

# Modelagem Computacional para Predição de Arritmias Ventriculares Malignas em Pacientes com Miocardiopatia Dilatada

Thaís de Jesus Soares

Rodrigo Weber dos Santos

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)

Juiz de Fora, 14 de agosto, 2024

## Introdução

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é caracterizada pelo aumento anormal das câmaras ventriculares e pelo comprometimento da capacidade contrátil do miocárdio (Brandenburg, 1980). Indivíduos com CMD podem também manifestar arritmias e morte súbita cardíaca (MSC).

Atualmente, a orientação é para que pacientes com CMD, que estejam sob risco de MSC, considerem a implantação de cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs). Essa, porém, envolve a realização de exames complementares, muitas vezes invasivos. O estudo eletrofisiológico, por exemplo, conhecido como estimulação ventricular programada (EP) requer a inserção de eletrodos nas cavidades cardíacas, usados para estimular eletricamente o coração por diferentes períodos, a fim de avaliar a propagação elétrica pelo tecido cardíaco e a indução de arritmias.

Nesta conjuntura, pesquisas preliminares realizadas por Huynh (2016), indicam que modelos computacionais são mais precisos ao antecipar o risco de MSC do que biomarcadores tradicionais. Assim, este trabalho visa criar modelos computacionais personalizados para auxiliar na estratificação do risco de arritmias cardíacas ventriculares em pacientes com CMD. Para tanto, é elaborado um pipeline computacional que engloba a geração de malha específica para pacientes baseada em imagens de ressonância magnética (IRM), criação de fibras cardíacas, calibração das condutividades do tecido por meio de dados de eletrocardiograma (ECG), simulações personalizadas de EP e análise comparativa dos resultados com dados do paciente.

## Metodologia

IRM em vistas de eixo curto e com realce tardio são utilizadas para demarcar o endocárdio e o epicárdio dos ventrículos, e as regiões com fibrose, as quais, de acordo com Oliveira et al. (2018), podem estar relacionadas à alterações no sistema de condução elétrica cardíaca e à ocorrência de arritmias. Para segmentar as imagens, é utilizado o software Seg3D (CIBC, 2016), obtendo como saída uma nuvem de pontos. Esses, são exportados e usados como entrada do software Gmsh, empregado para reconstruir a geometria ventricular, gerar malha de elementos finitos, demarcar cada elemento como saudável ou fibrótico e delimitar os contornos do endocárdio e do epicárdio.

Posteriormente, através da ferramenta FEniCS/DOLFIN (Logg et al., 2010; Logg et al., 2012), a equação de Laplace é resolvida para diferentes condições de contorno, a

fim de determinar o campo de transmuralidade, o qual, compreendendo valores entre 0 e 1, é subdividido em 3 intervalos, visando representar os diferentes fenótipos celulares. Ainda, através da implementação do Laplace-Dirichlet Rule-Based Algorithm (Bayer et al., 2012), é gerada a orientação das fibras do tecido cardíaco, as quais caracterizam direções preferenciais de condução do sinal elétrico.

Após a obtenção da geometria, foi desenvolvido um script Python para simular o protocolo de estudo eletrofisiológico. Esse, faz uso do software MonoAlg3D (Sachetto Oliveira et al., 2018), que implementa o modelo Monodomínio para descrever a atividade elétrica do coração e disponibiliza diversos modelos celulares para descrever a dinâmica de excitação das células. Nesse projeto, foi empregado o modelo celular proposto por Ten Tusscher et al. (2004). Além disso, foi considerada condutividade anisotrópica, que foi calculada, através do método de bissecção, considerando que a duração do QRS, obtido a partir do ECG dos pacientes, corresponde ao tempo necessário para excitar a malha inteira. Nas regiões com fibrose, a condutividade encontrada foi reduzida por um fator fixo.

Para simular o EP, o script implementa um protocolo sequencial simples, descrito em FISHER et al. (1994), que faz uso do modo de estímulo extra para avaliar a resposta cardíaca a estímulos adicionais aplicados em intervalos específicos após um estímulo normal do ciclo cardíaco. Foi usado ciclo cardíaco de 8 estímulos na região do trato de saída do ventrículo direito com comprimento de ciclo ventricular programado de 600 ms. O primeiro estímulo extra (S2) é aplicado com intervalo S1-S2 inicial de 380 ms e decrementado em intervalos de 10 ms até atingir o período refratário absoluto ou até o intervalo S1-S2 ser inferior a 200 ms. Nesse ponto, S2 é incrementado em 20 ms, S3 é introduzido com um intervalo S2-S3 inicial de 380 ms e decrementado de forma análoga ao descrito anteriormente. O mesmo processo é realizado para um estímulo S4.

Por fim, para reproduzir o protocolo de EP nas malhas geradas, são realizadas múltiplas simulações. Nessas arritmias são representadas como ondas espirais.

O pipeline descrito está representado na Figura 1.

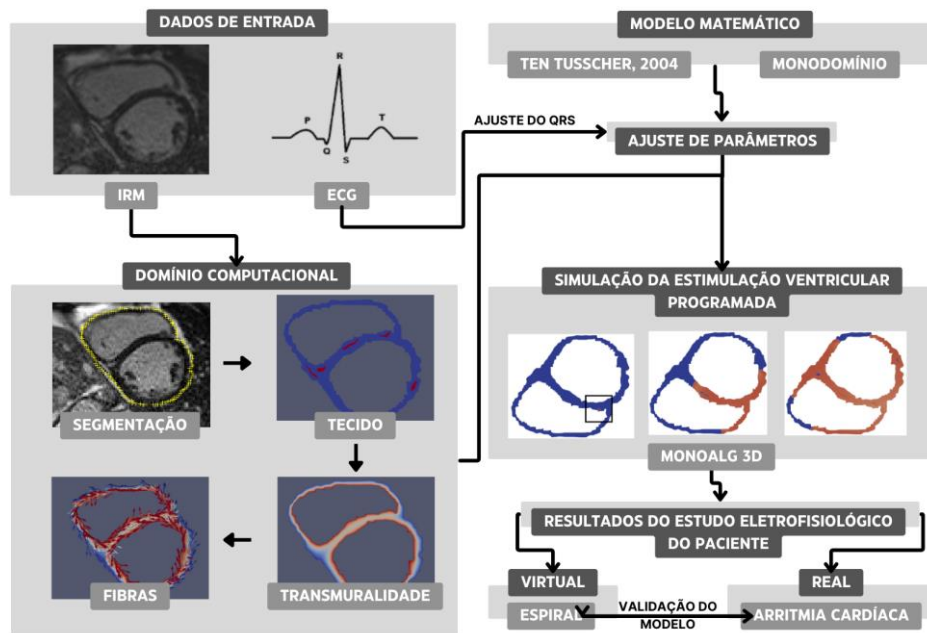


Figura 1. Pipeline desenvolvido. IRM são usadas para construção do domínio computacional, incluindo tecido saudável (em azul) e tecido fibrótico (em vermelho), campo de transmuralidade (células endocárdicas em vermelho e epicárdicas em azul) e a orientação de fibras. Então, são realizadas simulações preliminares para ajustar a propagação elétrica ao QRS. Por fim, as simulações do estudo eletrofisiológico são realizadas e os resultados são comparados com o histórico médico dos pacientes.

## Resultados

O protocolo de estudo eletrofisiológico foi reproduzido computacionalmente para três pacientes. Os resultados obtidos através dos modelos computacionais mostraram consistência com o histórico médico dos mesmos. Dois dos pacientes, que durante o estudo eletrofisiológico apresentaram taquicardia ventricular, no decorrer das simulações também apresentaram arritmias. Já o terceiro, que durante o estudo não apresentou taquicardia, também não o teve durante as simulações.

Na Figura 2, é possível observar em um corte de geometria a formação de onda espiral ao redor de região fibrótica para paciente com histórico de taquicardia ventricular.

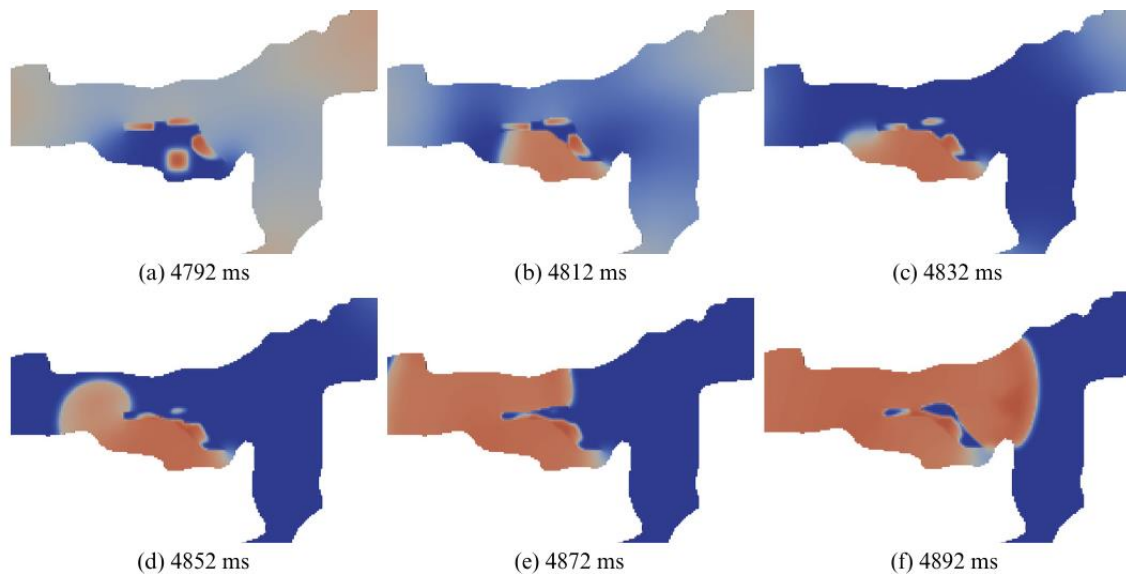


Figura 2. Propagação de estímulo S3 em vários intervalos de tempo. (a) Início da propagação. A região fibrótica contém resíduos do último estímulo. (b) e (c) A onda se propaga para a direita, mas não se propaga para a esquerda, provocando o começo da espiral. (d) O estímulo passa a propagar à esquerda. (e) e (f) reentrada observada na região.

Destaca-se que os resultados encontrados ao longo do projeto foram divulgados em três artigos científicos. Ainda, foi submetido para registro no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) dois softwares, um para simulação do protocolo de estudo eletrofisiológico e o outro para geração de modelo geométrico personalizado do coração.

## Discussão

Os resultados obtidos revelam o potencial dos modelos computacionais cardíacos personalizados para estratificar o risco de arritmia cardíaca. Entretanto, é necessário salientar que os resultados ainda são preliminares, e realizados somente em fatias 2D.

Além disso, dado a incerteza acerca de parâmetros como a localização exata da região estimulada durante o procedimento real do estudo eletrofisiológico e a condutividade elétrica em regiões com fibrose, são necessários um grande quantitativo de simulações, o que implica em alto custo computacional.

## Conclusão

Este projeto gerou modelos computacionais para investigar a propagação elétrica no tecido cardíaco. Os resultados virtuais obtidos estão em consonância com os históricos

médicos dos pacientes, demonstrando o potencial dos modelos computacionais cardíacos personalizados para estratificar o risco de arritmia cardíaca.

Como trabalhos futuros, pretende-se aumentar o número de pacientes analisados, a fim de propiciar uma maior validação do pipeline desenvolvido. Ainda, encontra-se em andamento a expansão da pesquisa para domínios 3D (Figura 3).

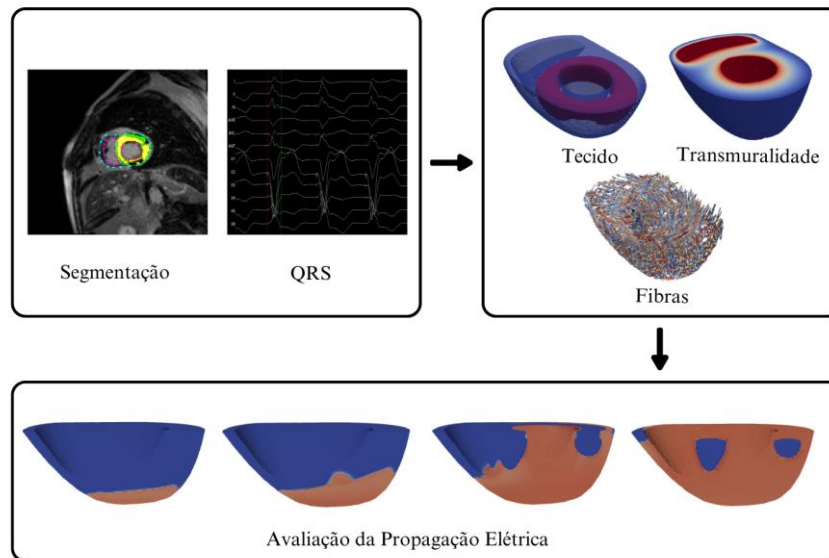


Figura 3. Pipeline 3D.

O propósito final é aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à geração de arritmias em pacientes com patologias cardíacas, auxiliar na identificação de novas abordagens terapêuticas e no aprimoramento das práticas clínicas na área de cardiologia, com potencial impacto positivo nos desfechos dos pacientes.

## Referências

BALABAN, Gabriel et al. Late-gadolinium enhancement interface area and electrophysiological simulations predict arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clinical Electrophysiology*, v. 7, n. 2, p. 238-249, 2021.

BAYER, Jason D. et al. A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models. *Annals of biomedical engineering*, v. 40, p. 2243-2254, 2012.

BRANDENBURG, R. O. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart*, v. 44, n. 6, p. 672-673, 1980.

CIBC. Seg3D: Volumetric image segmentation and visualization. Scientific Computing and Imaging Institute (SCI); 2016.

FISHER, John D. et al. Programmed ventricular stimulation using tandem versus simple sequential protocols. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 17, n. 3, p. 286-294, 1994.

HUYNH, Karina. Arrhythmia risk stratification using virtual heart models. *Nature Reviews Cardiology*, v. 13, n. 7, p. 381-381, 2016.

LOGG, Anders; WELLS, Garth N. DOLFIN: Automated finite element computing. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, v. 37, n. 2, p. 1-28, 2010.

LOGG, Anders; WELLS, Garth N.; HAKE, Johan. DOLFIN: A C++/Python finite element library. In: *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method: The FEniCS Book*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 173-225.

OLIVEIRA, Rafael Sachetto et al. Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 16392, 2018.

SACHETTO OLIVEIRA, Rafael et al. Performance evaluation of GPU parallelization, space-time adaptive algorithms, and their combination for simulating cardiac electrophysiology. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, v. 34, n. 2, p. e2913, 2018.

TEN TUSSCHER, Kirsten HWJ et al. A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 286, n. 4, p. H1573-H1589, 2004.