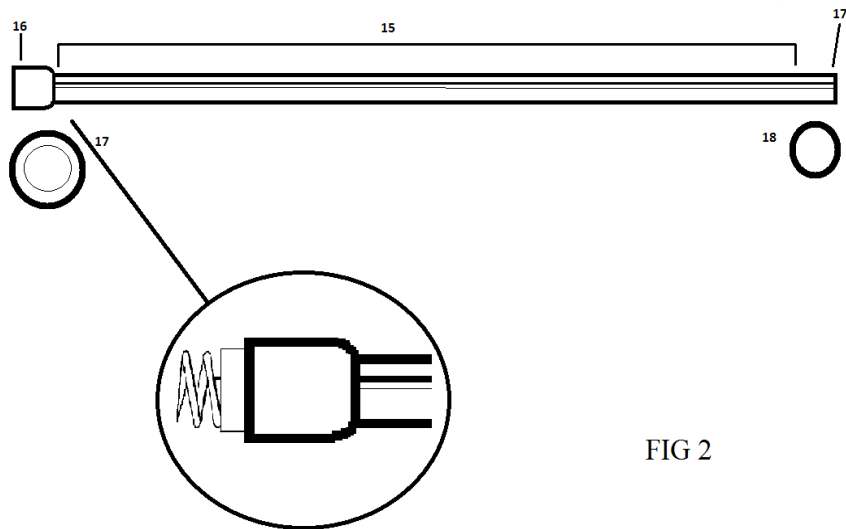
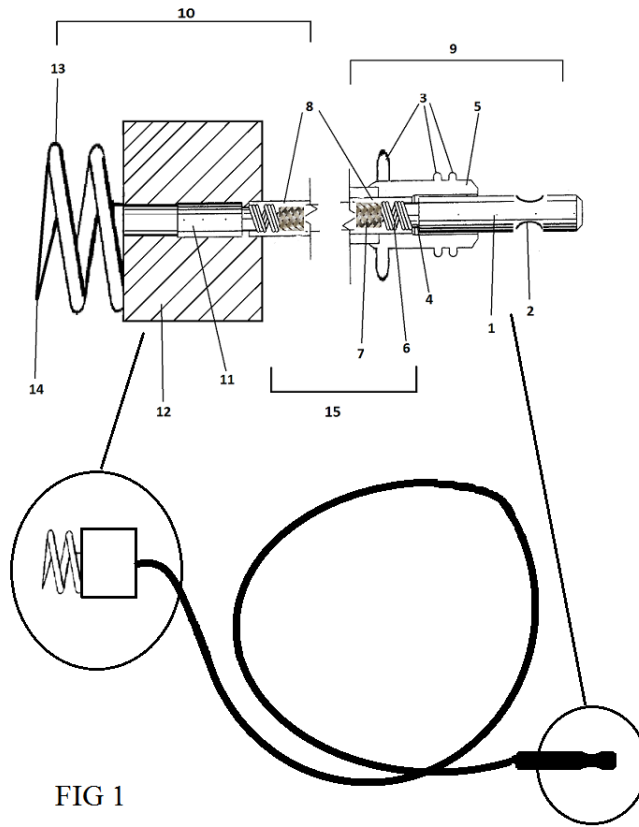
A seguinte descrição apresenta as formas e dimensões, bem como alguns aspectos de fabricação preferenciais. Esta descrição não é para ser tomada num sentido limitativo, mas é feita simplesmente com a finalidade de descrever os princípios gerais do invento, cujo âmbito é definido pelas reivindicações anexas. Em relação à FIGURA 1, nela está representada de forma esquemática a extremidade proximal (10) em forma espiral, unipolar, para a fixação no tecido muscular, em material metálico inoxidável, tendo uma extremidade proximal (9) e um cabo condutor (15) conectando as extremidades. A extremidade proximal (9) está adaptada para ser conectada a um gerador de correntes (não mostrado) com um pino de metal condutor biocompatível e inoxidável, cilíndrico, com uma depressão ou canaleta (2), em toda a sua circunferência para conexão. A extremidade proximal (9) inclui um alojamento tubular (5), feito de um material biocompatível, tal como silicone isolante, com anéis (3), para vedação dos fluídos corporais. O cabo de conexão possui uma porção interna em malha multifilamentar (7), em metal condutor, recoberto por um arame metálico em forma de espiral (6), para proporcionar maior resistência à fadiga mantendo a flexibilidade. A cobertura (8) do cabo condutor em material isolante, biocompatível e flexível. Na porção mais distal, o cabo é conectado (11) ao metal em forma de espiral (13) do eletrodo, ficando alojado no interior de uma peça de forma circular (12) de material isolante e biocompatível. A extremidade da porção metálica mais distal é afiada (14) para permitir a fácil penetração no tecido muscular. O corpo (12) circular do eletrodo encaixa firmemente na porção distal do tubo (16). O tubo FIGURA. 1 em material rígido, biocompatível e não condutor, utilizado para direcionamento e fixação do eletrodo no tecido muscular. O cabo condutor (15)

fica alojado dentro do tubo durante a colocação e fixação. A remoção do eletrodo após a fixação é realizado de forma mecânica.

### **Diferenciais**

O presente modelo de utilidade apresenta uma nova proposta de eletrodo intramuscular para a estimulação elétrica do diafragma. A associação dos eletrodos com equipamentos geradores de corrente pode possibilitar uma alternativa para o tratamento da perda de função do músculo diafragma e da dependência de ventilação mecânica por pressão positiva. O invento tem especificidades e características próprias para um músculo fino e delgado como o diafragma permitindo uma implantação através de cirurgia guiada por vídeo com controle sobre a profundidade e segurança. Outro diferencial proposto por este invento é a possibilidade de utilizar o próprio eletrodo para a localização do ponto mais adequado para a implantação, facilitando e tornando todo o processo mais rápido.

FIGURAS



## 7. CONCLUSÕES

---

A utilização de corrente elétrica com o intuito de gerar uma ventilação pulmonar efetiva em animais com eletrodos implantados diretamente no diafragma através de videolaparoscopia pôde ser obtida e desenvolvida mesmo com baixa tecnologia.

Os modelos experimentais em animais foram efetivos para o estudo da estimulação elétrica do diafragma com diferentes configurações de eletrodos e intensidades de corrente.

O trabalho permitiu o desenvolvimento do eletrodo e da ferramenta necessários para a implantação no diafragma e fazendo a conexão entre o gerador de correntes e o tecido muscular de forma eficiente e segura. Não foi possível o desenvolvimento de um gerador de correntes específico, mas a proposta de utilizar uma corrente despolarizada demonstrou ser eficaz na despolarização de ambas hemicúpulas diafragmáticas simultaneamente com apenas um canal.

Foi possível a implantação dos eletrodos diretamente no diafragma com o modelo em animais através de videolaparoscopia. Aprimoramos a técnica cirúrgica, reduzindo para 3 o número de portais necessários para o procedimento, tornando-o menos invasivo.

A exploração do diafragma para a identificação dos pontos motores através da simples observação demonstrou-se eficaz. Todos os animais puderam ser ventilados adequadamente com os eletrodos implantados sobre os pontos

identificados através desta metodologia.

Observamos uma relação diretamente proporcional entre a intensidade de corrente aplicada e o volume de ar corrente gerado pela contração muscular. Foi possível manter uma ventilação pulmonar adequada nos dois modelos animais, atingindo volumes pulmonares capazes de manter uma concentração gasosa sanguínea adequada.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Este estudo possibilitou avaliar e entender o desempenho do diafragma quando estimulado eletricamente com eletrodos implantados diretamente neste músculo. Os modelos em animais permitiram aprender os processos e desenvolver alguns dos materiais necessários para a aplicação da técnica.

Através do modelo em coelhos foi possível observar que a proposta de utilização de apenas um canal com o objetivo de reduzir o consumo de energia do gerador de correntes foi capaz de gerar uma ventilação pulmonar adequada, atingindo volumes de ar satisfatórios e mantendo uma concentração normal dos gases sanguíneos. A corrente utilizada para a estimulação elétrica tem como característica não ter polaridade definida (despolarizada) e isso permitiu estimular as duas hemicúpulas diafragmáticas simultaneamente apenas com um canal do estimulador elétrico. Este resultado abre espaço para o desenvolvimento de um estimulador elétrico de menor tamanho e com a possibilidade de ser implantável.

Para realização da implantação de eletrodos por videolaparoscopia no modelo com os suínos houve a necessidade de desenvolver um eletrodo específico para esta finalidade, que permitisse uma fixação direta no músculo e ainda uma conexão adequada. O desenvolvimento dos eletrodos e da ferramenta de implantação também permitiu a realização de um procedimento cirúrgico com um menor número de portais que o descrito na literatura. Os eletrodos apresentaram um excelente desempenho promovendo uma adequada interface entre o músculo e o gerador de correntes com segurança, sem causar lesões ou

complicações. O eletrodo por possuir um desenho inovador resultou na geração de um registro de patente junto ao Instituto nacional de propriedade intelectual.

O procedimento de localização dos pontos motores do diafragma foi entendido e pode ser facilitado com o novo modelo de eletrodo. Foi possível identificar o local onde se observava a contração da maior parte da massa muscular e realizar a implantação no mesmo momento.

Os achados nos dão suporte para afirmar que esta modalidade terapêutica pode ser totalmente desenvolvida no Brasil nos tornando mais uma referência no cenário mundial. Além disso, o desenvolvimento e domínio desta tecnologia pode tornar esta modalidade financeiramente mais acessível à população.