

Neuroestimulação vagal com padrão monofásico

Autores: Leonardo Guimarães Subar¹, Daniel Penteado Martins Dias¹

Colaboradores: Raianne Stéfane Dias Ribeiro¹, Amanda Rodrigues Correa

Frota Gomes¹

¹Centro Universitário Barão de Mauá

*leonardogsubar@hotmail.com, daniel.penteado@baraodemaua.br, raiannestefanemed@gmail.com,
amandafrotagomes@gmail.com*

Resumo

A neuroestimulação elétrica do nervo vago é uma técnica utilizada para tratamento de condições clínicas. No presente estudo, foi utilizado o estímulo monofásico para causar bradicardia em ratos Wistar anestesiados, avaliando a magnitude da bradicardia e a longevidade da preparação. Pequenas respostas bradicárdicas foram observadas, quando comparado a outros padrões de estimulação elétrica descritos na literatura.

Introdução

Com o aperfeiçoamento tecnológico ocorrido nas últimas décadas, a estimulação elétrica neural passou a ser utilizada como forma de tratamento em uma extensa lista de condições clínicas, tais como hipertensão, doenças vasculares, insuficiência cardíaca e obesidade (FAMM et al., 2013; OLIVEIRA JÚNIOR; CORRÊA; FERREIRA, 2016). Além disso, a estimulação elétrica é realizada em casos de lesões de sistema nervoso central e periférico, no sentido de reabilitação motora, dificuldades auditivas, incapacidade respiratória, doença de Parkinson, bexiga imperativa e diabetes mellitus (DIAS, 2015; FAMM et al., 2013; OLIVEIRA, 2015).

A estimulação elétrica se baseia no fenômeno de despolarização dos neurônios do organismo, o qual permite a condução elétrica e comunicação entre territórios do corpo (DIAS, 2015). Intervenções terapêuticas podem ser aplicadas nesses circuitos neurais e atuar no tratamento de doenças. Entretanto, o êxito deste tratamento depende primeiramente da identificação do nervo relacionado ao sistema alvo e, posteriormente, da determinação da eletroterapia exata para a efetividade da intervenção. A estimulação elétrica vagal tem sido amplamente explorada, uma vez que o nervo vago apresenta interações com os sistemas imune (ALVES; PALERMO-NETO, 2007), cardiovascular (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004), digestório (BIGHETTI; ANTÔNIO; CARVALHO, 2002) e importante

relação com a migrânea e cefaleias primárias (HENRIQUES, 2017).

A neuroestimulação monopolar apresenta um importante papel histórico nos estudos envolvendo a estimulação elétrica de vias neurais (MILLAR; BARNETT, 1997), mostrando sua eficiência em gerar potências de ação em áreas específicas de nervos, com altas correntes em sentido unidirecional (SANTOS; GOMES, 2015), apresentando baixo ruído e geração de calor (MARCHETTI; CORSO, 2013). Entretanto, mesmo sendo o mais utilizado dos métodos de estimulação elétrica, esta técnica apresenta algumas limitações como, por exemplo, a baixa seletividade na estimulação das fibras nervosas A-beta, A-gama e C, mesmo selecionando-se o método anodal ou catodal (SANTOS; GOMES, 2015). Além disso, o modelo monofásico tende a acumular cargas na região do eletrodo (SILVEIRA, 2017), que causam um dano eletrolítico no tecido contíguo pela mudança no pH local e na concentração de oxigênio e, dessa forma, os produtos da eletrólise deterioram a interface eletrodo-nervo, reduzindo a eficiência da estimulação (MILLAR; BARNETT, 1997).

Objetivos

Explorar a estimulação vagal por meio do modelo monopolar (onda monofásica de estímulo), apresentando as características do método e propiciando informações pertinentes para o aprimoramento das aplicações dessa técnica nas diversas comorbidades do organismo, além de elucidar a magnitude de resposta bradicárdica e as possíveis limitações do método.

Métodos

Todos os procedimentos experimentais foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal do Centro Universitário Barão de Mauá (N° 344/18; 08 de março de 2019). O estudo foi realizado em ratos da linhagem Wistar (200 a 250 g; n=3)

anestesiados com uma mistura (0,1 mL/kg; i.m.) de quetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Os animais foram implantados com eletrodos subcutâneos de agulha na região anterior do tórax para registro do eletrocardiograma. Realizou-se uma incisão na região cervical ventral, no intuito de identificar e isolar a porção cervical do nervo vago esquerdo, utilizando-se uma lupa cirúrgica. Em seguida, o nervo vago foi posicionado sobre um par de eletrodos de aço inoxidável para realização do protocolo de estimulação elétrica. O eletrocardiograma foi registrado por um sistema computadorizado composto por um conversor analógico-digital, com amplificador acoplado (PowerLab 26T, ADInstruments, Bella Vista, Austrália), permitindo a identificação dos intervalos cardíacos e cálculo da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). Todos os equipamentos, incluindo o microcomputador portátil, foram acomodados em um aparato metálico móvel, para melhor posicionamento dos dispositivos durante os procedimentos experimentais.

A programação do estimulador elétrico buscou a geração de um pulso monofásico, apenas com a porção positiva, com largura de pulso total de 100 microssegundos, frequência de 10 Hz e com tensão máxima de 1 V. O registro do eletrocardiograma, para determinação da frequência cardíaca, foi realizado em condições basais nos animais anestesiados para que, em seguida, fossem realizadas três sessões de estimulação elétrica com 30 segundos de duração cada com intervalo de 3 minutos entre as sessões, utilizando-se os parâmetros citados acima. Para cada estímulo, a bradicardia máxima alcançada durante o período de 30 segundos de estimulação elétrica foi subtraída do valor de repouso da frequência cardíaca, permitindo o cálculo da bradicardia máxima. A partir do registro, foi possível identificar os pontos de inflexão nos ciclos cardíacos e calcular a frequência cardíaca para obtenção dos dados.

Resultados

Os valores de frequência cardíaca basal, a resposta bradicárdica após o estímulo e o delta diferença entre a frequência basal e após a estimulação elétrica, de cada uma das três estimulações consecutivas são exibidos na Tabela 1. As linhas da tabela 1, identificadas como 1, 2 e 3, representam valores de frequência cardíaca em condições basais, após a estimulação vagal e a magnitude da bradicardia (delta). Os valores foram obtidos após cálculo da média entre os 3 animais em cada um dos momentos de estimulação.

Na primeira sessão de estimulação elétrica, o pulso monofásico proporcionou uma redução na

frequência cardíaca de 37 ± 9 bpm. Após três minutos, o segundo estímulo diminuiu a frequência cardíaca em 53 ± 26 bpm. Finalmente, o terceiro e último estímulo promoveu uma redução de 78 ± 37 bpm na frequência cardíaca. Sendo assim, ao longo das três sessões, a resposta bradicárdica aumentou sucessivamente entre os estímulos. Além disso, ao observar a média da resposta dos três estímulos elétricos, bradicardia de 56 ± 24 bpm (Tabela 1).

Tabela 1- Valores de Frequência Cardíaca (bpm) antes e depois da Estimulação Elétrica do Nervo Vago com a utilização do Padrão de Estímulo Monofásico

Estímulo	Basal	Estimulação	Delta
1	264±26	227±33	-37±9
2	277±24	224±45	-53±26
3	291±29	214±55	-78±37
Média	277±25	222±44	-56±24

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média.

Fonte: dados obtidos no presente estudo.

Discussão

Os dados do presente estudo mostraram que a estimulação elétrica neural monofásica do nervo vago induz a geração de despolarização e consequente resposta bradicárdica, como já explicitado na literatura (SANTOS; GOMES, 2015). Contudo, os estímulos consecutivos possibilitam uma melhor compreensão dessa resposta, visando comprovação da eficácia dos protocolos já existentes que utilizam eletroestimulação elétrica do nervo vago como ferramenta terapêutica (BRASIL, 2018).

Na primeira sessão de estimulação elétrica, foi possível observar a bradicardia de menor magnitude, em comparação às sessões seguintes (segunda e terceira). Essa relação possibilita especular que o processo de acúmulo de cargas no eletrodo pelo modelo monofásico (SILVEIRA, 2017) talvez não ocorra agudamente. Nesse sentido, a deterioração tecidual do nervo necessita de maior cronicidade de estimulação ou padrões de estimulação mais intensos, para que a eletrólise na interface eletrodo-nervo aconteça (MILLAR; BARNETT, 1997). Além disso, é plausível que a escolha dos parâmetros de estimulação seja responsável pela maior segurança e preservação do nervo vago, indicando praticabilidade no uso do estímulo monofásico, pelo aumento da bradicardia ao longo da estimulação.

Desse modo, a aplicação da neuromodulação exige exatidão na escolha do

método e dos parâmetros de estimulação, baseados no tipo de estímulo, na largura de pulso, frequência de onda, tensão e o tempo de estímulo como citado por Noller e colaboradores (2019). A escolha da técnica de estimulação permite melhorias no procedimento, no momento em que se observam os resultados de outros métodos. O estímulo bifásico, por exemplo, apresenta uma porção positiva com anulação pela respectiva porção negativa, reduzindo, em longo prazo, o possível dano do tecido neural e proporcionando maior longevidade interfacial (GRILL; MORTIMER, 1995); além de promover um efeito bradicárdico mais eficiente na estimulação elétrica do nervo vago, quando comparado ao estímulo monofásico (VUCKOVIC; TOSATO; STRUIJK, 2008).

Seguindo a mesma perspectiva, há o método de despolarização por pré-pulsos despolarizantes que tem se mostrado eficiente, tanto na intensidade de redução da frequência cardíaca, quanto na manutenção da integridade do tecido na estimulação elétrica vagal crônica, realçando esse método em detrimento dos métodos monopolar e bifásico (GRILL; MORTIMER, 1993). Sendo assim, as técnicas de eletroestimulação vagal ampliaram o campo da pesquisa no sentido de proporcionar novas aplicações e soluções clínicas, abrangendo intervenções em diversas comorbidades (FAMM et al., 2013). Entretanto, a determinação dos parâmetros necessita de ajustes delicados, desde a seleção do tratamento específico e personalizado até as condições de estimulação, o que torna laborioso a incorporação dos resultados em estudos clínicos (NOLLER et al., 2019).

Conclusão

Assim, estudos sobre os tipos de estímulos elétricos e seus parâmetros associados são essenciais para o avanço da técnica de estimulação neural. Os pulsos monofásicos conquistaram o seu espaço mostrando suas capacidades de ativar o nervo vago e diminuir a frequência cardíaca (SANTOS; GOMES, 2015). No presente estudo, foi possível observar resposta bradicárdica (56 ± 24 bpm) consistente nos animais testados, após estímulo elétrico do nervo vago, indicando o efeito de pulsos monofásicos neste tipo de preparação. Contudo, a necessidade de estímulos regulares, para maior eficiência do método, evidencia a implicação de acúmulo de cargas no tecido e a reduzida efetividade em pacientes. Essas limitações abrem caminhos para outros métodos, como o pulso bifásico e os pré-pulsos despolarizantes (NOLLER et al., 2019), na busca por maior eficácia e longevidade do nervo, contribuindo com o sucesso das terapias que utilizam a estimulação elétrica vagal.

Referências

- ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 363-369, Dec. 2007.
Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000400013&lng=en&nrm=iso>. accesson 03 Nov. 2019. Epub Aug 03, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006005000052>.
- ANGELIS, Kátia de; SANTOS, Maria do Socorro Brasileiro; IRIGOYEN, Maria Cláudia. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, São Paulo, v. 8, n. 3, p.1-7, dez. 2004.
- BIGHETTI, Aparecida Érica; ANTÔNIO, Márcia Aparecida; CARVALHO, João Ernerto de. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 11, n. 1, p.55-60, abr. 2002.
- DIAS, Joana Isabel Portela. **Estimulação Elétrica e Corpo Humano: Estimulação Elétrica do Nervo Tibial no Tratamento da Bexiga Hiperativa**. 2015. 25 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2015.
- FAMM, Kristoffer et al. A jump-start for electroceuticals. **Nature**, [s.l.], v. 496, n. 7444, p.159-161, abr. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/496159a>.
- GRILL, W.m.; MORTIMER, J.t.. Stimulus waveforms for selectiv e neural stimulation. **Ieee Engineering In Medicine And Biology Magazine**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.375-385, ago. 1995. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). <http://dx.doi.org/10.1109/51.395310>.
- GRILL, W.m.;MORTIMER, J.t.. Selective activation of distant nerve fibers. **Proceedings Of The 15th Annual International Conference Of The Ieee Engineering In Medicine And Biology Societ**, [s.l.], p.1249-1250, jan. 1993. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/iembs.1993.979119>.
- HENRIQUES, Victor Filipe dos Santos. **NEUROESTIMULAÇÃO COMO TRATAMENTO PARA ENXAQUECA E OUTRAS**

CEFALEIAS PRIMÁRIAS. 2017. 26 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2017.

HOPP, F. A. et al. Effect of anodal blockade of myelinated fibers on vagal C-fiber

afferents. **American Journal of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative**

Physiology, [s.l.], v. 239, n. 5, p.454-462,

1 nov. 1980. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprequ.1980.239.5.r454>.

MARCHETTI, Paulo Henrique; CORSO,

Simone dal. Técnicas de estimulação

neuromuscular para avaliação de déficits de força: uma breve revisão. **Terapia Manual**,

Sorocaba, v. 10, n. 47, p.123-128, set. 2013.

MILLAR, J; BARNETT, T.g. The Zeta pulse: a

new stimulus waveform for use in electrical stimulation of the nervous

system. **Journal Of Neuroscience Methods**,

[s.l.], v. 77, n. 1, p.1-8, nov. 1997. Elsevier

BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-0270(97)00101-5)

[0270\(97\)00101-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-0270(97)00101-5).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimulação elétrica do nervo vago na terapia adjuvante de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia.** 367. ed.

Brasília: Conitec, 2018. Disponível em:

<[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Estimulacao-](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Estimulacao-Eletrica_NervoVago_Epilepsia.pdf)

[Eletrica_NervoVago_Epilepsia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Estimulacao-Eletrica_NervoVago_Epilepsia.pdf)>. Acesso em:

10 fev. 2020.

NOLLER, Crystal M. et

al. Vagus Nerve Stimulation in Rodent Models: An

Overview of Technical Considerations. **Frontiers**

In Neuroscience, [s.l.], v. 13, p.1-11, 4 set.

2019. Frontiers Media

SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00911>.

OLIVEIRA, Franassis Barbosa de. **Opções**

diagnósticas no monitoramento de

neuropatias diabéticas: em busca de

parâmetros para tomada de decisões

clínicas. 2015. xvii, 148 f, il. Tese (Doutorado em

Ciências e Tecnologias em Saúde) —

Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo de; CORRÊA,

Cláudio Fernandes; FERREIRA, Jânio

Alves. Invasive treatment to control neuropathic

pain. **Revista Dor**, [s.l.], v. 17, p.98-106,

2016. GN1 Genesis

Network. [http://dx.doi.org/10.5935/1806-](http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160059)

[0013.20160059](http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160059).

SANTOS, Pedro Matias dos;

GOMES, Luis Gustavo

Bonifácio. **Desenvolvimento de um protótipo de neuroestimulador para dor crônica.** 2015.

56 f., il. Monografia (Bacharelado em Engenharia Eletrônica) — Universidade de Brasília, Brasília,

2015.

SILVEIRA, Rafael Silveira da. **Estimulador elétrico funcional com balanceamento ativo de cargas integrado em tecnologia CMOS de 130nm.** 2017. 78 f. Dissertação (Mestrado) -

Curso de Ciência da Computação, Universidade

Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

VUCKOVIC, Aleksandra; TOSATO, Marco;

STRUJIK, Johannes J.

A comparative study of three techniques for diameter selective fiber activation in the vagal nerve: an

odal block, depolarizing prepulses and slowly rising

pulses. **Journal Of Neural Engineering**, [s.l.],

v. 5, n. 3, p.275-286, 20 jun. 2008.

IOP Publishing. [http://dx.doi.org/10.1088/1741-](http://dx.doi.org/10.1088/1741-2560/5/3/002)

[2560/5/3/002](http://dx.doi.org/10.1088/1741-2560/5/3/002).