



XXXI Congresso de Iniciação Científica Unicamp

2023



FORMAS DE ONDA E EFICIÊNCIA ESTIMULATÓRIA

Palavras-Chave:

MARCAPASSO, EFICIÊNCIA ESTIMULATÓRIA, FORMAS DE ONDA, LIMAR DE ESTIMULAÇÃO

Autores:

Gabriel Barroso Ventura, Aluno, FEM-UNICAMP

Prof. Dr. Pedro Xavier de Oliveira, Orientador-Professor, FEEC-UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Em resposta a estímulos supralimiar, diversos tipos celulares apresentam uma variação não-linear do potencial transmembrana (V_m), a essa variação damos o nome de Potencial de ação (PA). Ela ocorre porque na membrana existem canais iônicos que são eletrosensíveis e ao serem estimulados a probabilidade de estarem abertos (tornando a membrana permeável a um certo íon) aumenta.

Para o caso de um estímulo supralimiar, acontece um efeito em cadeia com a abertura dos canais de sódio (Na^+) que começam a permitir que o íon adentre a célula, fazendo com que V_m , que em repouso, normalmente é mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio (K^+), passe a se aproximar do potencial de equilíbrio do Na^+ , causando assim uma PA [1].

Vários tipos de estímulos podem ser utilizados para gerar um PA, eles podem ter diferentes formas de onda. Os pesquisadores Weiss e Lapicque [2] estruturaram de maneira empírica uma curva que relaciona o limiar de estimulação (amplitude mínima do pulso estimulatório que evoca um PA) com a sua duração, para pulsos retangulares, a essa curva foi dado o nome de Curva Intensidade X Duração (Curva IxD).

Na curva IxD, a partir de uma certa duração a amplitude do pulso limiar de estimulação não varia e a este platô é dado o nome de Reobase. Se dobrarmos a amplitude da Reobase e encontrarmos a duração correspondente, encontraremos a Cronaxia, este ponto determina a amplitude e duração de pulso mais eficiente, ou seja, com menor gasto energético para disparar um PA [3].

Estudar o limiar de estimulação e a curva IxD é importante para melhorar o desempenho dos estimuladores a bateria. Entre eles podemos citar os marcapassos

cardíacos, de acordo com os dados do Censo Mundial de Marcapassos e Desfibriladores de 2009, são implantados 136 dispositivos em média a cada milhão de habitantes no Brasil [4]. Mais recentemente estão sendo utilizados marcapassos no cérebro para lidar com diversos tipos de doenças [5]. Nesse sentido, ao desenvolver métodos mais eficientes para realizar essas estimulações, estamos garantindo uma vida útil maior para esse tipo de aparelho e fazendo com que suas baterias durem mais.

A busca por formas de onda estimulatórias mais eficientes tem sido realizada por diversos centros de pesquisa. Atualmente, a forma de onda bipolar simétrica é uma das formas de onda mais utilizadas nos marcapassos [6], de modo que não aconteça a polarização dos eletrodos de estimulação. Já sabemos que para os pulsos bipolares temos uma queda considerável no limiar de estimulação, por conta da acomodação deste mesmo limiar, em comparação com os pulsos monopulares [7]. Porém, não necessariamente a forma de onda bipolar simétrica é a melhor escolha para se ter uma estimulação mais eficiente. Assim, um modo de buscar uma melhor eficiência pode ser utilizar estimulação com pulsos bipolares assimétricos, com áreas idênticas nos semiciclos positivo e negativo.

METODOLOGIA:

Utilizamos o modelo Modelo de Hodgkin Huxley (H-H), que é o modelo ativo da membrana de um neurônio, para determinar o limiar de estimulação de pulsos bipolares simétricos (EPBS) e assimétricos (EPBA) para diversas durações.

- **Modelo H-H:** Esse modelo de membrana celular reproduz diversos fenômenos eletrofisiológicos observados em células excitáveis, incluindo os mecanismos presentes durante o disparo de um PA [8].

O circuito da Figura 01 representa uma síntese desse modelo.

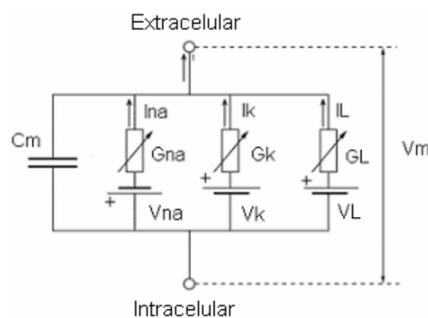


Figura 01: Modelo de Hodgkin Huxley para membrana celular: Capacitância da membrana (C_m), Condutância ao sódio (G_{Na}), Condutância ao potássio (G_K), Condutância de vazamento (G_L), Tensão transmembrana (V_m) e V_{Na} , V_K , V_L , I_{Na} , I_K e I_L são os potenciais de equilíbrio (mV) e as correntes ($\mu A/cm^2$) para os respectivos íons.

O modelo é regido pelas seguintes equações para as correntes iônicas:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{G}_{Na} * m^{3*} h * (V_m - V_{Na}) \\ I_K &= \bar{G}_K * n^{4*} (V_m - V_K) \\ I_L &= \bar{G}_L * (V_m - V_L) \end{aligned} \quad (1)$$

Onde m e n são variáveis de ativação das partículas existentes na membrana e h a variável de inativação. Também podemos estabelecer que a corrente total através da membrana é dada pela equação (2).

$$I = C_m * \frac{dVm}{dt} + I_{Na} + I_k + I_L \quad (2)$$

Isolando $\frac{dVm}{dt}$ e considerando as equações para as variações de m, h e n, chegamos no sistema não-linear (3), composto por 4 equações diferenciais acopladas e ordinárias, que descreve o modelo H-H matematicamente, sendo I_{st} a corrente que representa o estímulo aplicado em $\mu A/cm^2$.

$$\begin{aligned} \frac{dVm}{dt} &= \frac{1}{C_m} * (I_{st} - I_{Na} - I_k - I_L) \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m * (1 - m) - \beta_m * m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h * (1 - h) - \beta_h * h \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n * (1 - n) - \beta_n * n \end{aligned} \quad (3)$$

Onde os parâmetros variáveis α e β são funções dependentes de V_m , determinadas experimentalmente, que representam a taxa de transição da condição inativa para a ativada e vice-versa, para as variáveis de ativação e inativação que regulam as condutâncias iônicas.

- Procedimento Experimental:** Simulamos o sistema de equações (3) no MATLAB com o intuito de encontrar V_m . Essas equações diferenciais ordinárias foram numericamente resolvidas pelo pacote do software MATLAB ode45 (método Runge–Kutta de quarta ordem) com um passo fixo de 0,1ms. Para a EPBS variamos a duração do pulso de 0 a 20 ms com um passo de 1 ms e, para cada duração, determinamos a corrente limiar de estimulação variando a amplitude do pulso de 0 até o primeiro disparo do PA com um passo de 0,1 $\mu A/cm^2$. Para a EPBA, variamos a duração da segunda fase do pulso de 0 a 20 ms com um passo de 1 ms e, para cada duração, variamos a duração e a amplitude da primeira fase do pulso de modo que a área de ambas fases fossem iguais. Da mesma forma que para o pulso simétrico, variamos a amplitude do pulso despolarizante de 0 até o primeiro disparo do PA com um passo de 0,1 $\mu A/cm^2$.

Na estimulação bipolar, a primeira fase do pulso estimulatório será sempre negativa, hiperpolarizante, e a segunda fase, sempre positiva, despolarizante.

A eficiência dos pulsos estimulatórios será calculada elevando a amplitude do pulso estimulatório ao quadrado e calculando sua área para o pulso monopolar e pela soma das áreas das duas fases para os pulsos bipolares, o que é proporcional a calcular a energia gasta por pulso. O estímulo que tiver a área menor, será o mais eficiente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Como resultado das simulações feitas, foram obtidos os pontos de menor energia da técnica de EPBA, com áreas iguais, para diferentes durações de pulso despolarizante. Também foi obtida a energia gasta com o uso da técnica de EPBS para as mesmas durações de pulso despolarizante.

Podemos visualizar na Figura 02 o gráfico com a comparação entre a energia de estímulos com EPBS e com EPBA para várias durações de pulsos despolarizantes.

Observamos que, independente da duração do pulso, a EPBA consome menos energia que a EPBS.

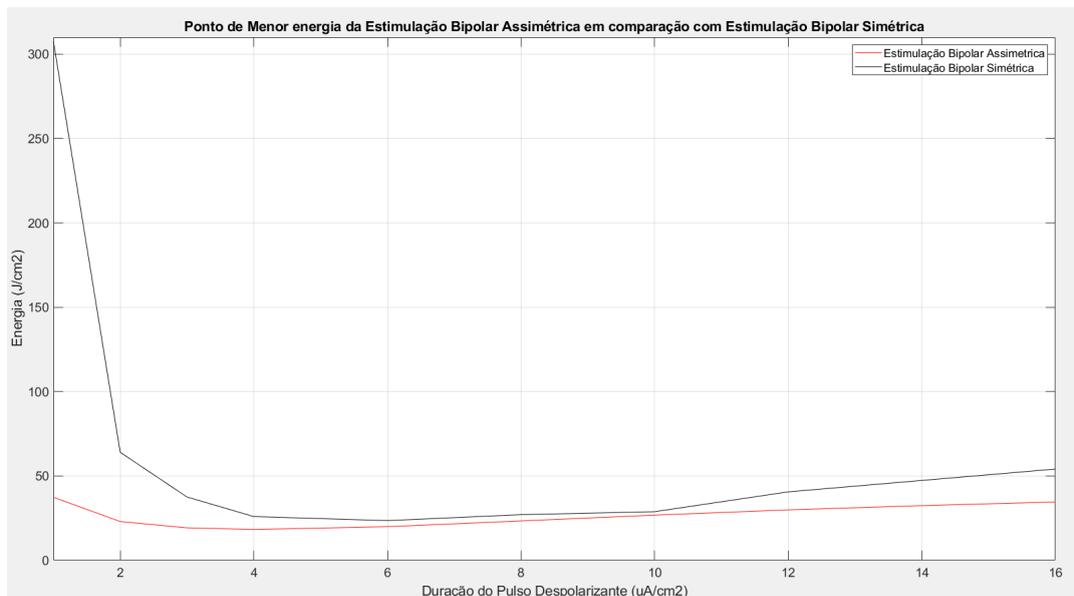


Figura 02: Gráfico com a energia de pulsos bipolares simétricos e assimétricos no limiar de estimulação pela duração dos pulsos despolarizantes..

As durações dos pulsos hiperpolarizantes simétricos e assimétricos estão presentes na Tabela 01. Para facilitar a visualização, os pontos foram agrupados em uma tabela.

Duração do Pulso Despolarizante	Estimulação Bipolar Assimétrica				Estimulação Bipolar Simétrica	
	Intensidade do Pulso Despolarizante (Assimétrico)	Duração do Pulso Hiperpolarizante (Assimétrico)	Intensidade do Pulso Hiperpolarizante (Assimétrico)	Energia (Assimétrico)	Intensidade de Pulso (Simétrico)	Energia (Simétrico)
1 ms	5.78 uA/cm2	8.50 ms	0.68 uA/cm2	37.34 J/cm2	12.40 uA/cm2	307.52 J/cm2
2 ms	3.05 uA/cm2	8.60 ms	0.71 uA/cm2	22.98 J/cm2	4.00 uA/cm2	64.00 J/cm2
3 ms	2.16 uA/cm2	8.00 ms	0.81 uA/cm2	19.25 J/cm2	2.50 uA/cm2	37.50 J/cm2
4 ms	1.73 uA/cm2	7.60 ms	0.91 uA/cm2	18.27 J/cm2	1.80 uA/cm2	25.92 J/cm2
6 ms	1.35 uA/cm2	7.30 ms	1.11 uA/cm2	19.94 J/cm2	1.40 uA/cm2	23.52 J/cm2
8 ms	1.19 uA/cm2	7.55 ms	1.26 uA/cm2	23.33 J/cm2	1.30 uA/cm2	27.04 J/cm2
10 ms	1.05 uA/cm2	7.00 ms	1.50 uA/cm2	26.77 J/cm2	1.2 uA/cm2	28.80 J/cm2
12 ms	1.00 uA/cm2	8.05 ms	1.49 uA/cm2	29.89 J/cm2	1.3 uA/cm2	40.56 J/cm2
14 ms	0.90 uA/cm2	7.55 ms	1.67 uA/cm2	32.41 J/cm2	1.3 uA/cm2	47.32 J/cm2
16 ms	0.82 uA/cm2	7.25 ms	1.81 uA/cm2	34.54 J/cm2	1.3 uA/cm2	54.08 J/cm2

Tabela 01: Tabela com os dados referentes a cada ponto das curvas da Figura 05.

Ao se analisar as informações obtidas, fica nítido que a EPBA, com áreas iguais, é mais eficiente do que a EPBS para todas as durações escolhidas. A EPBA é, aproximadamente, 22% mais eficiente do que a EPBS se compararmos os pontos de menor energia das duas curvas (4 ms para a EPBA e 6 ms para a EPBS). Se compararmos as duas técnicas em um ponto que tenha a mesma duração de pulso despolarizante, por exemplo 4 ms, essa eficiência sobe para 30%.

CONCLUSÕES:

Através das simulações do Modelo H-H usando o software MATLAB, foi calculada a energia entregue por duas técnicas de estimulação, EPBS e EPBA. Com esses dados e todas as informações apresentadas nesse documento, é possível concluir que, de acordo com os resultados obtidos, a técnica de EPBA, com áreas de pulso hiperpolarizante e despolarizante iguais, tem uma eficiência energética maior do que a técnica de EPBS para

todas as durações de pulso despolarizante. Sendo que ambas são superiores à técnica de estimulação com pulso monopolar, por não promoverem a polarização dos eletrodos.

BIBLIOGRAFIA:

1. AIDLEY, J. D., 1989. *The Physiology of Excitable Cells*. Cambridge University Press, 3rd ed., Cambridge.
2. Lapicque L: *L'excitabilité en fonction du temps*. Paris: Presses Universitaires de France, 1926.
3. LAPICQUE, Louis. *L'excitabilité en fonction du temps: La chronaxie, sa signification et sa mesure*. Les presses universitaires de France, 1926.
4. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Aug;34(8):1013-27. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21707667.
5. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S40-4. PMID: 11188974.
6. Braun MU, Rauwolf T, Bock M, Kappert U, Boscheri A, Schnabel A, Strasser RH. Percutaneous lead implantation connected to an external device in stimulation-dependent patients with systemic infection--a prospective and controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Aug;29(8):875-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00454.x. PMID: 16923004.
7. SORIANO, D. C.; RICARDO, R. A.; BASSANI, J. W. M. Resolvendo o modelo de Hodgkin-Huxley: uma proposta didática. In: XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. 2006.
8. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. (1952) "A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve" *Journal of Physiology*, v. 117, p. 500 – 544.