

Simulação de Protocolo de Estudo Eletrofisiológico com Foco na Avaliação da Indução de Arritmias Cardíacas

João Pedro Banhato Pereira¹, Thaís de Jesus Soares¹, Rafael Sachetto Oliveira², Joventino de Oliveira Campos¹, Rodrigo Weber dos Santos¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

² Universidade Federal de São João Del Rei, São João del Rei, MG, Brasil

Abstract. *Cardiac electrophysiological study is a procedure that investigates the risks of cardiac arrhythmia in heart disease patients. A crucial aspect of this is the programmed electrical stimulation protocol, which was simulated in two different scenarios in this study: healthy cardiac tissue and cardiac tissue with fibrosis. The results obtained indicate that the stimulation protocol induced cardiac arrhythmia only in the fibrotic scenario. This is consistent with what has been reported in medical literature and demonstrates that the use of models related to the stimulation protocol is a significant step in the development of digital twins to assist in the stratification of the risk of cardiac arrhythmia.*

Resumo. *O estudo eletrofisiológico cardíaco é um procedimento que investiga os riscos de arritmia cardíaca em pacientes cardiopatas. Um aspecto crucial deste é o protocolo de estimulação elétrica programada, o qual, neste estudo, foi simulado em dois cenários distintos: tecido cardíaco saudável e tecido cardíaco com fibrose. Os resultados obtidos indicam que o protocolo de estimulação induziu arritmia cardíaca apenas no cenário com fibrose. Isso é consistente com o relatado na literatura médica e demonstra que o emprego de modelos relativos ao protocolo de estimulação é um passo significativo no desenvolvimento de gêmeos digitais para auxiliar na estratificação do risco de arritmia cardíaca.*

1. Introdução

A morte súbita cardíaca (MSC) está frequentemente associada à ocorrência de arritmias ventriculares graves (Taquicardia Ventricular e Fibrilação Ventricular) [Kumar et al. 2021]. Somente no Brasil, estima-se que a MSC seja responsável por 250 a 300 mil óbitos a cada ano [Martinelli et al. 2012].

A estratificação do risco de MSC utilizando-se de modelos virtuais do coração é uma tecnologia inovadora e que vem apresentando crescimento expressivo de importância. Estudos iniciais demonstram que a utilização de modelos computacionais cardíacos mostraram-se mais acurados na predição do risco de morte súbita cardíaca em pacientes do que os parâmetros classicamente utilizados [Huynh 2016]. Entretanto, estudos que avaliam a modelagem cardíaca computacional especificamente em grupos de pacientes não-isquêmicos e a correlação da condição desses com arritmias potencialmente fatais são escassos na literatura.

Neste contexto, o presente trabalho apresenta simulações computacionais de um estudo eletrofisiológico, procedimento invasivo geralmente empregado para descobrir e

estudar anomalias no sistema elétrico do coração de pacientes. Durante o procedimento, eletrodos são introduzidos nas cavidades do coração e este é estimulado eletricamente por diferentes períodos para avaliar a propagação elétrica no tecido cardíaco e a indução de arritmias. As simulações realizadas contemplaram duas situações distintas: estudo aplicado a um tecido saudável e a um tecido com fibrose.

2. Métodos

O estudo foi realizado por meio do simulador MonoAlg3D, o qual representa a propagação do sinal elétrico pelo tecido cardíaco através do modelo matemático Monodomínio [Sachetto Oliveira et al. 2018]. Este é resolvido por meio do método dos volumes finitos. O simulador utiliza sofisticados métodos numéricos e é paralelizado para usar aceleradores gráficos, ou GPUs (Graphics Processing Units), e foi escolhido por sua rapidez, disponibilidade, além de já ter sido validado através de um benchmark [Niederer et al. 2011]. Além disso, o modelo da propagação elétrica foi acoplado a um modelo matemático que descreve o funcionamento da célula cardíaca após sofrer um estímulo elétrico, desde a despolarização até repolarização, conceito conhecido como potencial de ação. Dentre os diversos modelos celulares disponíveis no simulador, o modelo de Ten Tusscher [Ten Tusscher and Panfilov 2006] para células ventriculares humanas foi o escolhido, por ser um dos mais empregados na literatura [Niederer et al. 2011]. Entretanto, há modelos, tais como Mitchel-Schaeffer e FitzHugh-Nagumo, mais simplificados, que também poderiam ter sido utilizados.

O domínio simulado visou representar uma fatia transmural do ventrículo esquerdo, contendo fibras alinhadas ao eixo y , de $2 \times 2 \text{ cm}$. O domínio foi dividido em três partes com o endocárdio correspondendo à região mais a esquerda e o epicárdio à região mais a direita. As células tipo M foram configuradas entre o epicárdio e o endocárdio [Dos Santos et al. 2006]. Também procurou-se aplicar os estímulos de forma pontual, a fim de simular o uso de um cateter. Esses tiveram duração de 2 ms, amplitude de $-38 \mu\text{A}/\mu\text{m}^2$ e aplicação no epicárdio, em um quadrado de $3 \times 3 \text{ mm}$.

Ademais, nessas simulações, admitiu-se a ocorrência de três resultados possíveis dado um estímulo: propagação normal, bloqueio e arritmia. Na propagação normal, o estímulo é capaz de estimular as células vizinhas à região na qual foi aplicado e perde força no decorrer do tempo. No bloqueio, o estímulo é incapaz de se propagar para as células vizinhas. E na arritmia (ou reentrada), que é representada computacionalmente por uma espiral, as células passam a se auto-estimular de forma sustentável.

Foi utilizado um protocolo de estimulação do tecido cardíaco como descrito em [FISHER et al. 1992]. Esse, inicialmente, consiste em 8 aplicações, com intervalos de 600 ms, do primeiro estímulo (S1). A partir disso, o segundo estímulo (S2) é iniciado em um instante de tempo correspondente a 80% do intervalo anterior, ou seja, 480 ms depois do último S1. Nesse ponto, observa-se o resultado do S2. Caso uma espiral seja detectada, a simulação é encerrada. Caso o estímulo propague normalmente, deve-se reduzir em 10 ms o intervalo entre os estímulos e reaplicar o S2 para esse novo intervalo. Por fim, se um bloqueio for percebido, fixa-se o S2 20 ms acima do ponto de bloqueio e inicia-se um terceiro estímulo (S3), que segue o mesmo protocolo do S2. Esse processo é repetido até o intervalo se tornar menor que 200 ms, momento em que toda a análise é finalizada.

Por último, a diferenciação entre os dois tipos de tecido analisados, foi feita através da criação de uma região (quadrado de $5 \times 5 \text{ mm}$) de menor condutividade (20% da condutividade considerada no tecido saudável). Isso foi realizado para simular o caso de fibrose, ou seja, o excesso de tecido conjuntivo que se deposita entre as células como resultado de diferentes cardiopatias, como por exemplo o infarto e a cardiomiopatia dilatada [Oliveira et al. 2018]. As Figuras 1 e 2 apresentam a estimulação do tecido cardíaco em ambos os casos, onde pode ser visto que o estímulo elétrico S1 se inicia em uma região à esquerda e se propaga para a direita, sendo que, no tecido com fibrose, é evidente a existência de uma região resistente à propagação do estímulo elétrico.

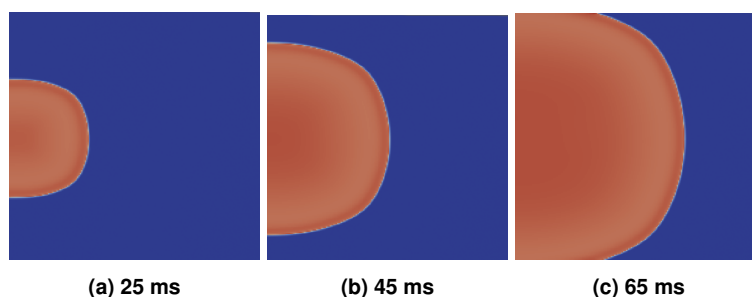


Figura 1. Propagação do Estímulo 1 (S1) no tecido saudável, com potencial transmembrânico variando de -80 mV (cor azul) à 20 mV (cor vermelha).

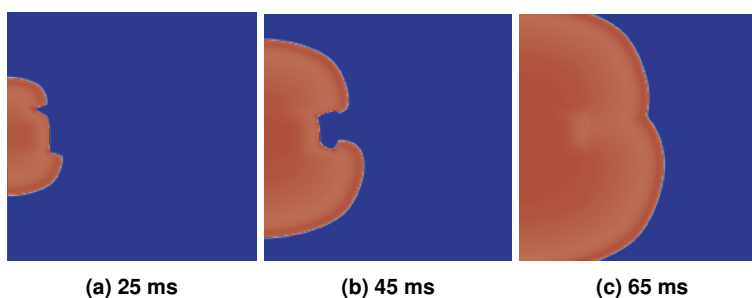


Figura 2. Propagação do Estímulo 1 (S1) no tecido com fibrose, com potencial transmembrânico variando de -80 mV (cor azul) à 20 mV (cor vermelha).

3. Resultados

Nesta seção são apresentados os resultados das simulações de estudo eletrofisiológico para a amostra de tecido saudável e para a amostra de tecido com fibrose.

3.1. Amostra de Tecido Saudável

Ao seguir o protocolo mencionado anteriormente, foi observado que o estímulo S2 não foi capaz de gerar a espiral, conforme apresentado na Figura 3, e que o bloqueio deste ocorre em 4590 ms (Figura 4). De forma similar, para os estímulos S3 e S4, bloqueados, respectivamente, em 4892 ms e 5138 ms , também não observou-se a geração de espirais.

Dessa forma, valida-se os resultados obtidos, dado que, na prática médica é difícil induzir, de forma simples, uma arritmia em tecido saudável.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos durante todo o protocolo, detalhando o número de aplicações de cada estímulo, o intervalo de aplicação e o espaçamento utilizado entre estímulos. Além disso, mostra a ocorrência de bloqueio ou arritmia.

Tabela 1. Protocolo seguido para amostra de tecido cardíaco saudável.

S	Aplicações	Início	Fim	Intervalo	Espiral	Bloqueio
1	8	0	4200	600	Não	Não
2	1	4680	6000	480	Não	Não
2	1	4670	6000	470	Não	Não
2	1	4660	6000	460	Não	Não
2	1	4650	6000	450	Não	Não
2	1	4640	6000	440	Não	Não
2	1	4630	6000	430	Não	Não
2	1	4620	6000	420	Não	Não
2	1	4610	6000	410	Não	Não
2	1	4600	6000	400	Não	Não
2	1	4590	6000	390	Não	Sim
3	1	4922	6000	312	Não	Não
3	1	4912	6000	302	Não	Não
3	1	4902	6000	292	Não	Não
3	1	4892	6000	282	Não	Sim
4	1	5138	6000	226	Não	Sim

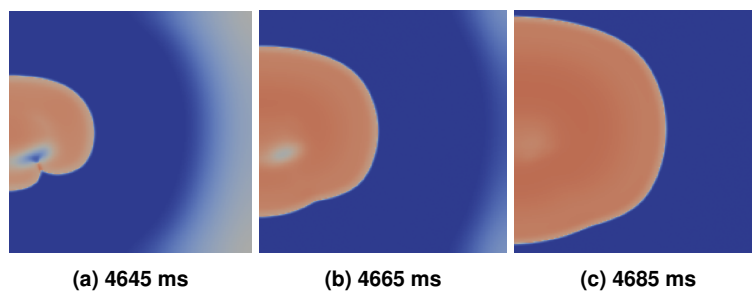


Figura 3. Propagação do Estímulo 2 (S2) normal, com potencial transmembrânico variando de -80 mV (cor azul) à 20 mV (cor vermelha).

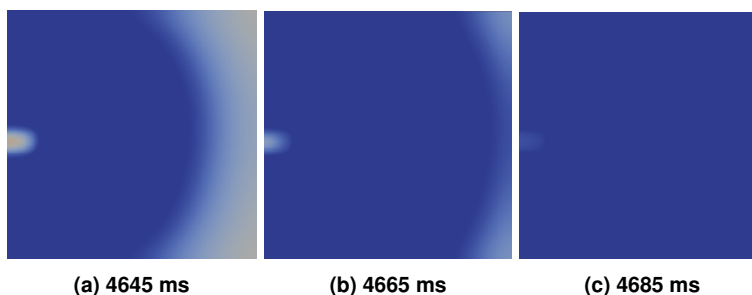


Figura 4. Propagação do Estímulo 2 (S2) ao bloquear, com potencial transmembrânico variando de -80 mV (cor azul) à 20 mV (cor vermelha).

3.2. Amostra de Tecido com Fibrose

Em contrapartida, ao seguir o protocolo para o tecido com fibrose, foi possível induzir a espiral no instante de 4600 ms, conforme relatado na Tabela 2. Isso pode ser visualizado na Figura 5, na qual pode-se observar a formação de uma espiral reentrante.

Nesse contexto, nota-se que esse resultado é consequência do acréscimo da área modelada com fibrose. Nessa área, a condutividade elétrica é menor do que no restante do tecido, o que atrasa a propagação da onda elétrica e facilita a geração de arritmia cardíaca.

Tabela 2. Protocolo seguido para amostra de tecido cardíaco com fibrose.

S	Aplicações	Início	Fim	Intervalo	Espiral	Bloqueio
1	8	0	4200	600	Não	Não
2	1	4680	6000	480	Não	Não
2	1	4670	6000	470	Não	Não
2	1	4660	6000	460	Não	Não
2	1	4650	6000	450	Não	Não
2	1	4640	6000	440	Não	Não
2	1	4630	6000	430	Não	Não
2	1	4620	6000	420	Não	Não
2	1	4610	6000	410	Não	Não
2	1	4600	6000	400	Sim	Não

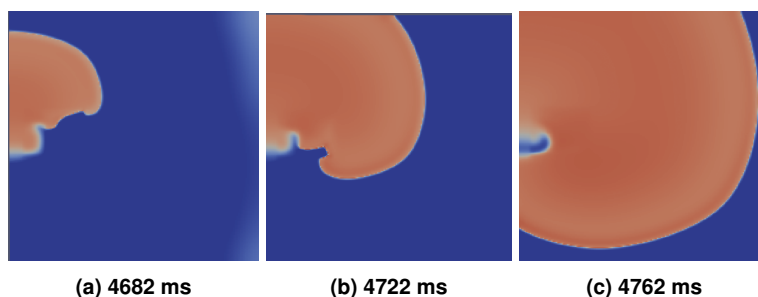


Figura 5. Propagação do Estímulo 2 (S2) ao gerar espiral, com potencial transmembrânico variando de -80 mV (cor azul) à 20 mV (cor vermelha).

4. Conclusão

A utilização de simulações computacionais pode auxiliar na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na geração de arritmias cardíacas em pacientes com doenças cardíacas, permitindo a identificação de novos alvos terapêuticos e aprimorando a prática clínica em cardiologia.

Nesse contexto, este trabalho apresentou simulações computacionais da propagação elétrica no tecido cardíaco utilizando um simulador baseado no modelo matemático Monodomínio e aceleradores gráficos (GPUs). As simulações foram realizadas com o objetivo de reproduzir um procedimento invasivo chamado estudo eletrofisiológico, que é utilizado para investigar os riscos de arritmia cardíaca em pacientes cardiopatas.

Foram simulados dois tipos de cenários: o caso de um tecido cardíaco saudável e um com fibrose cardíaca. Os resultados mostraram que os tecidos com fibrose, em conformidade com a literatura médica, são mais suscetíveis à ocorrência de arritmias. Dessa forma, os resultados apresentados neste estudo representam um importante avanço no desenvolvimento de gêmeos digitais para ajudar na estratificação do risco de arritmia cardíaca.

Agradecimentos. Este trabalho foi apoiado pela NVIDIA (projeto "Patient-specific models of the heart for precision medicine", NVIDIA Academic Hardware Grant Program), pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), pela Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), pela "Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior"(CAPES) - Brasil - Código Financeiro 001, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares/ EBSEH com os números de bolsa 423278/2021-5, 310722/2021-7 e 315267/2020-8, e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) - Brasil TEC APQ 01340-18 e APQ 00748-18.

Referências

- Dos Santos, R. W., OTAVIANO CAMPOS, F., NEUMANN CIUFFO, L., Nygren, A., Giles, W., and Koch, H. (2006). Atx-ii effects on the apparent location of m cells in a computational model of a human left ventricular wedge. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 17:S86–S95.
- FISHER, J. D., KIM, S. G., FERRICK, K. J., and ROTH, J. (1992). Programmed electrical stimulation protocols: variations on a theme. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 15(11):2180–2187.
- Huynh, K. (2016). Arrhythmia risk stratification using virtual heart models. *Nature Reviews Cardiology*, 13(7):381–381.
- Kumar, A., Avishay, D. M., Jones, C. R., Shaikh, J. D., Kaur, R., Aljadah, M., Kichloo, A., Shiwalkar, N., and Keshavamurthy, S. (2021). Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management.
- Martinelli, M., SIQUEIRA, S. F. D., Zimmerman, L. I., Neto, V. A., Moraes Jr, A. V., and Fenelon, G. (2012). Sudden cardiac death in brazil: study based on physicians' perceptions of the public health care system. *Pacing and clinical electrophysiology*, 35(11):1326–1331.
- Niederer, S. A., Kerfoot, E., Benson, A. P., Bernabeu, M. O., Bernus, O., Bradley, C., Cherry, E. M., Clayton, R., Fenton, F. H., Garny, A., et al. (2011). Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an n-version benchmark. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1954):4331–4351.
- Oliveira, R. S., Alonso, S., Campos, F. O., Rocha, B. M., Fernandes, J. F., Kuehne, T., and Dos Santos, R. W. (2018). Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Scientific reports*, 8(1):1–14.
- Sachetto Oliveira, R., Martins Rocha, B., Burgarelli, D., Meira Jr, W., Constantinides, C., and Weber dos Santos, R. (2018). Performance evaluation of gpu parallelization, space-time adaptive algorithms, and their combination for simulating cardiac electrophysiology. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 34(2):e2913.
- Ten Tusscher, K. H. and Panfilov, A. V. (2006). Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(3):H1088–H1100.