LINGUAGEM COMPUTACIONAL PARA APOIO AO ESTUDO DA CONTRATILIDADE CARDÍACA

E. F. RODOVALHO JR.[1] e J. W. M. BASSANI[2]

RESUMO -- A relação entre contratilidade e freqüência ou ritmo cardíaco tem sido demonstrada em várias preparações com tecido cardíaco isolado. Visando contribuir ao estudo deste fenômeno, desenvolvemos uma linguagem computacional e seu interpretador, que pode ser implementado em 1 - 2 kbytes de memória. O interpretador foi implementado para testes em um equipamento baseado em microprocessador que, acoplado a um estimulador elétrico, controla o processo de distribuição de estímulos elétricos a preparações biológicas (Bassani, 1987). Deste modo foi possível, escrevendo programas bastante simples e pequenos, induzir potenciação pós-extrassistólica com diferentes prematuridades de extrassístole e estimulação com pulsos pareados. Concluímos que o "software" desenvolvido é adequado ao estudo de vários aspectos da influência do ritmo sobre a atividade contrátil cardíaca.

INTRODUÇÃO

A força desenvolvida pelo músculo cardíaco depende, dentre outros fatores, do intervalo entre as contrações subseqüentes (Blinks e Koch-Weser, 1961; Koch-Weser e Blinks, 1963; Meijler e col., 1962; Forester e Mainwood, 1974; Orchard e Lakatta, 1985). Por isso, nos estudos da atividade contrátil cardíaca, os pesquisadores tem feito uso de sofisticados estimuladores elétricos programáveis (e. g. Bloom Ass. Ltd., mod. BS5) ou de dois estimuladores convencionais acoplados, com circuitos elétricos adicionais (Meijler e col., 1962). Em ambos os casos, contudo, a solução torna-se dispendiosa e pouco flexível.

Como contribuição ao estudo da atividade contrátil cardíaca, projetamos e construímos, em trabalhos anteriores (Bassani, 1987; Bassani e col., 1987), um instrumento denominado Disparador Programável, baseado no microprocessador Intel 8085 A, para controlar o processo de estimulação elétrica a preparações biológicas. Este instrumento, acoplado ao "trigger" externo de um estimulador elétrico convencional, transforma-o em estimulador programável, no sentido de permitir o controle temporal da distribuição dos estímulos elétricos.

No presente trabalho, projetamos uma linguagem de programação (Linguagem para Estimulação Cardíaca, primeira versão, EC - I) para ser implementada no Disparador Programável e com isto facilitar e dar maior flexibilidade à geração de seqüências não regulares de estímulos.

---

[1]Aluno de Graduação em Engenharia Elétrica, FEE / UNICAMP

[2]Professor do Depto. de Engenharia Biomédica, FEE e Pesquisador do Centro de Engenharia Biomédica / UNICAMP, Caixa Postal 6040, CEP - 13.081 - Campinas - SP.

//Trabalho recebido em 30/5/87 e aceito em 21/7/87//

DESCRIÇÃO GERAL DA LINGUAGEM EC - I

A programação na linguagem EC - I consiste na geração de seqüências de pulsos e atrasos. Para isso, existem disponíveis cinco grupos de comandos: (1)- Comandos de atribuição; (2)- Comandos aritméticos; (3)- Comandos de repetição; (4)- Comandos de geração de pulsos; (5)- Comandos de geração de atrasos.

Os comandos de atribuição permitem ao programador definir, ou redefinir, os valores dos atrasos dentro de um programa. Estes valores serão usados como intervalos entre os pulsos.

Os comandos aritméticos tem como operandos os valores dos atrasos previamente definidos. Por meio destes comandos, o programador pode prever, na programação, incrementos ou decrementos dos intervalos entre pulsos, podendo alterar a seqüência de pulsos (freqüência ou ritmo de estimulação) durante a execução de um programa.

Utilizando os comandos de repetição, pode-se programar laços ("loops") envolvendo qualquer conjunto de outros comandos. Com isto, quaisquer seqüências podem ser concatenadas. Laços contendo outros laços podem produzir um número ilimitado de iterações.

Finalmente, o encadeamento dos comandos de geração de pulsos e dos comandos de geração de atrasos possibilita a criação de seqüências básicas de pulsos e atrasos que podem ser incluídas dentro de laços e concatenadas com outros por meio de laços mais externos, e assim sucessivamente.

O INTERPRETADOR EC - I

Os comandos da linguagem EC - I são formados por uma instrução (o comando propriamente dito) seguida de um ou nenhum argumento (número inteiro sem sinal). O argumento pode ocupar 1 ou 2 bytes, o que implica a existência de comandos de 1, 2 ou 3 bytes. Diferentemente do que ocorre nas linguagens estruturadas (e. g. Pascal, Algol), os comandos de repetição, na linguagem EC-I, são compostos por dois comandos: o comando de repetição e seu correspondente indicador de final de laço. A ocorrência de um número ímpar de qualquer um destes comandos é apontada como erro sintático. A Tabela I contém os comandos válidos na linguagem EC - I.

A análise sintática dos programas é efetuada comando-a-comando, à medida que eles são fornecidos ao equipamento, excetuando-se a análise dos comandos de repetição, que é completada após o aparecimento do comando de finalização de programa. Se não houver erro, ao final da análise dos comandos, o interpretador terá criado um arquivo (arquivo-programa) com os códigos de comandos seguidos de seus argumentos e, no final, um marcador de fim-de-arquivo.

Após a análise sintática, é iniciada a geração dos códigos executáveis. Para isto, são necessários o arquivo-programa e uma tabela de instruções contendo, para cada comando EC - I, um bloco de instruções do microprocessador Intel 8085 A com marcadores dos locais dos argumentos. Com isto, a geração de códigos segue o fluxograma apresentado na Figura 1. O interpretador pode ser implementado em 1 - 2 kbytes de memória.

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO

Metodologia

Para ilustrar a potencialidade da linguagem EC - I na programação de seqüências de estímulos elétricos a serem aplicados a preparações biológicas, utilizamos preparações com tecido cardíaco isolado de rato. Os animais foram sacrificados por concussão cerebral e imediata secção dos vasos sangüíneos cervicais. O tórax do animal foi aberto, o coração retirado, e dele dissecada a aurícula esquerda, que foi montada em banho para órgão isolado (Hawkins, 1962) contendo solução nutriente de Krebs-Henseleit, à temperatura de 36,5° C e saturada com mistura gasosa de 95% O_2 e 5% CO_2. Os estímulos foram pulsos bipolares de corrente com amplitude 20% acima do limiar e duração de 5 ms. O ritmo estimulatório dependeu da programação efetuada na linguagem EC - I. Os eletrodos utilizados para estimulação foram fios de platina colocados em contato direto com o tecido cardíaco. As contrações produzidas foram detectadas por transdução mecano-elétrica e o sinal elétrico obtido foi amplificado e alimentado a um osciloscópio com memória para registro e obtenção de fotografias (Figura 2).

Foram escritos, para teste, quatro programas em linguagem EC - I, sendo dois para geração de estímulos pareados e dois para produção do fenômeno da potenciação pós-extrassistólica. Os programas foram carregados no Disparador Programável, cujo painel frontal está apresentado na Figura 3. Os passos para utilização deste instrumento são: a) codificação binária do programa; b) colocação do instrumento no modo de operação programável, o que é feito pelo acionamento do botão MODO 1; c) carregamento de cada instrução ou dado nas oito chaves do painel frontal do instrumento, seguido de acionamento do botão MODO 1; d) repetição do passo anterior (c) até que o código da instrução EXEC seja carregado. A partir disto, o programa passa a ser executado e o instrumento inicia o controle do processo de estimulação.

Resultados

A Figura 4 (a) ilustra o efeito da estimulação do tecido cardíaco isolado, com pulsos pareados, separados por um intervalo de 100 ms. Neste exemplo, este tipo de estimulação levou a um acréscimo da tensão desenvolvida pelo tecido. Quando o intervalo entre os pulsos do par foi aumentado para 200 ms, o acréscimo produzido foi reduzido (Figura 4b). Na Figura 5 estão ilustrados os programas EC - I utilizados para obtenção destes resultados.

A Figura 6 (a) ilustra o fenômeno da potenciação pós-extrassistólica. A contração-extra não pode ser vista, mas no traçado superior desta fotografia está registrado o estímulo aplicado. Após a ocorrência do estímulo-extra ocorre potenciação em pelo menos 3 pulsos adiante. Na Figura 6 (b), com o aumento do intervalo extrassistólico o comportamento contrátil foi totalmente alterado. Neste caso, é possível observar com clareza o estímulo e a contração extra. Na Figura 7 encontram-se ilustrados os programas EC - I usados para a geração destes resultados.

DISCUSSÃO

No presente trabalho foram apresentadas algumas das características do comportamento contrátil do tecido cardíaco isolado. Estas características tem sido utilizadas para diversas finalidades. A estimulação com pulsos pareados é utilizada, por exemplo, em experimentos farmacológicos e fisiológicos para

induzir aumentos da concentração intracelular de íons cálcio (Orchard e Lakatta, 1985).

O fenômeno da potenciação pós-extrassistólica, já há muito tempo estudado no tecido cardíaco isolado de gato (Koch-Weser e Blinks, 1963), tem sido motivo de novos estudos e suas propriedades aplicadas no desenvolvimento de índices para avaliação da atividade contrátil cardíaca (Page e col., 1973).

Pela inspeção dos resultados apresentados, neste trabalho, pode-se observar que pequenas modificações nos intervalos entre os estímulos pareados (Figura 4), ou entre o último estímulo de uma seqüência regular e um estímulo-extra (Figura 6), levam a modificações substanciais no resultado. Os mecanismos envolvidos na geração destes comportamentos não estão ainda bem esclarecidos, e tem sido estudados, atualmente, por meio de técnicas bastante sofisticadas (Wier, 1980).

A programação em EC - I é dez vezes mais compacta que a efetuada em linguagem simbólica do processador Intel 8085 A, além disso, não há necessidade do conhecimento das características de entrada e saída do sistema utilizado, o que reduz drasticamente a possibilidade de erros de programação. Finalmente, a possibilidade de geração de laços por meio dos comandos de repetição, eliminam outra grande fonte de erros de programação: os testes de final de laço que envolvem o conhecimento detalhado do modo em que são afetadas as bandeiras ("flags") de controle do processador.

Hoje em dia, a procura de novos métodos terapêuticos para as arritmias cardíacas, utilizando variações do ritmo estimulatório, tem crescido rapidamente (Brugada, 1984). Neste sentido parece crescente a necessidade de novas pesquisas tanto "in vivo" quanto "in vitro", o que sugere o desenvolvimento de métodos e técnicas de apoio. Dentro deste contexto se encaixa o presente trabalho.

A linguagem EC - I está sendo utilizada tanto para pesquisa e ensino da fisiologia do músculo cardíaco quanto como base para o "software" de um sistema de instrumentação para estimulação cardíaca programada que vem sendo desenvolvido no Centro de Engenharia Biomédica da UNICAMP.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos possibilitaram concluir que a programação na linguagem EC - I permite, de modo relativamente simples, a geração de seqüências não regulares de estímulos elétricos a preparações biológicas, podendo ser usada como instrumento de apoio ao estudo dos efeitos do ritmo estimulatório sobre a atividade contrátil cardíaca.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (Bolsa de Iniciação Científica/Proc.nº 135482/85) e a Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP, pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

BASSANI, J.W.M. (1987), "Caracterização qualitativa e quantitativa do efeito de soluções hiperosmóticas de NaCl sobre a força contrátil do tecido cardíaco isolado de rato". Tese de Doutoramento, Faculdade de Engenharia Elé-

trica UNICAMP.

BASSANI, J.W.M.; COSTA, E.T. e ROCHA-E-SILVA JR., M. (1987), "Disparador Programável: Instrumento para apoio ao estudo da contratilidade cardíaca". Anais da II Reunião Anual das Sociedades de Biologia Experimental, Rio de Janeiro.

BLINKS, J.R. e KOCH-WESER, J. (1961), "Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility". J. Pharm. Rev., volume 15:531-99.

BRUGADA, P.; GREEN, M.; ABDOLLAH, H. e WELLENS, H.J.J. (1984), "Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhitmia induced and the number of premature stimuli required". Circulation, volume 69(1):87-92.

HAWKINS, D.F. (1962), "Studies on Veratrum alkaloid XXXIV. Actions of veratramine spontaneously beating guinea-pig atrium preparations". J. Pharm. Exp. Ther., volume 137:306-12.

KOCH-WESER, J. e BLINKS, J.R. (1963), "The influence of the interval between beats on myocardial contractility". Pharm. Rev., volume 15:601-52.

MEIJLER, F.L.; BOGAARD, F.; TWEEL, H. e DURRER, D. (1962), "Postextrasystolic potentation in the isolated rat heart". Am.J. Physiol., volume 202(4): 631-35.

ORCHARD, C.H. e LAKATTA, E.G. (1985), "Intracellular calcium transients and developed tension in rat heart muscle A mechanism for the negative interval-strenght relationship". J.Gen. Physiol., volume 86:637-51.

PAGE, A.W.A.; MANRING, A. e JOHNSON, E.A. (1973), "Force-frequency relationship. A basis for a new index of cardiac contractility?" Circ. Res., volume 33:665-70.

WIER, E.G. (1980), "Mechanisms for cardiac muscle relaxation". Science volume 207:1083-87.

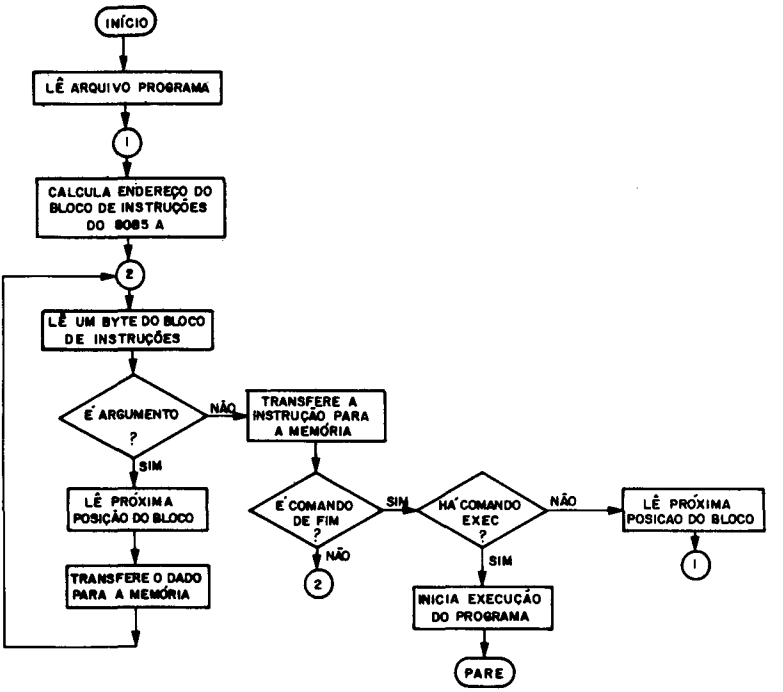


Figura 1. Fluxograma do Interpretador EC - I.

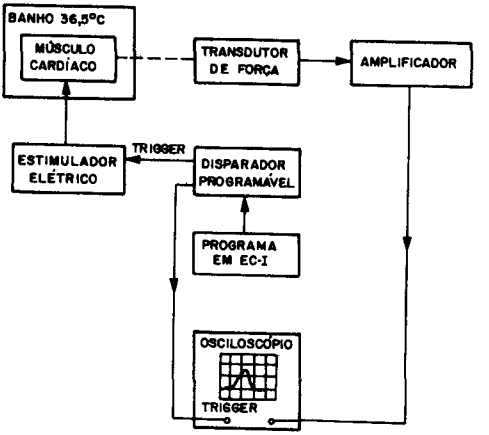


Figura 2. Esquema da instrumentação utilizada para captação e registro da atividade contrátil do tecido cardíaco isolado de rato.

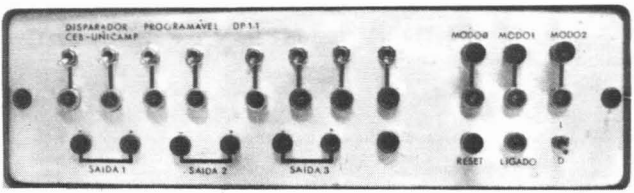
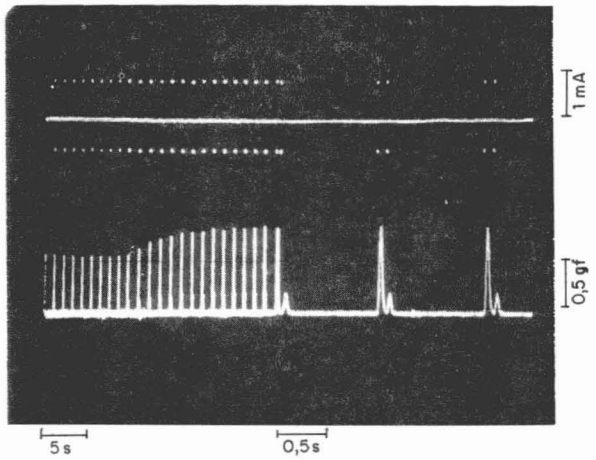


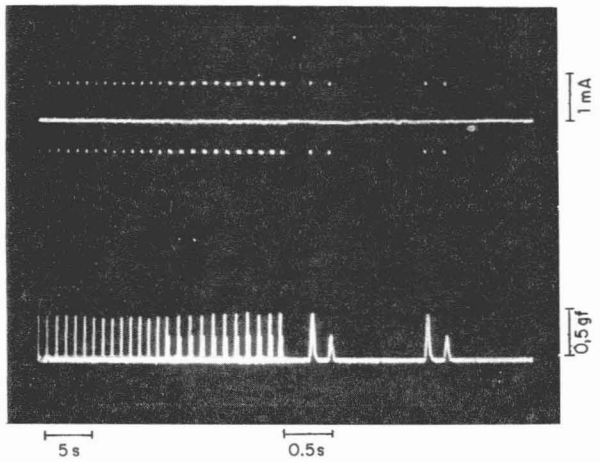
Figura 3. Painel frontal do Disparador Programável. Modos 0, 1 e 2 são os modos de operação do instrumento. O Modo 1 corresponde ao modo programável para o qual foi escrita a linguagem EC - I.

Tabela I. Comandos disponíveis na linguagem EC - I. As colunas contém o nome do comando, seu código hexadecimal, o número de bytes do seu argumento e a sua descrição.

Nome	Cod.	nba	Descrição do comando
DRB	17	2	Define um ritmo básico com intervalo entre pulsos igual ao valor em milissegundos (ms) contido no argumento (Arg).
DAT1	18	2	Define um atraso cujo tempo será o valor de Arg em ms.
DAT2	19	2	Idem DAT1.
INCAT1	06	1	Incrementa o atraso definido em DAT1 de Arg ms.
INCAT2	07	1	Idem anterior para DAT2.
DCRAT1	04	1	Decrementa o atraso definido em DAT1 de Arg ms.
DCRAT2	05	1	Idem anterior para DAT2.
SOMA1	20	0	Atraso 1 é aumentado do valor do atraso 2.
SOMA2	14	0	Atraso 2 é aumentado do valor do atraso 1.
AT1	08	0	Gera o atraso 1.
AT2	09	0	Gera o atraso 2.
CRB	10	0	Gera um atraso de duração igual a diferença entre o valor definido pelo último DRB e a soma dos atrasos 1 e 2.
PULSE	03	0	Gera um pulso para "trigger" do estimulador.
PULSEN	13	1	Gera N pulsos com intervalo entre pulsos definido em DRB.
PULD	15	2	Gera 2 pulsos com intervalo entre eles igual ao valor definido em Arg (ms).
PULT	16	2	Idem anterior para 3 pulsos.
RPN	01	1	O conjunto de comandos entre RPN e o próximo FDR será executado o número de vezes indicado em Arg.
FDR	02	0	Indicador de final do comando RPN.
RPAT	11	2	O conjunto de comandos entre RPAT e o próximo FDRAT (1 ou 2) será repetido até o valor do atraso 1 ou 2 respectivamente seja maior que o valor de Arg.
FDRAT1	21	0	Finalizador do comando RPAT indicando que a condição para repetição será estabelecida pelo atraso 1.
FDRAT2	12	0	Idem anterior para o atraso 2.
EXEC	84	0	Indica que o programa deve ser executado.



(a)



(b)

Figura 4. Estimulação com pulsos pareados. (a) Após uma seqüência regular de estímulos iniciou-se estimulação com pulsos pareados. Intervalos entre os pulsos do par de 100 ms. (b) Intervalo entre os pulsos do par de 200 ms. Traçados inferiores: tensão (gf). Traçados superiores: estímulo elétrico (mA).

COMANDO	ARG.	COD. HEX.	COMENTÁRIOS
DRB	1000 ms	17 03E8	Ritmo básico (RB) de 1 s
DAT1	100 ms	18 0064	Atraso 1 de 100 ms
DAT2	1000 ms	19 03E8	Atraso 2 de 1000 ms
PULSEN	14 vezes	13 OE	Dê quatorze estímulos no RB
RPN	15 vezes	01 OF	Repita 15 vezes
PULSE		03	Dê um estímulo
AT1		08	Dê o atraso 1
PULSE		03	Dê um estímulo
AT2		09	Dê o atraso 2
FDRN		02	Final de repetição
EXEC		84	Execute o programa

DRB	1000 ms	17 03E8	Ritmo básico (RB) de 1 s
DAT 1	200 ms	18 00C8	Atraso 1 de 200 ms
DAT2	1000 ms	19 03E8	Atraso 2 de 1000 ms
PULSEN	14 vezes	13 OE	Dê quatorze pulsos no RB
RPN	15 vezes	01 OF	Repita 15 vezes
PULSE		03	Dê um estímulo
AT1		08	Dê o atraso 1
PULSE		03	Dê um estímulo
AT2		09	Dê o atraso 2
FDRN		02	Final de repetição
EXEC		84	Execute o programa

Figura 5. Programas em EC - I utilizados para geração dos dados da Figura 3. Em (a) o programa correspondente a Figura 3 (a) e em (b) o correspondente a Figura 3 (b).

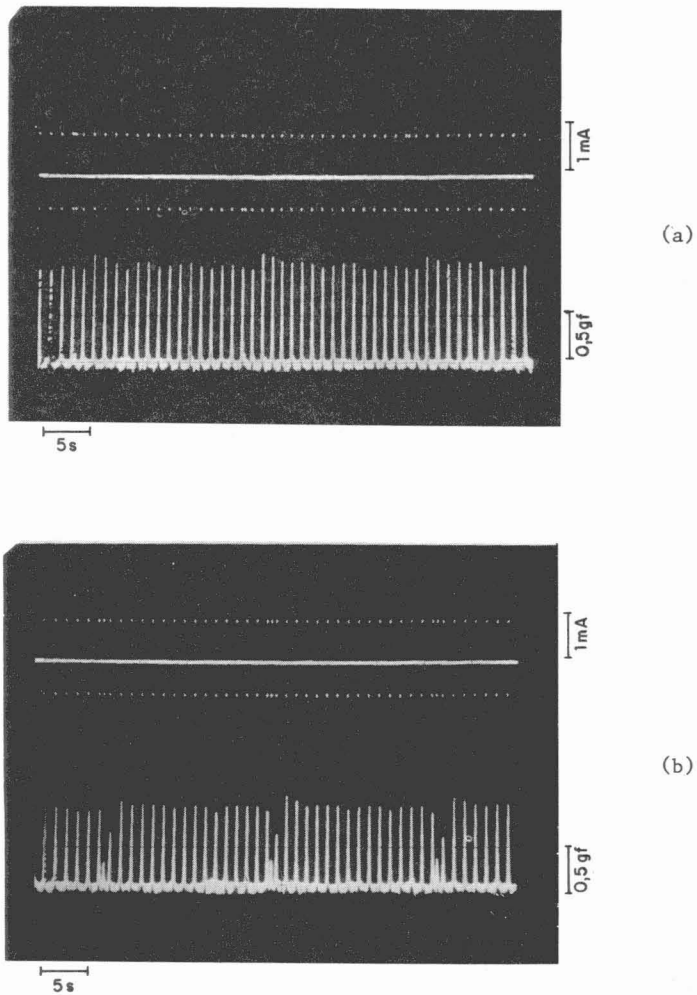


Figura 6. Potenciação pós-extrassistólica. (a) Estímulo extra apresentado 75 ms após o último pulso de uma seqüência regular de pulsos. Após a aplicação do estímulo-extra ocorre potenciação seguida de retorno à tensão de equilíbrio. (b) Intervalo extra de 100 ms. Neste caso é possível visualizar a contração extra e sua influência nos próximos pulsos da seqüência. Traçados inferiores: tensão (gf). Traçados superiores: estímulo (mA).

COMANDO	ARG.	COD. HEX.	COMENTÁRIOS
RPN	255 vezes	01 FF	Repita 255 vezes
DRB	220 ms	17 00DC	Ritmo básico (RB) de 220 ms
DAT1	75 ms	18 004B	Atraso 1 de 75 ms
DAT2	145 ms	19 0091	Atraso 2 de 145 ms
PULSEN	15 vezes	13 0F	Pulse 15 vezes (15 estímulos)
PULSE		03	Dê mais um estímulo
AT1		08	Gere o atraso 1
PULSE		03	Dê um estímulo (extra)
AT2		09	Gere o atraso 2
FDRN		02	Final de repetição
EXEC		84	Execute o programa

RPN	255 vezes	01 FF	Repita 255 vezes
DRB	220 ms	17 00DC	Ritmo básico (RB) de 220 ms
DAT1	100 ms	18 0064	Atraso 1 de 100 ms
DAT2	120 ms	19 0078	Atraso 2 de 120 ms
PULSEN	15 vezes	13 0F	Pulse 15 vezes (15 estímulos)
PULSE		03	Dê mais um estímulo
AT1		08	Gere o atraso 1
PULSE		03	Dê um estímulo (extra)
AT2		09	Gere o atraso 2
FDRN		02	Final de repetição
EXEC		84	Execute o programa

Figura 7. Programas em EC - I utilizados para geração dos dados da Figura 5. Em (a) o programa correspondente a Figura 5 (a) e em (b) o correspondente a Figura 5 (b).

COMPUTATIONAL LANGUAGE FOR STUDIES ON CARDIAC CONTRACTILITY

ABSTRACT -- The relationship between contractility and cardiac rate or rhythm have been demonstrated in various isolated heart muscle preparations. To contribute to the study of this phenomena it was developed a very simple computational language (EC - I) and its interpreter which may be stored in 1-2 kbytes of memory. The interpreter was implemented in a microprocessor-based instrument which coupled to a conventional electric stimulator may control the process of temporal distribution of stimuli to any given biological preparation (Bassani, 1987). Very simple and short programs can be written to induce post-extrasystolic potentiation with different extrasystolic prematurity, and to generate paired pulse stimulation. It was demonstrated that the software which was developed here is suitable for the study of many aspects of the influence of the rhythm upon cardiac muscle contractility.