

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA**

**PROPOSTA DE APLICABILIDADE DO MÓDULO CFE® E
SUA INSTRUMENTAÇÃO PARA ANÁLISE FISIOLÓGICA
DO ESÔFAGO**

PATRÍCIA MENDONÇA CARLOS DE PAULA

**ORIENTADORES: SUÉLIA DE S. RODRIGUES FLEURY ROSA
ADSON FERREIRA DA ROCHA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

PUBLICAÇÃO: PPGENE.DM-425/2010

BRASÍLIA/DF: AGOSTO - 2010

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA**

**PROPOSTA DE APLICABILIDADE DO MÓDULO CFE® E SUA
INSTRUMENTAÇÃO PARA ANÁLISE FISIOLÓGICA DO ESÔFAGO**

PATRÍCIA MENDONÇA CARLOS DE PAULA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA DA FACULDADE DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE.

APROVADA POR:

**SUÉLIA DE S. RODRIGUES FLEURY ROSA, Dra. (UnB)
(ORIENTADOR)**

**SOLANGE DA SILVA, Dra. (PUC-GO)
(EXAMINADOR EXTERNO)**

**LOURDES MATTOS BRASIL, Dra. (UnB)
(EXAMINADOR INTERNO)**

BRASÍLIA/DF: 06 de agosto de 2010

FICHA CATALOGRÁFICA

PAULA, PATRÍCIA MENDONÇA CARLOS DE

Proposta de aplicabilidade do módulo CFE® e sua instrumentação para análise fisiológica do esôfago [Distrito Federal] 2010.

xv, 114 p., 210 x 297 mm (ENE/FT/UnB, Mestre, Engenharia Elétrica, 2010). Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Faculdade de Tecnologia.

Departamento de Engenharia Elétrica.

1. Biomateriais

2. Teste *in vivo*

3. Obesidade

4. Instrumentação

I. ENE/FT/UnB

II. Título (série)

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

PAULA, P. M. C. (2010). Proposta de aplicabilidade do módulo CFE® e sua instrumentação para análise fisiológica do esôfago. Dissertação de mestrado, Publicação PPGENE.DM-425/2010, Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 114 p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Patrícia Mendonça Carlos de Paula

TÍTULO: Proposta de aplicabilidade do módulo CFE® e sua instrumentação para análise fisiológica do esôfago.

GRAU: Mestre

ANO: 2010

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias deste Trabalho de Graduação e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte dessa dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem autorização por escrito do autor.

Patrícia Mendonça Carlos de Paula

Universidade de Brasília

Faculdade de Tecnologia

Departamento de Engenharia Elétrica

70910-900 - Brasília/DF – Brasil

AGRADECIMENTOS

Agradeço a escola de medicina da UFG pelo acolhimento e pelo apoio técnico-científico.

Ao Prof. José da Conceição Carvalho e toda sua equipe da Clínica Reparadora Humana pela dedicação aos trabalhos de elaboração do projeto para a aplicação do módulo de látex e pelo comprometimento para cuidar dos pacientes voluntários.

Ao Prof. Joffre Rezende Filho pela orientação na elaboração do projeto encaminhado ao Comitê de Ética da UFG e acesso à área de Endoscopia digestiva do Hospital das Clínicas (HC) e ao Instituto de Gastroenterologia de Goiânia (IGG).

À empresa Alacer Biomédica pelo fornecimento de eletrodos e demais materiais necessários à realização desta pesquisa e as orientações do engenheiro Daniel M. M. Gualberto.

Direciono meus agradecimentos ao Prof. Adson e a Prof^a. Suélia, meus orientadores, pela motivação, compartilhamento de conhecimentos e auxílio na condução deste trabalho.

Agradeço, ao corpo docente, colegas e funcionários da Universidade de Brasília pelo conhecimento compartilhado, pelo apoio fornecido, pela gentileza, pela atenção e pela disponibilidade, em especial ao aluno Alberto López.

A minha irmã que me auxiliou na revisão dos textos da dissertação e dos artigos escritos.

A minha mãe que propiciou o acolhimento e suporte emocional necessários.

Enfim, agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente ajudaram na realização deste trabalho.

Dedico este trabalho à Professora Suélia Rodrigues por ter viabilizado essa experiência enriquecedora e inesquecível e aos meus familiares e amigos, pelo apoio incondicional nesse período em que não estive sempre presente por estar dedicando ao mestrado.

RESUMO

PROPOSTA DE APLICABILIDADE DO MÓDULO CFE® E SUA INSTRUMENTAÇÃO PARA ANÁLISE FISIOLÓGICA DO ESÔFAGO

Autor: Patrícia Mendonça Carlos de Paula

Orientador: Suélia de S. Rodrigues Fleury Rosa

Co-orientador: Adson Ferreira da Rocha

Programa de pós-graduação em Engenharia Elétrica

Brasília, mês de agosto (2010)

O objetivo deste estudo foi elaborar e submeter um projeto a um Comitê de Ética em Pesquisa com o intuito de avaliar a exequibilidade do uso do CFE® em humanos; a tolerabilidade do paciente à permanência do módulo e o efeito sobre o fluxo alimentar, bem como as possíveis complicações; a avaliação do impacto sobre a saúde do paciente e se o procedimento é seguro e minimamente invasivo como foi proposto em seu desenvolvimento. Outro objetivo deste estudo foi o de instrumentar o módulo CFE® para monitorar os principais parâmetros fisiológicos do esôfago, que são: a presença de refluxo e a onda peristáltica. O módulo CFE® - Controlador de Fluxo Esofágico - desenvolvido para auxiliar no tratamento da obesidade, sendo utilizado temporariamente no interior do esôfago, em pesquisa anterior foi testado em cadáver e em cães, sendo que os cães perderam em média 8% do seu peso inicial. Neste trabalho, foi elaborado o projeto no qual o módulo será aplicado e acompanhado por um período de vinte dias em cinco indivíduos e então, este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, foi aprovado e encaminhado ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Outro resultado obtido foi o desenvolvimento do projeto de *hardware* para instrumentação do módulo, baseado nos exames esofágicos existentes na prática clínica. O circuito foi testado em bancada e apresentou resultados satisfatórios para que sejam iniciados os testes *in vivo*. Em conclusão, o circuito foi patenteado por ser inovador, exequível e clinicamente utilizável.

ABSTRACT

APPLICABILITY PROPOSAL OF THE CFE® MODULE AND ITS INSTRUMENTATION FOR ESOPHAGUS PHYSIOLOGICAL ANALYSIS

Author: Patrícia Mendonça Carlos de Paula

Supervisor: Suélia de S. Rodrigues Fleury Rosa

Co-supervisor: Adson Ferreira da Rocha

Postgraduate Electrical Engineering Program

Brasilia, month of August (2010)

The aim of this study was to prepare and submit a project to a Research Ethics Committee in order to assess the feasibility of using the CFE® in humans, the tolerability of the patient to the module permanence into the esophagus and the effect on the food intake, as well as the possible complications, the assessment of the impact on patient's health and if the procedure is safe and minimally invasive as proposed in its development. Another objective of this study was to instrument the CFE® module to monitor key physiological parameters of the esophagus, which are: the presence of reflux and the peristaltic wave. The module CFE® - Esophageal Flow Controller - designed to aid in the treatment of obesity, being used temporarily in the esophagus, has been tested in previous research on cadavers and dogs, and the dogs lost an average of 8% of their initial weight. In this study, it was elaborated a project in which the module will be implemented and monitored for a period of twenty days in five individuals and then, this project was submitted to the Research Ethics Committee of the Federal University of Goiás, it was approved and forwarded to the National Research Ethics Committee. Another result obtained was the development of the hardware design for the instrumentation of the module, based on the esophageal tests already used in clinical practice. The circuit was tested in bench and showed satisfactory results, encouraging the beginning of the in vivo tests. In conclusion, the circuit was patented by being innovative, feasible and clinically usable.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - A ESTRUTURA DO DOCUMENTO.....	5
2 - OBJETIVO.....	6
2.1 - OBJETIVOS GERAIS.....	6
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
2.3 - JUSTIFICATIVA.....	6
3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
3.1 - BIOMATERIAIS.....	7
3.2 - LÁTEX – BIOMATERIAL.....	10
3.2.1 - Características.....	10
3.2.2- Aplicabilidade do látex na medicina.....	11
3.2.3 - Alergia e toxicidade.....	13
3.3 - CFE® - CONTROLADOR DE FLUXO ESOFAGIANO.....	15
3.3.1 - Desenvolvimento do módulo.....	15
3.3.2 - Estudo das características do módulo.....	17
3.3.3 - Estudo experimental do módulo em cães.....	20
3.4 - ÓRGÃO DE APLICAÇÃO.....	22
3.4.1 - Sistema digestivo.....	22
3.4.2 - Esôfago Humano.....	24
3.5 - MONITORAÇÃO DO ESÔFAGO HUMANO.....	30
3.5.1 - Endoscopia Digestiva Alta (EDA).....	30
3.5.2 - Avaliação radiológica.....	31
3.5.3 - Impedanciometria.....	32
3.5.4 - PHmetria.....	35
3.5.5 - Manometria.....	40
4 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1 - PROJETO PARA O TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS.....	43

4.1.1 - Exequibilidade.....	46
4.1.2 - Tolerabilidade.....	47
4.1.3 - Análise da eficácia.....	48
4.1.4 – Riscos.....	48
4.1.5 – Benefícios.....	49
4.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®.....	50
4.2.1 - Alimentação.....	51
4.2.2 - Aquisição do sinal de pH.....	52
4.2.3 - Aquisição do sinal de pressão.....	64
4.2.4 - <i>Kit wireless eZ430-RF2500®</i>	69
4.2.5 - Programação.....	71
5 - RESULTADOS.....	77
5.1 - PROJETO PARA O TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS.....	77
5.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®.....	77
5.2.1 - pHmetria.....	77
5.2.2 - Manometria.....	81
5.2.3 - <i>Kit wireless e programação</i>	84
6 - DISCUSSÃO.....	85
6.1 - PROJETO PARA O TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS.....	88
6.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®.....	89
7 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	92
7.1 - CONCLUSÕES GERAIS.....	92
7.2 - SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS.....	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95
APÊNDICE.....	103
A - LISTA DE ARTIGOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO.....	104

A.1 - PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO	104
A.2 - PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSOS	104
B - DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO DE PHMETRIA E DE MANOMETRIA....	105
.....	105
B.1 - ACOMPANHAMENTO DO EXAME DE PHMETRIA.....	105
B.2 - ACOMPANHAMENTO DO EXAME DE MANOMETRIA.....	107
C - EVOLUÇÃO DO CIRCUITO ELETRÔNICO.....	110
D - PATENTE DO <i>HARDWARE</i> DESENVOLVIDO.....	113
E - PROTOCOLO DO PROJETO ENVIADO AO COMITÊ DE ÉTICA.....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Classificação dos biomateriais.....	9
Tabela 3.2 - Características e dimensões do módulo CFE®.....	16
Tabela 3.3 - Dados do esôfago humano.....	27
Tabela 3.4 - Descrição da onda peristáltica primária.....	28
Tabela 3.5 - Tempo de deslocamento do alimento pelo esôfago.....	29
Tabela 4.1 - Padrões de solução tampão definidos pelo NIST e IUPAC	62
Tabela 4.2 - Valores normais definidos para a pHmetria.....	73
Tabela 4.3 - Valores normais definidos para a manometria.....	77
Tabela 5.1 - Resposta dos eletrodos na forma de medida de tensão (mV).....	79
Tabela 5.2 - Resultados da simulação do circuito de pHmetria.....	81
Tabela 6.1 - Aquisição de sinais biomédicos.....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 - O módulo CFE®.....	17
Figura 3.2 - Testes do CFE® em cadáver.....	19
Figura 3.3 - Aplicação do CFE® em um cão.....	20
Figura 3.4 - Retirada do CFE® em um cão.....	21
Figura 3.5 - Aparelho Digestivo Humano.....	23
Figura 3.6 - Esôfago Humano.....	26
Figura 3.7 - Localização do esôfago em tórax com corte frontal.....	26
Figura 3.8 - Esôfago com corte transversal.....	27
Figura 3.9 - Onda peristáltica.....	29
Figura 3.10 - Cateter de Impedancio-manometria e Impedancio-pHmetria.....	33
Figura 3.11 – Gráfico do movimento do bolo alimentar no esôfago.....	35
Figura 3.12 - Equipamento de pHmetria de 24 horas.....	37
Figura 3.13 - Posicionamento do cateter de pHmetria de 24 horas.....	37
Figura 3.14 - Equipamento de pHmetria <i>wireless</i>	38
Figura 3.15 - Posicionamento da cápsula de pHmetria <i>wireless</i> no esôfago.....	39
Figura 3.16 - Equipamento de manometria.....	41
Figura 4.1 - Esofagopatias que causam perda de peso.....	43
Figura 4.2 - Local de posicionamento do módulo no esôfago.....	46
Figura 4.3 - Circuito de aquisição de sinal de pH.....	58
Figura 4.4 - Diagrama de blocos do sistema de medição de pH.....	60
Figura 4.5 - Erro do pH em função da temperatura.....	63
Figura 4.6 - Circuito de aquisição do sinal de pressão.....	64
Figura 4.7 - Diagrama de blocos do sistema de medição da pressão.....	68
Figura 4.8 - Nodo sensor: eZ430-RF2500T® <i>battery board</i>	70
Figura 4.9 - Interface USB: eZ430-RF2500® <i>debugging</i> interface.....	70
Figura 4.10 - Sistema de aquisição de sinais desenvolvido.....	72
Figura 4.11 - Episódio de refluxo identificado no esôfago distal e proximal.....	73
Figura 5.1 - Medida da força eletromotriz: A) para pH 1 e B) para pH 7.....	78
Figura 5.2 - Gráfico de resposta dos eletrodos de pH.....	79
Figura 5.3 - Gráfico de resposta dos eletrodos medida durante a simulação.....	80
Figura 5.4 - Medida da pressão atmosférica sem amplificação.....	81

Figura 5.5 - Teste do circuito de aquisição do sinal de pressão.....	82
Figura 5.6 - Sinal de pressão adquirido através do sensor MPXM2202A.....	83
Figura 5.7 - Arranjo montado para avaliar o tempo de resposta do sensor de pressão.....	84
Figura B.1 - Resultado do exame de pHmetria esofágica de 24 horas.....	107
Figura B.2 - Gráfico da pressão no corpo do esôfago.....	109
Figura C.1 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão.....	110
Figura C.2 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão incluindo componentes <i>wireless</i> : microcontrolador MSP430 e <i>transceiver</i> CC1101.....	111
Figura C.3 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão incluindo componentes <i>wireless</i> : microcontrolador e <i>transceiver</i> integrados no CC430.....	112
Figura C.4 - Ilustração da instrumentação no interior do módulo CFE®.....	112

LISTA DE ABREVIACÕES

AC	- Corrente Alternada
ADC	- Conversor Analógico/Digital
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASTM	- <i>American Society for Testing and Materials</i>
BIB®	- Balão Intragástrico
CCD	- <i>Charge-Couple Device</i>
CEPMHA	- Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal
CFE®	- Controlador de Fluxo Esofágico
CID	- Código Internacional de Doenças
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
CONEP	- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ddp	- Diferença de Potencial
DP	- Desvio Padrão
DRGE	- Doença do Refluxo Gastresofágico
EAS	- Elementos Anormais e Sedimento
EDA	- Endoscopia Digestiva Alta
EEI	- Esfíncter Esofágico Inferior
EES	- Esfíncter Esofágico Superior
EVA	- Escala Visual Analógica
FAP	- Fundação de Amparo a Pesquisa
FCC	- <i>Federal Communications Commission</i>
GND	- <i>Ground</i> (terra)
HC	- Hospital das Clínicas
IBP	- Inibidores de Bomba de Prótons
IGG	- Instituto de Gastroenterologia de Goiânia
IMC	- Índice de Massa Corporal
IML	- Instituto Médico Legal
IS	- Índice de Sintoma
ISO	- <i>International Standard Organization</i>
ISS	- Índice de Sensibilidade de Sintoma
IUPAC	- <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LATEQ	- Laboratório de Tecnologia Química

MIE	- Motilidade Ineficaz do Esôfago
MII	- <i>Multichannel Intraluminal Impedance</i>
MII-PH	- <i>Multichannel Intraluminal Impedance and pH</i>
MRKH	- Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
NIST	- <i>National Institute of Standards and Technology</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAS	- Probabilidade de Associação de Sintoma
RGE	- Refluxo Gastresofágico
SI	- Sistema Internacional de Unidades
SMD	- <i>Surface Mount Devices</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEG	- Transição Esofagogástrica
PUC-GO	- Pontifícia Universidade Católica de Goiás
UFG	- Universidade Federal de Goiás
UnB	- Universidade de Brasília
USB	- <i>Universal Serial Bus</i>
USP	- Universidade de São Paulo
Vdc	- Tensão Contínua
VDEG	- Videodeglutoesofagograma
WHO	- <i>World Health Organization</i>

1 - INTRODUÇÃO

A obesidade é uma acumulação excessiva ou anormal de substâncias nas células de gordura que apresenta risco à saúde (OMS, 2006). Sua principal causa é o desequilíbrio energético entre o volume de alimento (sólido e líquido) consumido e o eliminado.

Trata-se de um problema de saúde pública que não pode mais ser visto meramente como uma disfunção estética ou social. É importante que se atribua à obesidade o reconhecimento de que se trata de uma doença séria, responsável pela morbidade¹ de milhões de pessoas e que desencadeia sérios problemas individuais relacionados ao *status* psicossocial e, também, à qualidade de vida. Essa realidade fez com que a OMS, que define a obesidade como $IMC^2 \geq 30$, classificasse a obesidade como um problema de saúde pública mundial e como uma enfermidade crônica, já catalogada no CID-10 como E-66 (Rodrigues, 2008).

O tratamento da obesidade permanece desafiador, mas quando bem sucedido, resulta em uma melhoria substancial das co-morbidades e em um prolongamento da expectativa de vida do indivíduo. As medidas conservadoras, incluindo a dieta, a mudança comportamental e os inibidores de apetite, são raramente bem sucedidas. Vários procedimentos cirúrgicos antiobesidade têm sido desenvolvidos, embora alguns, incluindo a cirurgia de *bypass* jejunoileal, tenham sido abandonados devido às complicações graves e aos óbitos tardios. Procedimentos alternativos, como as gastroplastias verticais ou horizontais, o *bypass* gástrico e a inserção da banda gástrica ajustável, mantiveram-se populares, mas ainda estão associados à morbidade e à morte, em alguns casos (Evans, 2001).

Todavia, essa situação tem impulsionado o desenvolvimento de procedimentos minimamente invasivos para tratar a obesidade mórbida ($IMC \geq 40$). Os Balões intragástricos têm sido utilizados na tentativa de induzir saciedade precoce, o que, juntamente com um programa de exercício efetivo e modificação da dieta, resultaria na perda de peso que, teoricamente, deveria ser mantido com a mudança de comportamento

¹ Morbidade ou morbilidade é o conjunto de causas capazes de produzir uma doença (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 21, p. 4149).

² O IMC (kg/m^2) é calculado dividindo o peso (kg) pela altura elevada ao quadrado (m^2) (Organização Mundial de Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 2006).

(Evans, 2001). No entanto, os Balões intragástricos causam o alongamento do estômago, o que dificulta a manutenção do peso após sua retirada, o que contraria a intenção inicial do uso do balão. Além disso, esse método ainda está relacionado a complicações graves e, em alguns casos, ao óbito do paciente (Koutelidakis, 2009).

Dentre a busca de matérias e técnicas para serem aplicadas no tratamento dessa patologia surge um conceito relativamente recente e que vem oferecer novas possibilidades: os biomateriais, que são materiais compatíveis para serem utilizados em funções específicas do corpo humano, por terem propriedades que permitem que eles sejam inertes³ (Orefice *et al.*, 2005).

A pesquisa para a criação de uma nova geração de biomateriais deve-se aos clamores cada vez mais intensos da sociedade do século XXI por longevidade e qualidade de vida (Orefice *et al.*, 2005).

A reunião e o desenvolvimento em conjunto de áreas como as Ciências Biológicas, as Ciências Médicas e a Veterinária, concomitante com o avanço das Ciências Exatas e das Engenharias são a base para a criação de biomateriais capazes de minimizar desconfortos e ampliar a expectativa de vida (Orefice *et al.*, 2005).

Dentre os biomateriais usados hoje, o látex destaca-se por ser um produto nacional, de baixo custo e de fácil manuseio. Além disso, trata-se de um líquido capaz de ser moldado nas mais diversas formas e espessuras e ser biocompatível, quando devidamente tratado.

Seu uso na medicina ficou mais evidenciado após os resultados dos estudos conduzidos pela Universidade de São Paulo - USP, que consistiram na utilização de uma membrana de látex natural com sucesso na reconstrução do esôfago e na parede abdominal de cães (Mrué, 1996; Mrué, 2000). Esses estudos motivaram vários outros com a aplicação do látex como biomaterial.

Assim sendo, foi iniciada uma pesquisa conjunta entre a Faculdade de Tecnologia da Universidade de Brasília (UnB) e a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de

³ Não sofram rejeição (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 16, p. 3221).

Goiás (UFG) (Rodrigues, 2008). O resultado foi o estudo do uso do látex como biomaterial e o desenvolvimento de um dispositivo para auxílio ao tratamento da obesidade, embasado no controle do fluxo de substâncias no esôfago: o módulo controlador de fluxo esofágico (CFE®).

A base do método é um módulo de látex com formato de balão cilíndrico aplicado no esôfago. Esse módulo contém um lúmen central, com diâmetro consideravelmente menor que o do esôfago, o que limita o volume e a velocidade de passagem de alimento pelo órgão.

Aspectos essenciais foram considerados em sua confecção, em especial: a elasticidade, a suavidade, a resistência, a impermeabilidade e a hipoalergenicidade (Rodrigues, 2008). O módulo CFE® já possui características indispensáveis a um produto que se destina a ser testado no interior do esôfago humano, como está descrito no subitem 3.3 dessa dissertação.

O sucesso da aplicação desse módulo nos estudos experimentais encorajou-nos a estudar mais a fundo alguns pontos relevantes. São eles: averiguar quais são os benefícios e os riscos possíveis decorrentes do uso do módulo para elaboração de um projeto a ser submetido no Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal - CEPMHA/HC/UFG solicitando autorização para testar o módulo CFE® em humanos.

No estudo experimental em cães, constatou-se, através do exame endoscópico final, que o uso do módulo não causou danos à anatomia do esôfago. Porém, o fato de inserir um objeto no órgão traz a necessidade de monitorar dois parâmetros que são essenciais para avaliar a fisiologia do mesmo: a presença de refluxo gastroesofágico e o peristaltismo. Também é importante monitorar a pressão interna do módulo, visto que ele é mantido na posição de aplicação devido à insuflação e ao fio de sustentação preso à coroa dentária.

Por esse motivo, outro ponto relevante desse estudo é realizar a leitura das variáveis mais importantes associadas ao sistema esofágico (para confirmar a preservação da fisiologia do órgão) e a leitura da pressão de insuflação (para auxiliar na aplicação e prevenir um deslocamento eventual do módulo), para isso, será feito o projeto da instrumentação do módulo CFE® para a monitoração de tais parâmetros.

Vale ressaltar que tão importante quanto à perda de peso, é a possibilidade de utilizar o CFE® nos tratamentos de fístulas⁴ e tumores esofagianos. Por isso, é necessário verificar se os resultados do tratamento, já obtido em cães, terão sucesso em humanos. Pois, somente a partir do resultado desses estudos é possível estar mais próximos da disponibilização de uma nova técnica e de um novo material para tratar a obesidade.

A adoção de uma nova técnica e de um novo material na medicina exige uma série de estudos criteriosos para confirmar sua eficácia e, sobretudo, a segurança de sua aplicação. Para tanto, muitos passos serão seguidos e este estudo será mais uma parte desse trajeto para uma análise da acurácia da técnica.

A permissão para a fabricação, a comercialização, e a utilização clínica do dispositivo CFE® no mercado brasileiro, por exemplo, depende de registro no Ministério da Saúde emitido pela ANVISA. Para obter tal registro é necessário seguir as normas de Boas Práticas de Fabricação e testar a segurança do uso do módulo para constatar quais são os fatores de risco associados a essa técnica. A análise do uso clínico do módulo depende da aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

A importância desse estudo de mestrado é de submeter um projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa que possa vir a validar a hipótese de que o uso do CFE® no esôfago humano, reduzindo o lúmen, causaria a perda de peso e ocasionaria a reeducação alimentar (devido ao controle de fluxo de ingestão de alimentos), com o benefício de não causar danos aos órgãos do aparelho digestivo, ao contrário do que vem sendo realizado nos tratamentos de obesidade vigentes. Caso haja a confirmação da hipótese lançada, juntamente com pesquisas futuras e o registro do módulo junto à ANVISA, a sociedade poderá usufruir de uma ferramenta saudável para o combate ao problema crescente da obesidade.

1.1 - A ESTRUTURA DO DOCUMENTO

⁴ Termo usado para designar uma comunicação entre dois órgãos ou vasos que normalmente não se comunicam (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 13, p. 2502).

Este trabalho está organizado conforme descrito a seguir. No capítulo 2 serão apresentados os objetivos desta dissertação de mestrado. O capítulo 3 apresentará uma revisão bibliográfica a respeito de biomateriais, do látex, do módulo CFE®; estudos referentes ao esôfago; e as técnicas disponíveis para monitoração do esôfago.

No capítulo 4 serão apresentados os materiais e métodos para elaboração do projeto para o teste em humanos e a proposta de instrumentação do módulo para que, no capítulo 5, sejam apresentados os resultados obtidos. No capítulo 6, por sua vez, estarão dispostas as discussões dos resultados, de modo que no capítulo 7 sejam apresentadas as conclusões.

Nos Apêndices, será exposto a descrição do procedimento clínico dos exames de pHmetria e manometria, um histórico da evolução do circuito eletrônico projetado para a instrumentação do módulo CFE® e o registro de patente, bem como o projeto elaborado e encaminhado à CONEP e a lista de produções de trabalhos técnicos e de artigos, todos enviados para publicação durante o desenvolvimento da dissertação de mestrado.

2 - OBJETIVO

2.1 - OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste trabalho é viabilizar e direcionar a aplicabilidade do módulo CFE® em humanos.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Avaliar, sob o aspecto de biomaterial, a aplicabilidade da matéria-prima usada na confecção do módulo CFE®: o látex.
- ii. Determinar quais são as análises iniciais a serem feitas em humanos averiguando os riscos e os benefícios do procedimento, criando a hipótese de pesquisa a ser submetida ao comitê de ética para realização da pesquisa em humanos.
- iii. Elaborar um projeto a ser submetido ao comitê de ética em pesquisa.
- iv. Desenvolver o projeto da instrumentação do módulo para a monitoração do pH, da pressão intraesofágica e da pressão de insuflação do módulo.

2.3 - JUSTIFICATIVA

Com isso, o que esse trabalho busca é a apresentação de direções e análises necessárias para a aplicação desse novo método proposto para tratar a obesidade, para que, quando somado a estudos complementares a este, a nova técnica possa ser uma alternativa segura e eficaz para tal patologia.

3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O capítulo 3 foi subdividido em cinco partes. O subitem 3.1 introduz o conceito, as principais características, a aplicação e a evolução dos biomateriais. Em seguida, no subitem 3.2 foi apresentado o uso do látex como um biomaterial inovador que vem sendo amplamente utilizado na medicina. Já no subitem 3.3 é apresentado o desenvolvimento, a caracterização e os testes experimentais já realizados com o módulo CFE®, por ser o objeto deste estudo.

Uma análise detalhada do esôfago humano é apresentada no subitem 3.4 para que se possa compreender a anatomia e a fisiologia do órgão. Neste sentido, avaliar quais fatores de risco devem ser analisados na aplicação do módulo em humanos e quais parâmetros devem ser monitorados através da instrumentação.

No subitem 3.5 são descritas as principais técnicas disponíveis para avaliação clínica da anatomia e da fisiologia do esôfago. Também é feita a apresentação dos dados necessários para a instrumentação proposta, concluindo o capítulo 3.

3.1 - BIOMATERIAIS

Um biomaterial é um material sintético ou não, usado para substituir parte de um sistema vivo ou para funcionar em contato direto com um tecido vivo. Isso é feito com a intenção de substituir, de reparar ou de auxiliar na função de órgãos ou tecidos danificados de forma segura, responsável, econômica e fisiologicamente aceitável (Recum *et al.*, 1998; Orefice *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2007).

A engenharia de biomateriais consiste na aplicação da ciência dos biomateriais nos aspectos de engenharia e *design* para a fabricação de dispositivos médicos. Tradicionalmente, os estudos de biomateriais focam em assuntos como biocompatibilidade, reação ao implante de tecidos, citotoxicidade⁵ e análise das propriedades estruturais (Orefice *et al.*, 2005).

⁵ Capacidade de um material em prejudicar ou destruir células (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 8, p. 1447).

As propriedades mecânicas de um biomaterial podem ser descritas pelo seu módulo de elasticidade ou de Young [GPa], pela tensão máxima de tração [MPa], pela ductilidade [%] e pela tenacidade à fratura [MPa√m]. O módulo de elasticidade descreve a rigidez do material e é obtido da razão entre a tensão (ou pressão) exercida e a deformação unitária sofrida pelo material. A tensão máxima de tração descreve a habilidade de um material em suportar carga de tração antes de romper. A ductilidade descreve a quantidade de tensão que o material pode suportar antes da falha, no teste de tração. A tenacidade à fratura é uma propriedade que descreve a capacidade de um material contendo uma trinca em resistir a fraturas (Teoh, 2004).

O sucesso de um material utilizado como biomaterial em dispositivos médicos, além da biocompatibilidade e das outras características citadas acima, é relacionado à capacidade e à facilidade do material em ser moldado em formatos complicados. Geralmente, os requisitos de um biomaterial podem ser agrupados em quatro grandes categorias: biocompatibilidade, capacidade de ser esterilizado, funcionalidade e reprodutibilidade.

Os biomateriais podem ser classificados segundo sua resposta biológica e quanto à sua composição química (Granjeiro *et al.*, 2009). Levando-se em consideração a resposta biológica causada pelos biomateriais no tecido hospedeiro, podemos classificá-los em quatro formas:

1) Bioinertes - não provocam reação de corpo estranho no organismo e estão em contato direto com o tecido receptor. Exemplos: titânio, zircônia e alumina.

2) Biotolerados - moderadamente aceitos pelo tecido receptor e geralmente envolvidos por tecido fibroso. Exemplos: aço inoxidável, ligas Cr - Co e polimetilmetacrilato (PMMA).

3) Bioativos - há ligação direta aos tecidos vivos devido aos íons, como o Ca^{+2} e/ou PO_4^{-2} , presentes nos substitutos ósseos, que favorecem uma ligação química com o tecido ósseo. Exemplos: hidroxiapatita (HAp) e biovidros.

4) Reabsorvíveis - lentamente degradáveis e gradualmente substituídos pelos tecidos. Exemplos: fosfato tricálcio (TCP) e biovidros (Granjeiro *et al.*, 2009).

Quanto à composição química, podem ser classificados como sintéticos e biológicos (ou naturais), sendo que os biomateriais biológicos são subclassificados como

macios ou duros; e os biomateriais sintéticos como poliméricos, metálicos, cerâmicos e compósitos, conforme a Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Classificação dos biomateriais (modificado - Teoh, 2004).

Materiais biológicos	Materiais biomédicos sintéticos
1) Tecido macio: Pele, tendões, pericárdio, córnea.	1) Polimérico: Polietileno de alta densidade (UHMWPE), polimetilmetacrilato (PMMA), PEEK, Poliuretano (PU), Silicone, Politetrafluoretileno (PTFE).
Tecido duro: Osso, dentina, cutícula.	2) Metálico: Aço inoxidável, liga de cobalto (Cr-Co-Mo), liga de titânio (Ti-Al-V), ouro, platina.
	3) Cerâmico: Alumina, zircônio, carbono, hidroxiapatita [Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂], fosfato tricálcio [Ca ₃ (PO ₄) ₂], biovidro ou vidro fosfato [Na ₂ O(CaO)(P ₂ O ₃)(SiO ₂)], aluminato de cálcio [CA(Al ₂ O ₄)].
	4) Compósito: Fibras de carbono (CF/PEEK, CF/ UHMWPE, CF/ PMMA), Zircônio/Sílica/BIS-GMA.

A observação da história dos materiais permite identificar três gerações de biomateriais. A primeira mostra-se empírica, onde o acaso, e não o *design*, era responsável pela eficiência do biomaterial. Trata-se da era do ouro, aço, marfim, madeira, vidro, silicone, acrílico, polimetilmetacrilato, entre outros, utilizados para preencher, recobrir e conectar. O foco estava voltado para os biomateriais bioinertes (Granjeiro *et al.*, 2009).

A segunda geração empregou materiais comuns, mas com maior grau de engenharia, aplicando experiências da primeira geração e conectando conhecimentos de medicina, engenharia e ciência dos materiais. Nessa fase desenvolveram-se as ligas de titânio para implantes ortopédicos e dentais, os implantes ortopédicos de cobalto-cromo-molibdênio, os polietilenos de peso molecular muito alto (PMMA) para a reposição de articulação, as válvulas cardíacas e os marca-passos (Granjeiro *et al.*, 2009).

A utilização de materiais e implantes “bioengenheirados” constitui a terceira geração de biomateriais. Nesse campo, poucos são os exemplos no mercado, pois muitos estão em desenvolvimento. Exemplificam essa etapa os implantes teciduais para regenerar

o tecido, e não simplesmente substituí-lo, como a pele artificial (Integra® Life Science), a cartilagem para regeneração de articulações (Carticel®, Genzyme Co.), os cimentos ósseos reabsorvíveis, os componentes biológicos geneticamente modificados (como células ou proteínas morfogenéticas ósseas - BMP2) associados com cerâmicas de fosfato de cálcio, o colágeno ou os hidrogéis, as superfícies de titânio com revestimentos nanométricos de cerâmicas de fosfato de cálcio e as estruturas tridimensionais de cerâmicas de fosfato de cálcio associadas às células (Granjeiro *et al.*, 2009).

3.2 - LÁTEX - BIOMATERIAL

Em pesquisa para escolha do material a ser usado na produção do CFE® encontrou-se, na literatura, muitos estudos sobre aplicação do látex como material de implante usado em diversos tecidos, todos com resultados satisfatórios.

3.2.1 - Características

O látex é uma secreção esbranquiçada (também chamada de “seiva leitosa coagulada”) produzida pelo caule da árvore seringueira (*Hevea brasiliensis*), quando essa sofre uma incisão na casca, chamada de sangria (Paula, 2010).

Essencialmente, a função natural do látex é o de levar a árvore à cicatrização do tecido lesado. Imediatamente após a sangria, o látex flui rapidamente, diminuindo a uma velocidade uniforme e desacelerada, até, finalmente, parar de fluir. A parada do fluxo deve-se à obstrução dos vasos de látex causada pelo coágulo formado na abertura dos cortes (Alves, 2004a).

A espécie *Hevea brasiliensis* é a principal fonte de extração do látex produzido no mundo. Trata-se de uma árvore nativa da floresta amazônica do Brasil, porém, em 1876, os ingleses levaram suas sementes para a Ásia. Atualmente, os maiores produtores de borracha natural são Tailândia, Indonésia e Malásia, que produzem juntas aproximadamente 70% do total mundial (Alves, 2004a).

O látex natural é uma dispersão coloidal⁶ de partículas da borracha (poli-cis-isopreno) e partículas não borrachosas (também chamadas de não-gomosas) dispersas em uma fase aquosa do citosol⁷ e contém um complexo de substâncias orgânicas, incluindo muitas proteínas, que constituem cerca de 1% a 2% do produto natural (Alves, 2004a).

Após o látex ser extraído da árvore por punção, adiciona-se um preservativo, normalmente amônia, (para evitar a coagulação espontânea) e a mistura resultante é centrifugada, obtendo-se um produto concentrado, totalizando 60% de sólidos e 40% de água. O látex concentrado é então tratado por um processo denominado vulcanização, em que as moléculas de borracha formam ligações cruzadas na presença de aceleradores contendo enxofre e devido ao aquecimento. Isto torna o produto termicamente estável, confere a ele uma boa resistência física e o torna ao mesmo tempo macio, flexível e elástico. Compostos químicos, aceleradores, antioxidantes, extensores e outros ingredientes são adicionados ao látex para se obter o produto final, que contém 2% a 3% de proteínas restantes daquelas do látex natural (Alves, 2004a).

Logo, suas principais características são a elasticidade e a flexibilidade, a resistência à abrasão (desgaste), a impermeabilidade, a hipoalergenicidade, a facilidade de adesão em tecidos e ao aço e a resistência aos produtos químicos (Rodrigues, 2008).

3.2.2 - Aplicabilidade do látex na medicina

O látex tem sido amplamente utilizado na medicina a partir de 1996. Desde então, várias pesquisas têm desenvolvido o melhoramento desse material e da sua aplicabilidade.

O látex, acrescido de outras substâncias, foi inicialmente usado como material indutor da cicatrização de paredes esofágicas lesadas. Consistiu no desenvolvimento de um modelo de prótese esofágica biossintética e sua utilização foi bem sucedida na reconstrução do esôfago de cães (Mrué, 1996). Os resultados revelaram que a biomembrana de látex natural e polilisina possui características bioquímicas que a tornam capaz de interferir no processo de reparação tecidual favorecendo a formação rápida e

⁶ Sistema no qual partículas se encontram suspensas em um fluido na forma de grãos ou gotas (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 8, p. 1509).

⁷ A parte líquida do citoplasma, exceto as organelas (Houaiss, A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002).

regular de um novo tecido, além de ser de fácil manuseio, dispensando técnicas complexas para sua confecção e utilização (Mrué, 1996; Mrué, 2000).

Com base nesses dados, outros estudos com a utilização do látex têm sido realizados, como o uso do látex para miringoplastia⁸ em humanos (Oliveira *et al.*, 2003) e a aplicação de biomembranas de látex para o tratamento de úlceras isquêmicas na perna, a fim de que aquelas atuem como agente indutor de tecido para cicatrização dessas (Frade *et al.*, 2004).

Rabelo *et al.*, (2004) empregaram essa membrana em hernioplastias umbilicais recidivantes⁹ e constataram que ela foi eficaz em doze bovinos leiteiros. Em pesquisas na área de ortopedia, visando à regeneração óssea mais eficaz, o látex foi eficiente na reparação de fraturas de tíbia de coelho, demonstrando um grande potencial para esse tipo de aplicação. Em falhas no crânio de ratos os resultados foram semelhantes e os pesquisadores acreditam que novas investigações apontam sua utilização em osteoporose, odontologia e reconstituição de ossos da face (Zimmermann, 2007).

Balabanian *et al.*, (2006) investigaram a biocompatibilidade de um biopolímero à base de látex vegetal extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* implantado na cavidade óssea alveolar após extração dental em ratos. Os resultados mostraram que o material testado é biologicamente compatível e, progressivamente integrado ao osso alveolar, simultaneamente, acelerando a formação óssea e desempenhando um papel importante no processo de cura.

Brandão *et al.*, (2007) desenvolveram um novo modelo de prótese vascular microperfurada, confeccionada em tecido recoberto com um composto derivado do látex natural da seringueira (*Hevea brasiliensis*) e utilizaram como controle a prótese de politetrafluoretileno expandido no membro pélvico contralateral em um mesmo animal. O estudo foi realizado aplicando as duas próteses em quinze cães. A prótese de tecido e látex microperfurada demonstrou qualidades estruturais (adaptabilidade, elasticidade, impermeabilidade e possibilidade de sutura) satisfatórias como substituto vascular.

⁸ Restauração cirúrgica de membrana do tímpano que recebeu perfuração (Houaiss, A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002).

⁹ Reaparecimento de uma doença após um período de cura longo (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 25, p. 5039).

Estimulou o crescimento endotelial¹⁰, além das regiões de contato com a artéria nas anastomoses¹¹ e mostrou-se biocompatível no sistema arterial do cão, apresentando adequada integração tecidual.

Carvalho *et al.*, (2008a) avaliaram a utilização do molde de látex natural no pós-operatório da confecção cirúrgica de neovagina¹² com o objetivo de induzir a cicatrização e manter a cavidade funcional em nove pacientes portadoras da síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH). Os resultados confirmaram as propriedades de reposição e regeneração tecidual do látex natural derivado de *Hevea brasiliensis* e de aceleração do processo de cicatrização sem haver rejeição.

Herculano *et al.*, (2010) desenvolveram uma membrana de látex de uso tópico para liberação controlada de fármaco. Em outras áreas da medicina, o látex vem sendo estudado e utilizado com sucesso no processo de cicatrização de úlceras, em áreas queimadas da superfície corpórea e na reconstrução conjuntiva (Oliveira *et al.*, 2003; Pinho, 2004).

3.2.3 - Alergia e toxicidade

De acordo com o Órgão Internacional de Padronização ISO, em sua norma 10993, o ensaio de citotoxicidade *in vitro* é o primeiro teste para avaliar a biocompatibilidade de qualquer material para uso em dispositivos biomédicos e, somente após comprovada sua não toxicidade o estudo da biocompatibilidade do produto pode ter continuidade, realizando-se os ensaios necessários em animais de laboratório (Rogero *et al.*, 2003).

O látex centrifugado perde grande quantidade de proteínas, incluindo as causadoras de reações alérgicas e as que promovem a proliferação de novos vasos, portanto, exige maiores cuidados no preparo, além de ser mais dispendioso que o não centrifugado (Zimmermann, 2007).

Zimmermann (2007) realizou estudo de biocompatibilidade e resistência de sete membranas de látex em doze coelhos da raça Nova Zelândia. Foram implantados seis tipos

¹⁰ Relativo à camada que reveste interiormente os vasos sanguíneos e linfáticos (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 11, p. 2137).

¹¹ Comunicação criada cirurgicamente entre dois vasos sanguíneos (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 2, p. 282).

¹² É o resultado de uma técnica cirúrgica que consiste na construção de uma vagina em pacientes com agênese vaginal ou em transexuais (Carvalho, B. R. *et al.* Molde de látex natural (*Hevea brasiliensis*) para neovaginoplastia. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, Jan. 2008a).

de membranas de látex confeccionadas no laboratório LATEQ, instalado na UnB. Os implantes foram removidos após quinze dias e submetidos a exames histológicos. Pelos resultados obtidos concluiu-se que as membranas oferecem resistência apropriada para implantação na reparação da bainha muscular em coelhos, entretanto, a reação imunológica contra-indica seu uso nessa espécie. A membrana de látex confeccionada no LATEQ também foi implantada em cães e mostrou que pode ser utilizada como substituto parcial do diafragma, promovendo neovascularização e reparação tecidual, mantendo sua função sem evidenciar reação antigênica até 30 dias após a implantação. A conclusão final foi que a membrana apresenta biocompatibilidade com a espécie canina, mas não com coelhos.

Segundo Paulo *et al.* (2005), provavelmente existem diferenças entre espécies, tecidos receptores e manufatura da membrana de látex, indicando a necessidade da continuidade de pesquisas neste campo.

Mente *et al.*, (2001) efetuou teste de biocompatibilidade com membrana de látex em ratos no período de 21 dias e comprovou a ausência de rejeição. No estudo realizado por Oliveira *et al.*, (2003), a membrana natural de látex com polilisina 0,1% confeccionada a partir da seringueira (*Hevea brasiliensis*) mostrou excelente interação com os tecidos da membrana timpânica humana, excelente biocompatibilidade, nenhuma toxicidade e ausência de manifestações alérgicas.

A membrana de látex natural foi utilizada com sucesso na reconstrução do esôfago (Mrué, 1996), da parede abdominal (Mrué, 2000) e do pericárdio de cães (Sader, 2000). A sua biocompatibilidade e o favorecimento da reparação tecidual foram constatados em cães, em bovinos, em ratos e em humanos (Zimmermann, 2007).

3.3 - CFE® - CONTROLADOR DE FLUXO ESOFAGIANO

Este tópico irá descrever resumidamente o desenvolvimento e a caracterização do módulo CFE®, feito de látex, e os estudos experimentais já realizados.

3.3.1 - Desenvolvimento do módulo

Considerando que a diminuição da ingestão alimentar pode ser secundária a processos obstrutivos do esôfago e que há a possibilidade de inserção de dispositivos que possam alterar o seu diâmetro (como ocorre no tratamento de hemorragias devido às varizes esofagianas), foi plausível supor que o desenvolvimento de um módulo controlador do fluxo esofágico possa levar à diminuição da ingestão de alimentos.

Para se avaliar essa possibilidade foi desenvolvido um dispositivo que, ao ser inserido no esôfago, causasse, durante o seu uso, uma resistência à passagem do bolo alimentar, tornando a ingestão de alimentos mais lenta devido à redução do lúmen do esôfago, acarretando a necessidade de mastigação prolongada. Tal efeito sobre a mastigação exerce influência nos mecanismos desencadeadores da saciedade e implica na reeducação alimentar de pacientes obesos e na consequente perda de peso.

Em pesquisa recente foi desenvolvido o módulo para controle de fluxo esofágico (CFE®) num trabalho conjunto do Departamento de Ortopedia e Serviço de Cirurgia Plástica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e do Departamento de Engenharia Elétrica, da Faculdade de Tecnologia da Universidade de Brasília (Rodrigues, 2008).

O módulo CFE® é constituído de material biossintético à base de látex natural extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* e centrifugado. É um dispositivo mecânico, de material biocompatível, flexível, no formato de um balão cilíndrico de 8 cm de comprimento, inflável com gás por um sistema valvular com um conduto de 1 cm de diâmetro, aproximadamente.

A dimensão estabelecida para o comprimento foi a que se refere, aproximadamente, ao tamanho do terço inicial estriado do esôfago (que segundo alguns autores possui controle voluntário da motilidade¹³ esofágica) para evitar que o órgão desencadeie uma série de ações para expulsão do módulo para fora do esôfago (Kauling, 2007; Guyton *et al.*, 2002).

¹³ Movimento (peristáltico) de reação realizado por algum órgão (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 21, p. 4170).

O formato do módulo possibilitou a incorporação de dispositivos de visualização radiográfica e de fixação, contendo no seu interior um marcador de contraste de bário, com a finalidade de controle de posicionamento por raios-X. Possui em uma das extremidades um fio para fixação do módulo a uma coroa dentária, que deve ser presa ao molar superior com a finalidade de evitar que o módulo migre para o estômago em caso de desinflação acidental.

A confecção do módulo CFE® inicia-se pela preparação do ambiente, da matéria-prima e dos moldes e segue compreendendo uma série de etapas, tais como: imersão dos moldes de vidro em um recipiente contendo o látex na forma líquida, secagem dos moldes em estufa, análise de espessura, remoção do látex solidificado dos moldes, montagem do módulo e inspeção final.

O módulo possui três elementos distintos: tubo externo, tubo interno e válvula. As características e dimensões do módulo, após montado, estão descritas na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 - Características e dimensões do módulo CFE® (modificado - Rodrigues, 2008).

Dados	Características	Dimensões
Formato	Cilíndrico	2,5 cm - diâmetro externo
Superfície externa	Ondulada com ranhuras	2,0 mm - de saliência
Superfície interna	Plana	1,0 cm - diâmetro do furo
Comprimento	-	8 cm
Material	Látex biocompatível	-
Cor	Amarela	-

Os materiais utilizados na confecção e embalagem do módulo que não resistiram às altas temperaturas foram esterilizados por óxido de etileno. Já os materiais (moldes) que resistiram às altas temperaturas foram esterilizados por autoclave a vapor.

Este dispositivo, apresentado na Figura 3.1, enquadra-se nas técnicas cirúrgicas restritivas, sendo aplicado por via endoscópica, vazio, dentro do terço inicial do esôfago (3 cm depois da passagem do esfíncter esofágico superior) e posteriormente inflado com gás, preservando a função de todo o sistema digestivo.

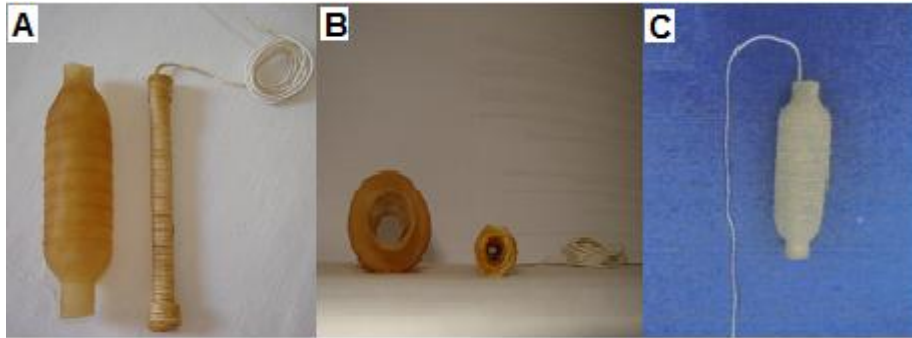


Figura 3.1 - Módulo CFE®: A) desmontado em vista superior; B) desmontado em vista frontal; e C) montado. (A e B são fotos tiradas em laboratório, 2010; e C foi obtido do trabalho realizado por Rodrigues, 2008).

3.3.2 - Estudo das características do módulo

A caracterização do módulo foi feita através de análises sistêmicas de algumas de suas propriedades construtivas, estruturais, térmicas, físicas (Rodrigues, 2008) e, por último, o protocolo de aplicação e remoção do módulo.

Propriedades construtivas

Por meio de inspeção visual, analisaram-se os módulos confeccionados para detectar eventuais erros de confecção, tais como rasgos, alterações construtivas e conexões alteradas. Qualquer defeito observado resultava em descarte do módulo. As características macroscópicas do mesmo foram obtidas por meio de medidas com paquímetro e régua (Tabela 3.2).

Propriedades estruturais

Os testes de vazamento foram realizados em três momentos - 24 horas (primeira observação), 48 horas e 72 horas após a confecção - e todos não apresentaram vazamento de gás.

Resistência da parede externa

Quando submetido à pressão de insuflação-teste de 240 mm Hg o módulo sofreu um alongamento de suas paredes, sem que ocorresse, entretanto, ruptura no módulo.

Uniformidade da distribuição do gás

O módulo manteve-se uniforme dentro o intervalo de pressão de insuflação definido para a aplicação (60 mm Hg até 120 mm Hg) e suas medidas construtivas de diâmetro externo permaneceram dentro do intervalo aceitável (0,15 mm).

Tempo de vida da válvula

Com base na análise de quantos furos com o *scalp* 27G pode-se realizar na válvula sem que haja vazamento de gás, constatou-se um tempo de vida médio de 10 perfurações pelo *scalp* 27G.

Resistência ao calor

A análise térmica de vulcanização do látex foi realizada com o objetivo de se delimitar uma faixa aceitável de temperatura para vulcanização do produto para a confecção do módulo CFE®. Uma faixa de temperatura de 70 °C a 110 °C foi definida, mantendo as características básicas do material.

Propriedades físicas

Os resultados dos ensaios mecânicos apresentaram: tensão de rotura longitudinal de 2.28 (N/m²) e transversal de 15.63 (N/m²). Módulo de Young longitudinal de 0.09 (105 N/m²) e transversal de 0.33 (105 N/m²).

Protocolo de aplicação e remoção

Em 2009, o Dr. José da Conceição Carvalho realizou um estudo experimental de exequibilidade, testando aplicação e remoção do dispositivo CFE® no esôfago de um

cadáver, no Instituto Médico Legal (IML) de Goiânia. Nesse estudo, foi desenvolvido um guia necessário para tracionar o dispositivo para o interior do esôfago. O módulo, após ser aplicado, foi inflado com auxílio de um manômetro adaptado à pressão de 120 mm Hg. Durante o procedimento de remoção, a parede externa do módulo foi perfurada para desinflação e ele foi retirado com a pinça usada em endoscopia. Definiu-se assim o protocolo estrutural de aplicação e remoção do módulo no esôfago - vide Figura 3.2.

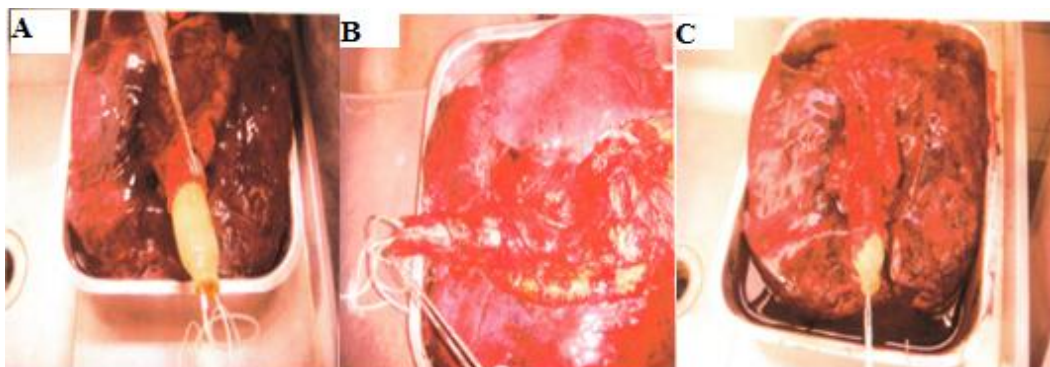


Figura 3.2 - Testes do CFE® em cadáver: A) Colocação do módulo CFE® em esôfago humano; B) módulo totalmente inserido no esôfago; C) remoção do módulo (fotos tiradas do procedimento realizado realizados pelo Dr. Carvalho no IML de Goiânia, 2009).

No estudo das características do módulo, concluiu-se que ele possui capacidade de conter o ar sem vazamentos, na máxima pressão de interesse, de forma que não ocorra ruptura. Sua uniformidade estrutural na pressão de utilização é mantida e sua válvula possui um tempo de vida satisfatória para a aplicação especificada. Quanto às propriedades térmicas do CFE® - embora tenha sido aplicado somente um teste simples, utilizando-se como referência a norma ASTM, observou-se um comportamento similar ao apresentado pelos compostos à base de látex estudados na literatura (Jacob, 2006; Auzac *et al.*, 1981). No estudo experimental em cadáver, constatou-se que o formato e as dimensões do módulo são adequados tornando-o aplicável e removível no esôfago sem danificar o órgão.

3.3.3 - Estudo experimental do módulo CFE® em cães

O protocolo de pesquisa em cães foi, previamente, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal da Universidade Federal de Goiás (processo de número 060/2008).

Neste estudo realizado por Rodrigues (2008) foram selecionados seis cães sem raça definida, machos e fêmeas, com pesos corpóreos que variaram de 9,780 Kg a 18,100 Kg. Posicionou-se o módulo no esôfago dos animais por meio de vídeo-endoscopia, Figura 3.3, conforme o protocolo de aplicação definido anteriormente. O módulo permaneceu por um período entre sete e quinze dias. Avaliaram-se:

- a) as características construtivas do módulo (mecânicas e biocompatibilidade);
- b) a possibilidade de realização do procedimento (aplicação, remoção e complicações);
- c) o efeito do uso do CFE® sobre o animal (comportamento, redução do fluxo alimentar e perda de peso).



Figura 3.3 - Aplicação do CFE® em um cão: A) Módulo conectada no guia, B) introdução do CFE® e C) imagem vídeo-endoscópica do CFE® no esôfago (Rodrigues, 2008).

No momento da retirada do módulo - depois de o mesmo ter sido furado e pinçado - observou-se que o aspecto macroscópico da parede esofágica apresentava-se em estado normal, Figura 3.4.

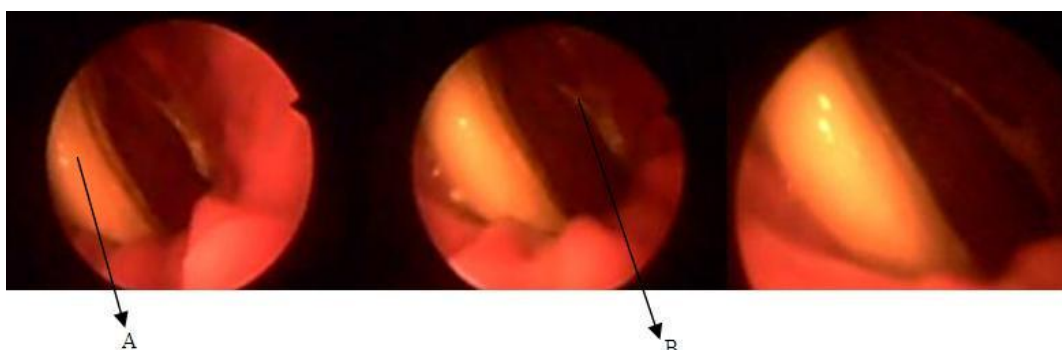


Figura 3.4 - Retirada do CFE® em um cão; fotografia do aspecto endoscópico do módulo CFE® furado e desinflado no momento da sua retirada e do aspecto da parede do esôfago a qual teve contato direto com módulo. A) corpo do módulo; B) fio de fixação por onde se puxa o módulo com a pinça (Rodrigues, 2008).

A apreciação dos resultados foi feita com avaliações clínicas, radiográficas e vídeo-endoscópicas. Observou-se que toda a área esofágica se manteve íntegra (para uma faixa de valores de pressão estabelecida, até 120 mm Hg), ou seja, fora mantido o aspecto normal da parede esofágica, que estava com a coloração rósea e brilhante, sem a presença de restos alimentares e ulcerações. As pregas se apresentavam normais, assim como a frequência das ondas peristálticas. Essa constatação foi feita após a avaliação endoscópica macroscópica da parede do esôfago de todos os cães após a retirada do módulo, comparada com a endoscopia prévia, realizada antes da colocação do módulo CFE®.

Quanto aos exames radiográficos, não foi observada variação significativa de deslocamento do módulo em sentido caudal. Ao final do estudo constatou-se que:

- a) o protocolo de aplicação e remoção do módulo foi bem sucedido, a pressão de insuflação ideal em cães foi de 60 mm Hg;
- b) as complicações apresentadas foram: salivação excessiva nas três primeiras horas após a aplicação, leve engasgo durante a primeira refeição com o módulo, esofagite de refluxo na junção gastroesofágica constatada no laudo de Endoscopia Digestiva Alta feita após a retirada do módulo, migração e eliminação do módulo nas fezes de um dos animais, além da expulsão do módulo em outro cão através do vômito;
- c) o módulo de controle de fluxo esofágico não ocasionou nenhuma alteração comportamental nos animais;
- d) as propriedades mecânicas do módulo atenderam a finalidade de controle de fluxo esofágico e o látex utilizado na fabricação do módulo mostrou-se biocompatível; pois se observou a redução do volume de ingestão alimentar e a perda de peso média de 8% e $\pm 0,5$ (Média - M, \pm Desvio Padrão - DP), sem causar danos à saúde do animal como um todo.

Várias modificações na fabricação do módulo foram feitas desde a migração do módulo em um dos cães e isto incluiu a inserção de um cordão para sustentação preso à uma coroa dentária fixa a um molar superior para manter o módulo no local aplicado e de um dispositivo com contraste de bário no interior do módulo para controle de posicionamento por raios-X. Isto resultou na última versão do módulo desenvolvido e testado no final do experimento.

Ao constatar resultados satisfatórios com tal versão, foi desenvolvido o módulo com formato e dimensão próprios para uso no esôfago humano e com o emprego do material, das partes necessárias e da técnica de montagem apropriada. Tais alterações foram feitas para evitar a desinflação e o deslocamento do módulo em direção ao estômago (fixação na coroa dentária) e para possibilitar a visualização do deslocamento caso ele ocorra (controle por exame radiográfico), e a retirada do módulo por via endoscópica caso ele caia no estômago (procedimento testado em cães).

O projeto de desenvolvimento do CFE® recebeu o Prêmio Santander de Empreendedorismo e de Ciência e Inovação do ano de 2008 e o Prêmio Jovem Inventor do Distrito Federal em 2009 pela Fundação de Amparo a Pesquisa (FAP-DF).

3.4 - ÓRGÃO DE APLICAÇÃO

3.4.1 - Sistema digestivo

O sistema digestivo, ilustrado na Figura 3.5, inicia-se na região oral, que é constituída pela cavidade da boca, dentes, gengivas, língua, palato e a região das tonsilas palatinas. Nessa região ocorre a mastigação¹⁴, a fragmentação e o início da digestão do alimento com a formação do bolo alimentar, em que as glândulas salivares produzem um litro de saliva por dia.

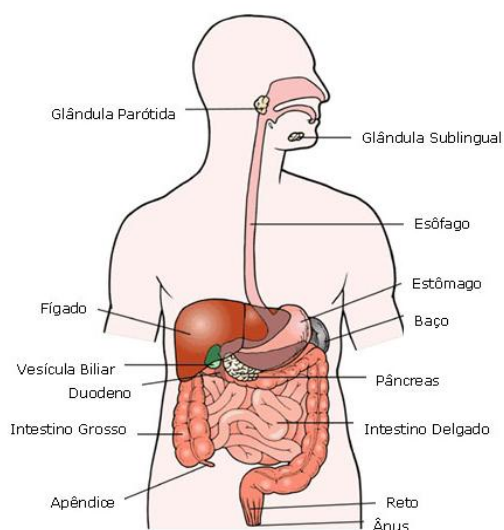


Figura 3.5 - Aparelho digestivo humano (Wecker, 2009).

¹⁴ Desintegração parcial dos alimentos, processo mecânico e químico (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 20, p. 3919).

A faringe, situada no final da cavidade bucal, é um canal comum aos sistemas digestivo e respiratório. Por ela passam: o alimento, que se dirige ao esôfago, e o ar, que se dirige à laringe.

A deglutição¹⁵ possui uma fase voluntária e uma involuntária (faríngea e esofágica, respectivamente). Durante a fase voluntária (o ato de engolir), o alimento é pressionado para trás contra o palato mole pela língua. O palato mole fecha a parte posterior das narinas (impedindo que o alimento suba para o nariz) e a epiglote curva-se, juntamente com o estreitamento das cordas vocais, impedindo que o alimento passe para a traquéia. Ocorre o levantamento da laringe e relaxamento do esfíncter esofágico superior (que funciona como uma válvula). Com o bolo alimentar na parte posterior da boca e na faringe, ocorre a estimulação de áreas receptoras da deglutição que geram impulsos para o tronco cerebral. Isto faz com que existam contrações musculares (movimentos peristálticos) na faringe, iniciando a fase involuntária da deglutição. A onda de contração da musculatura (onda peristáltica) contrai a musculatura do esôfago acima do bolo alimentar e dilata-se abaixo desse. Logo depois a onda propaga-se para baixo, proporcionando a condução do bolo alimentar por todo o sistema digestivo (Aparelho Digestivo, 1995; Guyton *et al.*, 2002; Souza Filho, 2005).

O esôfago atua como tubo condutor. Quando os alimentos chegam ao EES, ele relaxa e permite a passagem dos alimentos da faringe para o esôfago. O EEI, com a presença de peristalse, relaxa para dar passagem aos alimentos para dentro do estômago. Na ausência de peristalse, o EEI permanece estreitamente fechado para prevenir o refluxo dos conteúdos gástricos.

A ingestão consiste na introdução do alimento no estômago. No estômago ocorre a motilidade gástrica, um fenômeno que possui as seguintes funções: mistura do bolo alimentar com o suco gástrico, reservatório de alimento, digestão enzimática¹⁶ e esvaziamento gástrico. No estômago são produzidos quatro litros de suco gástrico por dia, que contém a enzima pepsina responsável por tornar as proteínas absorvíveis pelo organismo.

¹⁵ Condução dos alimentos da cavidade oral para o estômago (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 9, p. 1814).

¹⁶ Redução do tamanho das partículas ingeridas (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 11, p. 2168).

Do estômago, os alimentos são encaminhados ao intestino delgado, que é composto de três partes - duodeno, jejuno e íleo -, e completa o processo de digestão (desdobramento do alimento em moléculas mais simples), absorvendo seus produtos e encaminhando seus resíduos ao intestino grosso.

O intestino grosso, que é composto de quatro partes - cécum, cólon, reto e ânus -, recebe os resíduos da digestão advindos do intestino delgado, reabsorve a água e os eletrólitos neles contidos, e também forma, estoca e elimina as fezes. A defecção é a eliminação de substâncias não digeridas do trato gastrointestinal (Kauling, 2007; Guyton *et al.*, 2002).

3.4.2 - Esôfago humano

Anatomia do esôfago humano

O esôfago é um tubo fibro-músculo-mucoso que se estende entre a faringe e o estômago. Possui comprimento médio de 25 cm (40 cm a partir dos dentes incisivos), com 3 cm de diâmetro lateral e 2 cm no diâmetro ântero-posterior. É formado por três porções: porção cervical, porção torácica e porção abdominal (Souza Filho, 2005; Rodrigues, 2008).

O esôfago cervical tem cerca de 5 cm de comprimento, começa abaixo do esfíncter esofágico superior e vai até a 1ª vértebra torácica. Está localizado atrás da traquéia e diante da região pré-vertebral, ocupando a linha média - é a posição mais profunda do pescoço.

O esôfago torácico mede de 16 a 18 cm de comprimento. Ao entrar no tórax, o trajeto do esôfago deixa de ser retilíneo, desviando-se ligeiramente para a esquerda, cruzando o brônquio esquerdo e situa-se entre as vértebras, a traquéia e os pulmões. Existe uma fixação do esôfago ao brônquio principal esquerdo, através do músculo bronco-esofágico. À direita, é cruzado pelo arco da veia ázigos. À esquerda, o esôfago está relacionado com o nervo laríngeo recorrente esquerdo; a origem das artérias carótida e subclávia esquerdas; o ducto torácico e o arco da aorta (que promove o estreitamento brocoaórtico, motivo pelo qual o esôfago mede apenas 15 a 17 mm de diâmetro a esse nível). Na porção infrabrônquica, o esôfago desvia-se ligeiramente para a linha média a alguns centímetros acima do diafragma. Ao passar por trás do coração, desvia-se outra vez

para a esquerda. Posteriormente, o esôfago está em relação com a coluna dorsal (nível entre a 4ª e a 11ª vértebra torácicas), a aorta descendente, a veia ázigos e o ducto torácico e com os segmentos da reflexão pleural (Souza Filho, 2005).

O esôfago abdominal mede aproximadamente 0,5 a 2,0 cm de comprimento e entra obliquamente no estômago.

O esôfago apresenta quatro locais de estreitamento anatômico bem definidos: 1) na origem do esôfago onde há compressão pelo músculo cricofaríngeo (o músculo cricofaríngeo separa a faringe do esôfago e o esfíncter esofágico superior é formado pelo músculo cricofaríngeo); 2) ao nível do arco da aorta, na altura da 5ª vértebra torácica; 3) no cruzamento do brônquio-fonte esquerdo; e 4) ao nível do hiato diafragmático, na altura da 10ª vértebra torácica, conforme ilustra a Figura 3.6. Esses estreitamentos são sedes de afecções esofágicas: obstrução por corpo estranho, lesões cáusticas e câncer.

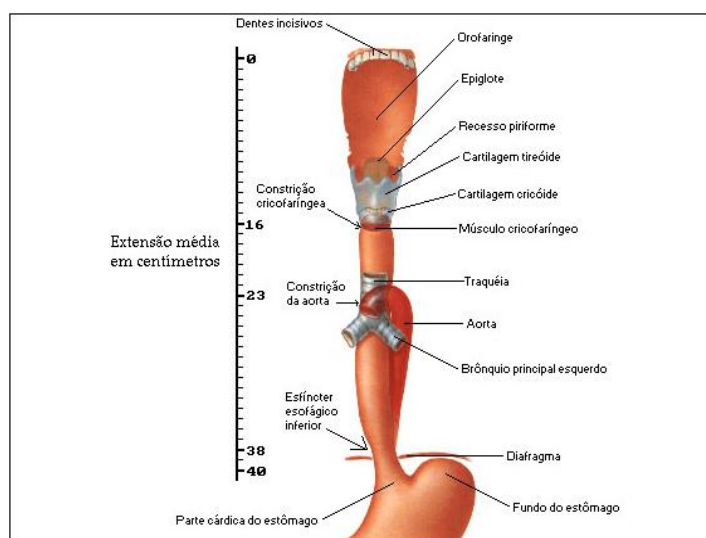


Figura 3.6 - Esôfago Humano: comprimento e constrições (Modificado - Rodrigues, 2008).

O CFE® é posicionado entre a 2ª e a 8ª vértebras torácicas. Devido ao contato do esôfago com o pulmão e a veia aorta nesta altura, Figura 3.7, faz-se importante monitorar a pressão esofágica durante o uso do módulo CFE®.

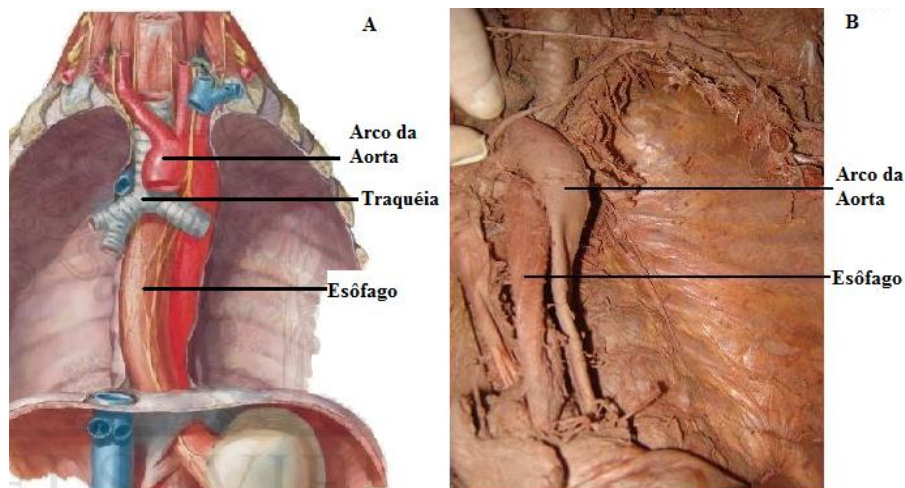


Figura 3.7 - Localização do esôfago *in situ*, em tórax com corte frontal: A) em desenho ilustrativo (Modificado - Netter, 2000) e B) em foto de cadáver (foto tirada no Laboratório de anatomia da PUC-GO, 2009).

No plano muscular, o esôfago é composto por duas camadas: uma interna, circular, e outra externa, longitudinal. O esôfago cervical tem em sua totalidade musculatura estriada. No esôfago torácico existe uma mescla de fibras musculares estriadas e fibras musculares lisas, com prevalência da musculatura lisa à medida que o esôfago vai se tornando mais caudal. O esôfago terminal normalmente é constituído de musculatura lisa pura, conforme Figura 3.8.



Figura 3.8 - Esôfago com corte transversal; A) medindo 20 cm de comprimento, B) apontando a musculatura lisa e a estriada (foto tirada no Laboratório de Anatomia da PUC-GO, 2009).

Entre a camada circular e a longitudinal do esôfago, existem os chamados plexos mioentéricos, seja na musculatura lisa, seja na estriada, que são responsáveis pela mobilidade coordenada da deglutição. As principais características do esôfago, conforme descritas neste item, apresentam-se resumidas na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 - Dados do esôfago humano; (lembrando que as medidas variam de um ser humano para outro).

Esôfago	Comprimento	Musculatura	Órgão de contato
Cervical	5 cm	Estriada	Traquéia.
Torácico	16 a 18 cm	Estriada e Lisa	Brônquio esquerdo (entre a traquéia e a coluna vertebral) e aorta.
Abdominal	0,5 a 2 cm	Lisa pura	Diafragma e pressiona o fígado.

Fisiologia do esôfago humano

A função básica do esôfago é a de transportar o material deglutido da boca ao estômago e, ocasionalmente, em direção contrária. Possui um esfíncter em cada extremidade com a finalidade principal de mantê-lo vazio, evitando a entrada de ar na parte superior e de conteúdos gástricos na parte inferior (Souza Filho, 2005), vide Figura 3.6 da página 25. Do ponto de vista funcional, o esôfago pode ser dividido em três regiões: esfíncter esofágico superior, corpo e esfíncter esofágico inferior.

Em repouso, o esôfago não apresenta atividade motora. A presença de alimento no interior do esôfago inicia a deglutição e estimula a atividade peristáltica (contração da sua musculatura), fazendo com que o alimento mova-se para o estômago.

A deglutição é uma resposta neuromuscular envolvendo ações voluntárias e involuntárias. Tem início com o movimento voluntário da língua, que origina uma onda peristáltica involuntária, a qual percorre rapidamente a faringe alcançando o esfíncter esofágico superior, produzindo um relaxamento rápido e coordenado, seguido por uma contração pós-deglutição. A respiração é suspensa nessa fase da deglutição. Uma vez iniciada, a sequência da deglutição é involuntária.

Quando o alimento entra no esôfago, uma onda peristáltica tem início em direção ao estômago, em velocidade de 4 a 6 cm/s, dirigindo-se da porção estriada (cervical) para a lisa (abdominal). A velocidade da onda peristáltica corresponde exatamente à da contração verificada manometricamente. Essas ondas peristálticas têm duração entre 3,0 e 4,5 segundos e alcançam amplitude máxima de 60 a 140 mm Hg no esôfago inferior (distal), conforme ilustrado na Tabela 3.4. O fato de haver musculatura estriada no terço superior do esôfago faz com que as ondas peristálticas tenham menor duração neste segmento.

Tabela 3.4 - Descrição da onda peristáltica primária.

Velocidade	Duração	Amplitude
4,0 a 6,0 cm/s	3,0 e 4,5 s	60 a 140 mm Hg

Essa onda, iniciada pela deglutição, é denominada peristalse primária e, normalmente, é a única necessária para levar o alimento até o estômago quando a mastigação torna a consistência e o volume do bolo alimentar adequados. Quando isso não acontece, a presença do bolo faz surgir outras ondas, chamadas secundárias.

As contrações são repetidas em ondas que empurram o alimento em direção ao estômago. A passagem do alimento sólido, ou semi-sólido, da boca para o estômago leva de 4 a 8 segundos; alimentos muito moles e líquidos passam cerca de 1 segundo, conforme apresentado na Tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Tempo de deslocamento do alimento pelo esôfago.

Consistência	Duração (s)
Sólido ou semi-sólido	4 a 8
Líquido	1

Os mecanismos de controle fisiológico são diferentes para as musculaturas lisa e estriada. A musculatura estriada, cervical, recebe exclusivamente inervação vagal excitatória, e as contrações peristálticas resultam da ativação de unidades motoras em sequência craniocaudal. Enquanto, na musculatura lisa, do terço abdominal do esôfago, a

onda é propagada e mediada localmente por neurônios intramurais intrínsecos e por propagação miogênica.

Os nervos extrínsecos coordenam a motilidade esofagiana involuntária com os eventos associados à deglutição voluntária. O equivalente mecânico da peristalse é uma onda que ordenha o esôfago, deixando-o vazio, conforme ilustrado na Figura 3.9.



Figura 3.9 - Onda peristáltica (Wecker, 2009).

Os esfíncteres mantêm uma contração que pode ser medida manometricamente e caracteriza o tônus de repouso (ausência de peristalse). Os esfíncteres são mecanismos fisiológicos para prevenir o refluxo do conteúdo ácido do estômago para o esôfago. O *clearance* do esôfago e a neutralização do ácido servem como uma última linha de defesa.

3.5 - MONITORAÇÃO DO ESÔFAGO HUMANO

O estado atual do conhecimento da fisiologia do esôfago deve-se principalmente aos estudos manométricos, à monitoração de pH e à avaliação do trânsito esofágico (Souza Filho, 2005).

Objetivando a instrumentação do módulo serão estudados os principais exames disponíveis na prática clínica para a monitoração dos parâmetros do esôfago, são eles: EDA, avaliação radiológica, Impedanciometria, pHmetria e manometria.

Esses estudos são fundamentais para a compreensão de como são feitas as análises da anatomia e da fisiologia do esôfago para a conclusão de quais delas são importantes e possíveis de serem feitas com o uso do módulo CFE®.

3.5.1 - Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

A EDA, também chamada de gastroenteroscopia ou simplesmente endoscopia, teve início em 1806, em Frankfurt, por Bozzini. No Japão, em 1960, houve maior desenvolvimento tecnológico, primeiramente, com a gastrocâmera e posteriormente, com os panendoscópios. Em 1983, a imagem passou a ser transmitida através de um sistema conhecido como CCD, chegando até monitores de televisão (Souza Filho, 2005). Os aparelhos atuais são de visão frontal, com comprimento de 100 cm, flexíveis e com um canal por onde se pode passar uma pinça.

A endoscopia permite ao médico examinar a mucosa da parte superior do trato gastrointestinal, que inclui o esôfago, o estômago e o duodeno (primeira porção do intestino delgado). O médico utiliza um tubo fino e flexível, chamado endoscópio, que possui lentes e luz próprias, permitindo a visualização da mucosa através da outra extremidade do aparelho ou de um monitor de vídeo.

O preparo do paciente é iniciado com a explanação a respeito do procedimento e dos desconfortos que esse irá lhe causar; em seguida, a orofaringe é anestesiada com Xilocaína 10% e uma sedação é obtida com benzodiazepínico. A introdução do endoscópio é feita sob visão direta em decúbito lateral esquerdo. As possíveis complicações são: perfuração (que com endoscópios flexíveis e de pequeno diâmetro podem ser evitadas) e hemorragia.

Esse exame avalia a presença e o grau de esofagite (é considerado o melhor método para tal diagnóstico); caracteriza a presença de complicações da DRGE - como o esôfago de Barrett, estenose e ulcerações esofágicas; evidencia afecções associadas (hérnia hiatal, úlceras pépticas gastroduodenais, neoplasias, e outras); e pode ser usada para localizar o EEI; não diagnostica a DRGE - apenas suas eventuais consequências (Nasi *et al.*, 2006).

3.5.2 - Avaliação radiológica

Este exame avalia a anatomia e a fisiologia do esôfago. É possível avaliar a presença de encurtamento esofágico; o tamanho e a redutibilidade da hérnia hiatal; a função propulsora do esôfago para líquidos e sólidos.

No teste Cintilográfico ou Cintilografia Gastroesofágica, após a ingestão de leite marcado com tecnécio em gamacâmara, poderá ser observada a existência ou não de refluxo em aproximadamente 30 a 120 minutos.

No exame radiológico contrastado com bário, o emissor de raios-X é posicionado no tórax de modo a visualizar toda a região da boca, orofaringe até a cárdia. Posteriormente, o paciente ingere 5 mL de solução de bário com pH 2 ou iodada (contraste radiopaco) seguida de deglutições secas a cada minuto, e durante essas deglutições, são realizadas radiografias sucessivas (espaçadas por segundos) para registrar o movimento do conteúdo ingerido, desde a boca até o estômago. Esse estudo revela-se importante para o estudo da motilidade do esôfago e do estômago, da existência e do tamanho da hérnia hiatal. Esse exame é limitado a poucas deglutições por ter o sério efeito colateral da radiação do paciente.

A avaliação videofluoroscópica da deglutição de adultos, também chamada VDEG, é utilizada na avaliação da deglutição de adultos. O protocolo inclui a deglutição de alimentos contrastados em diferentes consistências e volumes nas posições lateral e ântero-posterior. Os principais aspectos observados são: fase oral - apreensão e mastigação dos alimentos e movimentação velar; fase faríngea - ocorrência de aspiração e/ou penetração laríngea, movimentação vertical laríngea e capacidade de proteção das vias aéreas com ou sem a realização de manobras facilitadoras; fase esofágica - motilidade esofágica, presença de hérnia de hiato e refluxo gastroesofágico (Gonçalves *et al.*, 2004).

3.5.3 - Impedanciometria

A impedância intraluminal esofágica de multicanal, primeiramente descrita por Silny (1991), detecta o movimento do bolo alimentar medindo a resistência do conteúdo intraluminal pela Alternância da Corrente (AC).

O exame de Impedanciometria normalmente é feito em conjunto com outro exame, como o de manometria ou o de pHmetria, conforme mostrado na Figura 3.10.

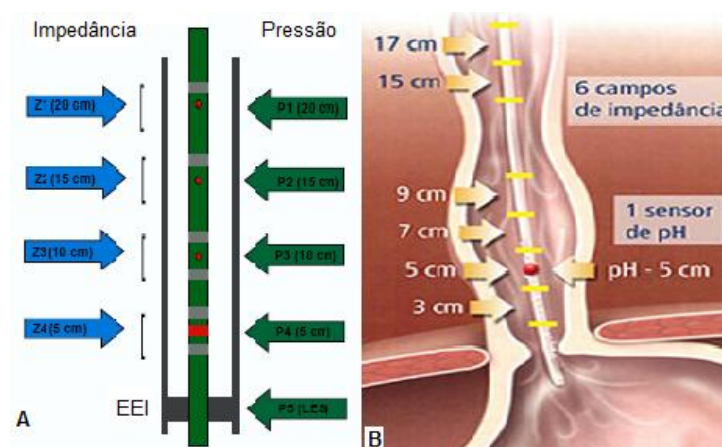


Figura 3.10 - A) Cateter de Impedância-manometria com 9 canais (4 MII-5 pressão) e; B) cateter de Impedância-pHmetria (6MII-1pH) (Tutuian *et al.*, 2006).

A Impedância-pHmetria proporciona maior caracterização dos episódios de refluxo, incluindo propriedades físicas (líquido, gás ou mistura), propriedades químicas (ácido ou não ácido), altura do refluxato (o nível de ascensão do refluxo no esôfago), presença do bolo e *clearance*¹⁷, presença de ácido, assim como a quantidade e o horário das ocorrências. O exame é realizado exatamente como o exame de pHmetria de 24 horas.

Tradicionalmente, os episódios de refluxo são classificados em ácido, não ácido, pouco ácido e ácido re-refluxo. Um episódio de refluxo é considerado ácido quando há uma queda de pH maior que 4 para menor que 4. Um evento de refluxo não ácido ocorre quando o pH está acima de 4 e não diminui mais que 1 unidade de pH. O refluxo pouco ácido é aquele em que o pH está acima de 4 e diminui mais que 1 unidade de pH. Um evento de re-refluxo ácido ocorre quando o pH já está abaixo de 4 e pode ou não reduzir muito abaixo de 4.

Outro sistema é o de Impedância-manometria que possui um cateter de 9 canais (Konigsberg Instruments Inc., Pasadena, CA). Esse cateter tem 5 transdutores de pressão de estado sólido localizados a 5 cm, 10 cm, 15 cm, 20 cm, e 25 cm a partir da ponta do

¹⁷ Restauração do pH normal esofágico, após a ocorrência de RGE (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 8, p. 1462).

cateter e 4 pares de anéis de metal, afastados de 2 cm (segmentos de medida de impedância), localizados a 10 cm, 15 cm, 20 cm, e 25 cm da ponta do cateter; portanto, em torno dos 4 transdutores de pressão proximais. Durante o teste esofágico, o transdutor de pressão distal é posicionado no EEI, zona de alta pressão, com os transdutores de pressão e de impedância a 5 cm, 10 cm, 15 cm e 20 cm acima do EEI. Nesta posição é possível localizar o EEI, medir seu comprimento e a pressão basal expiratória média e final.

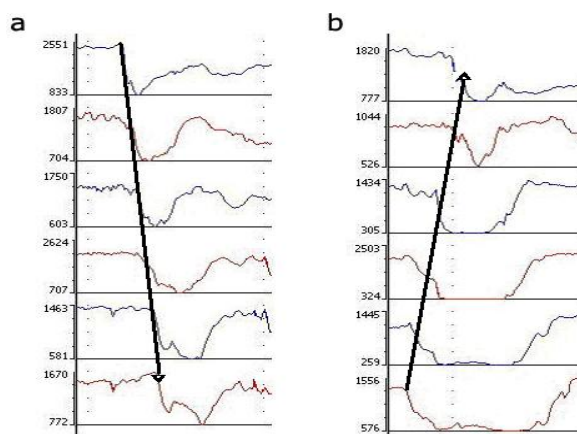
Os componentes básicos do circuito de impedância incluem um gerador AC de 1 KHz a 2 KHz conectado a dois anéis de metal, que formam um segmento de medida. Os anéis são separados por um isolador (o corpo do cateter) e, para fechar o circuito, cargas elétricas são carregadas por íons nas proximidades do cateter. Mudanças na impedância são determinadas pela concentração iônica em volta do cateter. As mudanças na impedância não determinam de forma acurada o volume da deglutição ou do refluxo.

No esôfago vazio (impedância básica) há apenas poucos íons presentes e o circuito elétrico registra valores de 2000 a 4000 ohms. A presença de gás no segmento de medida de impedância é detectada por um aumento na impedância tipicamente acima de 5000 ohms, por não haver cargas elétricas para fechar o circuito quando os dois eletrodos são suspensos no ar. A impedância retorna ao valor básico uma vez que o bolo gasoso tenha passado e os eletrodos estejam novamente em contato com a mucosa esofágica. O movimento de um bolo líquido é identificado por um rápido aumento na resistência quando da passagem de ar (aproximadamente 5000 ohms) seguida por uma queda brusca na impedância uma vez que o bolo líquido de alta condutividade está presente entre o segmento de medida de impedância.

Por convenção, a entrada do bolo é detectada como o ponto em que a impedância cai 50% a partir da básica (esôfago vazio) e a saída do bolo é detectada pelo aumento do mesmo 50% de decréscimo detectado na entrada do bolo.

Um simples par de anéis metálicos, que forma um segmento de medida, é capaz de detectar a presença do bolo dentro do lúmen em um determinado nível. Montando uma série de segmentos de medida de impedância (pares de anéis) permite-se determinar a direção do movimento do bolo (o sentido do fluxo). Deglutições são detectadas como queda na impedância, progredindo do sentido do anel proximal para o distal, indicando um

movimento normal do bolo. Os episódios de refluxo são detectados como queda na impedância progredindo no sentido do anel distal para o proximal, conforme ilustrado na Figura 3.11.



3.5.4 - PHmetria

A pHmetria esofágica é uma maneira de determinar se está havendo refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Em 1946, Allison descreveu a esofagite de refluxo; Spencer, em 1969, publicou o primeiro relato de monitoração do pH intraesofágico para estudar o refluxo; mas apenas na década de 70, Johnson e DeMeester estabeleceram os primeiros valores normais para essa técnica. Desde então os equipamentos para diagnóstico clínico do refluxo têm se tornado cada vez mais sofisticado com o avanço da tecnologia (Tutuian *et al.*, 2006).

Atualmente, existem dois métodos para avaliar a doença de refluxo: a EDA e a pHmetria. Nos casos com sintomas típicos em que a endoscopia é normal, a pHmetria esofágica costuma fazer o diagnóstico (Nasi *et al.*, 2006).

A pHmetria convencional registra o pH esofágico durante um período de 24 horas e detecta o refluxo ácido. Nos casos com sintomas de refluxo, mas com pouca resposta aos tratamentos convencionais, aplica-se hoje a Impedancio-pHmetria, que mostra a presença

de refluxo não ácido. Recentemente surgiu a pHmetria *wireless*, que proporciona mais conforto ao paciente e, conseqüentemente, maior período de monitoração do pH (48 a 72 horas). Portanto, a pHmetria divide-se em três tipos: a pHmetria de 24 horas, a Impedancio-pHmetria esofágica (anteriormente descrita) e a pHmetria sem cateter (*wireless*) (Tutuian *et al.*, 2006).

pHmetria de 24 horas

A pHmetria esofágica de 24 horas avalia a presença e a intensidade do refluxo gastroesofágico (ácido) e permite a correlação dos sintomas referidos pelos pacientes com os episódios de refluxo (índice de sintomas). Por meio desse exame é possível quantificar a intensidade da exposição da mucosa esofágica ao ácido (Nasi *et al.*, 2006).

Convém mencionar que a pHmetria esofágica de 24 horas não se destina ao diagnóstico da esofagite de refluxo (diagnosticada pelo EDA) e nem à ocorrência de refluxo “não-ácido” (diagnosticado pela Impedancio-pHmetria), mas apenas à caracterização do fenômeno do refluxo propriamente dito.

Uma desvantagem da pHmetria de 24 horas é o posicionamento do sensor de pH em relação ao reservatório do refluxato (estômago). Pelo fato de o cateter estar fixo no nariz, o sensor tem um distanciamento variável em relação à transição esofagogástrica (TEG), superestimando quando se aproxima e subestimando quando se distancia (o deslizamento axial da TEG é fisiológico - ocorre na respiração e na deglutição). A duração da pHmetria convencional limita-se a 24 horas porque o uso do cateter causa desconforto aos pacientes. Os principais componentes de um equipamento de pHmetria são um cateter flexível com o sensor de pH e um registrador de dados (*data receiver*), ilustrados na Figura 3.12.

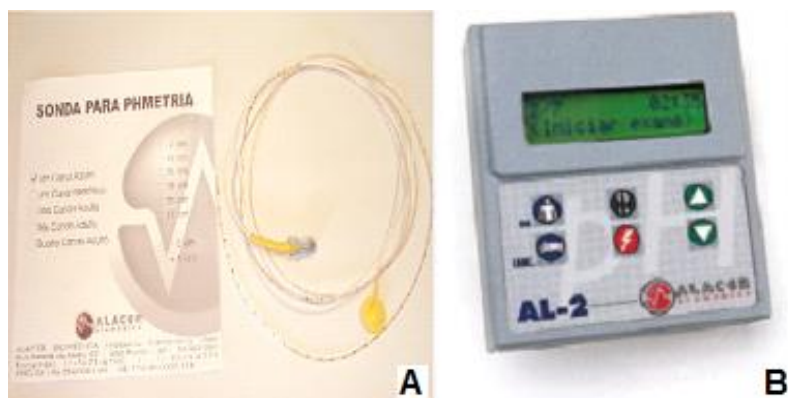


Figura 3.12 - Equipamento de pHmetria de 24 horas. A) Sonda nasogástrica para pHmetria, com sensor de referência externo e B) Aparelho portátil de monitoração de pH (Alacer Biomédica, São Paulo, Brasil).

Existe uma altura específica do esôfago, que varia para cada paciente de acordo com o comprimento desse órgão, em que o eletrodo de pH distal deve ficar posicionado, para que os resultados obtidos por meio da pHmetria apresentem fidelidade e reprodutibilidade. Nos cateteres com 2 ou mais canais, os sensores de pH têm distância fixa (5, 10, 15, ou 21 cm). O cateter mais adequado para atender aos objetivos específicos de cada exame deve ser escolhido em função dessas distâncias, conforme mostrado na Figura 3.13. Para cada distância do sensor de pH em relação ao EEI, existem diferentes tabelas de valor normal.

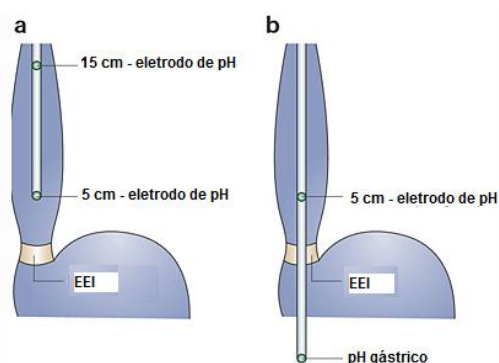


Figura 3.13 - Posicionamento do cateter de pHmetria de 24 horas. A) Monitoração de pH de dois canais, proximal e distal (usado em pacientes com sintomas de refluxo sem terapia); B) Monitoração de pH de dois canais, distal e gástrico (usado em pacientes com sintomas de refluxo sob terapia de ácido-supressivo) (Tutuian *et al.*, 2006).

Foi realizado o acompanhamento do exame de pHmetria de 24 horas em dois pacientes no Instituto Goiano de Gastroenterologia, em Goiânia, para melhor compreensão

da técnica. Para esse acompanhamento não foi necessária a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um exame já disponível na prática clínica. O procedimento está descrito em detalhe no Apêndice B.

pHmetria Wireless

A primeira monitoração de pH por telemetria (usando a cápsula de Heidelberg) data de 1960, mas seu uso clínico foi aprovado recentemente (Lau *et al.*, 2005). O Sistema BRAVO® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) é um sistema de pHmetria esofágica prolongada (48 - 72 horas) para diagnóstico do refluxo gastroesofágico que funciona sem fios. No lugar do cateter nasoesofágico, uma cápsula é fixada à parede do esôfago distal por meio de vácuo, como mostrado na Figura 3.14.

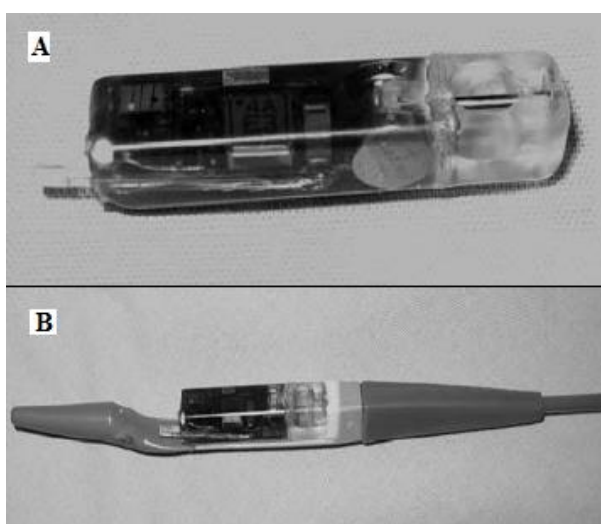


Figura 3.14 - Equipamento de pHmetria *wireless*: A) Cápsula BRAVO®; B) Sistema para a fixação da cápsula (modificado - Lau *et al.*, 2005).

O sistema de posicionamento da cápsula é introduzido de forma semelhante ao exame com cateter (através da narina) e a cápsula é posicionada 6 cm acima do EEI. Uma endoscopia ou manometria prévia é necessária para saber a distância do EEI. Uma vez que a cápsula é fixada na mucosa do esôfago, o sistema de posicionamento é removido e o valor do pH é verificado a cada 5 segundos. A cápsula transmite o valor do pH via telemetria (sinal de rádio) para um receptor externo (o *data receiver*) que fica na cintura do paciente e armazena esses dados. Com esse sistema, o paciente pode realizar sua rotina,

bastando ter o gravador dentro de um raio de 3 metros. A cápsula é fixada na parede do esôfago por vácuo, conforme demonstrado na Figura 3.15.

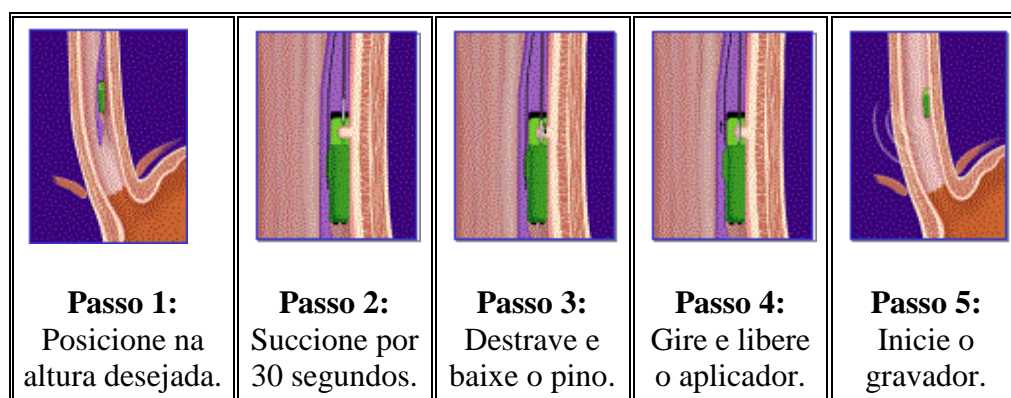


Figura 3.15 - Posicionamento da cápsula de pHmetria no esôfago distal (Medtronic Inc., Minneapolis, MN).

Além de aumentar o conforto do paciente, esse sistema apresenta outra grande vantagem que é o posicionamento fixo do sensor de pH e, o fato de aumentar consideravelmente o tempo de estudo (48 a 72 horas), aumentando a precisão do exame. A possibilidade de ampliar o tamanho da amostragem evidencia com maior propriedade a diferença entre o padrão normal e o patológico. Por ter fixação na mucosa esofágica, a cápsula não sofre influência do deslizamento axial fisiológico, nem da hérnia hiatal, mantendo-se constante após a aplicação, eliminando o risco de subestimar ou superestimar o refluxo. As vantagens para o paciente também são muitas: não há rinorréia¹⁸; dor de garganta; odinofagia¹⁹; desconforto ao falar; náusea; vômito; exacerbação do arroto; restrição a banho, a atividades sociais, a atividades físicas; risco de descolamento ou quebra inadvertida do eletrodo e dos fios.

As desvantagens desse sistema são o alto custo da cápsula, o risco de perder dados durante o processo de transmissão e recepção *wireless*, a falta de praticidade por ter múltiplos locais de registro, sangramento devido ao procedimento de fixação e casos da cápsula desprender-se da mucosa e descida para o compartimento gástrico. Esse sistema é contra-indicado para pacientes com: varizes esofágicas, esofagite erosiva e/ou

¹⁸ Saída de secreção pela narina (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 26, p. 5163).

¹⁹ Dor durante a deglutição (Houaiss, A. Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002).

sangramentos. Nas manifestações extra-esofágicas o método é mais limitado que a pHmetria de 24 horas porque o dispositivo usado não disponibiliza a entrada dos dados necessários para a análise do índice de sintomas.

3.5.5 - Manometria

Como descrito anteriormente, existe o exame de Impedanciomanometria que faz a análise manométrica do esôfago e a análise do bolo alimentar. Existem também os exames de manometria com cateter por infusão (Alacer Biomédica) e com cateter contendo sensor de pressão de estado sólido (Sandhill Scientific), como será descrito neste item.

Manometria por infusão

No exame de manometria, os critérios pesquisados para os esfíncteres são: localização, pressão de repouso, comprimento total e comprimento abdominal; enquanto para o corpo do esôfago são: amplitude das contrações e presença de peristalse.

Conseqüentemente, as vantagens da manometria referem-se à capacidade de investigar a eficiência da peristalse esofágica, determinar a localização precisa do esfíncter inferior do esôfago para permitir a correta colocação do eletrodo de pHmetria esofágica, investigar apropriadamente a presença de distúrbio motor esofágico associado, tais como as doenças do colágeno e espasmo esofágico difuso, disfagia²⁰, dor torácica de origem não-coronariana e avaliação da Doença do Refluxo gastroesofágico.

O equipamento utilizado na manometria por infusão, mostrado na Figura 3.16, é composto por uma sonda nasogástrica, um sistema de infusão com suporte para o líquido que será injetado na sonda durante o exame, um sensor piezelétrico para cada canal de medição fixo no sistema de infusão, polígrafo e cabos para conexão a um computador.

²⁰ Dificuldade para engolir (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 10, p. 1960).

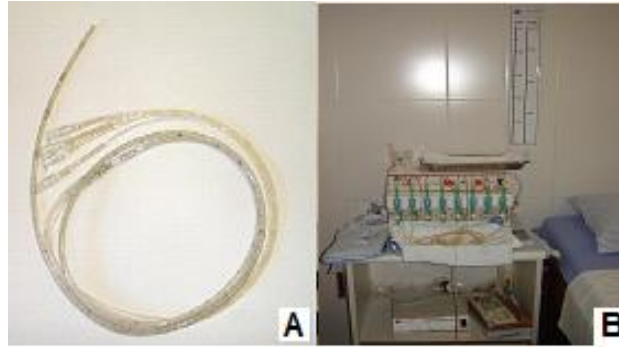


Figura 3.16 - Equipamento de manometria; A) Sonda de manometria de 8 canais e B) Equipamento de monitoração (Alacer Biomédica, São Paulo, Brasil) com sonda conectada e escala de calibração do equipamento fixa na parede (foto tirada no Instituto de Gastroenterologia de Goiânia-IGG, 2009).

As complicações do exame de manometria são raras, mas consistem em sangramento nasal, dor de garganta, problema de seio nasal e introdução inadvertida da sonda na laringe, causando dificuldade respiratória aguda. Caso isso aconteça, a sonda deve ser retirada imediatamente.

Manometria com sensor de estado sólido

Já os equipamentos com sistema com cateteres sólidos (micro transdutores), relativamente ao sistema anterior, eliminam a necessidade de sistema de infusão e de transdutores externos.

Nesse tipo de equipamento, conforme descrito nas Recomendações do Núcleo de Motilidade Digestiva da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia (2002), o cateter possui múltiplos micro-transdutores (sensores de pressão de estado sólido), dispostos de modo a permitir a análise radial dos esfíncteres e o estudo do corpo esofágico. O cateter mais usado tem 3 sensores de pressão (micro transdutores) orientados radialmente e distanciados 5 cm. Há dois tipos de micro transdutores: “*metal diaphragm strain gauge*” e “*piezoresistive silicon chip*”. Esse último parece obter medições mais corretas (principais fornecedores desses cateteres: Millar, Gaeltec, Konigsberg). Esse é um cateter mais frágil e caro que o de perfusão e permite uma resposta mais rápida, adequada ao estudo do esfíncter esofágico superior e contrações faríngeas. Esse tipo de equipamento inclui polígrafo e computador com *software* para análise.

Este exame é realizado de forma similar ao exame de manometria com sistema de infusão. Foi realizado o acompanhamento do exame de manometria por infusão em quatro pacientes no Instituto Goiano de Gastroenterologia, em Goiânia, para melhor compreensão da técnica. Para esse acompanhamento também não foi necessária a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um exame já disponível na prática clínica. O procedimento está descrito em detalhe no Apêndice B.

Conclusão dos estudos de monitoração do esôfago

Ao final deste estudo, definiu-se que a EDA será utilizada no teste aplicabilidade do módulo CFE® em humanos para avaliar a mucosa esofágica antes e após a aplicação do módulo CFE® em humanos, além de ser o método utilizado para aplicação e remoção do módulo no esôfago, assim como ocorrera nos testes experimentais em cães.

A avaliação radiológica será realizada a cada 5 dias para monitorar o posicionamento do módulo no esôfago usando o emissor de raios-X posicionado no tórax de modo a visualizar toda a região da boca, orofaringe até a cárdia, porém sem a necessidade de ingestão de contraste, pois o módulo possui contraste de bário em seu interior. Essa análise foi incluída como uma conclusão de ensaios realizados em laboratório com objetivo de responder aos questionamentos do CEPMHA/UFG quanto à possibilidade do módulo deslocar para o estômago e causar obstrução intestinal.

A Impedanciometria é um método interessante para avaliar o fluxo do bolo alimentar porém não foi possível desenvolver o material (par de anéis metálicos e dispositivo alternador de corrente) próprio para ser completamente instalado no módulo e ser usado de forma segura no interior do corpo humano.

Dos estudos sobre pHmetria foram obtidas as informações necessárias para o desenvolvimento do projeto do circuito de aquisição do pH intraesofágico que será desenvolvido para uso no interior do módulo CFE®. Será desenvolvido um sistema de pHmetria *wireless* no interior do módulo CFE® para monitorar a alteração do pH intraesofágico de modo a reduzir o desconforto causado pelo uso da sonda nasogástrica, com sensores fixos na parte distal do módulo para que não haja subestimação nem superestimação dos episódios de refluxo e sem a necessidade de sucção da mucosa

esofágica (no momento de fixação do circuito) para não causar sangramentos e danos à mucosa.

Dos estudos relativos à manometria definiu-se que serão usados sensores piezelétricos de estado sólidos instalados na lateral do módulo para fazerem contato com a mucosa esofágica para análise manométrica do corpo do esôfago. Porém, a instrumentação não objetiva analisar os esfíncteres devido ao comprimento e o diâmetro do módulo (8 cm x 2,5 cm) pois isso causaria muito desconforto ao paciente e os dados do corpo do esôfago são suficientes para analisar a fisiologia do órgão com relação à motilidade esofágica.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo foi dividido em dois subcapítulos: o primeiro trata da descrição do projeto para o teste de uso do módulo em humanos e o segundo, da instrumentação do módulo.

4.1 – PROJETO PARA O TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS

Pacientes com doenças obstrutivas do esôfago (a estenose cáustica, o megaesôfago chagásico e o câncer de esôfago) apresentam alta perda de peso em consequência da redução do fluxo alimentar - essa obstrução é apresentada na Figura 4.1 (Barbosa *et al.*, 1981; Ellenbogen *et al.*, 1982; Cecconello, 1984; Carvalho *et al.*, 1988b).

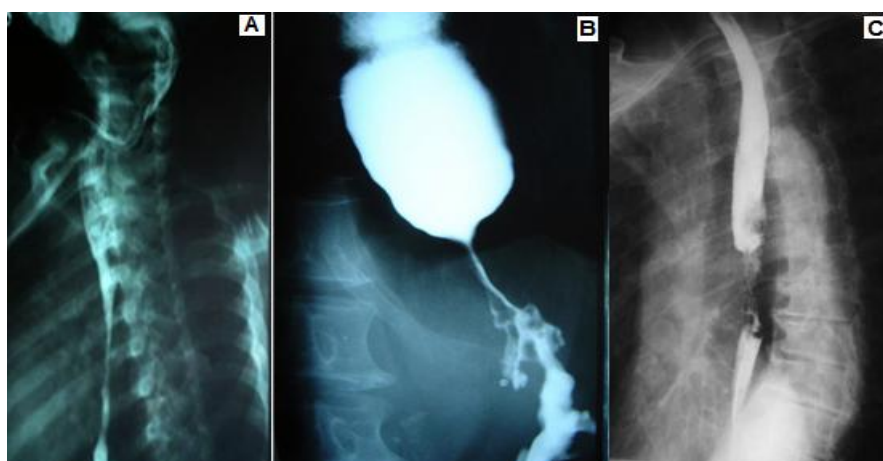


Figura 4.1 - Esofagopatias que causam perda de peso: A) estenose cáustica; B) megaesôfago chagásico e C) câncer de esôfago no terço médio (Rosa, 2009).

Há, na prática clínica, dispositivos que são aplicados no esôfago para o tratamento de esofagopatias, por exemplo: o uso de sondas de tratamento de varizes esofágicas, que são aplicadas por até 48h seguidas com pressão de 170 mm Hg; os balões para dilatação do esôfago para tratamento de estenose e câncer de esôfago; correção de fístulas; além de próteses esofágicas de aplicação permanente (Barbosa *et al.*, 1981; Ellenbogen *et al.*, 1982; Cecconello, 1984; Carvalho *et al.*, 1988b).

Conforme previamente descrito, existem esofagopatias que, por causarem redução da luz²¹ esofágica ou por dificultarem o esvaziamento do órgão, levam o enfermo à perda de peso. O uso de um balão dentro do esôfago é tolerável, visto que a aplicação destes dispositivos para tratamentos esofágicos já ocorre na prática clínica. Tais constatações levaram ao desenvolvimento do módulo CFE®, que visa reduzir o lúmen do esôfago para causar perda de peso, objetivando auxiliar no tratamento da obesidade.

O projeto elaborado para o estudo em humanos investiga: a exequibilidade da aplicação e remoção do módulo no esôfago humano; a tolerabilidade do paciente quanto à permanência do módulo; as possíveis complicações; as alterações sanguíneo/nutricionais do paciente; o efeito sobre a ingestão alimentar e a perda de peso. O teste em humanos somente será iniciado depois de obtida a autorização da CONEP.

O módulo já foi testado com sucesso em cadáver e em cães, sendo que os cães perderam em média 8% do peso inicial após 7 dias de tratamento usando o módulo CFE®. A partir deste dado, foi realizado um cálculo de que um indivíduo obeso com peso de 92 Kg e 1,55m de altura ($IMC = 38,29 \text{ Kg/m}^2$), caso tenha resultado semelhante aquele apresentado em cães, terá uma perda de peso aproximada de 1 Kg por dia de tratamento com o módulo, portanto, serão necessários 20 dias de tratamento para que este indivíduo deixe a condição de obeso e passe para a condição de sobrepeso ($IMC = 29,96 \text{ Kg/m}^2$) o que é suficiente para reduzir o risco de doenças ou co-morbidades as quais os obesos são propensos. Dado este cálculo, foi definido que a duração do estudo piloto em humanos deverá ser de vinte dias e o número de sujeitos a serem pesquisados será cinco. O estudo em um grupo pequeno é colocado devido à inovação do método e para que os sujeitos possam ser tratados com maior grau de segurança, sendo que, esse período foi definido após estudo da literatura científica sobre testes iniciais de novos dispositivos em humanos.

Foi proposta a aplicação inicial nesses voluntários para analisar a reação do indivíduo à colocação do módulo. Nas primeiras vinte e quatro horas após a aplicação esses voluntários ficarão em observação constante e depois, caso seja confirmado que o procedimento é seguro e tolerável, o estudo se prolongará por mais dezenove dias para validação completa dos parâmetros.

²¹ Espaço central livre no interior de um vaso ou de um canal do organismo (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 19, p. 3757).

No estudo em humanos será realizado o controle diário de posicionamento do módulo por exame radiográfico para que, no caso do módulo migrar para o estômago, ele seja retirado por via endoscópica no mesmo dia para evitar sua desintegração e passagem pelo piloro e consequente migração para os intestinos (foi verificado no estudo em cães que o módulo leva mais de 2 dias para se desintegrar quando em contato com o suco gástrico).

Foi definido que cinco pessoas obesas ($IMC > 30$) serão voluntárias desse estudo e deverão aceitar participar sem receber pagamento. Eles não poderão ter queixas de problema cardíaco no passado ou até o momento do tratamento. Eles precisarão dar o consentimento assinado após terem sido completamente informados sobre a natureza da pesquisa, sobre os testes que serão feitos e quanto ao papel deles neste estudo.

Para inclusão dos voluntários nesse estudo os resultados da avaliação física, incluindo eletrocardiograma e endoscopia prévia, precisarão ser normais e então deverá ser assinado o TCLE. Neste estudo não foi incluído grupo controle.

Estabeleceu-se que o grupo de engenheiros do projeto deverá ser: auxiliado por uma equipe de enfermagem e liderado pelo médico responsável, durante o acompanhamento e registro de todos os procedimentos deste estudo, assim como descritos nos itens desse capítulo. Os registros deverão ser feitos em fichas de avaliação a serem anexadas ao prontuário de cada voluntário. Cada ficha contém as seguintes informações: identificação do voluntário; avaliações clínica e laboratorial antes e após o tratamento; avaliação diária do controle de fluxo esofágico e da perda de peso; avaliação da exequibilidade, tolerabilidade e efeito sobre a ingestão alimentar.

Na avaliação clínica a unidade de peso definida para ser utilizada foi o quilograma, com até uma casa decimal, e da estatura, o metro, com até duas casas decimais. Ambas as variáveis deverão ser aferidas, após o auto-relato, em uma balança antropométrica mecânica calibrada e contendo estadiômetro (Welmy®, modelo 110), apresentando leituras de 0,1 Kg e 0,50 cm de precisão para peso e estatura, respectivamente. Em seguida, será calculado o índice de massa corporal do voluntário usando a equação de Quetelet (Equação 1), descrita abaixo.

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}}{\text{altura}^2} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) \quad (1)$$

Após confirmar que o IMC e os resultados dos exames dos voluntários enquadram-se nos critérios de inclusão desta pesquisa, os indivíduos deverão ser preparados para o procedimento de aplicação do módulo.

4.1.1 - Exequibilidade

Foi definido que na preparação para o procedimento, os voluntários ficarão em jejum por 12 horas. Uma coroa dentária será fixada ao molar superior por um ortodontista. O módulo será encaixado na ponta de um guia feito de silicone e aplicado, por um endoscopista, no esôfago por via endoscópica sob anestesia de orofaringe com Xilocaína 10% e sedação Midazolam (10 mg) com Fentanil (2,0 ml). O dispositivo CFE® será posicionado 3 cm abaixo do esfíncter esofágico superior (EES), inflado a pressão de 120 mm Hg e fixado à coroa dentária através de um cordão. A Figura 4.2 ilustra o posicionamento do módulo no esôfago.

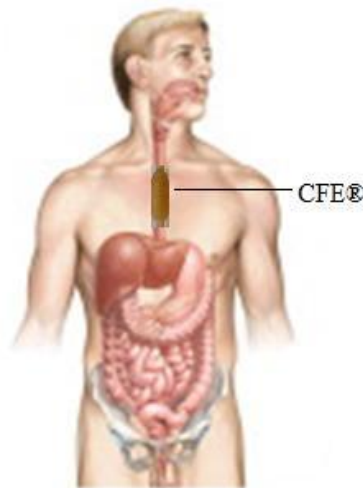


Figura 4.2 - Local de posicionamento do módulo CFE® no esôfago (Modificado - Mulrone, 2009).

Foram criadas fichas de avaliação que deverão ser anexadas ao prontuário dos pacientes e nas quais serão registrados os dados para avaliar o tempo gasto para a aplicação do módulo (horário de início e de término do procedimento), a reação dos pacientes à

anestesia e à sedação, e o melhor método para a introdução do módulo e para o posicionamento por via endoscópica será definido.

Após os vinte dias de tratamento, será executado o procedimento de retirada do módulo de forma semelhante à colocação. Desta vez o módulo será perfurado para desinflar antes da retirada e o cordão será removido juntamente com a coroa dentária. Será computado novamente o tempo gasto para executar o procedimento através do registro do horário de início e de término do procedimento.

4.1.2 - Tolerabilidade

Definiu-se que após a aplicação do módulo, os voluntários permanecerão por 20 dias, em regime de enfermaria, na clínica, sob observação. Será servida dieta comum e na quantidade desejada pelos voluntários pacientes. Durante o dia os voluntários cumprirão uma rotina de exercícios físicos sob orientação de fisioterapeutas e profissionais de educação física.

As fichas de avaliação desenvolvidas também serão usadas para o registro de dados após avaliar a reação dos pacientes à colocação do módulo; ao período de adaptação do órgão ao balão; durante a respiração; durante a ingestão de alimentos e líquidos; durante as atividades físicas; durante o sono, ao longo dos vinte dias de tratamento. Foi definido que para essa avaliação será utilizada a EVA, que é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento por auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente de maneira mais fidedigna. Também é útil para verificar se o tratamento está sendo efetivo, ou se há alguma deficiência, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor ou do incômodo.

Também se definiu que será avaliado se o módulo mantém o posicionamento no local aplicado através de exames de raios-X executados a cada 5 dias para avaliar a possibilidade de o módulo descer para o estômago caso ele desinfe e o fio se rompa, de forma a prevenir uma possível obstrução intestinal. Caso o módulo caía no estômago, ele será retirado por via endoscópica imediatamente após a constatação.

4.1.3 - Análise da eficácia

Análise da perda de peso

A amostragem dos dados da perda de peso foi definida para ser feita através da pesagem diária dos pacientes usando a balança antropométrica mecânica com 0,1Kg de precisão (Welmy®, modelo 110). Ao final da análise dos dados, a amostra estudada será separada em dois grupos divididos por gênero (feminino e masculino) com o intuito de verificar se a eficácia do tratamento prevalece em um dos grupos.

Estudo das alterações sanguíneo/nutricional e parede esofágica

Para avaliação do estado sanguíneo/nutricional e da parede esofágica foi definido que serão realizados diversos exames, entre eles: EDA, EAS, Glicemia de jejum e Hemograma completo - antes da colocação e após a retirada do módulo.

4.1.4 - Riscos

Alguns dos riscos que podem ocorrer neste estudo, durante a colocação ou a remoção do módulo, são os pertinentes ao procedimento endoscópico, poderá haver: a possível reação adversa ao sedativo, a possível perfuração ou outro dano no esôfago e a mímica de vômito – porém, será usado apenas o cano visualizador de endoscopia para orientar a passagem e colocação do módulo, o que diminui esses riscos. Tanto a endoscopia alta quanto a baixa é feita sob sedação endovenosa que não deixa o paciente sentir dor ou desconforto, mas pode apresentar alguma reação adversa. Sendo que, os riscos mais prováveis neste estudo são: o de leve engasgo até o paciente se adaptar ao módulo, tosse espaçada e a doença de refluxo após a retirada do módulo. Sendo que, a doença de refluxo somente foi citada por ter sido uma complicação do uso do módulo em um dos cães, porém, o estudo realizado por Küper (2009) mostra que indivíduos obesos apresentam ineficácia do EEI e esse fator é responsável pelo aparecimento da doença do refluxo gastro-esofágico. Portanto, o uso do módulo em obesos não seria um fator desencadeador da doença de refluxo, visto que, esta é uma co-morbidade inerente da obesidade.

Assim como na colocação de próteses de esôfago para tratar algumas afecções, neste procedimento também haverá risco de depois de colocado o módulo, ele descer no sentido do estômago, havendo a possibilidade de obstrução intestinal caso o fio de fixação rompa. Neste caso, o módulo deve ser imediatamente removido via procedimento endoscópico para não descer ao intestino, com intuito de evitar a obstrução intestinal. Outro risco se refere à radiação do paciente devido ao exame de raios-X proposto para ser realizado a cada 5 dias para controle do posicionamento do módulo.

Os desconfortos prováveis são quanto à intolerância ao módulo devido à sensação de entalo, possível odinofagia (sensação de dor por alimento retido), estresse do indivíduo, sialorréia (salivação excessiva), náuseas, vômito, regurgitação, dificuldade de ingestão de alimentos, à descida do módulo para o estômago e desconforto na garganta podendo causar uma irritação devido à presença do fio.

Muitas dúvidas relacionadas ao uso do módulo foram sanadas nos estudos experimentais realizados previamente em cadáver e em cães. As dúvidas com relação à biocompatibilidade do módulo, a forma e as dimensões, a aplicação e a remoção, a pressão de insuflação, a fixação, a possibilidade de causar asfixia, a possibilidade de impedir totalmente o fluxo alimentar e a possibilidade de causar dano ao esôfago, foram praticamente descartadas, depois de verificados os resultados dos estudos preliminares. Durante o acompanhamento dos pacientes, deverão ser avaliados todos os riscos e desconfortos causados por doenças no esôfago e, principalmente, pela presença de corpo estranho no esôfago, como: tosse espaçada, desconforto retroesternal (dor no tórax), náuseas, vômito, regurgitação, recusa alimentar, odinofagia (sensação de dor por alimento retido), disfagia (sensação de entalo), dispnéia (falta de ar), asfixia, dor cervical, pneumonia de aspiração frequente, dor epigástrica, alteração nas fezes e urinas. Porém, estes sintomas não são esperados, porque a forma, as dimensões e os limites de pressão de insuflação, foram cuidadosamente pré-estabelecidos e testados em estudos anteriores para evitar a maioria dessas complicações.

4.1.5 - Benefícios

O benefício esperado ao final do tratamento é a perda de peso, a melhoria das comorbidades e a re-educação alimentar. Pois, espera-se que a perda de peso seja de

aproximadamente 1 Kg/dia. Caso essa hipótese seja confirmada, o resultado ao final de 20 dias irá tirar o indivíduo da situação de obeso obtendo-se $IMC \leq 30$ e consequentemente, haverá melhora na saúde do paciente com relação às doenças relacionadas à obesidade (comorbidades) como, por exemplo, a elevação: da pressão arterial, da taxa glicêmica e do colesterol.

O tratamento com o CFE® promove a reeducação alimentar do paciente devido à necessidade do aumento do tempo da mastigação, pois se aposta na hipótese que um importante mecanismo regulador da saciedade é causado pelos sinais enviados pelo aparelho estomatognático ao hipotálamo, durante a mastigação, que o controle sobre a ingestão de alimentos pode ser alterado pela mastigação, de acordo com a frequência da mesma. Quando se mastiga bem os alimentos, a movimentação dos músculos da face, envolvidos nesse processo, gera uma resposta mais rápida a esse estímulo da saciedade, ou seja, a pessoa sente-se saciada com uma menor quantidade de alimentos (Hiraba, 1997; Hiraba, 2004; Rikimaru, 2002).

4.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®

A causa da DRGE é multifatorial e depende da barreira anti-refluxo (esfíncter esofágico inferior e diafragma crural), da depuração esofágica (ação da gravidade, peristalse e salivação), da resistência da mucosa esofágica e pressão intragástricas (Biccas, 2009).

Existe uma crença geral, por parte de clínicos e gastroenterologistas, de que indivíduos obesos têm maior risco de desenvolver DRGE e suas complicações, sendo os pacientes orientados a perder peso como parte importante do tratamento da DRGE (Biccas, 2009).

A ideia de que a obesidade possa ser uma das causas da DRGE é plausível do ponto de vista fisiopatológico. O excesso de peso tem sido associado a aumento da pressão intra-abdominal, o que, por sua vez, aumenta o gradiente de pressão gastroesofágica, a pressão intragástrica e a chance de se desenvolver hérnia hiatal. A distensão gástrica decorrente do aumento da pressão intragástrica e a diminuição do esvaziamento do estômago facilitam a ocorrência dos relaxamentos transitórios do EEI, sendo o aumento da frequência dos

relaxamentos transitórios o fenômeno relevante na obesidade com relação à DRGE (Biccas, 2009).

Resultados do estudo de Küper *et al.*, 2009 mostraram que os pacientes com obesidade mórbida apresentaram valores significativamente menores de pressões do EEI do que os não obesos e mostraram alteração da motilidade esofágica com relação à frequência de contração e amplitude de contração.

Com base nesses dados, conclui-se que a instrumentação do módulo CFE® é importante para agregar ao módulo a função de monitoração do pH intraesofágico e das ondas peristálticas, responsáveis pelo esvaziamento do esôfago (motilidade).

Nos testes de aplicabilidade do módulo CFE® constatou-se que o formato e o material a ser utilizado em sua fabricação são compatíveis com a anatomia do esôfago e, portanto, não causa danos a ela. E o exame endoscópico final mostrou que a fisiologia do órgão também é preservada após a retirada do módulo.

Com o intuito de monitorar a fisiologia do esôfago durante o uso do módulo para determinar se ele causa danos/benefícios à fisiologia do esôfago durante seu uso e também para ser usado no diagnóstico de doenças esofágicas, serão instalados no módulo CFE® sensores para monitorar a presença de refluxo e a atividade peristáltica no corpo do esôfago.

Um sistema de monitoração dos parâmetros fisiológicos do esôfago deve consistir em três partes distintas: 1) um circuito para: alimentação, aquisição e filtragem dos sinais de pH e pressão; 2) que deverá ser ligado ao *kit wireless* que irá digitalizar, pré-processar, armazenar e transmitir por rádio frequência os sinais a um computador; e 3) o *software* que deverá ser desenvolvido e instalado em um computador que irá processar e apresentar os dados ao usuário final para subsequente avaliação clínica. As três partes que devem compor o sistema serão explicadas em detalhe ao longo deste capítulo.

4.2.1 - Alimentação

O *kit wireless* MSP-430 originalmente possui alimentação de 3,0 Vdc suprida por duas baterias AAA em um suporte acoplado à placa do *kit*. Esse suporte para as baterias AAA foi substituído por um suporte para duas baterias tipo moeda de 12 mm de diâmetro (*battery holder Keystone 501E*) para baterias de 3 Vdc (*Maxell CR1216*) conectadas em série suprindo um total de 6 Vdc. Essa tensão será aplicada à entrada do regulador de tensão LM2931M-5.0 (*National Semiconductor*) para alimentar o circuito condicionador de sinal e os sensores de pressão com 5 Vdc, enquanto o regulador de tensão LM3940IMP-3.3 (*National Semiconductor*) alimentará o *kit wireless* com 3,3 Vdc.

A necessidade de utilização de apenas uma fonte simples para alimentação do circuito - visando à portabilidade dos nodos sensores e baixo consumo de energia - exige a implementação de um terra virtual.

O circuito terra virtual utilizado neste projeto foi implementado com o componente LM4040A50IDBZ (*Texas Instruments*) para estabilizar a alimentação dos quatro canais de pressão e o terra virtual AD1580BKSZ (*Analog Devices*) para adicionar tensão de *offset* no circuito de pHmetria.

Foram utilizados resistores SMD de precisão, com tolerância de 1%, e capacitores SMD de tântalo com tolerância de 5% e 10%, em todos os circuitos desenvolvidos. A tecnologia SMD oferece baixo consumo de energia, redução do peso e do tamanho do circuito eletrônico.

4.2.2 - Aquisição do sinal de pH

Para monitorar se há refluxo serão instalados um par de eletrodos de pH no CFE® na extremidade distal (mais próxima do esfíncter esofágico inferior), para medir o pH da parte inferior do esôfago. Os dados poderão ser gravados em memória *flash* dentro do CFE® e, posteriormente, poderão ser transferidos por telemetria ao computador, analisados e plotados na tela por um *software* específico.

O parâmetro

O termo pH foi introduzido em 1909 por Sorensen, que definiu pH (potencial de hidrogênio) como o logaritmo negativo da concentração de íons de hidrogênio (Harper *et al.*, 1982), Equação 2:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+] \quad (2)$$

A função do transdutor utilizado nos equipamentos de pHmetria é a de detectar o potencial dos íons de hidrogênio (H^+) em uma solução. Neste estudo, será medido o potencial desses íons advindos do ácido clorídrico, do suco gástrico, para o interior do esôfago com o objetivo de detectar o refluxo.

Uma importante função do estômago refere-se à habilidade de secretar um suco digestivo que contém HCl, enzimas e outros elementos. A célula parietal, presente na parede do estômago, é responsável por produzir os componentes do ácido clorídrico e secretá-los na luz estomacal de forma separada; essa ação é modulada (estimulação e inibição) por sinais moleculares neuronais e endócrinos (ou seja, estímulos nervosos e hormonais). A célula parietal possui um sistema enzimático específico, localizado na membrana apical, que produz o componente hidrogênio iônico (H^+) do ácido clorídrico secretado para a luz gástrica, contra um gradiente de concentração, permitindo a permuta proporcional dos íons de hidrogênio (H^+) intracelular por íons de potássio (K^+) extracelular. Na mesma membrana apical existe um tipo de canal secretório, mas para íons de cloro (Cl^-).

O encontro dos íons de hidrogênio (H^+) com os íons de cloro (Cl^-) na luz do estômago promove a formação de ácido clorídrico (HCl) responsável pelo pH ácido ($\text{pH} < 3$) no interior do estômago, necessário para auxiliar na digestão dos alimentos. Enquanto a saliva, por ter um pH entre 6,5 a 7,5, caracterizando-se como base, tem como uma de suas funções a de realizar o *clearance* esofágico, ou seja, restabelecer a neutralidade do pH intraesofágico (normalmente $\text{pH} = 7$) após a ingestão de alimentos ácidos ou após episódios de refluxo.

É normal que o ácido clorídrico reflua do estômago para o esôfago ocasionalmente e por curta duração, não caracterizando um episódio de refluxo. O refluxo, quando caracterizado, pode ser classificado em fisiológico e patológico, sendo que o refluxo fisiológico ocorre em recém-nascido ou lactente (pois o EEI está em formação) e durante a gravidez (devido à ação do hormônio estrogênio sobre o EEI) porque esses fatores fisiológicos deprimem a contração tônica do EEI.

O refluxo patológico ocorre quando a pressão intragástrica é maior que a pressão intraesofágica e há uma insuficiência do EEI. Isso é causado por distensão excessiva do estômago, esvaziamento prolongado do estômago, hérnia de hiato, posição corpórea (sentada, supina²² e raramente na ortostática²³), neurotransmissores (vago e simpático), hormônios (gastrina, colecistocinina e outros), mau funcionamento do diafragma crural, alguns alimentos (lipídeos, chocolates, menta, ethanol), fumo, cafeína e alguns fármacos. Quando não diagnosticado e tratado, o refluxo pode causar esofagite, tosse crônica, disfagia, pirose, dor torácica, erosão da mucosa, hemorragia, hematemesa, transtorno da motilidade digestiva e adenocarcinoma (Douglas *et al.*, 2004). Considerando esses dados, notou-se a importância da monitoração do pH durante o uso do módulo CFE®.

Ao ser refluído para o interior do esôfago, o ácido clorídrico (HCl) reage com a água (H₂O), presente no esôfago proveniente dos líquidos corporais - que é a responsável pela separação e hidratação dos íons positivos (cátions) e íons negativos (ânions). Essa reação pode ser representada, simplificada, pela equação química a seguir (Equação 3):



Os íons de hidrogênio livres no interior do esôfago, em consequência da dissociação iônica descrita acima, movimentam-se facilmente e respondem à presença de um campo elétrico. A solução de HCl possui elevado grau de ionização (de cada 100 moléculas de HCl dissolvidas em água, 92 originam íons) isso explica a boa condutividade

²² Posição na qual o corpo está deitado com a face voltada para cima (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 28, p. 5664).

²³ Posição na qual o corpo está numa postura ereta (em pé) (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, v. 22, p. 4423).

elétrica da solução de HCl, quando comparada com outros ácidos (Usberco *et al.*, 1997; Atkins, 2001).

A medição do potencial de pH requer um eletrodo indicador e um eletrodo de referência, cada eletrodo constituindo uma meia-célula. A meia-célula que corresponde ao eletrodo indicador gera uma voltagem conforme a concentração de íons de hidrogênio. Por outro lado, a meia-célula que corresponde ao eletrodo de referência gera uma voltagem quase constante e que não depende do pH.

Os eletrodos empregados para medições de pH são vários, mas de todos eles podemos observar que o mais utilizado industrialmente é o eletrodo de vidro e o mais reprodutível é o eletrodo de hidrogênio (utilizado como padrão primário para calibrações). Entre os eletrodos semelhantes, descritos na literatura, podemos citar o de antimônio, o irídio e o paládio (Alves *et al.*, 1999b).

Historicamente, o primeiro eletrodo tipo metal-óxido a ser descrito foi o de antimônio (Sb) por Kestranek e Uhl em 1923 e por muito tempo foi a única alternativa de utilização em meios ácidos contendo fluoretos (Alves *et al.*, 1999b).

Ao comparar as características dos sensores, a escolha pelo eletrodo de vidro foi julgada mais adequada a princípio, no entanto, esse eletrodo possui maior custo, menor flexibilidade e o risco de quebra do eletrodo de vidro no interior do esôfago afastaram completamente a hipótese de utilizá-lo.

A escolha pelo sensor de antimônio deveu-se, então, ao baixo custo; às características mecânicas de flexibilidade e de pequeno diâmetro (5 mm); às características eletroquímicas de grande sensibilidade à atividade dos íons de hidrogênio; ao alto grau de reprodutibilidade; à resposta rápida à variação de concentração dos íons de hidrogênio; à variação linear da curva de tensão por pH (mV/pH) para pH entre 1 e 10; ao menor erro alcalino e requer menor resistência de entrada do circuito para leitura do sinal quando comparado com o eletrodo de vidro e pelo fato de ser amplamente utilizado nos equipamentos comerciais de pHmetria esofágica.

No entanto, não foi encontrada na internet ou na lista telefônica uma empresa que disponibilizasse o eletrodo de antimônio com pequeno diâmetro para comercialização no Brasil. Portanto, foi necessário estabelecer contato com uma empresa fabricante de equipamentos de pHmetria e manometria esofágica a procura de um fornecedor. Ao entrar em contato com o engenheiro responsável pela empresa Alacer Biomédica, foi recebida a informação que a empresa fabrica os próprios eletrodos utilizados nos equipamentos produzidos, mas que a empresa não os comercializa. Após apresentar a proposta desse estudo, a empresa forneceu amostras dos eletrodos de antimônio e de prata/cloreto de prata para apoiar esta pesquisa.

O eletrodo de antimônio (Sb) consiste na face plana de um cristal de antimônio, que ao entrar em contato com a solução aquosa do esôfago recobre-se de seu óxido, formando um filme insolúvel que reage com os íons de hidrogênio (cátions H^+) fazendo com que ocorra o transporte de cargas elétricas, conseqüentemente, há o aparecimento de uma voltagem que é função linear do pH (Tamai, 1939).

A necessidade de contar com o eletrodo de referência, além do eletrodo indicador, deve-se à impossibilidade de medir diretamente o potencial do eletrodo indicador. O eletrodo indicador é imerso na solução em estudo juntamente com o eletrodo de referência, para que então haja condições de medir a força eletromotriz (tensão) da célula eletroquímica - formada pelo par de eletrodos.

O eletrodo de referência composto pela liga de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl) é classificado quimicamente como eletrodo de sal insolúvel, de potencial elétrico praticamente constante. O eletrodo é formado por prata metálica (Ag) recoberta por uma camada porosa de um sal insolúvel: o cloreto de prata (AgCl) (Usberco *et al.*, 1997; Atkins, 2001). O eletrodo de referência é sempre tratado como um ânodo.

O sistema, formado pelo eletrodo indicador (Sb) e pelo eletrodo de referência (Ag/AgCl), funciona como uma célula eletroquímica, pois consiste em dois condutores de elétrons (o sensor de antimônio e o sensor de referência) mergulhados em um eletrólito (o líquido, presente no interior do esôfago, carregado eletricamente com os íons H^+).

O fluxo de corrente no circuito externo, do ânodo até o cátodo, é devido ao fato do cátodo (sensor de antimônio) ter um potencial maior do que o ânodo (sensor de referência). O trabalho elétrico realizado por essa transferência de elétrons depende da diferença de potencial entre os dois eletrodos (Usberco *et al.*, 1997; Atkins, 2001).

Como o potencial do eletrodo de Ag/AgCl é praticamente constante e o potencial do eletrodo Sb varia conforme a atividade dos íons de hidrogênio (H⁺), a única variável de um sistema de medição é o pH da solução de analito.

A força motriz resultante para a reação química, que ocorre quando os eletrodos de pH entram em contato com a solução a ser medida, pode ser descrita pela equação de Nernst (Equação 4), sendo que:

$$E_{(pH)} = E^{\circ} - [(RT / nF) \times pH] \quad (4)$$

$E_{(pH)}$ - diferença de potencial entre o eletrodo Sb e o eletrodo Ag/AgCl;

E° - potencial padrão de redução dos eletrodos utilizados (na teoria: 414 mV);

R - constante dos gases 8,314 (V . C) / (K . mol);

T - temperatura em Kelvin da solução (273 + °C);

n - número de elétrons de valência por mol (1 para H⁺);

F - constante de Faraday 9,649 x 10⁴ (C / mol).

Substituindo o valor das constantes, a equação de Nernst, a 25°C, pode ser simplificada como na Equação 5:

$$E(pH) = E^{\circ} - (0,05916 \times pH) \quad (5)$$

A equação de Nernst simplificada estabelece que, em um eletrodo ideal a 25°C, cada aumento de 1 unidade de pH diminui o potencial em 59,16mV.

Portanto, um medidor de pH ideal, a 25°C, calibrado para ler o valor zero (0) quando o pH for igual a 7 e com uma resolução de 59,16 mV/pH, deve ter uma faixa de operação, em volts, de 0,77V para indicar variações de pH de 1 a 14 (+0,414V a -0,36V) (Atkins, 2001).

A resposta de eletrodos reais (Harris, 2007) pode ser descrita aplicando a interpolação baseada nos dados obtidos em dois pontos de calibração (Equação 6). O medidor desenvolvido neste estudo atua na faixa de pH de 1 a 7 sendo, portanto, calibrado nesses dois pontos .

$$E(\text{pH}) = E^{\circ} \pm (\beta \times 0,05916 \times \text{pH}) \quad (6)$$

O valor de E° será considerado como zero a qualquer temperatura em consequência do procedimento de calibração que será descrito adiante e no qual é definido o valor de beta (β).

Circuito condicionador do sinal

Os dois eletrodos (Sb e Ag/AgCl) foram instalados na extremidade do módulo e ficaram 10 centímetros acima do EEI para efetuarem a medida do pH intraesofágico. Os eletrodos foram conectados a um amplificador operacional com dois estágios de amplificação, um filtro e um limitador de tensão, formando um canal de medição de pH.

Os eletrodos de pH possuem elevada impedância (de 10^6 a 10^9), portanto, o amplificador operacional para a aquisição desse sinal precisa ser sensível a baixíssima corrente e adicionar o mínimo ruído possível. Por isso, foi escolhido o amplificador operacional LMC6035IM da *National Semiconductor* (para detecção dos íons) por detectar correntes a partir de 20 fA (femto amperes) e adicionar ao sinal apenas 0.01 dB ou menos de ruído para sinal de entrada com elevada impedância, além de possuir baixo consumo de potência, sendo ideal para sistemas portáteis alimentados por bateria.

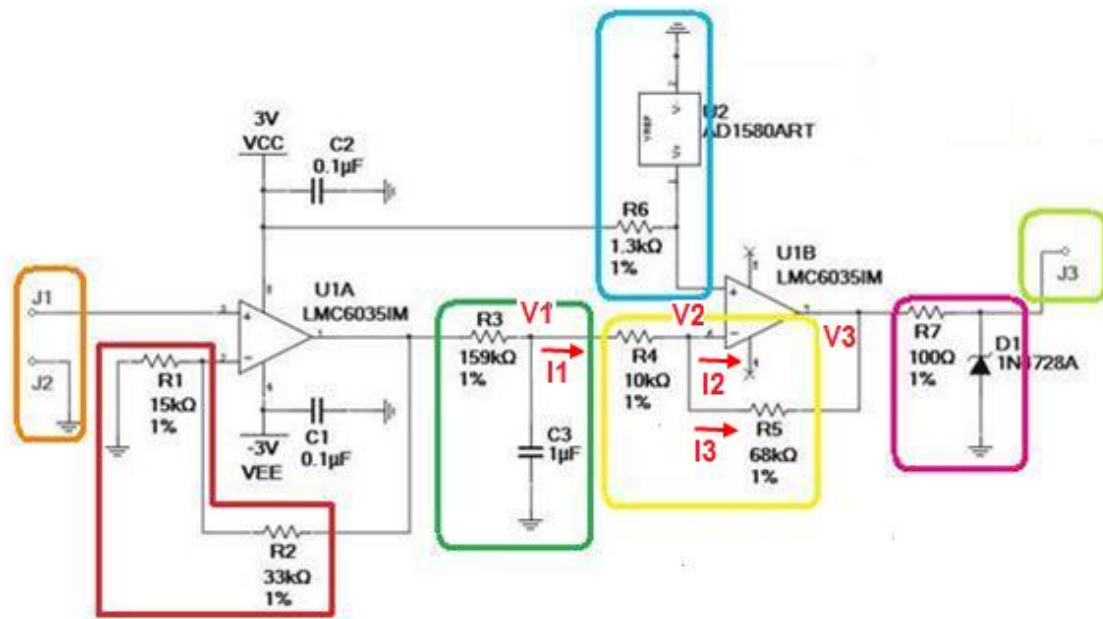


Figura 4.3 - Circuito de Aquisição de sinal de pH.

O circuito da Figura 4.3 ilustra o circuito de aquisição do sinal de pH desenvolvido. No conector J2 foi conectado o eletrodo de referência (Ag/AgCl) para que este fique no mesmo potencial de referência (GND) do circuito. O eletrodo indicador (Sb) foi ligado ao J1 e conectado à entrada não-inversora do amplificador operacional LMC6035IM.

No primeiro estágio de amplificação do LMC6035IM adotou-se a configuração não-inversora implementada com as resistências externas $R_1=15\text{ K}\Omega$ e $R_2=33\text{ K}\Omega$. O ganho correspondente é dado pela Equação 7, resultando em $|G_1|=3,2$.

$$G = 1 + \left(\frac{R_2}{R_1}\right) \quad (7)$$

O intervalo de frequência do sinal de pH esofágico é de 0 a 1 Hz. Um filtro passa baixa, com frequência de corte de 1 Hz, formado pelo resistor $R_3=159\text{ K}\Omega$ e o capacitor $C_3=0,1\mu\text{F}$, foi conectado entre os dois estágios de amplificação e causou uma pequena queda de tensão devido à impedância do filtro.

No segundo estágio de amplificação adotou-se a configuração inversora com os resistores $R_4=10\text{ K}\Omega$ e $R_5=68\text{ K}\Omega$. Adicionalmente, na entrada não-inversora desse segundo amplificador, contido no circuito integrado LMC6035IM, foi conectado o

componente AD1580BKSZ (*Analog Devices*) que é uma referência de tensão tipo *shunt* para adição de tensão (*offset*) de 1, 225V. O ganho correspondente é calculado a partir das equações das correntes do circuito usando a lei de Ohm, conforme descrito a seguir (Equações 8, 9 e 10):

$$I1 = \frac{V1-V2}{10k} \quad (8)$$

$$I2 = \frac{V2}{Ri} \quad (9)$$

$$I3 = \frac{V2-V3}{68k} \quad (10)$$

em seguida é aplicada a Equação 11, que descreve a lei de Kirchhoff para corrente:

$$I1 = I2 + I3 \quad (11)$$

substituindo cada termo da Equação 11, respectivamente, pelos termos das Equações 8, 9 e 10, teremos:

$$\frac{V1-V2}{10k} = \frac{V2}{Ri} + \frac{V2-V3}{68k} \quad (12)$$

sabendo-se que Ri é a resistência interna do amplificador operacional e equivale a 20 MΩ, e que V2 é a tensão de 1, 225V adicionada pelo AD1580BKSZ, obteremos a Equação 13:

$$\frac{V1-1,225}{10k} = \frac{1,225}{20M} + \frac{1,225-V3}{68k} \quad (13)$$

e então, substituindo o valor da tensão de saída do primeiro estágio de amplificação (V1) para encontrar o valor da tensão de saída do segundo estágio amplificador (V3), teremos o cálculo final do ganho do segundo estágio de amplificação aplicando a Equação 14:

$$G = \frac{V3}{V1} \quad (14)$$

resultando em $|G_2| = 2,2$ e com inversão de fase, para que o sinal de saída seja diretamente proporcional ao pH.

A saída do segundo amplificador operacional foi conectada a um circuito limitador de tensão (tensão limite 3,3 V) formado pelo resistor $R7=100\ \Omega$ e o diodo *Zener* (PDZ3.3B, *NXP Semiconductors*) para evitar danos à entrada analógica do ADC do microcontrolador, conectada ao J3.

Após ser digitalizado pelo ADC e pré-armazenado na memória *flash* (contidos no microcontrolador MSP430F2274 da *Texas Instruments*), o sinal deve ser enviado ao *transceiver* CC2500 também da *Texas Instruments* (operando com cristal de 26 MHz da *NDK*) e em seguida, transmitido ao receptor utilizando um *chip* antena SMD (*Würth Elektronik*) na banda de 2,4 GHz. O receptor conectado à porta USB de um computador recebe os dados e uma aplicação deve processá-los e mostrá-los na tela. A Figura 4.4 ilustra o sistema proposto.

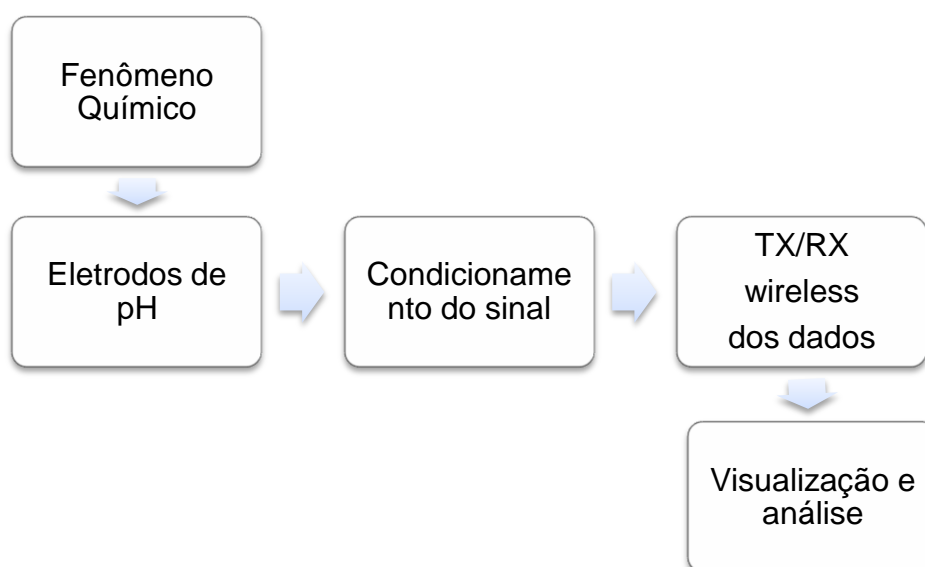


Figura 4.4 - Diagrama de blocos do sistema de medição de pH.

Calibração

Um eletrodo de pH, antes de ser utilizado, deve ser calibrado com duas (ou mais) soluções tampão selecionadas de tal forma que o pH da amostra desconhecida fique dentro da faixa dos padrões.

Um tampão é uma mistura de um ácido e sua base conjugada. Em geral, para se ter uma solução tampão são necessárias duas espécies químicas, uma delas (um ácido) capaz

de reagir com os íons OH^- adicionados e outro (uma base) capaz de consumir íons H_3O^+ adicionados, porém, o ácido e a base não devem reagir entre si (Atkins, 2001).

A atual escala de padrões de pH unificada - que incorpora as atividades de todos os íons presentes nos padrões e amostras - definida pelo NIST e IUPAC adota nove soluções padrões como referência de pH, mostradas na Tabela 4.1, produzidas com sais de elevada pureza analítica com uma incerteza expandida de aproximadamente 0,01 pH para um intervalo de confiança de 95%, em amostra reais (Alves *et al.*, 1999b).

Tabela 4.1 - Padrões de solução tampão definidos pelo NIST e IUPAC (Modificado - Alves *et al.*, 1999b).

Substância	Concentração	pH à 25 °C
Tetroxalato de Potássio	0,05M	1,679
Hidrogenotartarato de Potássio	Saturada	3,557
Dihidrogenocitrato de Potássio	0,05M	3,776
Hidrogenoftalato de Potássio	0,05M	4,008
Diihidrogenofosfato de Potássio	0,025M	6,865
Monohidrogenofosfato de Sódio	0,025M	
Diihidrogenofosfato de Potássio	0,0087M	7,413
Monohidrogenofosfato de Sódio	0,0302M	
Tetraborato de Sódio	0,01M	9,180
Hidrogenocarbonato de Sódio	0,025M	10,012
Carbonato de Sódio	0,025M	
Hidróxido de Cálcio	Saturada	12,454

O pH das soluções tampão utilizadas neste trabalho foram medidas com pHmetro (marca PHTEK, modelo pH-100) e os resultados obtidos foram: 1,2 pH e 6,8 pH para as soluções fornecidas pelo laboratório da Alacer Biomédica.

Ao calibrar um eletrodo com tampões padrão diferentes, mede-se a diferença de potencial para o eletrodo em cada um desses tampões. O pH do tampão S1 é pH_{S1} e a diferença de potencial medida pelo eletrodo é E_{S1} . Para o tampão S2 o pH será pH_{S2} e a diferença de potencial medida é E_{S2} . A equação da reta que passa pelos dois pontos obtidos com os padrões é:

$$(E_{\text{desconhecido}} - E_{S1}) / (\text{pH}_{\text{desconhecido}} - \text{pH}_{S1}) = (E_{S2} - E_{S1}) / (\text{pH}_{S2} - \text{pH}_{S1}) \quad (15)$$

O coeficiente angular da reta é $\Delta E / \Delta \text{pH} = (E_{S2} - E_{S1}) / (\text{pH}_{S2} - \text{pH}_{S1})$ cujo valor é 59,16 mV por unidade de pH a 25°C para um eletrodo ideal e beta (β) por unidade de pH para um eletrodo real, onde beta (β) é o fator de correção na Equação 6, apresentada na página 58.

Para medirmos o pH de uma amostra desconhecida, determinamos a diferença de potencial para esta amostra com o eletrodo calibrado e encontramos o valor do pH por substituição na Equação 6, descrita acima na página 58 (Harris, 2007).

Para calibrar o sensor é necessário mergulhar o par de eletrodos em uma solução tampão padrão, cujo pH é próximo de 7, e deixá-los até que os eletrodos entrem em equilíbrio, por pelo menos um minuto. Pressionar o botão “calibração”, em seguida, o botão “pH 7” na janela de um *software* desenvolvido para essa monitoração e aguardar alguns segundos até que o dado seja gravado e apareça na tela do computador o valor de pH do tampão padrão que tenha sido usado. O eletrodo deve então ser lavado com água, seco com papel macio que não solta fiapos e mergulhado em um segundo padrão, cujo pH difere de pelo menos 7 unidades de pH do primeiro padrão, ou seja, em solução padrão de pH próximo de pH 1. Clicando no botão “pH 1” do *software*, será lido o valor do segundo tampão no sistema medidor. O *software* desenvolvido deverá fazer o cálculo de interpolação linear pelo método de Lagrange com base nos dois valores lidos. Finalmente, o sistema estará pronto para efetuar medições.

Para medir um pH desconhecido, os eletrodos devem ser mergulhados na solução cujo pH será determinado, deve-se aguardar a estabilização da leitura e ler o valor do pH no *software* de monitoração.

Compensação de temperatura

O valor da medida do pH é afetado pelo valor da temperatura da solução que interfere no valor da ddp gerada pelo eletrodo de medida. A ddp do eletrodo obedece à equação de Nernst, tendo uma variação de 0,03 pH/10°C/unidade de pH, ou seja, para cada dez graus centígrados de variação da temperatura da solução ocorre uma variação de 0,003

pH, conforme mostrado na Figura 4.5. Por não haver erro à temperatura de 25°C e ao pH 7, por serem estabelecidos como os zeros de calibração, esses pontos também são considerados como os zeros da compensação de temperatura (Santos, 2006).

Erro do pH x Temperatura											
	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10	pH 11	pH 12
5°	.30	.24	.18	.12	.06	0	.06	.12	.18	.24	.30
15°	.15	.12	.09	.06	.03	0	.03	.06	.09	.12	.15
25°	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35°	.15	.12	.09	.06	.03	0	.03	.06	.09	.12	.15
45°	.30	.24	.18	.12	.06	0	.06	.12	.18	.24	.30
55°	.45	.36	.27	.18	.09	0	.09	.18	.27	.36	.45
65°	.60	.48	.36	.24	.12	0	.12	.24	.36	.48	.60
75°	.75	.60	.45	.30	.15	0	.15	.30	.45	.60	.75
85°	.90	.72	.54	.36	.18	0	.18	.36	.54	.72	.90

Figura 4.5 - Erro do pH em função da temperatura (Santos, 2006).

Portanto, para cada acréscimo ou decréscimo de dez graus na temperatura com relação à temperatura de 25°C é somado 0,03 ao valor do pH. O pH 7 é considerado zero também, portanto, quando a temperatura não for 25°C, o valor do pH também será acrescido de 0,03 à medida que seu valor dista do pH 7. Por exemplo, a leitura do pH 6 à temperatura de 15°C é 6,03 [6 + (1 x 0,03)] e à temperatura de 55°C é 6,09 [6 + (3 x 0,03)] por distarem de 25°C; enquanto o pH 4] à temperatura de 15°C é 4,09 {4 + [(1 x 0,03) x 3] e à temperatura de 55°C é 4,27 {4 + [(3 x 0,03) x 3} por distarem tanto de 25° quanto de pH 7.

Esse efeito pode ser contornado utilizando a compensação automática em tempo real, chamada de termo compensação, usando os dados obtidos através do sensor de temperatura contido no *kit wireless* e de uma rotina específica para esse fim, definida no *software* de monitoração.

Tempo de resposta e repetibilidade

A avaliação do tempo de resposta e repetibilidade do eletrodo de antimônio foi feita em duas etapas de 30 medições, com cada medição lida após 6 segundos de imersão na solução, em soluções de pH 1 e 7.

Eletrodos de antimônio monocristalino normalmente têm tempo de resposta entre 6 e 8 segundos. O tempo de resposta é definido como o tempo necessário para obter 90% do valor final de uma solução sem agitá-la.

4.2.3 - Aquisição do sinal de pressão

Para monitorar as ondas peristálticas foram colocados três sensores de pressão de estado sólido na parede do CFE®, espaçados em 4 cm de um para o outro. Os sensores de pressão registram a amplitude das contrações peristálticas após as deglutições. Com esses dados pode ser calculada a velocidade de propagação da onda e a plotagem da onda proveniente de cada um dos sensores utilizando um *software* específico. Também foi instalado um sensor de pressão fixo à placa de aquisição de sinais para monitorar a pressão de insuflação do módulo.

O parâmetro

Quando o alimento entra no esôfago, uma série de contrações musculares (movimentos peristálticos) formam a chamada onda peristáltica que tem início em direção ao estômago, em velocidade de 4 a 6 cm/s. Essa onda peristáltica tem duração entre 3 e 4,5 segundos e alcança amplitude máxima de 60 a 140 mm Hg no esôfago inferior (distal). Normalmente, uma única onda é necessária para realizar o transporte do alimento deglutido.

A onda de contração da musculatura (onda peristáltica) contrai a musculatura do esôfago acima do bolo alimentar e dilata-se abaixo dele. Em seguida, a onda propaga-se para baixo proporcionando a condução do bolo alimentar por todo o sistema digestivo.

É importante monitorar a onda peristáltica no corpo do esôfago para detectar possíveis distúrbios na deglutição. Além do mais, a esofagite de refluxo é acompanhada, praticamente de regra, de disfunção peristáltica. Enquanto a magnitude normal das contrações da onda peristáltica é de 31 a 42 mm Hg, no refluxo a magnitude é menor: 27 a 44% (Douglas *et al.*, 2004).

Os equipamentos de manometria fabricados no Brasil funcionam segundo o princípio da infusão de líquido injetado no esôfago através de um cateter introduzido pelo nariz do paciente e a pressão é então lida por eletrodos piezelétricos fixos, externamente, no equipamento de infusão. Apesar de oferecer um estudo manométrico mais completo (avalia a pressão dos esfíncteres, a pressão gástrica e a pressão no esôfago distal), o método existente causa muito desconforto ao paciente. Estas informações foram obtidas através de pesquisa em sites de empresas que comercializam equipamentos de manometria no Brasil e, especialmente, através de entrevista com o engenheiro responsável pela empresa Alacer Biomédica.

O sistema proposto neste trabalho faz o monitoramento da pressão no corpo do esôfago (compreendendo os dois terços superiores) sem cateter, com os transdutores de pressão inseridos no paciente dentro do módulo de látex CFE® (desenvolvido para o tratamento da obesidade) e com transmissão de dados sem fio.

A Pressão (P) é definida como sendo a relação entre uma Força (F) aplicada perpendicularmente (90°) a uma Área (A) e pode ser expressa pela Equação 16:

$$P = \frac{F}{A} \quad (16)$$

A unidade SI da pressão é o pascal (abreviatura Pa, 1 Pa = 1 N/ m²). A pressão medida pode ser representada pela pressão absoluta, manométrica ou diferencial, dependendo do objetivo da medição.

Pressão absoluta é a pressão total referida ao zero absoluto (vácuo) incluindo, portanto, a pressão atmosférica do local. Ela só pode assumir valores positivos. Esse tipo de medida de pressão usando o medidor com elemento sensor absoluto (mais caro) é

indicado para medidas de valores inferiores ao valor da pressão atmosférica. Pressão absoluta é a pressão positiva a partir do vácuo perfeito, ou seja, a soma da pressão atmosférica do local e a pressão manométrica, Equação 17. Geralmente coloca-se a letra “A” após a unidade para denotar a pressão absoluta.

$$P \text{ absoluta (medida)} = P \text{ desconhecida} + P \text{ atmosférica} \quad (17)$$

A pressão atmosférica decresce com a altitude e varia em um mesmo local, pois a atmosfera não é estática. A pressão exercida por uma coluna de mercúrio de exatamente 760 mm de altura, a 0°C e sob condição normal da gravidade é chamada de uma atmosfera (1 atm). Daí se origina a expressão “milímetros de mercúrio” (mm Hg) para a medida de pressão, embora pressão seja realmente o quociente de uma força por uma área, e não um comprimento (Halliday *et al.*, 1984).

Neste estudo foi utilizada a medida da pressão absoluta, pois a amplitude máxima da onda peristáltica é de 140 mm Hg e a pressão pré-estabelecida para insuflação do módulo CFE® é de 60 mm Hg, sendo inferiores ao valor da pressão atmosférica.

Circuito condicionador do sinal

Tanto para a medida da pressão de contato (pressão da onda peristáltica) quanto para a medida da pressão hidrostática (pressão de insuflação do balão) será utilizado um modelo de sensor absoluto (MPXM2202A, *Freescale Semiconductor*), pois esse tipo de sensor possui uma câmara de vácuo interna (diafragma) e mede a pressão em relação a essa câmara, não necessitando de referência externa. As medidas realizadas com o sensor absoluto são sempre positivas. Esse sensor, além de ocupar pouco espaço, funciona com baixa tensão de alimentação e é de baixo consumo, possui uma faixa de pressão de 0 a 29 psi (0 a 1500 mm Hg) que será suficiente para medir a pressão da onda (140 mm Hg), a pressão de insuflação do módulo (60 mm Hg), a pressão atmosférica (aproximadamente 760 mm Hg) e uma margem de segurança de 30% (288 mm Hg), totalizando 1248 mm Hg que deverão ser detectados pelo sensor.

Três sensores foram instalados na lateral do módulo, espaçados em 4 centímetros, para efetuarem a medida da pressão de contato da onda peristáltica. Um sensor foi

instalado fixo a placa do circuito eletrônico para medir a pressão hidrostática de insuflação do balão. Cada um dos quatro sensores de pressão foi conectado a um amplificador de instrumentação, um filtro e um limitador de tensão, formando um canal de medição de pressão.

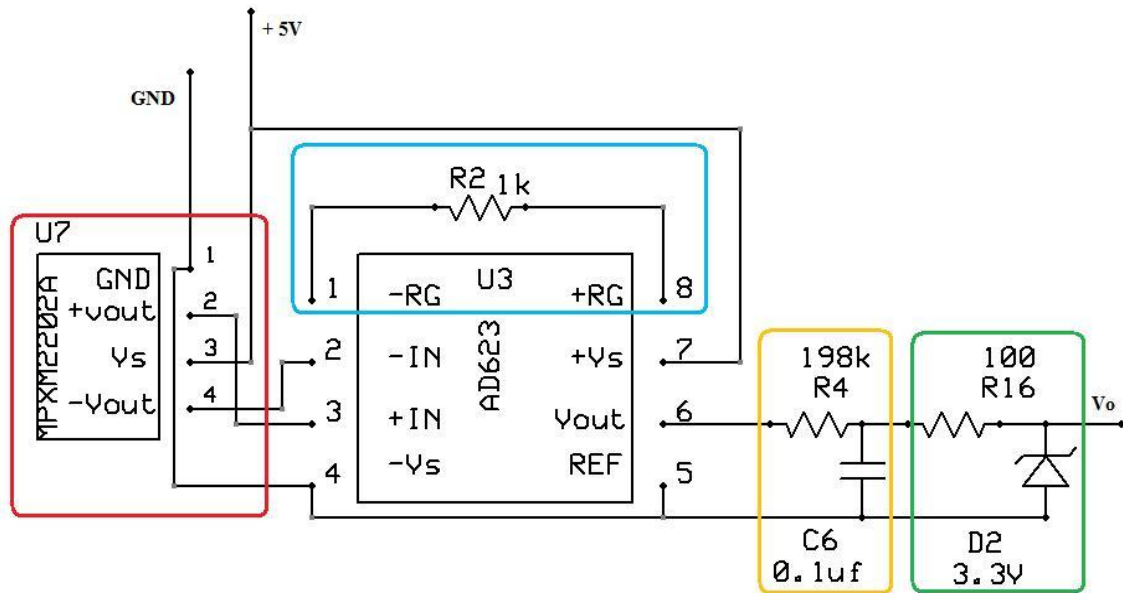


Figura 4.6 - Circuito de aquisição do sinal de pressão em um canal.

A Figura 4.6 mostra um canal de medição formado por um sensor MPXM2202A conectado a um amplificador de instrumentação de baixo consumo AD623 com ganho de 101. O fabricante do AD623 descreve que a resistência interna desse circuito integrado é de 100 K Ω . A resistência externa (R_G) pode ser determinada pela expressão do ganho (Equação 18):

$$G = 1 + \frac{100k}{R_G} \quad (18)$$

A Equação 18 fornece $R_G = 1 \text{ K}\Omega$. A frequência do sinal da pressão esofágica é de aproximadamente 8 Hz. A saída do amplificador foi conectada à entrada de um filtro passa baixa. Nesse circuito não será utilizado filtro passa alta, pois a componente de tensão contínua do sinal é um parâmetro, portanto foi implementado apenas um filtro passa baixa com frequência de corte de 8,04 Hz formado por uma resistência de 198 K Ω em paralelo com uma capacitância de 0,1 μF , conforme a Equação 19:

$$f = \frac{1}{2\pi RC} \quad (19)$$

A saída do filtro foi conectada a um circuito limitador de tensão (tensão limite 3,3V) e a uma das entradas do conversor analógico/digital do microcontrolador conforme Figura 4.7, similar ao descrito anteriormente no circuito de pHmetria.

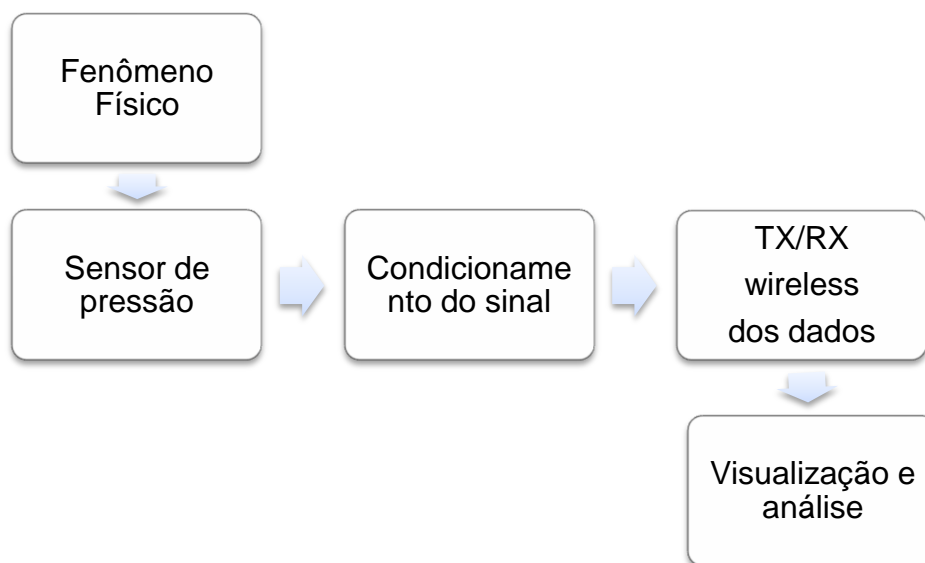


Figura 4.7 - Diagrama de blocos do sistema de medição da pressão.

Calibração

Na manometria a pressão intraesofágica é considerada equivalente a zero (0 mmHg) para a calibração do equipamento (Douglas *et al.*, 2004).

Como a pressão absoluta tem como referência o vácuo, na pressão medida pelos sensores deve ser descontado o valor da pressão atmosférica do ambiente (aproximadamente 760 mm Hg). E como os sensores serão instalados no interior do módulo que será inflado, para a medida da pressão de contato da onda peristáltica também deve ser descontada a pressão de insuflação do balão (aproximadamente 60 mm Hg).

Quando realizado o teste de aplicação do módulo, a gravação de dados deve ser iniciada antes de o módulo ser introduzido no paciente. Deve ser registrado o valor medido

em todos os sensores na pressão ambiente; em seguida, o valor medido em todos os sensores na pressão intraesofágica; e então, o módulo deve ser inflado a 100 mm Hg e para registrado dos novos valores medidos pelos sensores. O *software* faz a interpolação linear com base nesses valores. O valor medido pelos sensores na pressão ambiente e na intraesofágica é descontado em todas as medidas subsequentes.

Deve ser registrado o valor da pressão quando o módulo estiver aplicado dentro do esôfago desinflado e na ausência de peristalse para medir a pressão intraesofágica. Esse valor é a referência para a insuflação do módulo CFE®.

Após a insuflação do módulo, deve ser realizada nova medida dos sensores também na ausência de peristalse. Este valor é a referência para a medida da pressão da onda peristáltica.

Lembrando que as pressões na boca e na faringe são atmosféricas, enquanto as pressões do esôfago em repouso são: entre -5 e -10 mm Hg durante a respiração profunda (mais negativa) e entre 0 e 5 mm Hg durante a expiração (mais alta) (Souza Filho, 2005).

4.2.4 - Kit wireless eZ430-RF2500®

O eZ430-RF2500® (*Texas Instruments*) é uma ferramenta completa de desenvolvimento *wireless* oferecendo todo o *hardware* e *software* para o seu funcionamento. O *kit* consiste de duas partes: um nodo chamado de eZ430-RF2500T® *battery board* (Figura 4.8) e a interface USB chamada *debugging interface* (Figura 4.9). O *hardware* do nodo inclui: o microcontrolador MSP430F2274, o *transceiver* de radio frequência CC2500 que opera na banda de 2.4-GHz, um cristal de 26 MHz e um *chip* antena.



Figura 4.8 - Nodo sensor: eZ430-RF2500T® *battery board* (Texas Instruments).

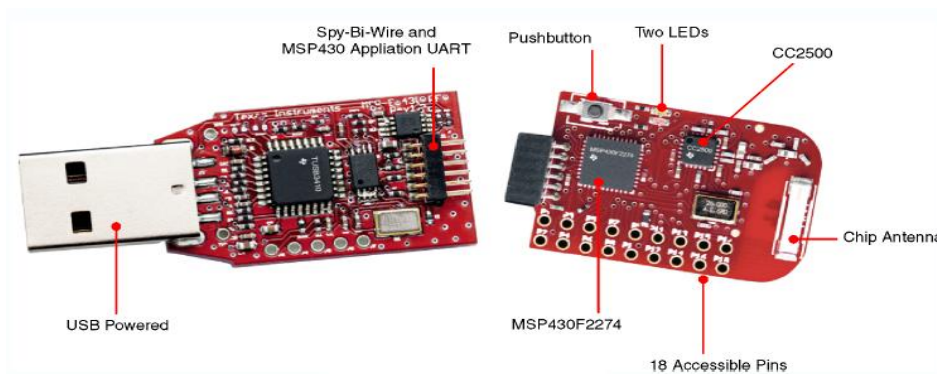


Figura 4.9 - Interface USB: eZ430-RF2500® *debugging interface* (Texas Instruments).

O microcontrolador de baixo consumo MSP430F2274 possui CPU RISC de 16 bits, dois *timers* de 16 bits, cada um com três registradores, interface de comunicação serial, conversor analógico digital (ADC). O ADC do MSP-430 é de 10 bits funcionando em até 200 kbps (200 mil amostras por segundo), com referência de tensão integrada programável em 1,5V ou 2,5V, sensor de temperatura e admite tensão de entrada na faixa de 0V até a tensão máxima de alimentação: neste estudo, 3,3V . O microcontrolador trabalha com até 5 modos de baixo consumo, menores do que 700 nA em espera (*standby*), 0,1 uA para retenção na RAM e 270 mA para modo ativo. A tensão de alimentação do nodo é de 1,8 a 3,6V. Possui 32KB + 256B de memória *flash* programável, e 1KB RAM. Opera numa faixa de temperatura de -40 a 85°C.

O nodo será usado como um sistema *stand-alone* com o circuito condicionador dos sinais fisiológicos conectado. As saídas do circuito de aquisição dos sinais serão conectadas às entradas analógicas do ADC do MSP-430 da seguinte forma: 1) o sinal de pH na entrada A0 do ADC, 2) o sinal da pressão hidrostática na entrada A1 do ADC, 3) os

três sinais correspondentes à pressão de contato nas entradas A2, A12 e A13 do ADC. O microcontrolador MSP-430 irá fazer a conversão dos dados, e, em seguida, iniciará o processo de transmissão de dados (do pH, das pressões, e da temperatura) para um computador através do *transceiver* CC1101 conectado a uma antena mono polo de comprimento de onda de $\lambda / 4$.

A interface USB conectada a um computador comunica por via de radio frequência usando a banda de 2.4 GHz com o nodo eZ430-RF2500T® possibilitando enviar e receber dados do nodo remoto de um computador ou para um computador rodando uma aplicação desenvolvida. Poderá ser usado o *Code Composer Essentials* (CCE) para escrever e rodar a aplicação. O sistema é mostrado na Figura 4.10.



Figura 4.10 - Circuito de aquisição conectado ao *kit wireless*, as baterias e aos sensores (1 canal de pH e 1 de pressão) e o módulo receptor conectado à porta USB do computador.

4.2.5 - Programação

Code Composer Essentials v3.1 agiliza o processo de *design*, com uma interface intuitiva combinada com a linguagem C e poderosa capacidade de *debugging*. As ferramentas do CCE incluem: compilador C, *assembler* e *linker*; *debugger* de código fonte;

gerenciador de projeto visual integrado; pontos de interrupção de *hardware* e virtual; e editor integrado.

Software para análise dos dados de pH

Após o sinal de pH ser adquirido pelo nodo sensor ele será transferido para o receptor conectado à porta USB de um computador. No *Windows*® serão armazenados os dados: tempo, data, temperatura e leituras em volts correspondentes ao pH.

Os sistemas de monitoração de pH fornecem informação da presença de ácido no esôfago e retornam o valor do pH em função do tempo. É importante verificar se a exposição do esôfago ao ácido está em excesso, comparando com a exposição em indivíduos normais e se os sintomas relatados pelo paciente durante a monitoração do pH são relacionados com os sintomas do refluxo gastroesofágico.

O pH esofágico considerado normal é próximo de 7 ($\text{pH} = 7$). A definição mais aceita de refluxo gastroesofágico refere-se à detecção de decréscimo repentino do pH intraesofágico - abaixo de 4 ($\text{pH} < 4$) - e com a persistência desse baixo valor do pH durante 30 segundos após iniciado o decréscimo.

Existem dois métodos de monitoração do tempo de exposição esofágica ao refluxo ácido: o método de DeMeester e o método de tempo de pH menor que 4 ($\text{pH} < 4$). O parâmetro mais utilizado para quantificar a exposição esofágica ao ácido é a porcentagem do tempo em que o pH é menor que 4 (o tempo em que o pH do esôfago é menor que 4, dividido pelo tempo total do exame, excluindo o período das refeições e expresso em porcentagem). O período em que o paciente está se alimentando precisa ser excluído porque alguns alimentos, especialmente refrigerantes, sucos e vinhos possuem pH menor que 4 e isso ocasionaria erro no resultado do exame, Figura 4.10.

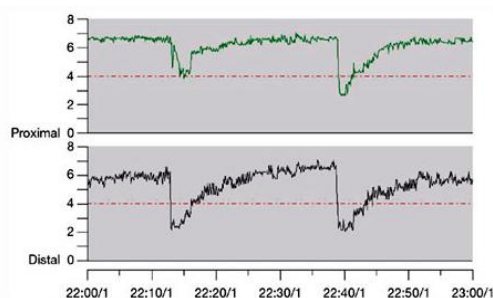


Figura 4.11 - Episódio de refluxo identificado por pHmetria; como uma rápida queda no pH de acima de 4 para abaixo de 4, sendo mais longo no esôfago distal que no proximal (Tutuian *et al.*, 2006).

A porcentagem de exposição ao ácido é registrada separadamente de acordo com a posição do indivíduo (vertical x horizontal, ou seja, ortostática x decúbito), porque a mudança na posição do corpo, as atividades e o estado de consciência influenciam na pressão intragástrica, na pressão de relaxamento do EEI, no esvaziamento do esôfago e na neutralização salivar do ácido.

Valores normais da porcentagem do tempo em que o pH é menor que 4 foram estabelecidos em estudo realizado em indivíduos saudáveis usando cada um dos procedimentos (convencional ou *wireless*), dado que a altura do eletrodo de pH é diferente em cada um deles, assim como descrito na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 - Valores normais definidos para a pHmetria; A) com cateter e B) sem cateter (Modificado - Tutuian *et al.*, 2006).

A) PHmetria esofágica usando cateter com dois sensores (distal e proximal)		
Variáveis	Normal	
	Proximal (%)	Distal (%)
Tempo de pH<4 (%)		
Período total	< 0.9	< 4.2
Período na vertical	< 1.2	< 6.3
Período na horizontal	< 0.0	< 1.2
Distal = 5 cm acima do EEI (localizado manometricamente)		
Proximal = 20 cm acima do EEI (localizado manometricamente)		
B) PHmetria esofágica sem cateter com um sensor (distal)		
Variáveis	Normal	
		Distal (%)
Tempo de pH<4 (%)		
Período total		< 5.3
Período na vertical		< 6.9
Período na horizontal		< 6.7
Distal = 6 cm acima do EEI (localizado endoscopicamente)		

Os dados do pH intraesofágico de cada paciente deve ser comparado a esses valores normais pré-estabelecidos e o tempo de exposição esofágica ao ácido é relatada como normal ou não.

Outro método de representação dos dados da exposição esofágica ao ácido é o método de Johnson e DeMeester (1986), que tentando criar um parâmetro que incluísse todos os dados fornecidos pela pHmetria, sugeriram a criação de um sistema de pontuação que considere os seis parâmetros usualmente analisados nessa técnica, levando-se em conta a comparação de cada um deles com dados obtidos em indivíduos-controle. Tal sistema, segundo os autores, forneceria sensibilidade de 90,3% e especificidade de 90% para o diagnóstico da DRGE.

Os seis parâmetros avaliados são: 1) porcentagem do tempo total do pH menor que 4; 2) porcentagem do tempo total do pH menor que 4, com paciente na posição vertical (ortostática); 3) porcentagem do tempo total do pH menor que 4, com paciente na posição horizontal (decúbito); 4) número total de episódios de refluxo; 5) número total de episódios de refluxo mais longos que 5 minutos; e 6) a duração do episódio de refluxo mais longo.

A maioria dos programas comerciais, utilizados na monitoração de pH com tempo de exposição, calculam e apresentam o resultado do exame utilizando o método de DeMeester.

Estudos de comparação entre o método de DeMeester e o método de tempo de pH menor que 4, indicaram que os dois métodos apresentam os mesmos resultados. Uma desvantagem do método de DeMeester é o fato de não incluir informações associadas aos sintomas do refluxo.

Existem três diferentes formas de associação entre os sintomas e os episódios de refluxo: o Índice de Sintoma (IS), o Índice de Sensibilidade de Sintoma (ISS) e uma aproximação complexa de Probabilidade de Sintoma (PAS).

O IS é a porcentagem de sintomas precedidos pela queda do pH esofágico abaixo de 4 dentre um intervalo de 5 minutos, dividido pelo número total de sintomas. O índice de

sintoma deve ser determinado separadamente para diferentes sintomas, e uma associação de sintoma positiva é declarada se o índice de sintoma é maior ou igual a 50%.

O ISS é definido como a percentagem de episódios de refluxo com os sintomas fora do número total de episódios de refluxo. O índice de sensibilidade de sintoma maior que 10% reforça a associação com sintomas de refluxo.

A PAS foi uma abordagem proposta para superar as limitações do índice de sintoma e do índice de sensibilidade de sintoma. O PAS, através de uma aproximação estatística, busca desvendar se a associação de sintomas e episódios de refluxo, durante o período de acompanhamento, ocorre por acaso ou não. Esse parâmetro indica a probabilidade estatística em que os sintomas e os episódios de refluxo estão associados. Somente o PAS maior que 95% é considerado positivo. Os programas disponíveis comercialmente relatam o PAS em porcentagem.

Conclui-se que o método mais utilizado para distinguir se a exposição do esôfago distal ao ácido está em excesso é o método de DeMeester e para averiguar se os sintomas relatados pelo paciente durante a monitoração do pH são relacionados com os sintomas do refluxo gastroesofágico é o PAS (Tutuian *et al.*, 2006).

O *software* deverá fazer a interpolação para estimar os valores de pH lidos com base nos dois pontos definidos na calibração. Quando necessário, também é calculada a compensação de temperatura no valor do pH. Os dados são apresentados na forma gráfica de pH versus tempo, e também apresenta o *score* de DeMeester baseado nos valores de referência (valores normais) para eletrodos posicionados 10 centímetros acima do esfíncter esofágico inferior (EEI) e estabelecidos por Anggiansah *et al.*, (1993).

Software para análise dos dados de manometria

Similarmente, os dados advindos dos quatro sensores de pressão serão transmitidos ao computador através do receptor conectado à porta USB. Usando uma aplicação no *Windows*®, os dados - tempo, data, e leituras em milivolt (mV) correspondente a pressão - serão armazenados no computador para cada canal de medição.

O *software* deverá fazer a interpolação para estimar os valores de pressão lidos com base nos quatro pontos definidos na calibração. Os dados serão apresentados na forma gráfica de pressão versus tempo para que sejam analisados.

A análise deve ser preferencialmente automática e a introdução dos dados deve ser simples devido à grande quantidade de dados colhidos e à subjetividade da interpretação. É necessário distinguir elevações de pressão incidentais (respiração, atividade cardíaca, tosse) de contrações primárias ou secundárias. Define-se uma onda de contração quando a pressão eleva-se acima de um determinado limiar (ex.: 15 ou 20 mm Hg acima da linha de base), sendo a duração mínima de 1 segundo.

O Núcleo de Motilidade Digestiva da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia (2002) definiu com clareza as recomendações para tal análise, conforme resumido abaixo.

No corpo do esôfago devem ser avaliados cinco fatores:

1) Pressão basal: expressa em mm Hg; diferença entre a pressão expiratória obtida no corpo do esôfago e a pressão expiratória do estômago.

2) Peristalse primária: aparecimento progressivo e sequencial, após a deglutição, de uma onda de contração (uni ou bifásica) ao longo do esôfago; verifica-se em mais de 90% das deglutições líquidas dos indivíduos normais.

3) Caracterização da onda de contração: 3.1) amplitude - expressa em mm Hg; medida a partir da pressão basal do corpo do esôfago até ao pico máximo de contração (normalmente, é inferior a 180 mm Hg); 3.2) duração - expressa em segundos; medida desde o início da subida rápida da onda de contração até ao retorno à pressão basal (em geral, não excede os 6 s); 3.3) velocidade - expressa em cm/s; calculada dividindo a distância entre dois orifícios da sonda, pelo tempo que separa ou o ponto de máxima amplitude das duas ondas de contração (*peak propagation*) ou o início dessas (*onset propagation*), normalmente varia entre 1,7 e 5,3 cm/s.

4) Motilidade ineficaz: ondas de contração peristálticas de amplitude < 30 mm Hg e/ou mais de 30% de ondas não transmitidas.

5) Aperistalse: ausência de contrações ou presença de contrações simultâneas ou não transmitidas ou retrógradas.

Os parâmetros analisados devem ser comparados com os valores definidos como valores normais, mostrados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 - Valores normais definidos para a manometria (Modificado - Carneiro, 1993).

	Carneiro, 1993	Carvalhinhos <i>et al.</i>, 1985	Dodds <i>et al.</i>, 1973
Pressão no corpo do esôfago	- 8,5 mm Hg \pm 1,7	- 9,6 mm Hg \pm 6,7	
Amplitude das contrações peristálticas	55,5 mm Hg \pm 5,0	65,4 mm Hg \pm 39,5	87 mm Hg \pm 27
Duração das contrações	2,4 s \pm 0,5		
Percentagem das contrações peristálticas	99,3 % \pm 2,1		

5 - RESULTADOS

5.1 – PROJETO PARA O TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS

O projeto foi elaborado, conforme descrito no capítulo 4, de forma que os danos previsíveis sejam evitados objetivando o máximo de benefícios e o mínimo de riscos para os voluntários. Em seguida, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEPMHA/HC/UFG) juntamente com toda a documentação necessária e estabelecida na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Inicialmente, o projeto obteve parecer desfavorável sendo necessário elaborar uma nova versão do projeto, das fichas de acompanhamento e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que os questionamentos do comitê fossem respondidos. Esse procedimento repetiu-se até que fosse obtida a aprovação do estudo pelo CEPMHA/HC/UFG e, posteriormente, o encaminhamento do projeto à CONEP por se tratar de um novo procedimento.

5.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®

5.2.1 - PHmetria

Antes de iniciar as medições, os eletrodos foram limpos com lápis borracha diferentes para que o metal de um eletrodo não contaminasse o outro. Os eletrodos foram imersos no líquido a ser medido sem que qualquer outro metal fizesse contato com o líquido, incluindo o fio de cobre de cada eletrodo. Não foram utilizadas soluções tampão que continham fosfato em sua fórmula para que não houvesse hipótese de danificar e alterar o funcionamento do sensor de antimônio. Essas recomendações foram feitas pelo engenheiro responsável pelo laboratório que forneceu os eletrodos (Alacer Biomédica).

Primeiramente, os eletrodos foram mergulhados em solução tampão e o valor da força eletromotriz foi medida através da componente de corrente contínua do sinal (Vdc) ao conectar o multímetro diretamente aos eletrodos, conforme mostrado na Figura 5.1.

Sendo o sensor indicador (Sb) conectado à ponta de prova positiva e o eletrodo de referência (Ag/AgCl) conectado à ponta de prova negativa. Os valores lidos foram -111 mV para a solução tampão de pH 1 e -405 mV para a solução tampão de pH 7. Portanto, o *slope* foi de 49 mV.

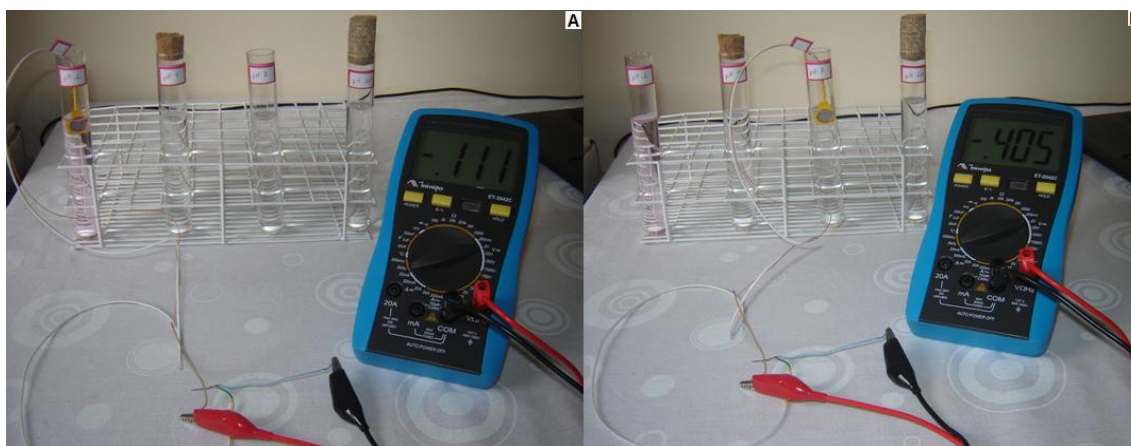


Figura 5.1 - Medida da força eletromotriz: A) para pH 1 e B) para pH 7.

Tempo de resposta e estabilidade do sensor de antimônio

Foram realizadas 30 imersões, cada uma com duração de seis segundos necessários para os eletrodos (Sb e Ag/AgCl) estabilizarem a medição no multímetro, para avaliar a resposta dos eletrodos ao contato com as soluções tampão de pH 1 e 7, descrito na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 - Resposta dos eletrodos na forma de medida de tensão (mV).

Medição	pH 1	pH 7	Medição	pH 1	pH 7
1	- 108	- 398	16	- 111	- 405
2	- 112	- 398	17	- 111	- 406
3	- 113	- 399	18	- 112	- 404
4	- 114	- 400	19	- 111	- 404
5	- 114	- 401	20	- 111	- 404
6	- 114	- 402	21	- 110	- 404
7	- 113	- 402	22	- 111	- 405
8	- 114	- 403	23	- 110	- 405
9	- 112	- 402	24	- 110	- 403
10	- 112	- 404	25	- 111	- 405
11	- 112	- 403	26	- 112	- 405
12	- 113	- 405	27	- 111	- 405
13	- 113	- 403	28	- 111	- 404
14	- 112	- 403	29	- 111	- 405
15	- 111	- 403	30	- 111	- 405

O teste de tempo de resposta dos eletrodos mostra que o par de eletrodos levou 15 medições (2,5 minutos) para estabilizar a medida em solução tampão de pH 1 e 22 medições (3,6 minutos) quando mergulhados em solução de pH 7. O resultado está ilustrado no gráfico da Figura 5.2.

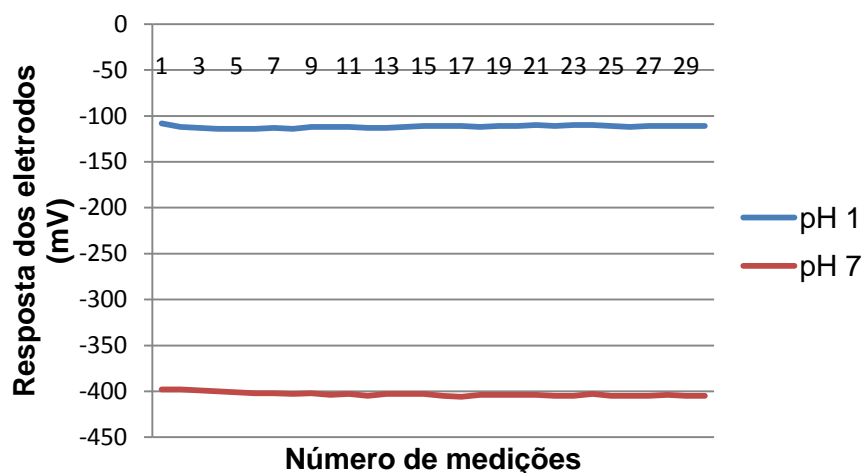


Figura 5.2 - Gráfico de resposta dos eletrodos medidos após imersão de 6 s em soluções de pH 1 e 7.

Este experimento demonstrou que o par de eletrodos apresenta resposta rápida às variações de pH, sendo os potenciais desenvolvidos praticamente constantes e com reprodutibilidade de aproximadamente ± 6 mV. Sua rápida resposta às variações de pH sugere que esse par de eletrodos mostra-se aplicável como sensor potenciométrico em medições de pH fisiológico.

Resposta do sensor de pHmetria

Baseado nos valores mínimo e máximo (-405 a -111 mV) da tensão medida nos extremos da faixa do pH fisiológico (1 a 7) e da alta impedância do eletrodo de antimônio foi desenvolvido o esquemático do circuito eletrônico para medição do pH.

Foi realizada simulação usando o *software* Multisim²⁴ na qual uma fonte de tensão contínua de -111 mV (correspondente ao pH 1) foi ligada à entrada de um amplificador operacional e um multímetro foi conectado à saída. O valor da fonte de tensão foi decrementado em 49 mV seis vezes até que atingisse o valor -405 mV equivalente ao pH 7. Os valores medidos pelo multímetro foram de 1,862 V a 2,241 V, resultando em um *slope* de 63 mV - e estão apresentados na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 - Resultados da simulação do circuito de pHmetria.

pH	Vin	Vout
1	- 111 mV	1,862 V
2	- 160 mV	1,925 V
3	- 209 mV	1,989 V
4	- 258 mV	2,052 V
5	- 307 mV	2,115 V
6	- 356 mV	2,178 V
7	- 405 mV	2,241 V

Em seguida o circuito, projetado e simulado, foi montado em *pront-o-board* e foram encontrados resultados similares àqueles simulados. Foi gerado o *layout* para a confecção da placa de aquisição dos sinais após constatar que o valor da diferença de potencial dos eletrodos após amplificação manteve-se dentro da faixa de operação do ADC (0 a 3,3V), conforme apresentado na Figura 5.3.

²⁴ Multisim é um *software* da *Texas Instruments* de captura esquemática e simulação SPICE em padrão industrial em um único ambiente para simular e analisar circuitos. Disponível em: <http://www.ni.com/multisim/whatis.htm> Acessado em: 01/08/2010.

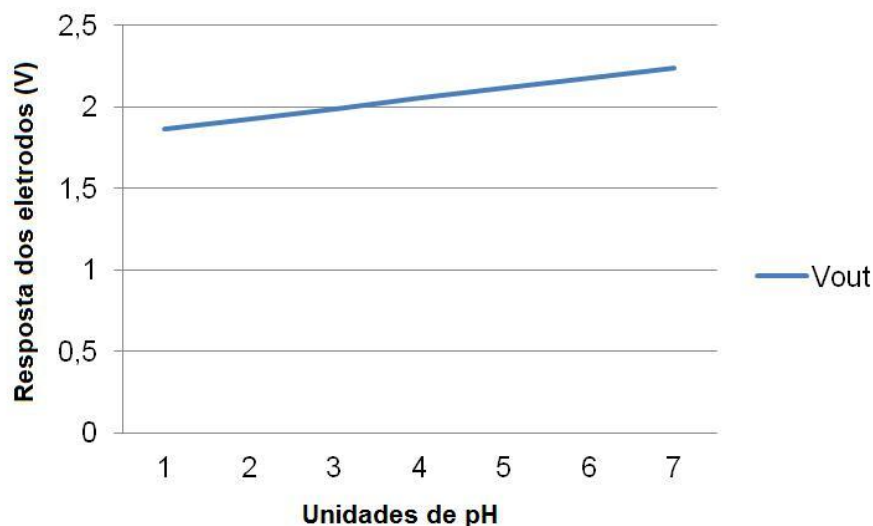


Figura 5.3 - Gráfico de resposta dos eletrodos medidos durante a simulação.

5.2.2 - Manometria

O *datasheet* do sensor de pressão MPXM2102A descreve que nesse sensor a tensão de alimentação é *ratiometric*. Isso significa que quando o sensor é alimentado com 10 V, a tensão de fundo de escala que o sensor retorna é de 40 mV ao ser submetido à pressão de 1500 mm Hg (29 psia²⁵). No entanto, quando o sensor é alimentado com 5 V, como neste estudo, a tensão de fundo de escala reduz pela metade (20 mV) quando submetido a mesma pressão (29 psia).

Um fio de cobre foi soldado a cada um dos quatro terminais do sensor de pressão. Uma bateria de 9V foi conectada a um regulador de tensão (MC7805, *Motorola*), que foi conectado aos fios de cobre correspondentes à alimentação do sensor. O sensor MPXM2202A ao ser alimentado fornece um sinal pré-amplificado. Portanto, um multímetro foi conectado aos fios de cobre correspondentes ao sinal de saída (Vout- e Vout+) do sensor para medir a tensão (Vdc) correspondente à pressão atmosférica, o arranjo é mostrado na Figura 5.4. O valor lido foi de 9 mV para pressão de aproximadamente 760 mm Hg.

²⁵ Pounds per Square Inch Absolute (*Datasheet* do sensor MPXM2202A. Disponível em: http://www.datasheetcatalog.com/datasheets_pdf/M/P/X/M/MPXM2202A.shtml Acessado em: 20/01/2010).

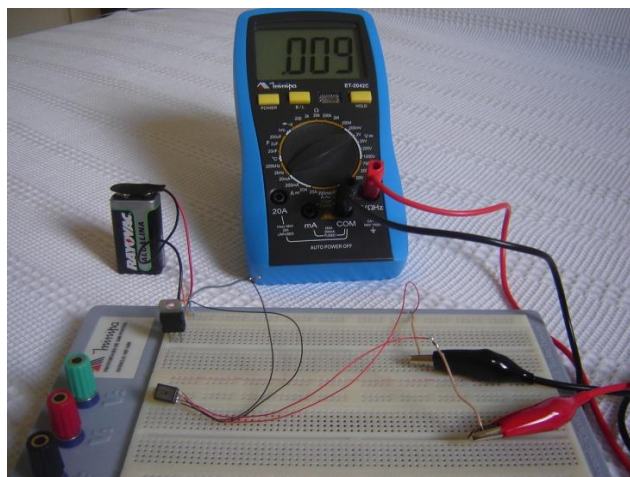


Figura 5.4 - Medida da pressão atmosférica sem amplificação.

Resposta do sensor

Para a obtenção dos valores dentro da faixa de trabalho do microcontrolador MSP-430 (0 a 3,3V), é necessário relacionar o valor da tensão máxima e mínima de saída do sensor em função do intervalo de pressão medida pelo sensor MPXM2202A. O intervalo a ser medido inicia com a pressão atmosférica de 760 mm Hg e finaliza em 1248 mm Hg, correspondente à pressão atmosférica adicionada das pressões: da onda peristáltica, de insuflação do módulo, intraesofágica e uma margem de segurança.

Para projetar o desenho esquemático do circuito eletrônico para medição da pressão foi realizado um simples cálculo de regra de três. Sendo que uma pressão de 1500 mm Hg equivale a uma tensão de 20 mV, então, à pressão atmosférica de 760 mm Hg, a tensão deveria ser de 10,13 mV. Isso foi comprovado ao alimentar o sensor e medi-lo com multímetro. Conforme descrito anteriormente, o valor de tensão medido foi de 9 mV bem próximo do esperado e a discrepância explica-se pelo fato de que a pressão atmosférica não é exatamente constante.

Dado este fato, novo cálculo de regra de três foi realizado para estimar a tensão de saída máxima do sensor para faixa de medição proposta. Sabendo-se que, para uma pressão de 1500 mm Hg a tensão é de 20 mV, então, à pressão máxima estabelecida neste estudo, equivalente a 1248 mm Hg, a tensão de saída do sensor deveria ser de 16,64 mV. Com base nestes dados foi estabelecido o valor do ganho do amplificador de instrumentação em

100. Portanto, a tensão de fundo de escala do circuito para este circuito é de 2 V, após amplificada com ganho de 100 vezes.

O circuito eletrônico projetado foi montado em *pront-o-board*, o sensor foi colocado dentro de um balão que foi inflado, conforme mostra a Figura 5.5.

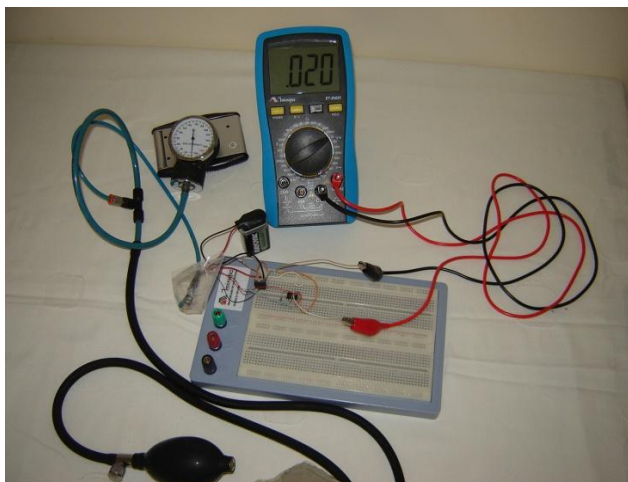


Figura 5.5 - Teste do circuito de aquisição do sinal de pressão.

A pressão foi medida por um manômetro e por um multímetro conectado aos fios de cobre do sensor de pressão. Sabendo-se que a pressão atmosférica é em média 760 mm Hg, o valor da pressão lida pelo manômetro deve ser acrescido deste valor de pressão atmosférica visto que o sensor absoluto mede com referência na sua câmara de vácuo. Portanto, o valor de 20 mm Hg lido no manômetro equivale a 780 mm Hg mensurada pelo sensor. Os valores de tensão lidos pelo multímetro no teste de aquisição do sinal de pressão equivalentes aos valores medidos pelo manômetro estão apresentados no gráfico da Figura 5.6.

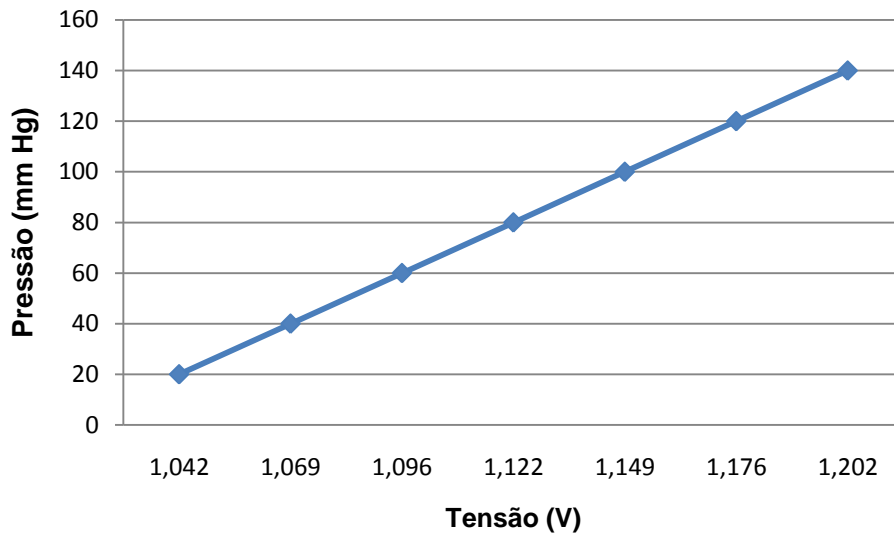


Figura 5.6 - Sinal de pressão adquirido através do sensor MPXM2202A.

Tempo de resposta do sensor

Para avaliar o tempo de resposta do sensor à variação de pressão foi realizado um teste similar ao anterior. Nesse teste o sensor de pressão foi colocado no interior de um balão de festa, conforme a Figura 5.7. O balão foi inflado até explodir. O manômetro não registrou o valor da pressão, pois a área do balão aumenta à medida que ele é inflado e o ar vaza pelos poros do balão, portanto, não há estabilização da pressão. O multímetro registrou aumento instantâneo da tensão medida no sensor ao longo da insuflação do balão.



Figura 5.7 - Arranjo montado para avaliar o tempo de resposta do sensor de pressão.

5.2.3 - *Kit wireless* e programação

O uso do *kit wireless* para monitorar os parâmetros depende do desenvolvimento de uma programação específica que também inclui as rotinas de calibração dos circuitos de pHmetria e manometria e, também, para a compensação de temperatura para a pHmetria que deverão ser desenvolvidas, em pesquisas futuras, com base nos dados apresentados neste estudo.

6 - Discussão

A obesidade é um problema cada vez mais preocupante na sociedade atual, assumindo aspectos de uma verdadeira “epidemia”, e tendo a população infanto-juvenil como mais amplamente afetada. Estima-se que, atualmente, existam cerca de 300 milhões de obesos no mundo e que essa cifra tende a duplicar até 2025 se medidas eficazes não forem adotadas (Ballone, 2008).

A obesidade requer tratamento porque existe evidência de que o risco de surgimento e/ou agravamento de doenças crônicas aumenta progressivamente a partir do Índice de Massa Corporal igual a 21 (IMC = 21). Essas doenças são: doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, as coronariopatias e cardiopatias isquêmicas); doenças ósteoarticulares degenerativas; distúrbios metabólicos (diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, gota); apnéia do sono; litíase vesicular; esteatose hepática; infertilidade e neoplasias (câncer colo-retal e da próstata no homem; da mama, do útero, dos ovários e da vesícula biliar na mulher) (OMS, 2006).

Dentre as técnicas disponíveis para tratamento da obesidade, as que mais atingem o objetivo da redução de peso são as técnicas cirúrgicas, isso devido à restrição mecânica e física que elas impõem ao paciente (Almeida, 2006). Existem três formas básicas de tratamento cirúrgico:

- 1) Técnicas malabsortivas ou disabsortivas: cirurgia de Scopinaro e duodenal *switch*;
- 2) Técnicas restritivas: o balão intragástrico, gastroplastia vertical com bandagem (cirurgia de Mason); banda gástrica ajustável;
- 3) Técnicas mistas: Cirurgia de Fobi-Capella.

A alteração provocada pelos atuais tratamentos da obesidade consiste na redução do compartimento gástrico ou intestinal e, ainda, pela associação dos dois processos. Esses métodos envolvem danos imediatos e/ou em longo prazo causados à saúde do paciente devido à alteração do trato digestivo. Tais danos referem-se principalmente a problemas na absorção de nutrientes, ao desajustamento da produção hormonal e até mesmo a óbito.

As desvantagens dos atuais tratamentos fazem surgir a necessidade de inovar as técnicas para tratar a obesidade. A evolução dos biomateriais, por outro lado, diversifica as opções de materiais disponíveis para a comunidade científica. Dentre tais matérias-primas, o látex tem sido aplicado com sucesso em novas soluções utilizadas em diferentes áreas da medicina.

Durante a elaboração do projeto para o teste de aplicabilidade do CFE® em humanos para o tratamento da obesidade, constatou-se que o módulo atende aos principais requisitos de um biomaterial, que são: biocompatibilidade, capacidade de ser esterilizado, funcional e reprodutível.

A matéria prima utilizada na produção do módulo CFE® faz parte da segunda geração de biomateriais, pois empregou um material comum (látex), conectando conhecimentos de medicina, engenharia e ciência dos materiais para a centrifugação e a vulcanização adequada do látex para torná-lo biocompatível, porém sem estimular alterações no tecido de contato. Quanto à composição química, a matéria-prima do CFE® é classificada por ser um biomaterial sintético do tipo polimérico por ser produzido a partir de látex natural tratado. Quanto à resposta biológica, o módulo é classificado como bioinerte, pois foi usado em contato direto com a mucosa esofágica e não provocou reação de corpo estranho no organismo.

A necessidade de novo método para tratar a obesidade, aliada às propriedades do látex como biomaterial e às características da anatomia e da fisiologia do esôfago, resultaram no desenvolvimento do módulo CFE®. Nesse estudo foi realizada a completa caracterização do módulo incluindo a análise de suas propriedades físicas e estruturais; segurança quanto a conter o gás, quanto à perfuração da válvula e quanto à dilatação ao ser inflado. Adicionalmente, foram realizados os testes experimentais para avaliar a exequibilidade do método em cadáver e em cães. Foram realizadas modificações no módulo de tal forma que ele viesse a apresentar as características necessárias para ser aplicado e manter-se posicionado no esôfago humano.

Com base no estudo dos aspectos anatômicos e fisiológicos do esôfago, conclui-se que este órgão possui em média 25 cm constituídos por mucosa rósea, delicada, com elasticidade e umedecida, cujo pH normalmente é próximo de 7. O pH intraesofágico é

reduzido ($\text{pH} < 4$) quando o suco gástrico é refluído do estômago para a mucosa do esôfago, podendo causar DRGE. Essa mucosa é formada por musculatura estriada e lisa que possui inervações que dão continuidade ao movimento peristáltico que surge na fase inicial do processo da deglutição dos alimentos. Esse movimento é propagado como uma contração muscular (com amplitudes até 140 mm Hg no esôfago) para realizar a condução do bolo alimentar, com o auxílio da força da gravidade, por todo o sistema digestivo.

A DRGE, considerada uma das afecções digestivas de maior prevalência nos países ocidentais, é a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal - (“não-ácido”) e não apenas de conteúdo gástrico (ácido) - para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extraesofágicos), associados ou não a lesões teciduais (diagnosticadas pelo exame endoscópico). A DRGE é afecção de grande importância médico-social pela elevada e crescente incidência e por determinar sintomas de intensidade variável, que se manifestam por tempo prolongado, podendo prejudicar consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Estima-se que a prevalência da DRGE, no Brasil, seja em torno de 12% (Nasi *et al.*, 2006).

Nos estudos de Küper *et al.*, (2009) os pacientes obesos tiveram *escores de DeMeester* no exame de pHmetria significativamente maior do que indivíduos não-obesos. O comprimento e o relaxamento do EEI, bem como a velocidade de propulsão do esôfago não diferiram. Concluíram que os pacientes com obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$) têm uma disfunção do EEI e uma alteração da motilidade esofágica, mesmo quando são assintomáticos para sintomas de DRGE.

Portanto, as principais características que foram avaliadas no esôfago são o aspecto da mucosa para monitorar a anatomia e o pH e a pressão para monitorar a fisiologia.

Os aspectos anatômicos da mucosa podem ser observados por meio do exame de EDA, enquanto os aspectos fisiológicos são monitorados principalmente pela pHmetria e pela manometria.

Atualmente, existem três técnicas de pHmetria disponíveis, são elas: a pHmetria convencional de 24 horas; a Impedancio-pHmetria; e a pHmetria *wireless*. A diferença

entre essas técnicas resume-se em três pontos. Primeiro, as duas primeiras são realizadas com o uso de cateter nasal que causa desconforto no paciente a tal ponto que a duração máxima do exame seja de 24 horas, enquanto a pHmetria *wireless*, por não possuir cateter (ser uma cápsula fixada à mucosa inferior do esôfago), ser mais tolerada pelos pacientes podendo ter duração de até 4 dias. Segundo, vantajosamente com relação aos outros dois métodos, a Impedancio-pHmetria detecta o refluxo não-ácido e o fluxo do bolo alimentar, porém, seus resultados são mais difíceis de serem interpretados. Quanto ao custo, a pHmetria de 24 horas é vantajosa com relação as demais e possui boa confiabilidade nos resultados.

Para a realização do exame manométrico também existem três técnicas disponíveis: a manometria convencional com sistema de infusão, a Impedancio-manometria e a manometria de alta resolução com o uso de sensores de estado sólido no cateter. Todos os três métodos incluem o uso do cateter nasal, sendo que na manometria com sistema de infusão os dados são mais facilmente interpretados e os sensores permanecem fixos e externos, enquanto nos outros métodos os sensores integram o cateter e são introduzidos no esôfago. A vantagem da Impedancio-manometria em relação aos demais métodos é a capacidade de detectar o bolo alimentar. As vantagens da manometria de alta resolução são: detectar as anormalidades segmentais no esôfago devido à proximidade dos sensores de pressão (menos de 2 cm) e melhorar a localização dos esfíncteres mesmo em pacientes com hérnia hiatal.

6.1 – PROJETO DO TESTE DA APLICABILIDADE EM HUMANOS

Com relação ao projeto para o teste da aplicação do módulo CFE® em humanos, a fase inicial consistiu em determinar quais são as análises a serem feitas em humanos para a elaboração do projeto e em seguida o projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEPMHA/HC/UFG). As principais análises definidas são aquelas relacionadas à investigação da possibilidade de inserir e retirar o dispositivo em um órgão com a mucosa delicada e de pequeno diâmetro como a do esôfago, assim como fora realizado em cadáver; saber se o paciente suportará a permanência de tal dispositivo no órgão durante os 20 dias propostos; analisar as complicações decorrentes do tratamento proposto e a quantificação da perda de peso a ser obtida com esse método.

Foram elaboradas diversas versões do projeto, das fichas de acompanhamento e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido até que ficasse descrito de forma clara toda a metodologia do estudo e que todos os questionamentos do comitê fossem respondidos. Isso culminou na aprovação do estudo pelo CEPMHA/HC/UFG e, posteriormente, no encaminhamento do projeto à CONEP por se tratar de um estudo em área temática especial: novo procedimento.

Depois de recebida a autorização da CONEP, será realizado o teste do uso do módulo em humanos conforme delineado neste estudo para que a sociedade usufrua de uma nova opção para tratar a obesidade sem que seja alterada a anatomia do sistema digestivo.

6.2 - INSTRUMENTAÇÃO DO DISPOSITIVO CFE®

Foi desenvolvido um circuito de aquisição de sinais biomédicos instalado no interior do módulo CFE® capaz de medir o pH e a pressão intraesofágica cujas características estão resumidas na Tabela 6.1.

Tabela 6.1 - Aquisição de sinais biomédicos.

Medição	Faixa	Frequência (Hz)	Método
pH	1 a 7 unidades de pH	0 a 1	Par de eletrodos Sb e Ag/AgCl
Pressão	0 a 140 mm Hg	0 a 8	Sensor piezelétrico

O teste de tempo de resposta para que o par de eletrodos utilizado neste estudo estabilizasse a medição de pH foi de 2,5 minutos em solução de pH 1 e 3,6 minutos em pH 7 e com reprodutibilidade de +/- 6 mV. Isso demonstra boa resposta dos eletrodos para detecção do pH ácido.

A resposta do sensor de pHmetria após amplificação foi de 1,862 mV a 2,241 mV resultando em um *slope* de 63 mV, na faixa do pH fisiológico (1 a 7). Portanto, o valor da diferença de potencial dos eletrodos após amplificação se manteve dentro da faixa de operação do ADC (0 a 3,3V) utilizado.

A resposta do sensor de pressão após amplificação foi de 1,042 mV a 1,202 mV para a faixa de pressão de 20 a 140 mm Hg, medidas a partir da pressão atmosférica, no teste de aquisição do sinal de pressão, também mantendo-se dentro da faixa de medição do ADC.

No teste do tempo de resposta do sensor de pressão o multímetro registrou aumento instantâneo da tensão medida no sensor ao longo da insuflação do balão de festa. Esse resultado mostrou que o circuito desenvolvido será capaz de monitorar a pressão de insuflação do módulo CFE®.

A cápsula para a pHmetria *wireless* (Bravo®) opera na banda de 433 MHz e a FCC (*Federal Communications Commission*) e estabelece que deve ser utilizada a banda de 401 MHz a 406 MHz para equipamentos médicos invasivos. Com base nestes dados, conclui-se que é necessária uma evolução do sistema desenvolvido para que esse opere preferencialmente na faixa de 402 MHz para evitar perda do sinal e interferência. Para tanto, bastaria conectar o sistema de aquisição de sinais desenvolvido neste trabalho ao *chip* recém lançado CC430F5137 (que integra o microcontrolador MSP-430 e o *transceiver* CC1101 em um único encapsulamento), conectado a um cristal de 26 MHz e um *chip* antena SMD (*Würth Elektronik*) e programar o *transceiver* para operar na banda de 402 MHz, conforme ilustrado no desenho esquemático do apêndice C.

Atualmente, as técnicas *wireless* disponíveis na prática clínica da gastroenterologia incluem a vídeo cápsula *Given*® (*Given Imaging*) que permite a exploração das áreas além do ligamento do Treitz²⁶ e tem mostrado ser eficaz na avaliação das lesões intestinais pequenas e do sangramento. A cápsula Bravo® (*Medtronic*) é outro dispositivo *wireless* disponível, utilizado para a monitoração contínua do pH esofágico, que tem mostrado ser seguro, eficaz, e bem tolerado pelos pacientes. A cápsula *Smart Pill*® (*SmartPill Inc.*) tem sido utilizada para medir o tempo de esvaziamento gástrico, a mobilidade gastrointestinal e o trânsito gastrointestinal (Reddymasu *et al.*, 2007).

²⁶ É um feixe fibromuscular que se estende desde a flexura duodeno jejunal até os pilares do diafragma (Reddymasu S.C.; *et al.* (2007). “New Methodology in Assessing Gastric Emptying and Gastrointestinal Transit”. In: *US Gastroenterology review*; Issue 1; 19-22).

O sistema de pHmetria *wireless* foi desenvolvido para monitorar a alteração do pH intraesofágico de modo a reduzir o desconforto causado pelo uso da sonda nasogástrica, assim como o atual exame de pHmetria *wireless* disponível no mercado, permite a monitoração prolongada ampliando o tamanho da amostragem do sinal, aumentando a precisão do exame oferecendo a possibilidade de evidenciar com maior propriedade a diferença entre o padrão normal e o patológico. Os eletrodos foram fixados na parte distal do módulo (que é mantido na posição de aplicação por ser fixo à coroa dentária), portanto, os eletrodos não sofrem deslizamento para que não haja subestimação nem superestimação dos episódios de refluxo. No sistema projetado não há a necessidade de sucção da mucosa esofágica (como ocorre na pHmetria *wireless* do sistema Bravo®) durante a fixação do sistema pois o dispositivo é fixo no módulo CFE® que é fixo devido à insuflação e ao cordão preso à coroa dentária e dessa forma, esse sistema não causará sangramentos e danos à mucosa esofágica.

Na instrumentação do módulo CFE® foram usados sensores piezelétricos de estado sólidos instalados na lateral do módulo para fazerem contato com a mucosa esofágica para análise manométrica do corpo do esôfago. Porém, a instrumentação não objetivou analisar os esfíncteres devido ao comprimento e o diâmetro do módulo (8 cm x 2,5 cm) pois isso causaria muito desconforto ao paciente e os dados do corpo do esôfago são suficientes para analisar a fisiologia do órgão com relação ao uso do CFE®.

A instrumentação desenvolvida neste estudo e testada em bancada mostrou-se uma técnica *wireless* eficaz para a monitoração do pH esofágico e da onda peristáltica no esôfago proximal, sendo ainda capaz de monitorar a pressão de insuflação do módulo CFE®. Os resultados dos testes mostraram que o módulo instrumentado está pronto para que sejam iniciados os testes *in vivo* e apresentou as características necessárias para realizar clinicamente os exames de pHmetria e manometria esofágica.

7 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

7.1 - CONCLUSÕES GERAIS

Em conclusão, as análises definidas para um estudo inicial da aplicação do módulo CFE® em humanos foram quanto à aplicabilidade, à tolerabilidade, à perda de peso e às possíveis complicações. Por isso, foi elaborado um projeto que foi submetido e aprovado no comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da UFG.

Os dados deste estudo comprovam que o módulo CFE® possui características mecânicas que o tornam aplicável em humanos e que o estudo em humanos deve ser realizado como delineado neste estudo após obtida a autorização da CONEP.

As principais complicações esperadas no teste em humanos são o incômodo gástrico, a dor de garganta, a tosse e leve disfagia logo após a aplicação do módulo. O principal risco é de o módulo descer acidentalmente para o estômago, embora existam mecanismos para evitar e para monitorar tal deslocamento. Há, também, o risco relacionado à exposição do voluntário ao exame de raios-X proposto para ser executado a cada 5 dias. Os dados do estudo realizado previamente em cães sugerem que a perda de peso provável é de aproximadamente 1 Kg por dia. Isto, durante os vinte dias de tratamento propostos, pode resultar no benefício de alterar a condição do paciente de obeso ($IMC > 30$) para a condição de sobre peso ($24,9 \leq IMC \leq 30$). Espera-se também o benefício de haver a alteração dos hábitos alimentares dos voluntários devido ao aumento da frequência de mastigação causada pela redução do lúmen esofágico, promovendo a redução do fluxo alimentar com ausência da sensação de fome.

Assim como em outros trabalhos, acredita-se que esse efeito possa interagir e ser regulado por fatores como a adoção de prática de alimentação saudável e moderada acompanhada da prática de exercícios físicos regulares.

Os dados sugerem também que o tratamento com o módulo CFE® traz o benefício de tratar a obesidade sem alterar o sistema digestivo e pode afetar positivamente o quadro sanguíneo/nutricional dos voluntários, visto que, a redução de peso em pacientes obesos

reduz a gravidade das co-morbidades, mostrando-se como um método mais saudável quando comparado aos outros métodos existentes para o tratamento da obesidade.

O levantamento, reunião e tradução dos dados técnicos relativos à pHmetria e manometria esofágicas fazem deste estudo uma importante fonte de dados para a comunidade científica no que refere ao desenvolvimento de tais equipamentos para uso médico, pois essas informações técnicas ainda não se encontravam disponíveis em língua portuguesa.

O par de eletrodos de antimônio e prata/cloreto de prata mostraram ter rápida estabilização da leitura de pH (6s), boa reprodutibilidade (± 6 mV), e *slope* suficiente para detecção da mudança do pH (63 mV/pH). O sensor de pressão MPXM2202A apresentou resposta instantânea à variação da pressão e foi capaz de medir sinais dentro da faixa de pressão proposta (0 a 140 mm Hg).

Conclui-se que o módulo instrumentado pode ser utilizado durante o tratamento da obesidade com o objetivo de monitorar a pressão de insuflação do módulo CFE®, a incidência de refluxo gastroesofágico e a onda peristáltica. Também pode ser utilizado para a realização de exames como a pHmetria e manometria do esôfago proximal como uma técnica mais tolerável do que as existentes. Dessa forma, o módulo CFE® instrumentado mostra-se uma nova opção no diagnóstico de doenças relacionadas com a incidência de refluxo gastroesofágico e com a alteração da motilidade.

7.2 - SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Continuar o estudo da biocompatibilidade do látex em diferentes tecidos que ainda não tenham sido testados por ser um produto nacional, de baixo custo e que tem apresentado excelentes resultados como biomaterial.

Desenvolver um *software* visual similar aos *softwares* vendidos juntamente com os equipamentos de pHmetria e manometria que disponibilizam a visualização dos resultados do exame e impressão do laudo médico para analisar os dados coletados e disponibilizá-los aos médicos.

Nos testes realizados em bancada, o circuito usado para medição de pH se mostrou muito promissor com relação aos objetivos propostos neste projeto. Muitos outros aspectos deverão ser pesquisados para a evolução da instrumentação desenvolvida neste estudo. Dentre eles podemos destacar:

- Desenvolvimento de um *data receiver* (que é um equipamento normalmente usado na cintura do paciente) para armazenar os dados durante todo o período do tratamento da obesidade, visto que a memória *flash* contida no MSP-430 não é suficiente.

- Aprimoramento do circuito eletrônico antes de iniciar os testes *in vivo* para garantir mais conforto e segurança para evitar micro choque e radiação no usuário. Para isso, recomenda-se: 1) que os sensores de pressão sejam menores e sem as quinas quadradas; 2) que o circuito seja completamente alimentado com uma única bateria de 3V de tamanho reduzido ou duas baterias 379, por exemplo; mantendo a alimentação dos CI's e sensores com uma única fonte; 3) que seja usado um único CI para a amplificação dos quatro canais de medição de pressão para reduzir o tamanho do circuito; 4) que esta placa tenha dimensões máximas de 1 cm x 6 cm e seja encapsulada usando epóxi para garantir a isolamento elétrica.

Testar a aplicabilidade *in vivo* (animais e humanos) do módulo CFE® instrumentado, após as modificações, e sua utilização para o diagnóstico e/ou para o tratamento de doenças do esôfago e incluir grupo placebo para estabelecer os valores normais dessa técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida N. (2006). “O balão intragástrico nas formas graves de obesidade”. In: *Jornal Português de Gastreenterologia*, 13, 220-225.
- Alves M.R.C. (2004a). *Estudo da borracha natural para utilização em períodos de entressafra num mesmo composto*, Tese de Doutorado, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 84p.
- Alves N.P., Tokoro R. (1999b). *Estudo e desenvolvimento de eletrodos de Nb/Nb2O5 visando aplicações em determinações de pH*, Divulgação de trabalho de pesquisa realizado no Instituto de Química USP, São Paulo.
- Aparelho digestivo: fábrica de energia (filme-vídeo). São Paulo: Abril, (1995). 25min, color. Coleção *Discovery Channel* vídeo: Super Interessante coleções. Título original: *Body Atlas - The body clock*.
- Atkins P. (2001). “The elements of physical chemistry”. 3^a ed., Oxford University Press, p. 164-185.
- Auzac J., Jacob J.L. (1981). “The composition of Latex from *Hevea brasiliensis* as a Lactiferous Cytoplasm”. In: *Physiology of Rubber Tree Latex*, 60-96.
- Balabanian C.A., Coutinho Netto J., Lamano-Carvalho T.L., Lacerda S.A., Brentegani L.G. (2006). “Biocompatibility of natural latex implanted into dental alveolus of rats”. In: *Journal of Oral Science*; 48(4):201-205.
- Ballone G.J. (2008). “Tratamento farmacológico da obesidade”. Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/tratas/obesitrat.html>. Acesso em: ago. 2009.
- Barbosa H., Barichello A.W., Vianna A.L., Mendelssonh P., Souza J.A.G. (1981). “Megaesôfago chagásico: tratamento pela cardioplastia à Thal”. In: *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 7(1), 16-29.

- Biccas B.N. *et al.*, (2009). “Maior prevalência de obesidade na doença do refluxo gastroesofágico erosiva”. In: *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v. 46, n. 1, 15-19.
- Brandão M.L., Coutinho Netto J., Thomazini J. A., Lachat J. J., Muglia V. F, Piccinato C. E. (2007). “Prótese vascular derivada do látex”. In: *Jornal Vascular Brasileiro*, 6(2), 130-141.
- Carneiro, S.P.R. (1993). *Manometria e pHmetria esofágica - Contribuição para a definição e caracterização da doença de refluxo*, Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal, 147p.
- Carvalho B.R. *et al.*, (2008a). “Molde de látex natural (*Hevea brasiliensis*) para neovaginoplastia”. In: *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, 31-35.
- Carvalho J.C.; Silva Neto W.B.; Bretones Filho W. (1988b). “Transdiaphragmatic esophago-gastrostomy for dolichomegacosophagus”. In: *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 3(3), 65-68.
- Cecconello I. (1984). “Tratamento do megaesôfago chagásico”. In: *Revista Ass. Med. Brasil*, 30, 1.
- Doldi S.B. *et al.*, (2002). “Treatment of morbid obesity with intragastric balloon in association with diet”. In: *Obes. Surg.*; 12(4): 583-7.
- Douglas C.R., Cisternas J.R. (2004). *Fisiologia Clínica do Sistema digestivo*. Ed. Tecmedd, Ribeirão Preto.
- Ellenbogen G., Ishioka S., Pinotti H.W., Raia A. (1982). “Resultado do tratamento cirúrgico do megaesôfago não avançado. Aspectos morfológicos do esôfago operado”. In: *Revista Paulista de Medicina*, v. 99(2), 12-6.
- Evans J.D., Scott M.H. (2001). “Intragastric balloon for treatment of morbid obesity”. In *Brit. J. of Surg.*; v. 88: 1245-48.

- Frade M.A., Cursi I.B., Andrade F.F. (2004). "Management of diabetic skin wounds with a natural latex biomembrane". In: *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*; 32,157-62.
- Gonçalves M.I.R., Lederman H.M., Souza L.A., Guedes Z.C.F., Pizarro G.U., Oliveira J.M.A., Reibschid S. (2004). "Protocolo de avaliação videofluoroscópica da deglutição de adultos - videodeglutoesofagograma - VDEG". In: *Fono atual*, v. 7(27), 78-86.
- Granjeiro J.M.; Sogayar M.C.; Soares M.M. (2009). "Classificação dos Biomateriais". Disponível no site: www.biomateriais.com.br. Acessado em 20/08/2009.
- Guyton A.C., Hall J.E. (2002). "Tratado de Fisiologia Médica". 10ª edição, Ed. Guanabara Koogan S.A.
- Halliday D., Resnick R., Walker J. (1984). "Fundamentos de física: Gravitação, ondas e termodinâmica". 4ª edição. Ed. LTC, Rio de Janeiro, v. 2, 73-82.
- Harper H.A., Rodwell V.W., Mayes R.A. (1982). "Manual de química fisiológica". 5ª edição, Ed. Atheneu Ltda, São Paulo, 736.
- Harris D.C. (2007). "Análise Química Quantitativa". 7ª edição, Ed. LTC, Rio de Janeiro, 299-355.
- Herculano R.D. *et al.*, (2010). "Metronidazole release using natural rubber latex as matrix". In: *Mat. Res.*, São Carlos, v. 13, n. 1, 57-61.
- Hiraba H. (1997). "Mastication-related neurons in the orofacial first somatosensory cortex of awake cats". In: *Somatosensory and Motor Research*, v. 14(2), 126 - 137.
- Hiraba H. (2004). "The function of sensory information from the first somatosensory cortex for facial movements during ingestion in cats". In: *Somatosensory and Motor Research*, v. 21(2), 87-97.

- Jacob R.F. (2006). *Estudo das Propriedades das Blendas de Amido Termoplástico e Látex Natural*, Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, de São Carlos, 176p.
- Johnson L.F.; DeMeester T.R. (1986). “Development of the 24 hour intraesophageal pH monitoring composite score system”. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, v. 8, p. 52-8.
- Kauling A.L. (2007). “Seminários de integração sobre os aspectos morfofuncionais, de clínica médica e de saúde pública”. In: *Anais do 14º Seminário Nacional de Pesquisa em Enfermagem*; mai/jun 29-1; Florianópolis (SC), Brasil [CD-ROM]. Florianópolis (SC); ABEn-SC.
- Konopko-Zubrzycka M. *et al.*, (2009). “The Effect of Intra gastric Balloon on Plasma Ghrelin, Leptin, and Adiponectin Levels in Patients with Morbid Obesity”. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 94(5), 1644-1649.
- Koutelidakis I., Dragoumis D., Papaziogas B., Patsas A., Katsougianopoulos A., Atmatzidis S., Atmatzidis K. (2009). “Gastric perforation and death after the insertion of an intragastric balloon”. In: *Obes Surg.*, v. 19(3), 393-6.
- Küper M.A., Kramer K.M., Kischniak A., Zdichavsky M., Schneider J.H., Stüker D., Kratt T., Königsrainer A., Granderath F.A. (2009). “Dysfunction of the lower esophageal sphincter and dysmotility of the tubular esophagus in morbidly obese patients”. In: *Obes Surg.*, v. 19(8), 1143-9.
- Lau C.T., Gefter W.B., Metz D.C. (2005). “Radiographic appearance of a catheter-free wireless esophageal pH probe”. In: *AJR Am J Roentgenol*, 184(3):S40-2.
- Maynar M. *et al.*, (1988). “Esophageal strictures: balloon dilation”. In: *Radiology*, 167, 703-706.
- Mente E.D. *et al.*, (2001). “Transplante de ilhotas pancreáticas em dispositivo de imunisolamento celular - resultados iniciais”. In: *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.16, supl.1.

- Mrué F. (1996). *Substituição do Esôfago Cervical por Prótese Biossintética de látex: estudo experimental em cães*, Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 114p.
- Mrué F. (2000). *Reparo de lesões parciais do esôfago cervical utilizando biomembrana de látex natural com polilisina*, Monografia do exame de qualificação, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 33p.
- Mulroney S.E., Myers A.K. (2009). “Overview of the Gastrointestinal Tract”. In: *Netter's Essential Physiology*. ISBN: 9781416041962, Ed. Saunders. p. 244.
- Nasi A., Moraes-Filho J.P.P., Ceconello I. (2006). “Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada”. In: *Arq. Gastroenterol.*, vol.43, n.4, 334-341.
- Nasi A. *et al.*, (2008). “Estudo prospectivo comparativo de duas modalidades de posicionamento do sensor de pHmetria esofágica prolongada: por manometria esofágica e pela viragem do pH”. In: *Arq. Gastroenterol.*, v.45, n.4, 261-267.
- Netter F.H. (2000). “Atlas de Anatomia Humana”. 2ed. Porto Alegre: Artmed.
- Oliveira J.A.A, Hyppolito M. A., Coutinho-Netto J., Mrué F. (2003). “Miringoplastia com a utilização de um novo material biossintético”. In: *Revista Brasileira de Otorrinolarigol.*, v. 69, 649-55.
- Orefice R.L.; Pereira, M.M.; Mansur, H.S. (2005). “Biomateriais: Fundamentos e Aplicações”, Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). “Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO Consultation on Obesity”. Geneva, World Health Organization, 2006.
- Park J.B.; LAKES, R.S. (2007). “Biomaterials: an introduction”. 3ª edição, Ed. Springer Science corp., New York.

- Paula, P. M. C.; Rocha, A. F.; Brasil, L. M.; Silva, R. C.; Rodrigues, S. S. F. R. “Analysis of Biomaterial Latex-Derived Flow Mechanical Controller”. In: *32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE-EMBC)*, Buenos Aires, Argentina, 31 agosto-04 setembro 2010.
- Paulo N.M. *et al.*, (2005). “Membrana de látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*), com e sem polilisina a 0,1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos”. In: *Acta Cir. Bras.*, v. 20, n.4, 305-310.
- Pinho E.C.C.M. (2004). “Uso experimental da biomembrana de látex na reconstrução conjuntival”. In: *Arq. Bras. Oftalmol.*, v.67, n.1, 27-32.
- Rabelo E.R. *et al.*, (2005). “Emprego do compósito látex, poliamida e polilisina a 01% na correção cirúrgica de hérnias umbilicais recidivantes em bovinos leiteiros”. In: *Acta Scientiae Veterinariae.*, v. 33, n. 2, 169-175.
- Recomendações do Núcleo de Motilidade Digestiva da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia (2002). Metodologia dos estudos funcionais esofágicos. In *GE - Jornal Português de Gastroenterologia*, nº 4, vol. 9, pag. 351-359.
- Recum A.V.; JACOBI J.E. (1998). “Handbook of biomaterials evaluation: scientific, technical, and clinical testing of implant materials”. 2ª edição, Ed. Edwards Brothers.
- Reddymasu S.C.; Sarosiek I.; Semler J.R.; McCallum R.W. (2007). “New Methodology in Assessing Gastric Emptying and Gastrointestinal Transit”. In: *US Gastroenterology review*; Issue 1; 19-22.
- Rikimaru H. *et al.*, (2002). “Brain mapping of muscle-brain interaction during chewing by SPM analysis: a FDG-PET study”. In: *Brain imaging using PET*. San Diego: Elsevier Science, p. 274.
- Rodrigues S. S. (2008). *Desenvolvimento de um sistema para controle de fluxo esofágico para tratamento da obesidade*, Tese de Doutorado, Faculdade de Tecnologia,

Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília, Brasília, DF, 106p.

Rogero S.O. *et al.*, (2003). “Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias”. In: *Mat. Res.*, São Carlos, v. 6, n. 3, 317-320.

Rosa S.S.R.F., Carvalho Júnior J.C., Brasil L.M.; Rocha A.F., Carvalho J.C. (2009). “Esophageal Flow Control Module for Treatment of Obesity”. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Munich, Germany, v. 25(8), 53-56.

Sader S.L. *et al.*, (2000). “Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural”. In: *Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular*, v.15, 338-344.

Santos J.C. (2006). *Sistema eletrônico para aquisição, processamento e armazenamento de sinais biológicos baseado na norma IEEE 1451.4*, Dissertação de mestrado, Engenharia Elétrica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 125p.

Silny J. (1991). “Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility”. In: *J. Gastrointest. Motil.*, v. 3(3),151-162.

Souza Filho Z.A., Collaço I.A. (2005). “Anatomia e Fisiologia do Esôfago”. In: *Coelho, JCU. Aparelho Digestivo - Clínica e Cirurgia*. 3ª edição, Ed. Atheneu, São Paulo, 301-308.

Tamai M. (1939). “Studies on the antimony metal electrode for ph determination”. In: *The Journal of Biochemistry*, v. 99(2), 307-318.

Teoh S.H. (2004). “Introduction to biomaterials engineering and processing — an overview”. In: *Engineering materials for biomedical applications*, Ed. World Scientific Pub Co Inc, v. 1, Singapore.

Tutuian R., Castell D. O. (2006). “Gastroesophageal reflux monitoring: pH and impedance”. In: *GI Motility online*. Disponível em: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo31.html>. Acessado em: dez. 2009.

Usberco J., Salvador E. (1997). “Química Geral”. 3ª edição, Ed. SARAIVA, 496p.

Wecker J.E. (2009). “Aula de anatomia: Sistema Digestório”. Disponível em: <http://www.auladeanatomia.com/digestorio/sistemadigestorio.htm>. Acessado em: out. 2009.

Zimmermann M. (2007). A membrana de látex como implante para correção de defeitos musculares em cães e coelhos, Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 52p.

APÊNDICES

A - LISTA DE ARTIGOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO

Durante o período de desenvolvimento do mestrado - março de 2008 a junho de 2010 - as seguintes produções foram realizadas.

A.1 - PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO

Rodrigues, S. S. F. R.; Paula, P. M. C.; Rocha, A. F.; Brasil, L. M. “Analysis of Biomaterial Latex-Derived Flow Mechanical Controller”. In: *Biomed on line (BMC Biotechnology)*. (negado);

Rodrigues, S. S. F. R.; Brasil, L. M.; Oliveira, E. C.; Rocha, A. F.; Carvalho, J. C.; Nascimento, F. A. O.; Paula, P. M. C. “Prótese para controle de fluxo esofagiano como nova técnica para o tratamento da obesidade”. In: *Revista Brasileira de Engenharia. Caderno de Engenharia Biomédica*, 2010. (aceito);

Rodrigues, S. S. F. R.; Altoé, M. L.; Santos, L. S.; Paula, P. M. C. “Arquitetura de instrumentação de um suporte ventilatório de pressão positiva contínua para recém – nascidos”. In: *Revista Brasileira de Engenharia. Caderno de Engenharia Biomédica*, 2010. (em análise).

A.2 - PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSOS

Paula, P. M. C.; Rodrigues, S. S. F. R.; Rocha, A. F.; Carvalho, J. C. “Análise da Aplicabilidade do Módulo Controlador de Fluxo Esofagiano”. In: *VI Congresso Nacional de Engenharia Mecânica (CONEM)*, Campina Grande, PB, 18-21 agosto. (negado);

Paula, P. M. C.; Rodrigues, S. S. F. R.; Rocha, A. F. “Esophageal pH Wireless Monitoring System”. In: *XVIII Congresso Brasileiro de Automática (CBA)*, Bonito, MS, 12-16 setembro. (aceito);

Paula, P. M. C.; Rocha, A. F.; Brasil, L. M.; Silva, R. C.; Rodrigues, S. S. F. R. “Analysis of Biomaterial Latex-Derived Flow Mechanical Controller”. In: *32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE-EMBC)*, Buenos Aires, Argentina, 31 agosto-04 setembro 2010. (aceito);

Paula, P. M. C.; Rodrigues, S. S. F. R.; Altoé, M. L.; Santos, L. S.; Rocha, A. F. “Electronic Temperature Monitoring during the Decompression Surgery of the Facial Nerve”. In: *32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE-EMBC)*, Buenos Aires, Argentina, 31 agosto-04 setembro. (aceito);

Paula, P. M. C.; Rodrigues, S. S. F. R.; Rocha, A. F. “Esophageal Pressure Wireless Monitoring System”. In: *The Engineering and Physical Sciences in Medicine and the Australian Biomedical Engineering Conference (EPSM – ABEC)*, Melbourne, Australia, 5 - 9 dezembro 2010. (em análise).

Perez F. S. B.; Rocha A. F.; Carvalho J. L. A.; Paula P. M. C.; Cruz C. B. “Evaluation of a Mobile Electrode for Electrical Stimulation of the Perineal Muscle: Preventive or Therapeutic Treatment”. In *The International Conference on Biomedical Electronics and Devices (BIODEVICES)*, Roma, Itália, 26-29 janeiro, 2011. (em análise).

B - DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO DE PHMETRIA E DE MANOMETRIA

B.1 - ACOMPANHAMENTO DO EXAME DE PHMETRIA

O exame de pHmetria é um procedimento ambulatorial e os pacientes são instruídos a fazerem jejum de pelo menos 4 horas antes da realização do procedimento. O exame normalmente inicia-se pela troca das pilhas do *data receiver* e pela escolha do cateter que será específico para atender a necessidade do paciente. Em seguida, os sensores são calibrados em soluções com diferentes valores de pH determinados pelo fabricante do equipamento.

O eletrodo de referência externo é coberto com gel eletrolítico e fixado à pele da região ântero-superior do tórax do paciente. O cateter, esterilizado, é introduzido lentamente pela narina que foi anestesiada, após a localização dos esfíncteres inferior e superior do esôfago por manometria esofágica.

O cateter é então introduzido até o estômago ($\text{pH} \leq 2$), com objetivo de verificar a acidificação e ter certeza que o cateter não está dobrado. Caso não se registre pH ácido dá-se um pouco de suco de laranja ao paciente, com isso pode-se saber se a não acidificação se deve à falta de conteúdo gástrico ou a problemas no sistema de registro do pH. O cateter é tracionado e o sensor é posicionado no esôfago distal, que em adultos fica 5 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago (EEI). Enquanto a maioria dos laboratórios posicionam o cateter a 5 cm do EEI, outros preferem posicionar o cateter no esôfago proximal (15 ou 20 cm acima do EEI) para melhor caracterização dos episódios de refluxo.

Após o sensor ser posicionado, o cateter é fixado externamente na face com Micropore® e conectado a um aparelho portátil (o *data receiver*), que irá monitorar o pH do esôfago a cada 4 ou 5 segundos. O aparelho é ligado e começa a monitoração. Os pacientes são orientados a reproduzir ao máximo possível a rotina diária durante a qual eles percebem os sintomas.

Os aparelhos portáteis de pHmetria possuem um dispositivo acionador de eventos, o que possibilita estabelecer uma relação temporal entre a ocorrência de sintomas e de refluxo. Orienta-se o paciente a acionar tal dispositivo para registrar os horários das ingestões de alimentos sólidos, os períodos de decúbito horizontal (apenas o noturno) e ao sentir o sintoma pesquisado (de modo a detectar-se, posteriormente, na leitura do exame, se a alteração ocorreu ou não na vigência de refluxo gastroesofágico).

Os sintomas mais típicos da DRGE são pirose retroesternal (azia) e regurgitação. Entretanto, outras manifestações sintomáticas, tais como dor torácica que simula dor de origem cardíaca e alguns sintomas respiratórios também podem ser decorrentes de refluxo gastroesofágico (Nasi *et al.*, 2007).

Os pacientes devem permanecer com o cateter por 24 horas, sendo que o tempo mínimo de monitoração de pH para que se tenha um resultado confiável é de 16 horas. Após a retirada do cateter o exame é transferido para um computador. Através da análise dos dados dos sintomas e do gráfico da monitoração, Figura B.1, realizada comparando-os com os valores normais, é possível chegar a uma conclusão (Nasi *et al.*, 2008; Tutuian *et al.*, 2006).

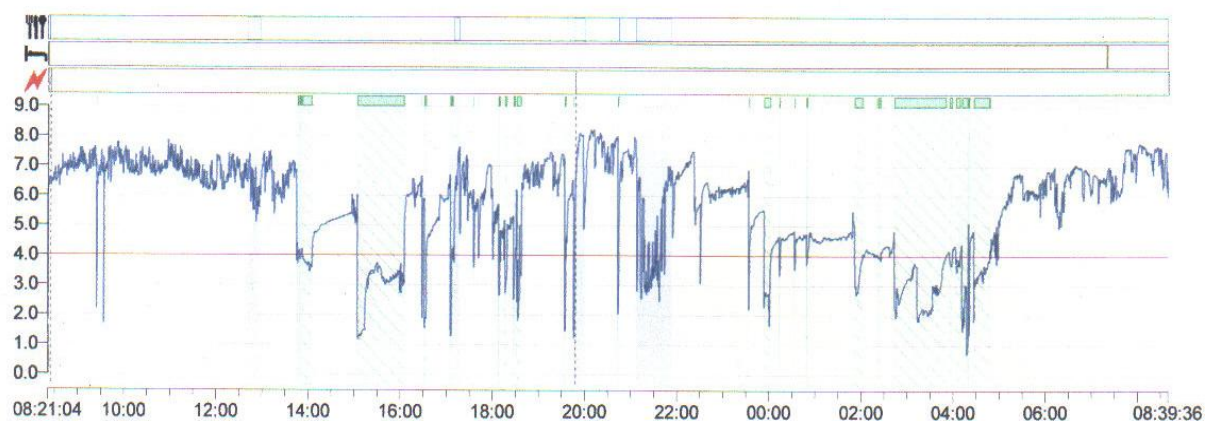


Figura B.1 - Resultado do exame de pHmetria esofágica de 24 horas: gráfico pH versus tempo, em horas e minutos (Laudo de pHmetria emitido na clínica IGG, 2009).

B.2 - ACOMPANHAMENTO DO EXAME DE MANOMETRIA

Na preparação para o exame de manometria por infusão, as extremidades dos cateteres que compõem a sonda (já esterilizada) são conectadas aos transdutores que são

fixos no sistema de infusão. A sonda possui orifícios espaçados em 5 cm para injetar líquido no interior do esôfago durante o exame. O sistema de infusão é acionado para retirada do ar; em seguida, tem o reservatório preenchido com água ou soro. O equipamento é calibrado via *software* elevando-se a sonda à altura da escala de calibração em dois pontos (0 e 36,7 mm Hg), definidos pelo fabricante.

Para a realização do exame, o paciente deverá ficar sentado e a sonda de manometria será introduzida pela nasofaringe, previamente anestesiada com Xilocaína em gel (lidocaína¹ 2%), até chegar ao estômago. O paciente é então colocado em decúbito dorsal horizontal (deitado com a barriga para cima). Aguardando-se a estabilização do registro gráfico. A sonda será então retirada lentamente (tracionada de 1 em 1 cm), passando pelo esfíncter inferior do esôfago até o corpo, pausando em vários pontos do esôfago.

No corpo do esôfago o peristaltismo (sequência de contrações) é avaliado por meio da análise dos complexos de deglutição, desencadeados pela ingestão de pequenos volumes de água (3 a 5 ml). As deglutições são realizadas através do sistema de infusão, que injeta o líquido diretamente no esôfago pela sonda. Os sensores piezelétricos, fixos na bomba de infusão, alteram sua resistência à medida que a água é injetada no esôfago e a mucosa é contraída contra o cateter gerando um gradiente de pressão. O intervalo entre as deglutições deve ser de no mínimo 20 segundos após o final das últimas alterações motoras observadas.

Do corpo do esôfago chega-se ao esfíncter superior e finalmente a sonda é retirada. Durante todo o procedimento, os dados adquiridos pelos sensores são amplificados, filtrados e enviados a um computador que forma um gráfico que será gravado e apresentado na tela em tempo real, mostrando as ondas de contração do esôfago e o complexo de deglutição.

A análise dos registros gráficos permite a obtenção da medida da amplitude da pressão nos esfíncteres inferior e superior, do esôfago (mm Hg), bem como da atividade motora do corpo esofágico.

¹ Medicamento utilizado em anestesia local por seu elevado poder anestésico, de efeito rápido e de longa duração (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, 24v. il. v. 18, p. 3652).

No estudo do esfíncter esofágico superior (EES) podemos avaliar o tônus esfinteriano, o relaxamento do EES, a coordenação faringoesofágica e a posição desse esfíncter.

O estudo do esfíncter esofágico inferior (EEI) é realizado posicionando-se quatro canais, radialmente, ao nível do EEI, e, então, através da média dos dados, é possível se obter um valor confiável da pressão do EEI que possibilita diagnosticar a hipo ou hipertonia da estrutura, que pode ter implicação patológica. Pode-se fazer, também, o estudo do relaxamento do EEI, em resposta às deglutições que têm grande importância na diferenciação das afecções primárias da motilidade esofágica.

No estudo do corpo esofágico o sistema permite visualizar, simultaneamente, de dois a seis níveis diferentes do corpo esofágico, com o que se verifica a presença ou ausência de peristaltismo e ondas espásticas², além da velocidade de propagação e a morfologia dos complexos de deglutição com os dados registrados da amplitude e da duração das ondas, Figura B.2.

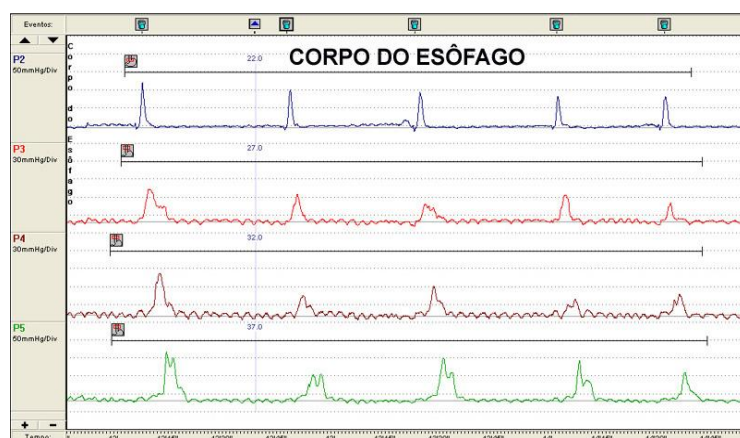


Figura B.2 - Gráfico da pressão (mm Hg) versus o tempo (em minutos e segundos): 4 canais no corpo do esôfago e 1 canal no EEI (Laudo de manometria emitido na clínica IGG, 2009).

² Hipertônicas (Grande Enciclopédia Larousse Cultural. São Paulo: Nova Cultural, 1998, 24v. il. v. 12, p. 2253).

C - EVOLUÇÃO DO CIRCUITO ELETRÔNICO

As etapas de desenvolvimento do circuito foram evoluindo gradativamente até se chegar ao projeto final do *hardware*. Foram desenvolvidos três circuitos esquemáticos: um apenas com o circuito de aquisição de sinais e dois esquemáticos de um nodo sensor completo, incluindo tanto o circuito de aquisição de sinais quanto o circuito de comunicação *wireless*. A seguir, os esquemáticos elaborados são apresentados em ordem cronológica.

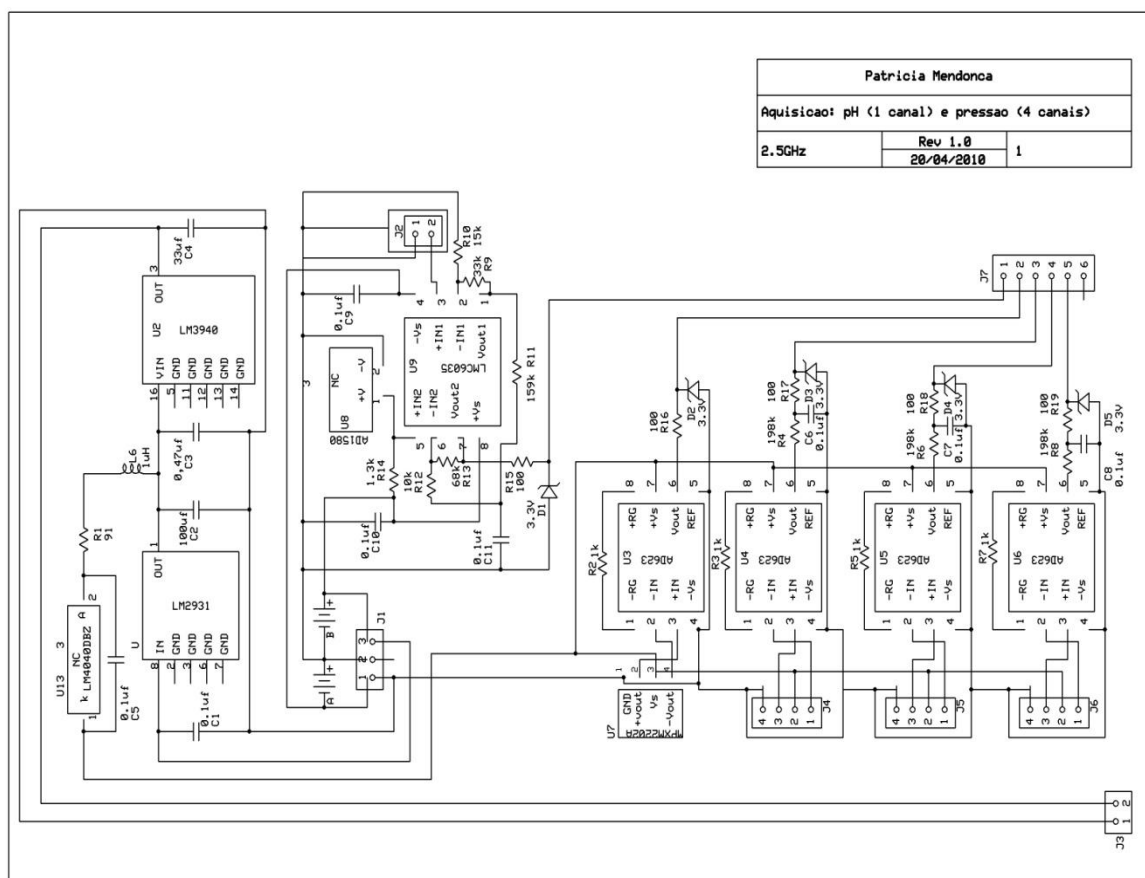


Figura C.1 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão para conexão em um *kit wireless*.

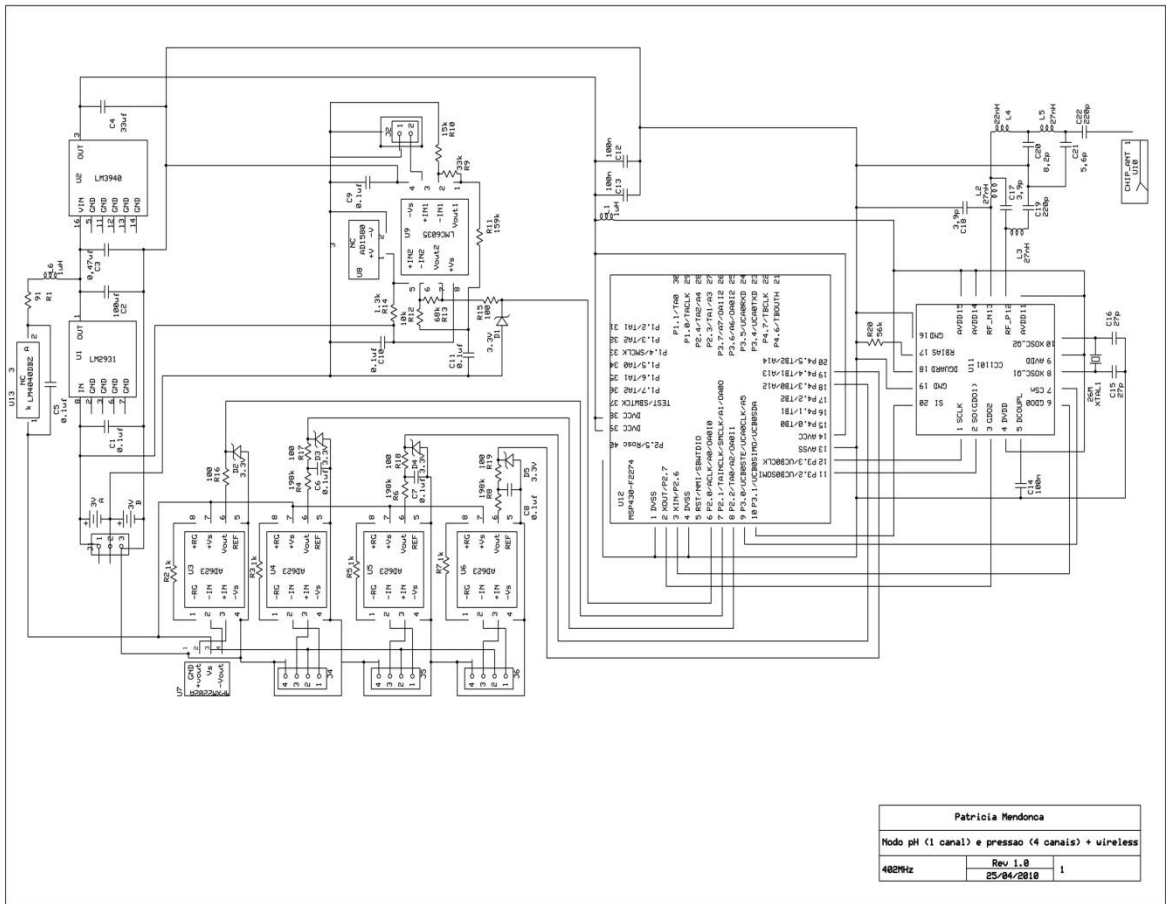
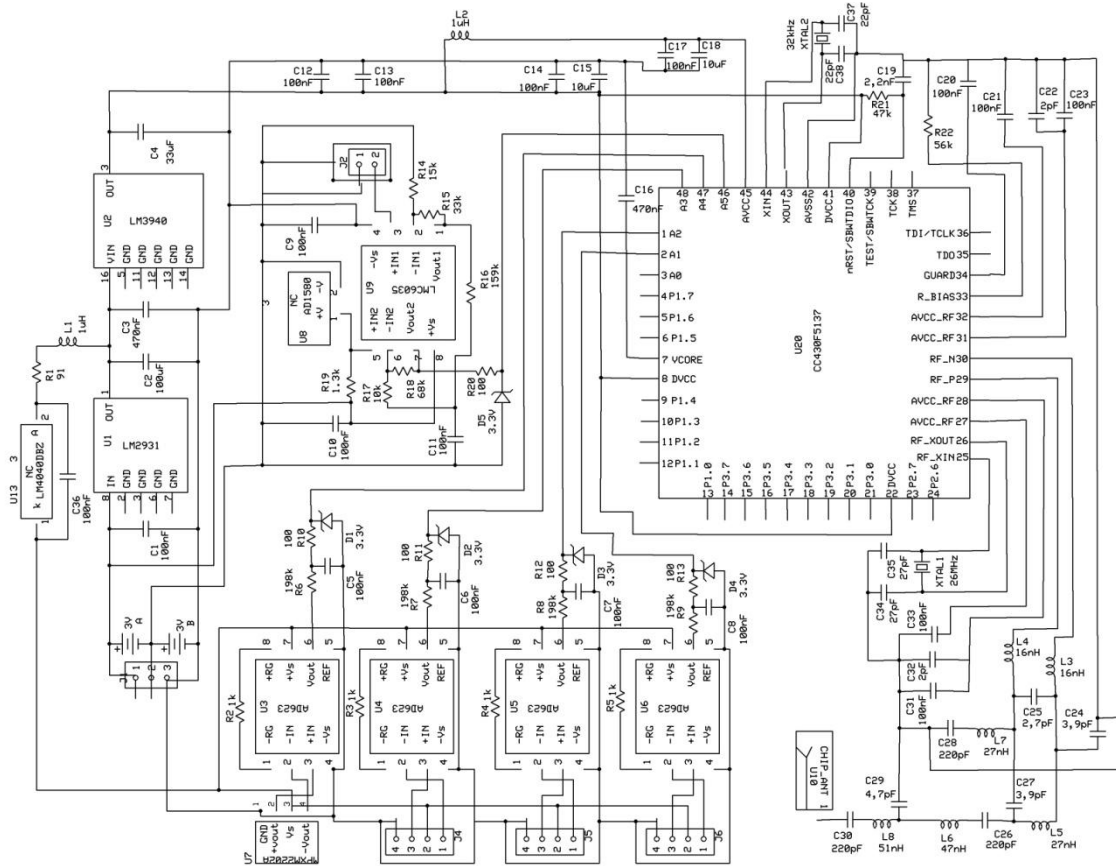


Figura C.2 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão incluindo componentes wireless: microcontrolador MSP430 e transceiver CC1101.



Patricia Mendonca		
Nodo pH (1 canal) e pressao (4 canais) + wireless		
402MHz	Rev 1.1	1
	01/05/2010	

Figura C.3 - Circuito de aquisição dos sinais de pH e pressão incluindo componentes *wireless*: microcontrolador e *transceiver* integrados no CC430.

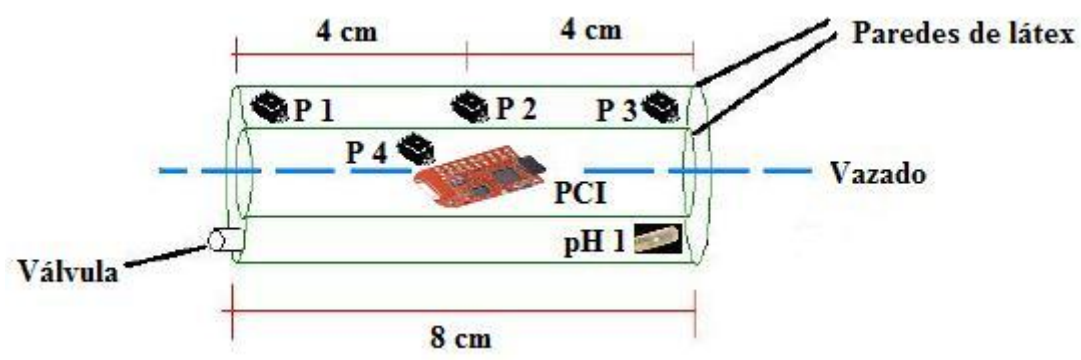


Figura C.4 - Ilustração da instrumentação no interior do módulo CFE®: P1, P2 e P3 sensores de pressão dinâmica; P4 sensor de pressão hidrostática; pH 1 sensor de pH e PCI para conexão dos sensores, condicionamento do sinal e transmissão *wireless*.

D - PATENTE DO *HARDWARE* DESENVOLVIDO

Através do Núcleo de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia (NUPITEC), que é responsável pela proteção das tecnologias desenvolvidas no âmbito da UnB, foi reivindicado ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) o registro de patente dos circuitos desenvolvidos nesta pesquisa por se tratarem de circuitos inéditos.

E - PROJETO ENVIADO AO COMITÊ DE ÉTICA

Um projeto para aplicação do módulo CFE® em humanos foi elaborado e submetido a análise do Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal - CEPMHA/HC/UFG. O estudo proposto foi delineado em conformidade com a Resolução CNS 196/96, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, e suas complementares. Portanto, foram incluídos neste projeto itens éticos essenciais, como: o consentimento voluntário, a necessidade de estudos prévios em laboratório e em animais, a análise de riscos e benefícios da investigação proposta, a liberdade do sujeito da pesquisa de se retirar do estudo, a adequada qualificação dos pesquisadores, entre outros pontos.

Protocolo: 035/2010.

Área temática: Grupo I - Novo procedimento.