

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas / Faculdade de Engenharia
Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional

Ricardo Silva Campos

**Modelagem eletromecânica do coração com autômato celular e sistemas
massa-mola**

Juiz de Fora

2016

Ricardo Silva Campos

**Modelagem eletromecânica do coração com autômato celular e sistemas
massa-mola**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, na área de concentração Modelagem Computacional, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional.

Orientador: Dr. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientadores: Dr. Marcelo Lobosco e Dr. Bernardo Martins Rocha

Juiz de Fora

2016

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Campos, Ricardo Silva.

Modelagem eletromecânica do coração com autômato celular e sistemas
massa-mola / Ricardo Silva Campos. – 2016.

156 f.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientadores: Marcelo Lobosco, Bernardo Martins Rocha

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE / Engenharia . Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, 2016.

1. Eletrofisiologia cardíaca. 2. Modelagem computacional. 3. Autômato celular 4. Sistema massa-mola. I. Santos, Rodrigo Weber dos, orient. II. Lobosco, Marcelo, coorient; III. Rocha, Bernardo Martins, coorient. IV. Título.

Ricardo Silva Campos

Modelagem eletromecânica do coração com autômato celular e sistemas massa-mola

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, na área de concentração Modelagem Computacional, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional.

Aprovada em 15 de fevereiro de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Professor Dr. Marcelo Lobosco - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Professor Dr. Bernardo Martins Rocha - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Professor Dr. José Luis Drummond Alves
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professor Dr. José Karam Filho
Laboratório Nacional de Computação Científica

Professor Dr. Rodrigo Luis de Souza da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora

Professor Dr. Luis Paulo Silva Barra
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho à minha filha Olivia, à minha esposa Rebeca, aos meus pais Hercy e Regina e à minha irmã Raiza.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

Meus sinceros agradecimentos ao Professor Rodrigo, por ter me aceitado como voluntário no FisioComp e pelos conseguintes nove anos de orientação.

Agradeço aos professores coorientadores Lobosco e Bernardo, pelas inúmeras orientações e pela excelente convivência.

Agradeço aos demais docentes do programa pelos conhecimentos passados, em especial o Professor Luis Paulo que sempre esteve disponível para sanar incontáveis dúvidas sobre mecânica.

Muito obrigado pelo companheirismo a todos os amigos discentes da UFJF, especialmente Gustavo, Roger, Michelli, Alexandre, Barbara, Caroline, Carolina, Fernando, Sachetto, Micael, Caldas, Marcos, Igor e Johnny.

Agradeço também pelo companheirismo aos colegas de trabalho do CGCO, em especial aos amigos Thiago Nery, Thiago Andrade, Salverino e Carlos Roberto.

Agradeço ao colega Ronan por ter iniciado este trabalho com autômatos na Universidade de Calgary, junto ao Professor Christian Jacob.

Agradeço a Bernardo Lino e Joakim Sundnes, do Laboratório Simula, por terem fornecido muitos dados para a qualificação.

Agradeço de todo o meu coração aos meus familiares: à filha por me motivar mesmo ainda estando no ventre de sua mãe, à esposa por estar ao meu lado e me compreender nos bons e maus momentos, aos pais por terem me dado a melhor educação possível e à irmã pelo incentivo.

Agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora, que me permitiu formar em curso técnico, graduação, mestrado e doutorado, além de ter me recebido redistribuído como TAE.

Agradeço ainda ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, à Capes e à Fapemig pelo financiamento deste trabalho e participações em congressos.

“Essentially, all models are wrong, but some are useful.”

“(...)the practical question is how wrong do they have to be to not be useful.”

Box e Draper, 1987

RESUMO

Este trabalho apresenta o simulador FisioPacer, que é um simulador que reproduz a propagação do pulso elétrico pelo tecido cardíaco e a sua deformação mecânica. Foi utilizado um autômato celular acoplado a um sistema massa-mola para que as simulações sejam realizadas rapidamente. Foi também utilizado um algoritmo genético para automaticamente determinar parâmetros do modelo de forma a reproduzir outros experimentos *in silico* e o comportamento de um ventrículo real. Com intuito de validar o modelo foram feitos setenta e dois experimentos e os resultados foram comparados com outro simulador robusto, baseado em equações diferenciais. As comparações mostraram que o FisioPacer reproduziu satisfatoriamente o comportamento do tecido, sendo até quinze mil vezes mais rápido. Além disto, foram simuladas as funcionalidades eletromecânicas de um ventrículo esquerdo a partir de dados de um paciente, obtidos via ressonância magnética.

Palavras-chave: Eletrofisiologia cardíaca. Modelagem computacional. Autômato celular. Sistema massa-mola.

ABSTRACT

This work proposes a computational heart model named Fisiopacer, which aims to reproduce the electrical pulse propagation over the cardiac tissue and its mechanical deformation. In order to perform fast simulations, it was used a cellular automaton coupled with a mass-spring system. A genetic algorithm was also used to automatically adjust model parameters, in order to reproduce *in silico* experiments and a real left ventricle behavior. For the model validation, seventy two experiments were performed and the results were compared to another robust simulator, based on partial differential equations. The comparisons showed that the Fisiopacer simulator could reproduce cardiac tissue electromechanics, with up to 15000-fold improvement in computational time. Furthermore, a real patient left ventricle was simulated, with data obtained via MRI.

Keywords: Cardiac electrophysiology. Computational modeling. Cellular automaton. Mass-spring system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia do coração.	18
Figura 2 – Sistema de condução elétrica no coração e tempo de ativação (s).	19
Figura 3 – Endocárdio, miocárdio e epicárdio.	20
Figura 4 – Eixos de interesse no tecido cardíaco.	21
Figura 5 – Estrutura das fibras do tecido.	21
Figura 6 – PA de uma fibra nervosa e condutâncias de sódio e potássio.	27
Figura 7 – Medidas do potencial de ação.	28
Figura 8 – Eletrocardiograma normal e a sua relação com as fases do PA.	29
Figura 9 – Modelo de circuito elétrico da membrana.	30
Figura 10 – Representação da célula e o circuito equivalente.	31
Figura 11 – Representação da célula no modelo de ten Tusscher <i>et al.</i>	33
Figura 12 – Fibra, miofibrilas e filamentos.	37
Figura 13 – Processo de geração de força.	37
Figura 14 – Representação das cadeias de Markov do modelo de Rice <i>et al.</i>	38
Figura 15 – Representação da célula modelada em Winslow <i>et al.</i>	40
Figura 16 – Diretiva <i>parallel</i>	48
Figura 17 – Tipos de vizinhança.	51
Figura 18 – Tetraedro - Quatro vértices \mathbf{p}_i , baricentro \mathbf{q}_b e pontos de interseção \mathbf{q}_0 e \mathbf{q}_1	52
Figura 19 – Hexaedro virtual.	53
Figura 20 – Célula k em preto e vizinhança Ω_k^a ao seu redor.	54
Figura 21 – Ponto m_i em preto e vizinhança Ω_i^b ao seu redor.	55
Figura 22 – Diagrama de atividades do simulador.	55
Figura 23 – Potencial de ação dividido em cinco estados.	56
Figura 24 – Testes com diferentes configurações de um sistema massa-mola 1D: I) apenas uma massa e uma mola, II e III) duas massas e duas molas, IV) três massas.	60
Figura 25 – Comprimentos dos sistemas de todas as configurações.	62
Figura 26 – Estados do AC mecânico e elétrico.	62
Figura 27 – Cisalhamento.	64
Figura 28 – O efeito eletrotônico	67
Figura 29 – Comparação da deformação, em simulações com e sem efeito eletrotônico.	68
Figura 30 – Diagrama de atividades do algoritmo que encontra as funções de inter- polação para controlar a anisotropia.	69
Figura 31 – Funções de interpolação em uma face do tetraedro.	71
Figura 32 – Propagação do PA em um cubo.	74
Figura 33 – Propagação do PA em um ventrículo esquerdo.	74
Figura 34 – Malhas: I) grosseira; II) intermediária; III) refinada.	75

Figura 35 – Fibras na configuração transmural para as malhas.	75
Figura 36 – Comprimentos das malhas durante o alongamento, com fibras na configuração transmural e paralelas.	76
Figura 37 – Comparação da configuração final das malhas após a aplicação de tensão distensiva.	77
Figura 38 – Comprimentos das malhas durante compressão, com fibras na configuração transmural (R) e paralelas (Y).	78
Figura 39 – Comparação da configuração final das simulações após a aplicação de tensão compressiva.	78
Figura 40 – Comparação da configuração final das simulações após cisalhamento.	79
Figura 41 – Variação do ângulo entre os vértices durante o cisalhamento, com fibras na configuração transmural e paralelas.	80
Figura 42 – Variação do ângulo entre os vértices durante a torção, com fibras na configuração transmural e paralelas	80
Figura 43 – Comparação da configuração final das simulações após a torção.	81
Figura 44 – Potencial e força ativa do modelo celular eletromecânico.	86
Figura 45 – Testes do modelo celular com equações diferenciais com atraso.	88
Figura 46 – Aproximação do potencial de ação.	90
Figura 47 – Aproximação da tensão ativa.	91
Figura 48 – Diagrama de atividades de um algoritmo genético.	92
Figura 49 – Malhas e cálculo de aptidão.	94
Figura 50 – Algoritmo de seleção.	95
Figura 51 – Algoritmo do <i>blended crossover</i>	96
Figura 52 – Intervalos de um novo gene: Comparação entre os cruzamentos uniforme e <i>blended</i>	97
Figura 53 – As figuras mostram o comportamento da aptidão dos indivíduos para diferentes valores de b	98
Figura 54 – Computação das aptidões em paralelo.	99
Figura 55 – Aptidões da população no experimento $E1$	100
Figura 56 – Aptidões da população no experimento $E2$	101
Figura 57 – Comparação de <i>speedups</i> entre população com 100 e 132 indivíduos.	102
Figura 58 – Estímulos planos.	105
Figura 59 – Estímulos pontuais.	105
Figura 60 – Ilustração com as medidas de contração e alongamento.	106
Figura 61 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo plano em três discretizações.	107
Figura 62 – Fibras paralelas a Y e com um estímulo plano em três discretizações.	108
Figura 63 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual com três discretizações.	109

Figura 64 – Comparação entre as deformações com fibras paralelas, com estímulo plano e pontual.	109
Figura 65 – Ilustração com o erro absoluto e deslocamento, fibras paralelas com um estímulo pontual com três discretizações.	110
Figura 66 – Propagação e deformação com fibras na configuração transmural e estímulo plano em três discretizações.	111
Figura 67 – Fibras na configuração transmural e com um estímulo plano em três discretizações.	112
Figura 68 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual com três discretizações.	113
Figura 69 – Ilustração com o erro absoluto e deslocamento, fibras na configuração transmural com um estímulo pontual com três discretizações.	113
Figura 70 – Comparação das relações entre tensão e deformação dos simuladores FioPacer (Hooke) e Cardiax (Holzapfel e Ogden).	114
Figura 71 – Tensão e deformação.	115
Figura 72 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo plano.	115
Figura 73 – Fibras paralelas com um estímulo plano.	116
Figura 74 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual.	117
Figura 75 – Atraso entre as deformações do FioPacer com diferentes estímulos.	117
Figura 76 – Propagação e deformação com fibras R e estímulo plano.	118
Figura 77 – Fibras na configuração transmural com um estímulo plano.	119
Figura 78 – Propagação e deformação com fibras R e estímulo pontual.	120
Figura 79 – Influência do efeito eletrotônico na repolarização: comparações do PA na face $Y = 0$, Cardiax (CX) e FioPacer (FP).	121
Figura 80 – Influência do efeito eletrotônico na repolarização: comparações do PA na face $Y = 10$, Cardiax (CX) e FioPacer (FP).	122
Figura 81 – Exemplo de pilha de imagens obtidas por ressonância magnética.	126
Figura 82 – Diagrama de <i>bull's eye</i> para o ventrículo esquerdo	127
Figura 83 – Diagrama de <i>bull's eye</i> para o ventrículo esquerdo	129
Figura 84 – Malhas do VE.	129
Figura 85 – Eixos do ventrículo esquerdo.	130
Figura 86 – Medidas utilizadas para cálculo da aptidão.	131
Figura 87 – Condições de contorno.	132
Figura 88 – Execuções do AG.	133
Figura 89 – Deformação do ventrículo nos três experimentos do AG e na referência aos $200ms$	134
Figura 90 – Corte longitudinal no VE: Comparação entre as geometrias obtidas por ressonância (linha preta) e simulada pelo FioPacer (cinza), quando $t = 200ms$	134

Figura 91 – Medidas a_1 , a_2 , b_m e c_m e valores de referência (Fa_1 , Fa_2 , Fb_m e Fc_m).	135
Figura 92 – Variação de volume nos experimentos.	136
Figura 93 – Propagação do potencial pelo ventrículo.	137
Figura 94 – Marcapasso e eletrodo da St. Jude Medical.	150
Figura 95 – Veias de acesso.	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tempo e voltagem de cada estado do PA.	56
Tabela 2 – Parâmetros para cada uma das configurações do experimento.	61
Tabela 3 – Erro absoluto e relativo para as duas configurações de fibra (Y e R). Número de pontos, elementos e tempo com os respectivos percentuais.	77
Tabela 4 – Parâmetros do modelo Holzapfel e Ogden.	88
Tabela 5 – Parâmetros e unidades dos estados do autômato celular.	91
Tabela 6 – Descrição dos genes.	93
Tabela 7 – Exemplos: Diferença nas probabilidades de seleção p_i por roleta e por posição.	96
Tabela 8 – Parâmetros para o algoritmo genético.	99
Tabela 9 – Melhores cromossomos obtidos pelo algoritmo genético e intervalos iniciais.	100
Tabela 10 – Tempos de execução.	102
Tabela 11 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos planos.	108
Tabela 12 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos pontuais.	110
Tabela 13 – Erro do tempo de ativação: Fibras na configuração transmural com estímulos planos.	112
Tabela 14 – Erro do tempo de ativação: Fibras na configuração transmural com estímulos pontuais.	114
Tabela 15 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos planos.	116
Tabela 16 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos pontuais.	118
Tabela 17 – Erro do tempo de ativação: Fibras R com estímulos planos.	119
Tabela 18 – Erro do tempo de ativação: Fibras R com estímulos pontuais.	120
Tabela 19 – Tempos de execução do Cardiax.	123
Tabela 20 – Espessura da parede do VE (mm) medidos nas imagens de ressonância para cada região do BE.	128
Tabela 21 – Parâmetros para o algoritmo genético.	131
Tabela 22 – Medidas utilizadas para cálculo da aptidão.	132
Tabela 23 – Melhores cromossomos obtidos pelo algoritmo genético e intervalos iniciais.	132
Tabela 24 – Classificação dos DCEI.	152
Tabela 25 – Dados do marcapasso ressinchronizador.	155
Tabela 26 – Dados comparativos - posição do ventrículo esquerdo.	155

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Autômato celular
AG	Algoritmo genético
APA	Amplitude do potencial de ação
ATP	Trifosfato de adenosina
BE	<i>Bull's eye</i>
DPA	Duração do potencial de ação
ECG	Eletrocardiograma
EDA	Equação diferencial com atraso
EDO	Equação diferencial ordinária
EDP	Equação diferencial parcial
LD	Lado direito
MEF	Método de elementos finitos
PA	Potencial de ação
SMM	Sistema massa-mola
VE	Ventrículo esquerdo
TA	Tensão ativa
TPR	Tempo de propagação da repolarização

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	CONCEITOS BÁSICOS DE CARDIOLOGIA	18
1.1.1	Microestrutura do tecido cardíaco	20
1.2	PROPOSTA DA TESE	21
1.3	MOTIVAÇÃO	22
1.4	HISTÓRICO DE PUBLICAÇÕES	23
1.5	ORGANIZAÇÃO DO TEXTO	24
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1	O POTENCIAL DE AÇÃO	26
2.1.1	O modelo celular de Hodgkin-Huxley	30
2.1.2	O modelo celular de ten Tusscher <i>et al.</i>	32
2.1.3	O modelo celular de Aliev e Panfilov	33
2.1.4	Modelos de tecido	34
2.1.4.1	O bidomínio	34
2.1.4.2	O monodomínio	35
2.2	A TENSÃO ATIVA	36
2.2.1	O modelo de Rice <i>et al.</i>	38
2.2.2	O modelo de Winslow <i>et al.</i>	39
2.2.3	O modelo de Nash e Panfilov	39
2.3	MÉTODOS NUMÉRICOS	40
2.3.1	Equações diferenciais do tipo <i>stiff</i>	41
2.3.2	Método de Euler explícito	41
2.3.3	Método de Runge-Kutta de segunda ordem	41
2.3.4	Método de Euler implícito	42
2.3.5	Métodos multi-passo	43
2.3.5.1	O método BDF - <i>Backward Differentiation Formulas</i>	43
2.3.6	Métodos de Verlet	44
2.4	COMPUTAÇÃO PARALELA	45
2.4.1	Processos e <i>threads</i>	46
2.4.2	Análise de desempenho	47
2.4.2.1	Fator de <i>speedup</i>	47
2.4.2.2	Eficiência	47
2.4.3	OpenMP	48
2.4.3.1	Escopo de dados	48
2.4.3.2	Compartilhamento de trabalho	49

2.4.3.3	Sincronização	50
2.5	AUTÔMATOS CELULARES	50
3	MÉTODOS I: O SIMULADOR FISIOPACER	52
3.1	ESQUEMA GERAL	52
3.2	MODELO ELÉTRICO	55
3.3	MODELO MECÂNICO	57
3.3.1	Sistemas massa-mola	58
3.3.2	Sistemas massa-mola com baixa influência da discretização	59
3.3.2.1	Testes de dependência	61
3.3.3	Força ativa	62
3.3.4	Força passiva	63
3.3.4.1	Molas angulares	64
3.3.4.2	Preservação de volume	65
3.4	O EFEITO ELETROTÔNICO	66
3.5	MODELAGEM DA ANISOTROPIA	68
3.6	INTEGRAÇÃO NUMÉRICA	72
3.6.1	Discussão	72
3.7	IMPLEMENTAÇÃO	73
3.8	TESTES NO MODELO	73
3.8.1	Testes no modelo elétrico	73
3.8.2	Testes no modelo mecânico	74
3.9	DISCUSSÃO	80
3.10	CONCLUSÃO	81
4	MÉTODOS II: O SIMULADOR CONTÍNUO	82
4.1	CONCEITOS BÁSICOS EM MECÂNICA DO CONTÍNUO	82
4.2	O MODELO ELETROMECAÂNICO DO TECIDO	84
4.3	CONTRIBUIÇÕES AO CARDIAX	85
4.3.1	Equações diferenciais com atraso	86
4.3.2	O modelo eletromecânico celular	86
4.4	SIMULAÇÃO DE REFERÊNCIA	88
4.5	CONCLUSÃO	89
5	MÉTODOS III: AJUSTE DE PARÂMETROS	90
5.1	O AJUSTE DO AUTÔMATO CELULAR	90
5.2	O AJUSTE DO SISTEMA MASSA-MOLA	92
5.2.1	Cálculo de aptidão	93
5.2.2	Seleção	94
5.2.3	Cruzamento	96

5.2.4	Mutação	97
5.2.5	Elitismo	98
5.2.6	Computação paralela	98
5.2.7	Resultados	99
5.2.8	Discussão	102
5.3	CONCLUSÃO	103
6	VALIDAÇÃO	104
6.1	EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS	104
6.2	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO QUANTITATIVA	105
6.3	AVALIAÇÃO DAS SIMULAÇÕES DO CARDIAX	106
6.3.1	Experimentos com fibras paralelas	107
6.3.2	Experimentos com fibras na configuração transmural	110
6.4	COMPARAÇÃO ENTRE FISIOPACER E CARDIAX	113
6.4.1	Experimentos com fibras paralelas	115
6.4.2	Experimentos com fibras na configuração transmural	118
6.4.3	Avaliação do efeito eletrotônico	120
6.4.4	Análise comparativa do desempenho	121
6.5	DISCUSSÃO	123
6.6	CONCLUSÃO	124
7	SIMULAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO	125
7.1	GERAÇÃO DE MALHAS PERSONALIZADAS	125
7.1.1	Obtenção da geometria	125
7.1.2	Geração de malha	126
7.1.3	Geração de fibras	128
7.2	EXPERIMENTOS <i>IN SILICO</i>	130
7.2.1	Algoritmo genético	130
7.2.1.1	Resultados do AG	132
7.2.2	Discussão	133
7.3	CONCLUSÃO	136
8	CONCLUSÕES	138
	REFERÊNCIAS	140
	APÊNDICE A – A TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CAR-	
	DÍACA	150
A.1	O IMPLANTE	152

A.2	DISCUSSÃO	154
A.3	TRABALHOS DE MODELAGEM COMPUTACIONAL	155

1 INTRODUÇÃO

Segundo Organização Mundial de Saúde¹, a principal causa de morte no mundo são as doenças cardíacas. Por isto, a comunidade científica tem feito diversos estudos sobre este assunto. Uma das abordagens consiste em utilizar experimentos *in silico*, que permitem testar novas drogas, equipamentos e técnicas não invasivas de diagnóstico (NOBLE, 2002).

Desta maneira, este trabalho propõe um *software* com o objetivo de simular a atividade eletromecânica do coração, com baixo custo computacional. Foram utilizados autômatos celulares, sistemas massa-mola e algoritmos genéticos para o desenvolvimento do simulador proposto, chamado Fisiopacer.

1.1 CONCEITOS BÁSICOS DE CARDIOLOGIA

O coração é o órgão responsável pelo bombeamento de sangue para o corpo. Ele é composto por quatro câmaras, dois ventrículos e dois átrios. O sangue chega ao coração pelo átrio direito, de onde é expelido para o ventrículo direito, que por sua vez impulsiona sangue para os pulmões, onde ocorre troca de gás carbônico por oxigênio. Então o sangue segue para o átrio esquerdo e depois para o ventrículo esquerdo, que o impulsiona para os órgãos periféricos. Quando os ventrículos se contraem, eles se esvaziam de sangue (sístole). Quando relaxam, recebem sangue dos átrios, o que é chamado de diástole. A Figura 1 mostra a anatomia do coração com as quatro câmaras.

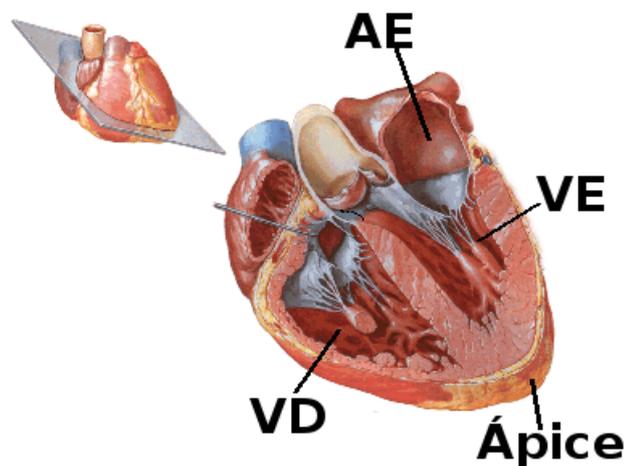


Figura 1 – Anatomia do coração: Ápice, VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo.

Fonte: Retirada de (NETTER, 1998).

Para que o coração cumpra sua função, é necessário que ele se contraia de forma sincronizada, alternando os movimentos de relaxamento e contração entre átrios e ventrículos.

¹ Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

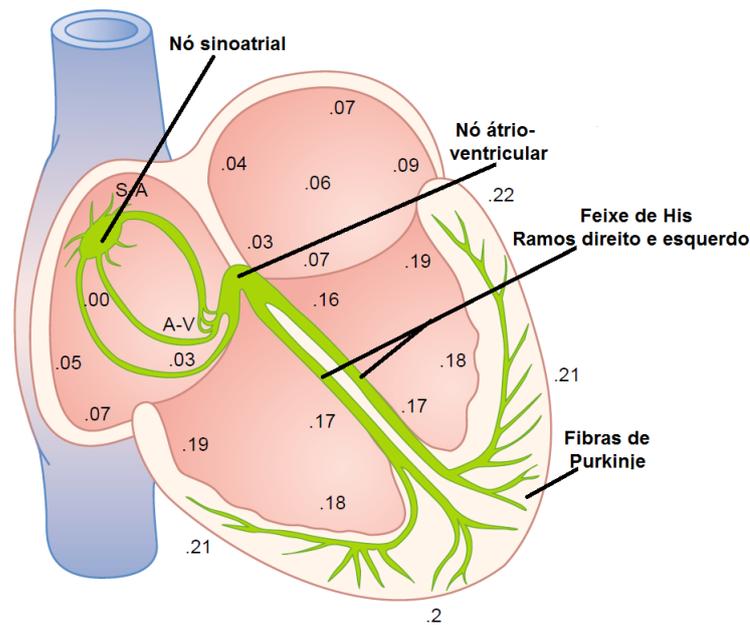


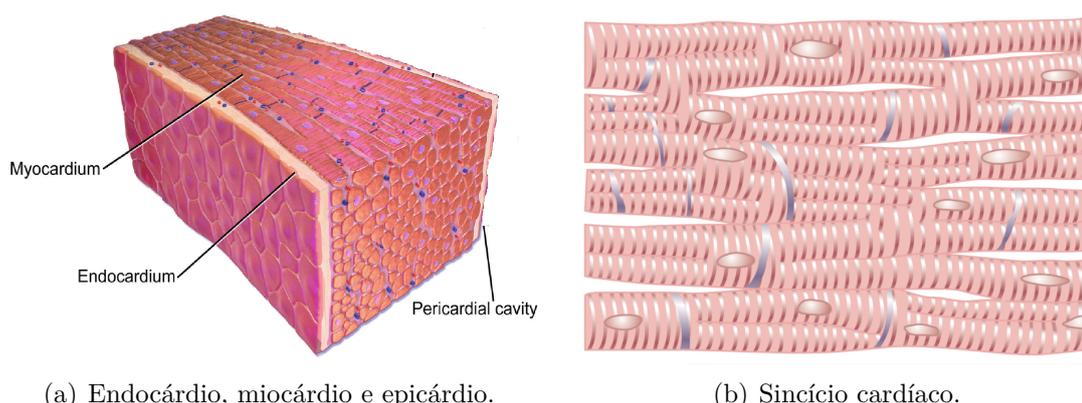
Figura 2 – Sistema de condução elétrica no coração e tempo de ativação (s).

Fonte: Retirada de (GUYTON; HALL, 2006).

Este comportamento é controlado através de um sistema que gera e conduz pulsos elétricos pelo tecido, em que a geração ocorre no átrio direito por células especiais que formam o chamado nó sinoatrial ou sinusal, também conhecido como marcapasso natural do coração. O pulso percorre os átrios, contraindo-os, e segue em direção aos ventrículos. Entre os átrios e os ventrículos há outra estrutura especial, chamada de nó átrio-ventricular, cuja função é atrasar a propagação evitando que o ventrículo se contraia simultaneamente ao átrio. A partir dele o pulso segue para o sistema de His-Purkinje, onde a velocidade de condução é maior para que os ventrículos direito e esquerdo se contraíam rapidamente e ao mesmo tempo. A Figura 2 ilustra as estruturas principais do sistema de condução elétrica do coração e o tempo que o pulso demora a chegar nas regiões deste órgão. O pulso inicia no nó sinoatrial e leva 0,03s para chegar ao nó átrio-ventricular, onde então ocorre um grande atraso na propagação para os ventrículos. O feixe de His é ativado aos 0,16s que então rapidamente propaga o pulso para todo o ventrículo.

O tecido do ventrículo pode ser dividido em três camadas, as quais podem ser visualizadas na Figura 3(a). A mais interna é chamada de endocárdio e a mais externa, epicárdio. A camada intermediária é mais espessa e é conhecida como miocárdio.

Na Figura 3(b), visualizam-se áreas mais escuras que atravessam as fibras. Estas estruturas são chamadas de discos intercalares, que nada mais são do que as membranas celulares. Sua função é separar as células umas das outras. Portanto, as fibras do músculo cardíaco são compostas de muitas células conectadas entre si em série e em paralelo. Em cada disco intercalar, as células se unem de uma maneira permeável para que seja possível



(a) Endocárdio, miocárdio e epicárdio.

(b) Sincício cardíaco.

Figura 3 – Endocárdio, miocárdio e epicárdio.

Fonte: 3(a): Adaptada de (WIKIVERSITY, 2014). 3(b): Retirada de (GUYTON; HALL, 2006).

a difusão de íons, que são transportados através de estruturas conhecidas como junções *gap*. Desta forma, o miocárdio é um sincício de muitas células interligadas. Consequentemente, quando uma célula do tecido torna-se eletricamente excitada, o estímulo se propagará para as células vizinhas, espalhando o sinal elétrico por todo o tecido (GUYTON; HALL, 2006).

Existem diversas doenças que atrapalham a propagação elétrica, o que causa ritmos anormais de contração, bombeamento insuficiente de sangue e até morte. Desta forma existem diversas maneiras de se avaliar o funcionamento do coração para diagnosticar possíveis enfermidades. A mais simples é a frequência cardíaca, que mede o número de batimentos cardíacos por unidade de tempo. Geralmente a frequência fica entre 60 e 100 batidas por minuto, variando com a idade, sexo, situação emocional e preparo físico. Outros parâmetros de avaliação são os volumes sistólico, diastólico final e sistólico final. Durante a diástole, os ventrículos enchem-se de sangue aumentando o volume de cada um deles para aproximadamente 115ml . Este volume é chamado de diastólico final. Então os ventrículos contraem-se durante a sístole, diminuindo até 70ml do seu volume, o que é o volume sistólico. O volume restante de aproximadamente 45ml em cada ventrículo é chamado de sistólico final. Outro parâmetro importante é a fração de ejeção, dada pela razão entre o volume diastólico final e o volume que é ejetado (sistólico). Normalmente a fração de ejeção fica em torno de 0,6.

1.1.1 Microestrutura do tecido cardíaco

O tecido cardíaco possui três eixos, fibra, lâmina e normal. Cada um destes eixos possui diferentes propriedades eletromecânicas, como a velocidade de propagação e a rigidez do material. Esta característica é conhecida como anisotropia e os eixos estão ilustrados na Figura 4, em que um segmento de tecido ventricular está representado. A direção da fibra possui maior velocidade de propagação, a direção da lâmina é ortogonal à

fibra e a terceira direção é normal ao plano formado pelas duas primeiras direções.

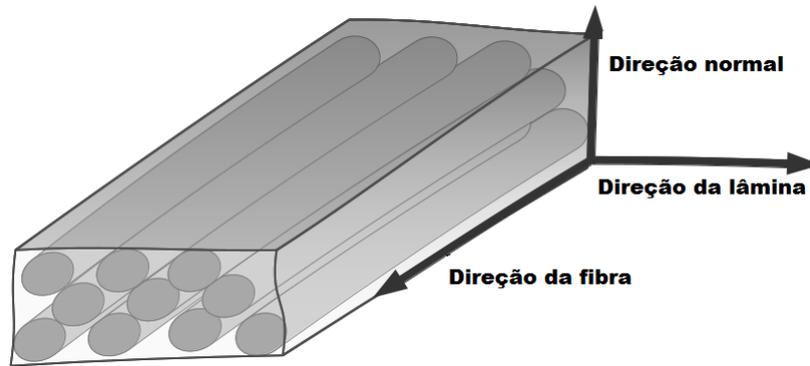


Figura 4 – Eixos de interesse no tecido cardíaco.

A direção da fibra muda linearmente entre o endocárdio e o epicárdio. A Figura 5(a) exibe um corte no tecido cardíaco que ilustra esta característica. A Figura 5(b) ilustra a mudança de direção das fibras através de vetores.

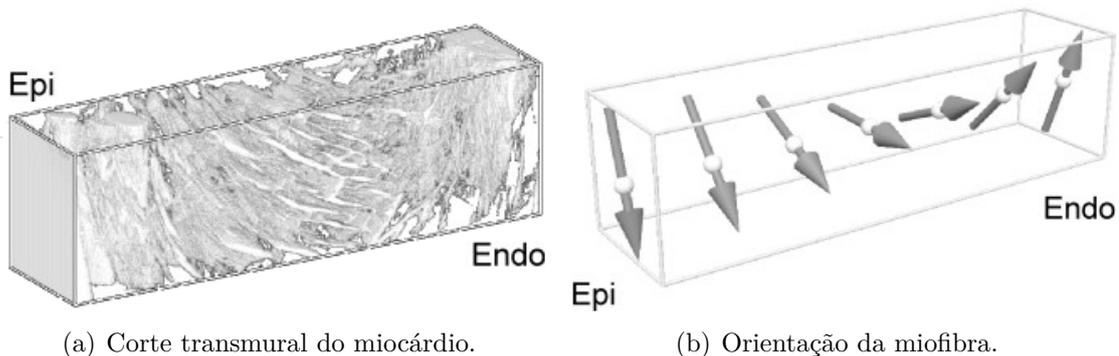


Figura 5 – Estrutura das fibras do tecido.

Fonte: Retirada de (TREW *et al.*, 2006).

1.2 PROPOSTA DA TESE

Na literatura existem diversos modelos matemáticos do tecido cardíaco, geralmente descritos com equações diferenciais. Apesar de serem robustos, a aplicação destes modelos em problemas reais pode não ser viável, pois eles são computacionalmente custosos. Desta forma, este trabalho propõe um modelo do coração que possa ser executado rapidamente, com o intuito de futuramente aplicá-lo na resolução de um problema real da medicina. O propósito deste modelo é reproduzir a deformação mecânica sofrida pelo coração, que é causada pela propagação de uma onda elétrica pelo tecido. O modelo foi submetido a vários testes, com o intuito de responder às seguintes perguntas:

1. É possível reproduzir simulações de modelos tradicionais mais complexos?

2. É possível reproduzir o comportamento de um coração real a partir de dados de um paciente?
3. É possível minimizar o impacto causado pela discretização espacial na simulação?

O modelo proposto por este trabalho consiste na junção de dois outros modelos previamente propostos na literatura. O primeiro utiliza autômatos celulares para modelar a propagação do potencial de ação no miocárdio (BORA; SERINAGAOGLU; TONUUK, 2010). O segundo é baseado em sistemas massa-mola e simulam a deformação mecânica do coração (JARROUSSE, 2011). Além disto, foram feitas melhorias nos modelos existentes. No autômato celular, foi adicionado um novo estado para representar o efeito eletrotônico, que é uma mudança na morfologia do potencial de ação causada pelo acoplamento eletromecânico do tecido durante a contração. O autômato também foi adaptado para funcionar em malhas não-estruturadas. No sistema massa-mola foram adicionadas equações para minimizar o impacto da discretização espacial. Por último, o código-fonte foi paralelizado para aumentar o desempenho.

Foi utilizada uma técnica de inteligência computacional, chamada de algoritmo genético, para encontrar parâmetros do modelo proposto, com o objetivo de reproduzir simulações de outro simulador baseado em equações diferenciais e também de dados de um coração real. Este algoritmo também foi paralelizado para diminuir o seu tempo de execução.

O modelo foi validado através da análise de 72 experimentos diferentes, comparando a propagação do potencial, a deformação mecânica e o desempenho dos simuladores.

As contribuições inéditas deste trabalho são 1) modelo elétrico baseado em autômato celular com efeito eletrotônico; 2) modelo mecânico baseado em sistema massa-mola com baixa dependência da discretização espacial; 3) ampla avaliação de um modelo discreto, comparando-o com um modelo contínuo; e 4) um modelo contínuo para mecânica com equações diferenciais com atraso.

1.3 MOTIVAÇÃO

A proposta deste modelo surgiu a partir da necessidade de simular rapidamente o coração de um determinado paciente, com o objetivo de criar um *software* para auxiliar no processo decisório que ocorre durante o procedimento cirúrgico de implante de marcapassos ressincronizadores. Estes marcapassos realizam o tratamento de ressincronização cardíaca, que consiste em estimular uma região do tecido cardíaco restabelecendo a contração normal quando o coração não funciona corretamente. A melhor posição do eletrodo é aquela que produz melhor resposta ao estímulo com o mínimo de energia. Tal posição é encontrada durante o procedimento cirúrgico através de tentativa e erro, o que aumenta o tempo

de cirurgia e conseqüentemente, os riscos, pois o paciente fica mais tempo exposto a raios-x e a possíveis infecções. Adicionalmente, se a posição escolhida não for ótima, a eficácia do tratamento e a vida útil da bateria são reduzidas, levando a necessidade de mais intervenções cirúrgicas.

Desta forma, o simulador eletromecânico e o algoritmo genético propostos neste trabalho são partes de um *software* chamado FisiPacer, que futuramente poderá auxiliar no implante de marcapassos, com o objetivo de diminuir o tempo de cirurgia e aumentar a eficácia do tratamento. No Anexo A são encontradas informações detalhadas sobre esta terapia. Para alcançar este propósito, é necessário que sejam criados modelos personalizados para um determinado paciente a partir de exames não-invasivos, como ressonância magnética. Com este modelo personalizado, será possível que um médico realize simulações do implante do marcapasso em um computador. Assim, será possível testar vários cenários antes da cirurgia com o intuito de prever a melhor localização para fixar o eletrodo. Além disto, o *software* proposto também pode ser utilizado para fins didático-pedagógicos.

1.4 HISTÓRICO DE PUBLICAÇÕES

O simulador proposto nesta tese tem sido incrementalmente desenvolvido. Inicialmente, foi implementado um simulador 2D do tecido cardíaco baseado em autômatos celulares e sistemas massa-mola (AMORIM, 2012), que podia ser executado em tempo real devido à sua baixa complexidade. Então este simulador foi adaptado para ser executado em ambientes de computação paralela (AMORIM *et al.*, 2012). Em seguida, foram feitas diversas adaptações no simulador para expandi-lo para 3D (CAMPOS *et al.*, 2013; CAMPOS; LOBOSCO; SANTOS, 2014), em que a entrada do simulador passou a ser uma malha de elementos finitos, foram acrescentadas técnicas para controlar anisotropia e preservar o volume. Por último, foi implementado um algoritmo genético para automaticamente determinar parâmetros para o FisiPacer, de modo a reproduzir simulações de outro simulador baseado em equações diferenciais parciais (CAMPOS *et al.*, 2015).

Durante o desenvolvimento desta tese de doutorado, foram publicados os seguintes artigos relacionados ao tema:

- *A Parallel Genetic Algorithm to Adjust a Cardiac Model Based on Cellular Automaton and Mass-Spring Systems* - Campos, R. S.; Rocha B. M. ; Barra, L. P. S. ; Lobosco, M.; Santos, R. W.; (*Lecture Notes in Computer Science*, 2015);
- *A GPU-based heart simulator with mass-spring systems and cellular automaton* -Campos, R. S.; Lobosco, M.; Santos, R. W.; (*Journal of Supercomputing*, 2014);
- *3D Heart modeling with cellular automata, mass-spring system and CUDA* -Campos,

R. S.; Amorim, R. M. ; Oliveira, B. L.; Rocha B. M. ; Sundnes, J.; Barra, L. P. S.; Lobosco, M.; Santos R. W.; (*Lecture Notes in Computer Science*, 2013);

- *An Electro-Mechanical Cardiac Simulator Based on Cellular Automata and Mass-Spring Model* - Amorim, R. M.; Campos, R. S.; Lobosco, M.; Jacob, C. ; Santos, R. W.;(*Lecture Notes In Computer Science*, 2012).

Foram também publicados outros artigos relacionados a outros trabalhos anteriores e concomitantes desenvolvidos no FísioComp:

- *Performance Evaluation of a Human Immune System Simulator on a GPU Cluster* - Soares, T. M.; Xavier, M. P.; Pigozzo, A.B.; Campos, R. S.; Santos, R. W. ; Lobosco, M.; (*Lecture Notes in Computer Science*, 2015);
- *Uniformization Method for Solving Cardiac Electrophysiology Models Based on the Markov-Chain Formulation* - Gomes, J. M.; Alvarenga, A.; Campos, R. S.; Rocha, B. M.; Silva, A. P. C.; Santos, R. W.; (*IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015);
- *Comparing high performance techniques for the automatic generation of efficient solvers of cardiac cell models* - Campos, R. S.; Campos, F. O.; Gomes, J. M.; Barbosa, C. B.; Lobosco, M.; Santos, R. W.; (*Computing*, 2013);
- *Comparison between Genetic Algorithms and Differential Evolution for Solving the History Matching Problem* - Amorim, E.P.S; Xavier, C.R.; Campos, R. S.; Santos, R. W.; (*Lecture Notes in Computer Science*, 2012);
- Técnica de uniformização aplicada à modelagem da eletrofisiologia cardíaca - Alvarenga, A.; GOMES, J. M.; CAMPOS, R. S.; SILVA, A. P. C.; Santos, R. W.; (XXXII CILAMCE, 2011);
- *Adaptive Time Step for Cardiac Myocyte Models* - Campos, R. S.; Lobosco, M. ; Santos, R. W.; (*Procedia Computer Science*, 2011).

1.5 ORGANIZAÇÃO DO TEXTO

O Capítulo 2 descreve os conceitos sobre o potencial de ação e desenvolvimento de força. Descreve também os modelos computacionais tradicionais que utilizam equações diferenciais ordinárias e parciais e os métodos numéricos aplicados neste tipo de problema, além de técnicas de computação paralela para diminuir o tempo de execução das simulações. No Capítulo 3 são apresentadas as técnicas utilizadas no desenvolvimento do FísioPacer, como autômatos celulares e o sistema massa-mola, além da preservação de volume e

do efeito eletrotônico. O Capítulo 4 apresenta um simulador tradicional da atividade eletromecânica do coração, chamado de Cardiax. Ele é baseado em equações diferenciais, mecânica do contínuo e método dos elementos finitos. As simulações obtidas pelo Cardiax foram utilizadas como referência para avaliação do Fisiopacer. O Capítulo 5 contém a descrição da obtenção de parâmetros do Fisiopacer, feita automaticamente por um algoritmo genético com o intuito de reproduzir as simulações do Cardiax. No Capítulo 6 são realizadas várias comparações entre os simuladores, com o objetivo de avaliar o impacto na discretização espacial, o erro numérico dos simuladores e o desempenho computacional. O Capítulo 7 explica como são obtidas malhas para um paciente específico e apresenta um algoritmo genético que determina parâmetros do Fisiopacer para reproduzir a contração de um ventrículo real. Finalmente no Capítulo 8 são apresentadas as conclusões deste trabalho, os artigos publicados até o presente momento e os trabalhos futuros.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão apresentados os conceitos básicos sobre eletrofisiologia, modelagem computacional, métodos numéricos e computação paralela, utilizados ao longo do trabalho.

2.1 O POTENCIAL DE AÇÃO

O potencial de ação (PA) é uma rápida variação no potencial elétrico da membrana celular, e ocorre em diversas células, com diferentes finalidades. Por exemplo, em tecidos nervosos e musculares são gerados impulsos eletroquímicos que transmitem sinais por todo o tecido. Em células glandulares, mudanças no potencial da membrana ativam funções celulares. No tecido cardíaco, o PA é responsável por sincronizar o ritmo de contração e relaxamento do órgão.

Este mecanismo ocorre devido à diferença de concentração de substâncias entre os meios intra e extracelular, que são separados pela membrana. A membrana possui estruturas que regulam a troca de substâncias entre os meios, chamados de canais iônicos. A manutenção e o equilíbrio dos potenciais de membrana são controlados pelos canais de sódio, potássio e cálcio.

Naturalmente, o meio intracelular é rico em potássio (K^+), que possui carga positiva, e o extracelular possui baixa concentração do mesmo íon. O potássio tende a se difundir do meio mais concentrado para o menos concentrado, levando consigo a carga positiva. Por conseguinte, o meio extracelular se torna carregado positivamente, e o intracelular, negativamente. Esta diferença de potencial resulta na voltagem transmembrânica, cujo objetivo é fazer com que os íons de potássio retornem ao interior das células, o que consequentemente devolve o sistema ao equilíbrio. Porém, no meio extracelular há uma grande concentração de íons de sódio (Na^+). Quando o meio intracelular torna-se negativo, esses íons movem-se para o interior da célula, o que também altera o potencial na membrana.

O PA de uma célula nervosa (HODGKIN; HUXLEY, 1952) está ilustrado na Figura 6, junto com as condutâncias dos canais de sódio (Na) e potássio (K). Os dados estão normalizados, para melhor visualização. O PA pode ser dividido em três etapas. Na primeira etapa, o PA está em repouso, que é o potencial normal de uma membrana. Nesta situação, a membrana está polarizada, já que o seu interior está carregado negativamente. O potencial de repouso é aproximadamente -90 mV em fibras nervosas (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Para estas células o PA é iniciado quando o meio intracelular recebe cargas positivas, o que causa uma rápida despolarização, que é a segunda etapa. Alguns milissegundos depois, ocorre a terceira etapa, que é a repolarização, quando o potencial começa a retornar ao repouso.

Durante a despolarização, subitamente a membrana fica muito permeável aos íons de sódio, permitindo que estes se difundam para o interior da célula, levando consigo a sua carga positiva. A entrada desta carga faz com que o potencial cresça positivamente. Em algumas células o pico do PA é atingido próximo do potencial zero, porém em outras, em que há maiores concentrações de íons positivos, o potencial pode ultrapassar zero.

A repolarização começa após 0,1 ms do instante em que a membrana fica permeável ao sódio, quando os canais que transmitem estes íons começam a se fechar, enquanto os canais de potássio abrem-se abruptamente. Deste modo, a rápida difusão de potássio para o exterior restabelece o potencial de repouso.

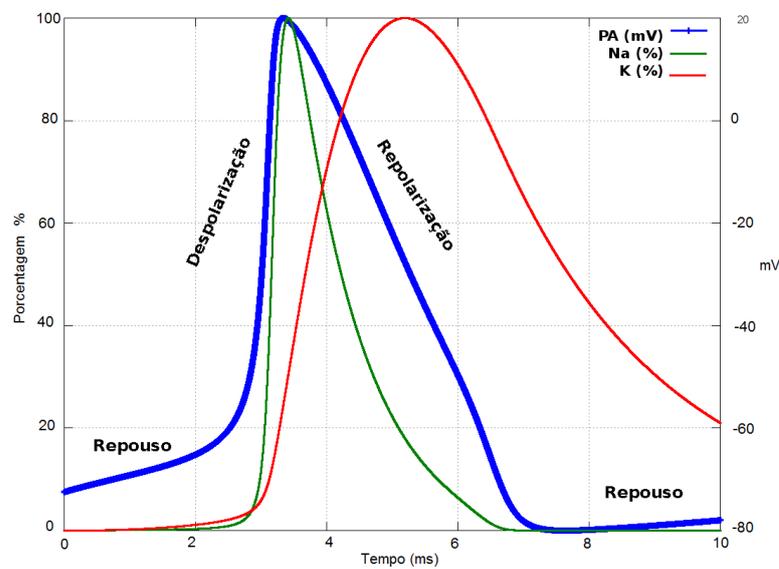


Figura 6 – PA de uma fibra nervosa e condutâncias de sódio e potássio.

Diversas doenças e drogas alteram as concentrações iônicas e a frequência cardíaca, o que pode mudar o formato e a magnitude da curva do PA. Algumas medidas que quantificam estas mudanças estão ilustradas na Figura 7, em que se encontram a amplitude do PA (APA) e a duração do PA (DPA). A APA é dada pela diferença entre o potencial do pico e o potencial de repouso. A DPA é o tempo entre o momento em que ocorre a subida do PA e o momento no qual a repolarização se encontra a uma certa fração da repolarização máxima. O DPA pode ser medido em diversas fases. Na figura, por exemplo, estão destacadas duas DPAs, a DPA50 e a DPA90. Elas representam, respectivamente, a duração a 50% e 90% da fase da repolarização. A DPA é dada por:

$$DPA_f = t_r - t_a, \quad (2.1)$$

em que DPA_f é a DPA da fração f , t_r é o tempo de repolarização e t_a é o tempo de ativação. Considera-se t_a como sendo o momento em que ocorre a maior derivada de V , $\frac{dV}{dt}$. No caso da DPA90, o tempo de repolarização t_r é o momento em que o potencial atinge o nível correspondente a 10% da amplitude do PA após a ativação.

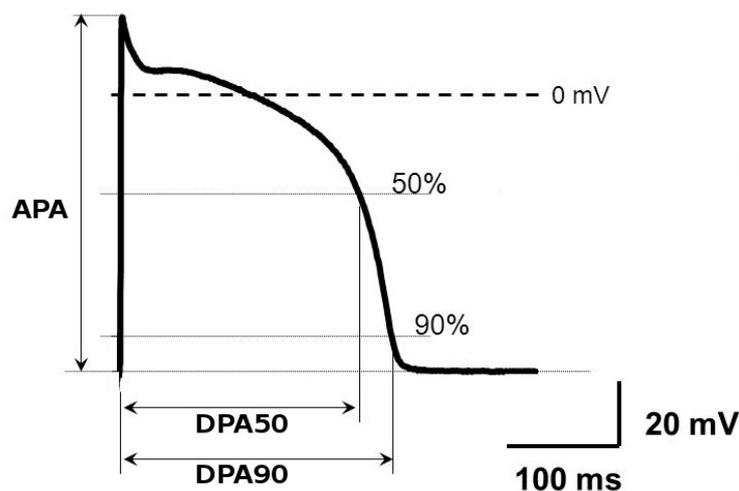


Figura 7 – Medidas do potencial de ação. APA: Amplitude do PA, DPA: Duração do PA.

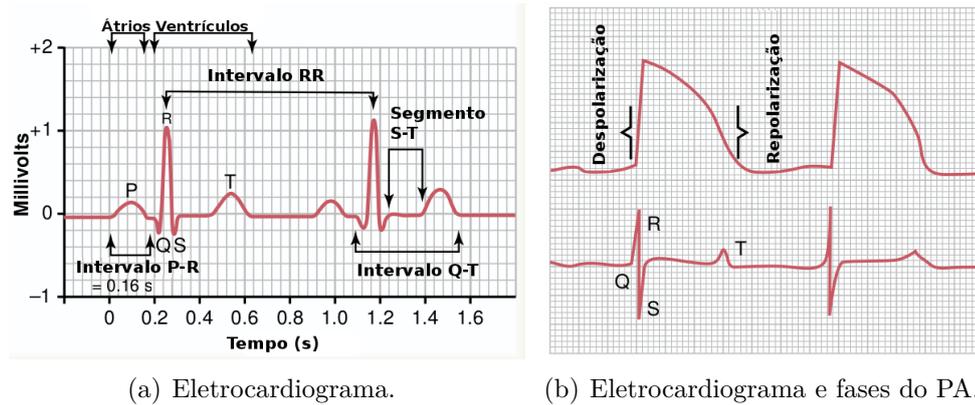
Maiores detalhes sobre este fenômeno podem ser encontrados na literatura (GUYTON; HALL, 2006).

Para avaliar a propagação do potencial de ação pode ser utilizado o eletrocardiograma. Quando um impulso passa pelo coração, a corrente elétrica do coração também se espalha pelos órgãos adjacentes. Uma pequena parte da corrente se propaga até a superfície do corpo. Ao se posicionar eletrodos na pele em posições distintas do tórax, é possível registrar o potencial elétrico gerado pela corrente. Este registro é conhecido como eletrocardiograma (ECG). Um eletrocardiograma normal para duas batidas do coração pode ser visualizado pela Figura 8(a).

O primeiro sinal do ECG é a onda P, que representa a onda de despolarização que sai do nó sinoatrial e segue para os átrios. A curva formada por Q, R e S é conhecida como complexo QRS e está associada à despolarização ventricular. Por último, surge a onda T, que está relacionada com a fase de repolarização ventricular. O intervalo QT inicia-se no começo do complexo QRS e termina no fim da onda T. A relação entre as fases do PA ventricular e o ECG pode ser visualizada na Figura 8(b).

Na literatura são encontrados os valores referentes à duração e à amplitude de cada uma dessas fases do eletrocardiograma (GUYTON; HALL, 2006; BRAUNWALD, 1997). Para um adulto saudável, o complexo QRS tem duração entre 80 e 100ms, considerando os dois ventrículos. O intervalo QT deve ter duração inferior a 440ms.

O potencial resultante do equilíbrio entre a difusão iônica e o campo elétrico gerado é chamado de potencial de Nernst. Este potencial é determinado pela concentração de um íon nos dois lados da membrana. A tendência do íon se difundir para uma direção é proporcional à razão entre concentrações intra e extracelulares. A fórmula que define o



(a) Eletrocardiograma.

(b) Eletrocardiograma e fases do PA.

Figura 8 – Eletrocardiograma normal e a sua relação com as fases do PA.

Fonte: Retiradas de GUYTON; HALL (2006).

potencial de Nernst é:

$$v = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{C_i}{C_e} \right), \quad (2.2)$$

em que C_i e C_e representam a concentração iônica interna e externa, respectivamente, R é a constante dos gases, T é a temperatura absoluta, z é a valência do íon e F é a constante de Faraday.

Para calcular o potencial quando a membrana é permeável a vários íons, deve-se considerar três fatores para cada íon, a polaridade da carga elétrica, a permeabilidade (P) da membrana e as concentrações (C) interna (i) e externa (e). A Equação (2.3), chamada de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), calcula o potencial de repouso da membrana quando os íons Na^+ e K^+ estão envolvidos:

$$v = -\frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+}}{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+}} \right). \quad (2.3)$$

A Figura 9 representa um modelo elétrico de uma membrana, que é composto por um capacitor em paralelo a um resistor. A estrutura da membrana separa dois meios eletricamente carregados e desta forma pode ser modelada por um capacitor. Os canais iônicos permitem ou não a passagem de íons pela membrana e por isto são representados por resistores variáveis.

A capacitância é definida como a razão entre a carga separada e a voltagem necessária para separar esta carga:

$$C_m = \frac{Q}{V}, \quad (2.4)$$

em que C_m é a capacitância da membrana, Q é a carga separada e V é a diferença de potencial entre os meios intra e extracelular (V_i e V_e), ou seja, $V = V_i - V_e$. O fluxo de

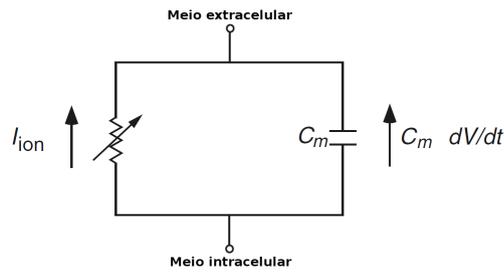


Figura 9 – Modelo de circuito elétrico da membrana.

Fonte: Adaptada de (KEENER; SNEYD, 2009).

íons muda a quantidade de carga armazenada pelo capacitor, assim como o potencial transmembrânico, através da relação $Q = C_m V$ definida na Equação (2.4). Considerando a variação de carga no tempo, tem-se:

$$\frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV}{dt}. \quad (2.5)$$

O termo $\frac{dQ}{dt}$ é a variação de carga no tempo, que corresponde a uma corrente, denominada de corrente capacitiva I_c . A corrente total I_m através da membrana celular é definida como a soma da corrente capacitiva I_c com a corrente iônica I_{ion} que atravessa os canais,

$$I_m = I_{ion} + I_c. \quad (2.6)$$

Substituindo a Equação (2.5) segue que

$$I_m = I_{ion} + C_m \frac{dV}{dt}. \quad (2.7)$$

Considerando que o circuito da Figura 9 seja fechado, pela conservação de cargas, a soma das correntes iônica e capacitiva deve ser zero:

$$I_{ion} + C_m \frac{dV}{dt} = 0. \quad (2.8)$$

Esta equação é a base de vários modelos de células cardíacas, em que a principal diferença entre eles é a corrente iônica I_{ion} . Representar I_{ion} através de equações matemáticas é um grande desafio, pois envolve fenômenos complexos que variam muito de acordo com o tipo de célula a ser representada. Uma forma de determinar I_{ion} é através da fórmula denominada GHK, que estende a Equação (2.3). Maneiras mais complexas de representá-la são encontradas na literatura (KEENER; SNEYD, 2009).

2.1.1 O modelo celular de Hodgkin-Huxley

Na década de 1950, um modelo matemático para o potencial de ação de células de axônio de lula foi proposto por HODGKIN; HUXLEY (1952), que receberam mais tarde

o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia. Eles observaram o fluxo de corrente elétrica pela membrana de um axônio de lula e desenvolveram uma descrição matemática do comportamento da membrana, a partir de dados experimentais.

O modelo tem dois elementos básicos, a membrana e os canais iônicos que a permeiam, ilustrados como um circuito elétrico na Figura 10. A membrana é modelada eletricamente como um capacitor de capacitância C_m . Os canais iônicos são modelados como resistências não lineares dependentes da diferença de potencial da membrana V e da concentração de diversos íons. Os íons de sódio e potássio formam as correntes iônicas mais importantes para a mudança de potencial da membrana.

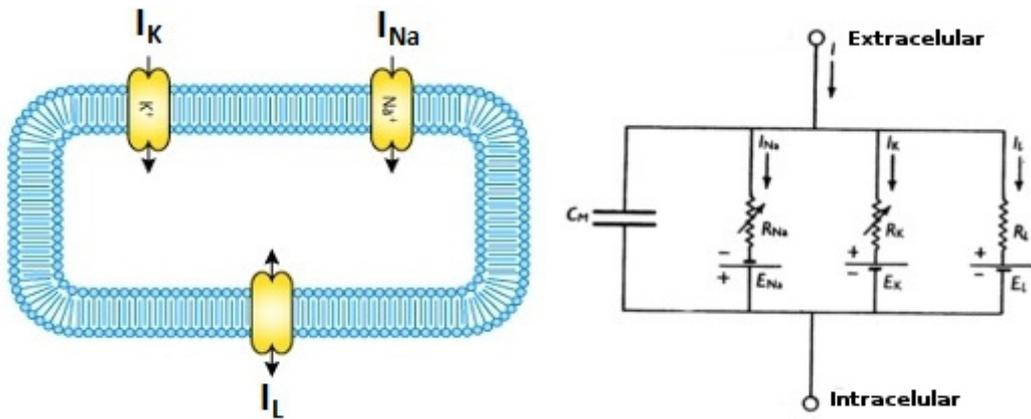


Figura 10 – Representação da célula e o circuito equivalente.

Fonte: Adaptação de (HODGKIN; HUXLEY, 1952) e do *site* do Projeto CellML - Disponível em <http://www.cellml.org/>.

No modelo de HODGKIN; HUXLEY (1952) três correntes são assumidas: $I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$. A partir da Equação (2.8), obtém-se:

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_L, \quad (2.9)$$

em que I_{Na} e I_K são, respectivamente, as correntes de sódio e potássio e I_L é uma corrente de fuga constante. Estas correntes podem ser expressas pelas condutâncias iônicas (g_{Na} , g_K , g_l):

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}), \quad (2.10)$$

$$I_K = g_K(V - E_K), \quad (2.11)$$

$$I_l = g_l(V - E_l), \quad (2.12)$$

em que E_{Na} e E_K são os potenciais de equilíbrio para os íons de sódio e o potássio e E_l é o potencial em que a corrente de fuga é zero. E_l é causada por outros íons, como o cloro.

A condutância do potássio é descrita pelas seguintes equações:

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (2.13)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.14)$$

em que \bar{g}_K é a constante com dimensões de condutância por área S/cm^2 . A variável $n \in [0, 1]$ representa a proporção de partículas no interior da membrana e $1 - n$, a proporção no exterior. α_n determina a taxa de transferência de partículas do exterior para o interior, enquanto β_n determina a transferência no sentido contrário. Estas taxas são dadas por:

$$\alpha_n = \frac{0,01(\bar{V} + 10)}{e^{\frac{\bar{V}+10}{10}} - 1}, \quad (2.15)$$

$$\beta_n = 0,125e^{\frac{\bar{V}}{80}}, \quad (2.16)$$

em que $\bar{V} = V - E_r$ e E_r é o potencial de repouso.

A condutância do sódio é modelada pelas seguintes equações:

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na}, \quad (2.17)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.18)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.19)$$

em que \bar{g}_{Na} é uma constante e α_m , α_h , β_m e β_h são funções de V , m representa a proporção de partículas ativadoras no meio intracelular e $1 - m$, a proporção no meio extracelular, h é a proporção de partículas inativadoras no exterior da célula e $1 - h$, no interior. α_m , β_m , β_h e α_h representam as taxas de transferência de moléculas entre os meios, em ambas as direções, e são dadas por:

$$\alpha_m = \frac{0,1(\bar{V} + 25)}{e^{\frac{\bar{V}+25}{10}} - 1}, \quad (2.20)$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{\bar{V}}{18}}, \quad (2.21)$$

$$\alpha_h = 0,07e^{\frac{\bar{V}}{20}}, \quad (2.22)$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{\frac{\bar{V}+30}{10}} + 1}. \quad (2.23)$$

Maiores detalhes da derivação destas equações e a comparação do resultado que elas produziram com experimentos podem ser conferidos no artigo de HODGKIN; HUXLEY (1952).

2.1.2 O modelo celular de ten Tusscher *et al.*

O modelo de ten Tusscher *et al.* (2004) (TNNP) simula uma célula do tecido ventricular humano, baseado em 19 equações diferenciais ordinárias que descrevem as

correntes iônicas de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}). A descrição de I_{ion} é dada por:

$$\begin{aligned}
I_{ion} = & I_{stim} + I_{Na}(m, h, j, V) + I_{K1}(V) + I_{to}(r, s, V) + I_{Kr}(Xr1, Xr2, V) \\
& + I_{Ks}(Xs, V) + I_{CaL}(d, f, f2, fCa_{ss}, Ca_{ss}, V) + I_{NaCa}(V, Na_i, Ca_i) \\
& + I_{NaK}(Na_i, V) + I_{pCa}(Ca_i) + I_{pK}(V) + I_{bCa}(V) + I_{bNa}(V), \quad (2.24)
\end{aligned}$$

em que I_{stim} é a corrente de estímulo aplicada no tecido, I_{Na} é a corrente rápida de sódio Na^+ , I_{K1} é corrente de potássio K^+ de retificação de entrada, I_{to} é corrente K^+ de saída transiente, I_{Kr} e I_{Ks} são as correntes rápidas e lentas de K^+ , I_{CaL} é a corrente Ca^{2+} tipo L (de fuga), I_{NaCa} é o trocador Na^+ / Ca^{2+} , I_{NaK} é a bomba Na^+ / K^+ , I_{pCa} e I_{pK} são as correntes de platô de Ca^{2+} e K^+ e I_{bCa} e I_{bNa} são as correntes de fundo Ca^{2+} e K^+ $m, h, j, V, r, s, Xr1, Xr2, d, f, f2, fCa_{ss}, Ca_{ss}, Na_i, Ca_i$ e Xs são calculados através de equações diferenciais ordinárias. A Figura 11 representa a membrana e os canais iônicos.

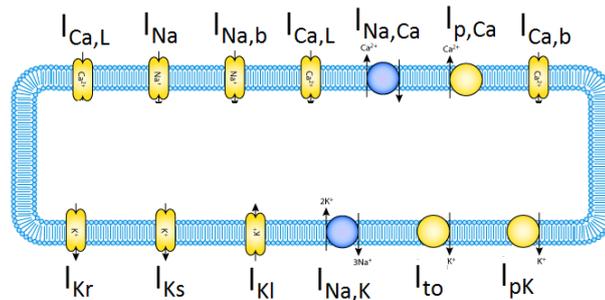


Figura 11 – Representação da célula no modelo de ten Tusscher *et al.*

Fonte: Retirada do *site* do Projeto CellML - Disponível em <http://www.cellml.org/>.

2.1.3 O modelo celular de Aliev e Panfilov

Este modelo simplificado foi proposto para representar adequadamente a forma do potencial de ação, com o objetivo de utilizá-lo efetivamente em simulações de todo o coração (ALIEV; PANFILOV, 1996). Este modelo não possui correntes transmembrânicas, todavia ele reproduz adequadamente o PA do miocárdio canino. As duas equações do modelo representam os processos rápido e lento de ativação e inativação:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -kV(V - a)(V - 1) - VR + I_s, \quad (2.25)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \varepsilon(V, R)(-R - kV(V - a - 1)), \quad (2.26)$$

$$\varepsilon(V, R) = \varepsilon_0 + \mu_1 \frac{R}{V + \mu_2}, \quad (2.27)$$

em que $k = 8$, $a = 0.15$, $\varepsilon_0 = 0.002$, μ_1 e μ_2 são respectivamente 0.2 e 0.3, e I_s é a corrente de estímulo. Este modelo utiliza variáveis adimensionais (V , R e t). O potencial real na

membrana E e o tempo t são obtidos com as seguintes fórmulas:

$$E[mV] = E_{amp}V - E_{rest}, \quad (2.28)$$

$$t[ms] = 12,9t, \quad (2.29)$$

em que o potencial de repouso E_{rest} utilizado foi de $-80mV$ e a amplitude do pulso E_{amp} foi de $100mV$. O tempo foi escalado assumindo que a duração do PA (DPA) foi medida aos 90% da repolarização, $DPA_0 = 330ms$.

2.1.4 Modelos de tecido

Nesta seção serão apresentados dois modelos de propagação do PA no tecido cardíaco, o bidomínio e o monodomínio.

2.1.4.1 O bidomínio

O bidomínio é um modelo elétrico para o tecido que simula a difusão do potencial de ação pelas células do tecido cardíaco. O modelo do bidomínio é composto por um conjunto de equações diferenciais parciais, que representam dois domínios contínuos no tecido cardíaco: os meios intra e extracelular (TUNG, 1978). O acoplamento dos dois domínios é realizado pelo fluxo de corrente elétrica que passa através da membrana, desta forma indo de um meio para o outro. Para cada ponto no domínio definem-se dois potenciais elétricos, um para cada meio. Consequentemente, também são definidas duas correntes. Desta forma, a relação entre os potenciais e as correntes é dada pela Lei de Ohm:

$$\mathbf{J}_i = -\mathbf{D}_i \nabla v_i, \quad (2.30)$$

$$\mathbf{J}_e = -\mathbf{D}_e \nabla v_e, \quad (2.31)$$

em que v é o potencial e \mathbf{J} e \mathbf{D} são tensores que respectivamente representam a corrente e a condutividade. Os índices i e e indicam se o meio é intra ou extracelular. Em cada ponto do espaço a corrente total é

$$\mathbf{J}_t = \mathbf{J}_i + \mathbf{J}_e. \quad (2.32)$$

Esta corrente é conservada, então tem-se que:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_t = 0, \quad (2.33)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v_i) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla v_e). \quad (2.34)$$

O potencial transmembrânico é dado pela diferença entre o potencial de cada meio:

$$v = v_i - v_e. \quad (2.35)$$

A corrente transmembrânica é definida como a soma das correntes iônica e capacitiva, como descrito no modelo celular anteriormente:

$$I_m = C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \boldsymbol{\eta}), \quad (2.36)$$

$$\frac{d\boldsymbol{\eta}}{dt} = f(t, \boldsymbol{\eta}), \quad (2.37)$$

em que I_{ion} é a corrente iônica total, que depende de v e de um conjunto de variáveis de estado, $\boldsymbol{\eta}$, associado ao modelo celular utilizado. Considerando que qualquer corrente que deixa o meio intracelular é transmembrânica, temos que:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \chi I_m \quad (2.38)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v_i) = \chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \boldsymbol{\eta}) \right), \quad (2.39)$$

em que χ é uma constante utilizada para converter a corrente transmembrânica de unidade de área para unidade de volume. Assim, considerando a relação $v_i = v_e + v$ é possível eliminar v_i das equações para encontrar as equações do bidomínio escritas em termos de V e V_e :

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (v_e + v)) = \chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \boldsymbol{\eta}) \right), \quad (2.40)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (v_e + v)) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla v_e) = 0. \quad (2.41)$$

As condições de contorno utilizadas consideram que o tecido cardíaco está isolado:

$$\mathbf{D}_i \nabla v_i \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.42)$$

$$\mathbf{D}_e \nabla v_e \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.43)$$

em que \mathbf{n} é o vetor unitário normal à superfície da membrana celular. As condições iniciais são dadas por:

$$v(\mathbf{x}, 0) = v_o(\mathbf{x}), \quad (2.44)$$

$$\boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, 0) = \boldsymbol{\eta}_o(\mathbf{x}), \quad (2.45)$$

em que $\boldsymbol{\eta}_0$ depende do modelo celular.

Maiores detalhes podem ser encontrados em (KEENER; SNEYD, 2009).

2.1.4.2 O monodomínio

O modelo do monodomínio é uma simplificação do bidomínio, por questões de custo computacional. O monodomínio é contínuo e despreza a influência do meio extracelular, ou seja, o potencial extracelular é aproximado por um aterramento elétrico. No meio intracelular, a corrente que flui é puramente resistiva e pode ser descrita pela lei de Ohm. Este modelo pode ser justificado pelo fato das células estarem interconectadas,

possibilitando assim a passagem de corrente de célula para célula via as chamadas junções *gap*.

Outra forma de simplificar o modelo do bidomínio para encontrar o monodomínio (POTSE; DUBÉ; GULJARANI, 2003; ROCHA, 2014) é assumindo a hipótese que existe uma relação linear entre as condutividades intra e extracelulares:

$$\mathbf{D}_e = \lambda \mathbf{D}_i, \quad (2.46)$$

em que λ é um escalar. Assim, substituindo esta equação na Equação (2.40), obtém-se:

$$\nabla \cdot \left(\frac{\lambda}{1+\lambda} \mathbf{D}_i \nabla V \right) = \chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(v, \boldsymbol{\eta}) \right). \quad (2.47)$$

Definindo o tensor de condutividade efetiva $\mathbf{D} = \frac{\lambda}{1+\lambda} \mathbf{D}_i$, tem-se o modelo do monodomínio:

$$\nabla \cdot \left(\mathbf{D} \nabla V \right) = \chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(v, \boldsymbol{\eta}) \right). \quad (2.48)$$

As condições de contorno para o tecido isolado são dadas por:

$$(\mathbf{D}_i \nabla v) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (2.49)$$

e as condições iniciais são as mesmas do bidomínio:

$$v(\mathbf{x}, 0) = v_o(\mathbf{x}), \quad (2.50)$$

$$\boldsymbol{\eta}(\mathbf{x}, 0) = \boldsymbol{\eta}_o(\mathbf{x}). \quad (2.51)$$

2.2 A TENSÃO ATIVA

Cada fibra do tecido contém milhares de miofibrilas, como está ilustrado na Figura 12(a). Cada miofibrila é por sua vez composta de filamentos de miosina e actina, que estão representadas pela Figura 12(b). A miosina é espessa e está representada na figura na cor vermelha. Já a actina é fina e está representada em rosa. Ambas são proteínas e são responsáveis pela contração muscular. As miofibrilas possuem faixas de coloração claras e escuras. As claras, chamadas de bandas I, são compostas somente por filamentos de actina. As escuras são chamadas de bandas A, que contém filamentos de miosina e as terminações dos filamentos de actina, que se sobrepõem umas às outras. Tais bandas fazem com que o tecido cardíaco tenha um aspecto estriado.

As terminações de actina são anexas a um outro filamento proteico conhecido como disco Z. Estes discos conectam miofibrilas umas às outras pela fibra muscular. A porção de miofibrila contida entre dois discos Z é chamada de sarcômero. Quando a fibra encontra-se contraída, como visualizado na parte inferior da Figura 12(b), os filamentos de actina estão completamente sobrepostos aos de miosina e as pontas dos filamentos de actina estão quase sobrepondo-se umas às outras (GUYTON; HALL, 2006).

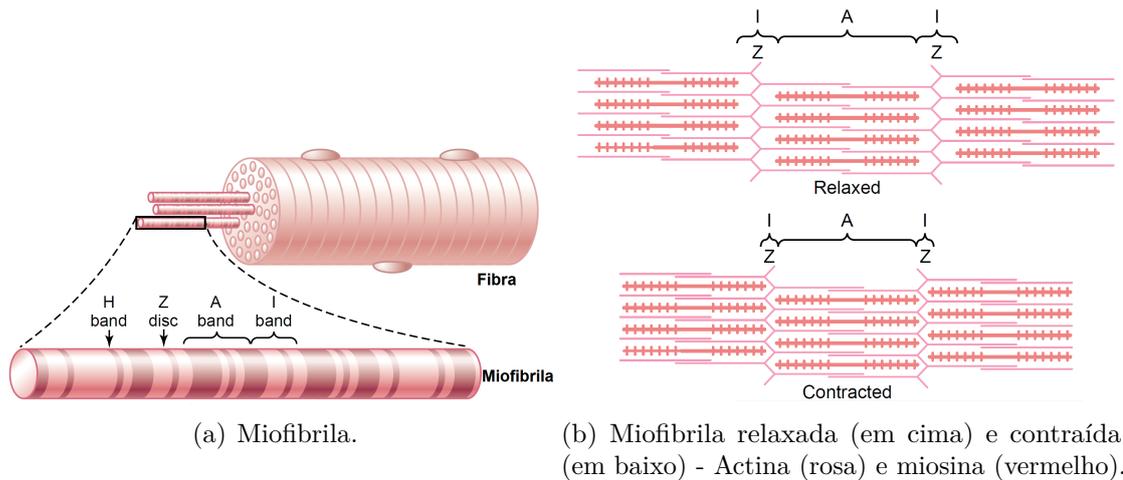


Figura 12 – Fibra, miofibrilas e filamentos.

Fonte: Retiradas de (GUYTON; HALL, 2006).

A miosina possui pequenas projeções laterais chamadas de pontes cruzadas. As pontes conectam os dois filamentos, puxando-os e fazendo-os deslizar em relação ao outro. Este processo é responsável pela geração de força no tecido, que é iniciado pelo aumento da concentração de íons de cálcio no meio intracelular. Isto faz com que o cálcio se ligue à proteína troponina-C e conseqüentemente expondo locais de ligação para que se formem as pontes cruzadas. A Figura 13 mostra um esquema simplificado deste processo, A Parte A mostra os miofilamentos expostos à alta concentração de cálcio. Assim, o cálcio se liga à troponina-C e esta reação química gira a proteína, expondo os locais onde serão formadas as pontes cruzadas. A Parte B da figura mostra o íon de cálcio ligado à troponina-C e a ponte cruzada. Após a formação da ponte, a proteína se deforma com consumo de ATP (trifosfato de adenosina) e exerce força, como mostrado na Parte C.

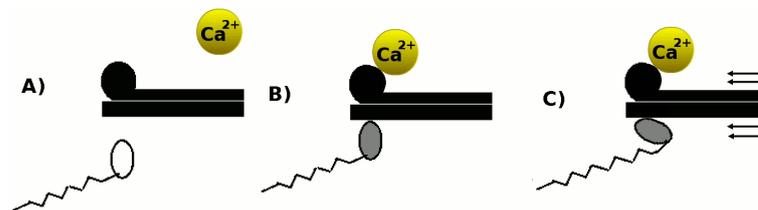


Figura 13 – Processo de geração de força.

Fonte: Adaptada de (RICE *et al.*, 2008).

A ligação entre os modelos de eletrofisiologia e modelos mecânicos é a concentração intracelular de cálcio. Tipicamente, esta é uma variável de saída dos modelos de eletrofisiologia e um valor de entrada dos modelos de contração (CAMPOS *et al.*, 2009). A seguir serão apresentados alguns modelos celulares eletromecânicos.

2.2.1 O modelo de Rice *et al.*

RICE *et al.* (2008) propuseram um modelo para a força ativa em células do coração. O mecanismo de contração celular ocorre dentro dos sarcômeros, que consistem em feixes finos e grossos intercalados. A geração de força acontece quando conexões mecânicas, conhecidas como pontes cruzadas, são formadas entre os filamentos. Estas pontes causam um deslizamento entre os filamentos resultando na contração celular. Este processo é iniciado por um aumento na concentração de cálcio intracelular, fazendo com que o cálcio se ligue a certas proteínas formando as pontes de ligação. O modelo é descrito por 45 equações algébricas e 11 equações diferenciais.

A Figura 14 contém os diagramas que representam as cadeias de Markov do modelo, que possui 4 estados. O estado N_{XB} representa um estado não-permissivo, que previne a formação das pontes cruzadas. O estado P_{XB} representa uma conformação permissiva das proteínas, XB_{PreR} é o estado fortemente ligado que ocorre antes da rotação da cabeça da miosina e XB_{PostR} é o estado fortemente ligado, quando a cabeça da miosina está torcida e ocorre a geração de força. O restante da figura mostra que as taxas de transição dos estados dependem da ligação do cálcio à troponina.

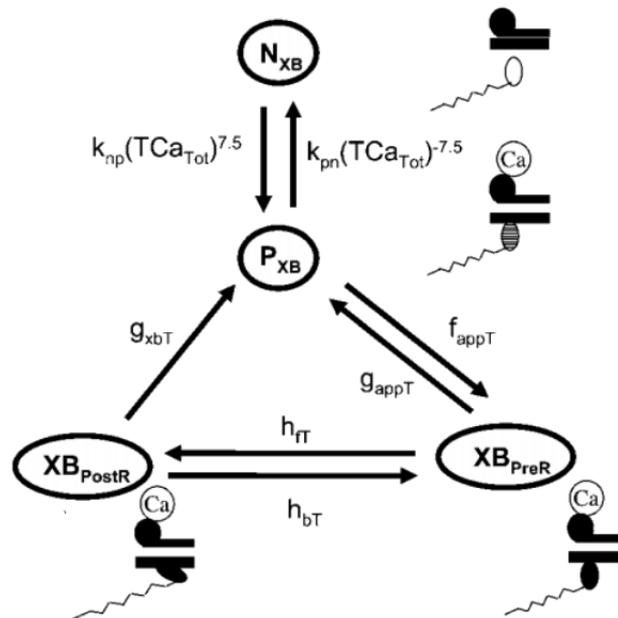


Figura 14 – Representação das cadeias de Markov do modelo de Rice *et al.*

Fonte: Adaptada de (RICE *et al.*, 2008).

As equações dos estados são descritas a seguir:

$$\frac{d}{dt}N_{XB} = -k_{npT} \times N_{XB} + k_{pnT} \times P_{XB} \quad (2.52)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}P_{XB} = & k_{npT} \times N_{XB} - (k_{pnT} + f_{appT}) \times P_{XB} + g_{appT} \times XB_{PreR} + \\ & g_{xbT} \times XB_{PostR} \end{aligned} \quad (2.53)$$

$$\frac{d}{dt}XB_{PreR} = f_{appT} \times P_{XB} - (g_{appT} + h_{fT}) \times XB_{PreR} + h_{bT} \times XB_{PostR} \quad (2.54)$$

$$\frac{d}{dt}XB_{PostR} = h_{fT} \times XB_{PreR} - (h_{bT} + g_{xbT}) \times XB_{PostR}, \quad (2.55)$$

em que k_{np} , k_{pn} , f_{appT} , g_{appT} , h_{fT} , h_{bT} e g_{xbT} são as taxas de transição entre os estados.

Neste modelo, a presença pontes cruzadas fortemente ligadas aumenta a afinidade de unidades regulatórias vizinhas ao cálcio. Isto é representado através de duas populações de unidades regulatórias de troponina, uma de alta afinidade ($CaTrop_H$) e uma de baixa afinidade ($CaTrop_L$):

$$\frac{d}{dt}CaTrop_H = -k_{onT}[Ca](1 - CaTrop_H) - k_{offHT}CaTrop_H \quad (2.56)$$

$$\frac{d}{dt}CaTrop_L = k_{onT}[Ca](1 - CaTrop_L) - k_{offLT}CaTrop_L, \quad (2.57)$$

em que k_{onT} é a taxa de ligação, k_{offHT} e k_{offLT} são taxas de desligamento para as unidades de alta e baixa afinidade.

A partir do valor dessas variáveis, a fração de unidades regulatórias do filamento fino de actina que estão com cálcio ligado, $Trop_{Reg}$, é dada por:

$$Trop_{Reg}(x) = (1 - SOVF_{thin}(x)) \times TropCa_L + SOVF_{thin}(x) \times TropCa_h, \quad (2.58)$$

em que x é o comprimento do sarcômero e $SOVF_{thin}$ é a fração de filamentos finos que estão sobrepostos por filamentos grossos, que depende do comprimento do sarcômero.

2.2.2 O modelo de Winslow *et al.*

O modelo de WINSLOW *et al.* (1999) simula o potencial de ação e a concentração intracelular de Ca^{2+} do miocárdio ventricular canino normal e com insuficiência cardíaca. Ele possui descrições biofísicas detalhadas das correntes transmembrânicas e outras características importantes para o acoplamento entre a excitação elétrica e a contração mecânica. A Figura 15 representa a membrana e os canais iônicos deste modelo, que é descrito através de 60 equações algébricas e 33 equações diferenciais ordinárias.

2.2.3 O modelo de Nash e Panfilov

No modelo simplificado de NASH; PANFILOV (2004), uma única equação diferencial foi usada para aproximar a tensão ativa. Assumiu-se que a tensão ativa é diretamente

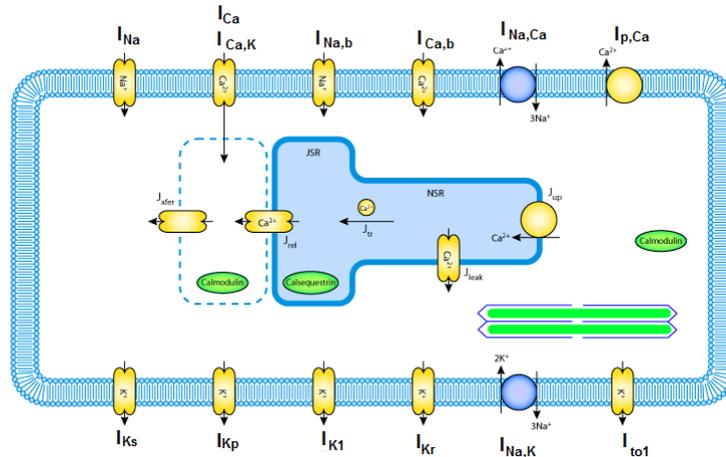


Figura 15 – Representação da célula modelada em Winslow *et al.*

Fonte: Retirada do *site* do Projeto CellML - Disponível em <http://www.cellml.org/>.

dependente do potencial transmembrânico. Assim, o modelo de PA de ALIEV; PANFILOV (1996), previamente apresentado na Seção 2.1.3, foi modificado inserindo-se uma nova variável Ta para representar a tensão:

$$\frac{\partial Ta}{\partial t} = \epsilon(V)(k_{Ta}V - Ta) \quad (2.59)$$

$$\epsilon(V) = \begin{cases} 0.1 & \text{se } V < 0,05 \\ 0.01 & \text{se } V \geq 0,05 \end{cases} \quad (2.60)$$

em que k_{Ta} controla a amplitude da tensão e a função $\epsilon(V)$ controla o atraso no desenvolvimento ($V < 0,05$) e a recuperação ($V \geq 0,05$) da tensão em relação ao PA.

2.3 MÉTODOS NUMÉRICOS

As células cardíacas são usualmente modeladas na forma de um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs), que são equações que envolvem derivadas das funções com apenas uma variável independente, geralmente a variável t , representando o tempo. Os sistemas de EDOs têm a seguinte forma:

$$\begin{bmatrix} y'_0(t) \\ y'_1(t) \\ \vdots \\ y'_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_0(t, y(t)) \\ f_1(t, y(t)) \\ \vdots \\ f_n(t, y(t)) \end{bmatrix}, \quad (2.61)$$

em que t é uma variável independente real, $y : R \rightarrow R^n$ é uma função vetorial de t , $f : R^{n+1} \rightarrow R^n$ é chamada função “lado direito” (LD) do sistema, e y'_i é a derivada em relação a t , e também pode ser escrita como $\frac{dy_i(t)}{dt}$. A função LD é não-linear e na maioria dos casos não é possível determinar uma solução analiticamente. Portanto, métodos numéricos são necessários para obtenção de uma solução aproximada para y .

Outra característica a ser destacada é que uma EDO não determina uma única solução, mas sim uma família de soluções. Para que seja encontrada uma solução específica, deve-se determinar uma condição inicial, na forma $y(t_0) = y_0$. Por isso, estas equações são conhecidas como Problema de Valor Inicial (PVI). Maiores detalhes sobre EDOs podem ser encontrados em (RUGGIERO; LOPES, 1996; HEATH, 1997).

2.3.1 Equações diferenciais do tipo *stiff*

Um sistema de EDOs pode ser considerado *stiff* se os autovalores da matriz Jacobiana do lado direito das equações possuem magnitudes muito diferentes. Como o Jacobiano varia com o decorrer do tempo, o sistema pode ser *stiff* em alguns intervalos e em outros, não. EDOs também podem ser classificadas qualitativamente como *stiff* quando o tamanho do passo de tempo é determinado por questões de estabilidade e não por precisão (MACLACHLAN; SUNDNES; SPITERI, 2007).

Os métodos numéricos explícitos podem ser ineficientes para resolver equações *stiff*, sendo adequado escolher métodos implícitos, que são mais difíceis de programar e mais caros computacionalmente, porém mais estáveis. (HEATH, 1997).

2.3.2 Método de Euler explícito

O Método de Euler (ELR) é o mais simples e pode ser obtido a partir da Série de Taylor. Para uma equação y , o método é dado por:

$$y(t+h) = y(t) + y'(t)h + \frac{y''(t)}{2}h^2 + \dots \quad (2.62)$$

Pela Equação (2.61), substitui-se $y'(t)$ e então:

$$y(t+h) = y(t) + f(t, y(t))h + \frac{y''(t)}{2}h^2 + \dots \quad (2.63)$$

Para encontrar o método de Euler, consideram-se apenas os dois primeiros termos, descartando os termos com derivada igual ou superior à segunda, ou seja, $y(t+h) = y(t) + f(t, y(t))h$. Como $y(t)$ é a solução no instante t e $y(t+h)$ é a solução no instante seguinte, o método para resolver uma única equação pode ser escrito da seguinte maneira:

$$y_{k+1} = y_k + f(t, y_k)h. \quad (2.64)$$

As soluções serão encontradas no conjunto discreto de pontos $[t_0, t_1, t_2, \dots, t_n]$, em que $t_{k+1} = t_k + h$, em que h é chamado de passo de tempo.

2.3.3 Método de Runge-Kutta de segunda ordem

O Método de Runge-Kutta de segunda ordem (RK2), também conhecido como Método de Heun, é obtido ao se considerar os termos da Série de Taylor até a segunda

derivada:

$$y(t+h) = y(t) + y'(t)h + \frac{y''(t)}{2}h^2. \quad (2.65)$$

Para se determinar y'' utiliza-se a regra da cadeia, considerando que $y' = f(t, y)$:

$$y'' = f_t(t, y) + f_y(t, y)y' = f_t(t, y) + f_y(t, y)f(t, y), \quad (2.66)$$

em que f_y e f_t são derivadas parciais de f em relação a y e a t , respectivamente. O cálculo das derivadas parciais pode ser complicado para equações de maiores ordens, porém é possível computar estes valores através de vários cálculos de f entre t_k e t_{k+1} . Para tal, deve-se obter a série de Taylor com duas variáveis para $f(t+h, y+hf)$:

$$f(t+h, y+hf) = f + hf_t + hf_yf + \dots \quad (2.67)$$

Então encontra-se uma aproximação para y'' em função de duas avaliações de f :

$$f_t + f_yf \approx \frac{f(t+h, y+hf) - f(t, y)}{h}. \quad (2.68)$$

Substituindo a Equação (2.68) em (2.65), finalmente encontra-se a equação do Método de Heun para uma única equação:

$$y(t+h) = y(t) + y'(t)h + \frac{f(t+h, y+hf) - f(t, y)}{2}h, \quad (2.69)$$

que pode ser escrito como:

$$\begin{aligned} y_{k+1} &= y_k + \frac{1}{2}(k_1 + k_2), \\ k_1 &= f(t_k, y_k)h, \\ k_2 &= f(t_k + h, y_k + k_1)h. \end{aligned} \quad (2.70)$$

O método em si não realiza o cálculo da derivada segunda, mas computa duas vezes o lado direito - a função f , para aproximar este valor.

2.3.4 Método de Euler implícito

O método de Runge-Kutta de segunda ordem e o método de Euler são classificados como explícitos. Estes métodos são simples de serem implementados, mas possuem uma região de estabilidade limitada, o que exige que o passo de tempo (h) seja muito pequeno.

Uma alternativa são os métodos implícitos, que são mais complexos de implementar, mas possuem a região de estabilidade maior. O Método de Euler Implícito é dado por:

$$y_{k+1} = y_k + hf(t_{k+1}, y_{k+1}). \quad (2.71)$$

O método é classificado como implícito pois é necessário avaliar a função f com o argumento y_{k+1} antes deste valor ter sido computado. Isso significa que a Equação (2.71) é satisfeita se y_{k+1} for obtido pela resolução de um sistema de equações não-lineares.

2.3.5 Métodos multi-passo

Métodos multi-passo também são conhecidos como métodos com memória, pois utilizam informações dos passos anteriores, t_0, t_1, \dots, t_n para encontrar a solução no instante t_{n+1} . Métodos multi-passo lineares possuem a seguinte forma:

$$y_{k+1} = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_{k+1-i} + h \sum_{i=0}^q \beta_i f(t_{k+1-i}, y_{k+1-i}), \quad (2.72)$$

em que os parâmetros α_i e β_i são determinados por interpolação polinomial. Se $\beta_0 = 0$, o método é explícito, caso contrário, é implícito.

Existe uma grande variedade destes métodos, com diferentes características de estabilidade e precisão. Os mais conhecidos são os Método de Adams-Moulton (HEATH, 1997), adequados para problemas não *stiff*, e o método BDF (*Backward Differentiation Formulas*), muito utilizado para resolver problemas *stiff* (HAIRER; WANNER, 1991).

2.3.5.1 O método BDF - *Backward Differentiation Formulas*

O método BDF é um método implícito e conseqüentemente, é mais caro computacionalmente. Porém, devido a sua estabilidade, é uma escolha comum para resolver sistemas *stiff* relacionados com a eletrofisiologia cardíaca (SUNDNESS *et al.*, 2006). O objetivo deste método é encontrar y_{n+1} usando valores passados, o que significa que $f(t_{n+1}, y_{n+1})$ é aproximada por uma combinação linear das soluções: $(y_{n+1}, y_n, y_{n-1}, \dots)$ (CAMPOS, 2008). O método possui a forma:

$$y'(t+h) = \frac{y_{n+1} - y_n}{h}. \quad (2.73)$$

O método BDF de ordem n é obtido fazendo $q = 0$ na Equação (2.72):

$$y_{k+1} = \sum_{i=1}^n \alpha_i y_{k+1-i} + h\beta_0 f(t_{k+1}, y_{k+1}), \quad (2.74)$$

em que os parâmetros β_0 e $(\alpha_1, \dots, \alpha_n)$ podem ser determinados pelo método dos coeficientes indeterminados. Maiores detalhes podem ser encontrados em (HEATH, 1997). Claramente, deve-se solucionar um sistema de equações não-lineares, para que se encontre y_{n+1} . O sistema tem a seguinte forma:

$$G(y_{k+1}) = y_{k+1} - \sum_{i=1}^n \alpha_i y_{k+1-i} - h\beta_0 f(t_{k+1}, y_{k+1}) = 0. \quad (2.75)$$

O método de Newton é o mais utilizado para a busca das raízes deste sistema (CAMPOS, 2008), o que aumenta o custo computacional dos métodos implícitos. Porém, por serem mais estáveis, os métodos implícitos aceitam passos de tempo maiores do que os métodos explícitos, o que diminui o tempo de execução.

Métodos multi-passo não são capazes de iniciar o processo de resolução sozinhos, pois nas primeiras iterações não há um histórico de soluções, sendo necessária a utilização de outro método até que exista um número suficiente de soluções para que o método multi-passo se inicie.

2.3.6 Métodos de Verlet

O método de integração de VERLET (1967) é utilizado para integrar as equações da segunda lei de Newton, que afirma que a força resultante F em uma partícula é proporcional à massa m e à aceleração a da partícula:

$$F = ma. \quad (2.76)$$

Desta forma, se a posição da partícula é dada por $x(t)$ no tempo t , estabelecem-se as seguintes relações:

$$y(t) = x(t), \quad (2.77)$$

$$y'(t) = v(t), \quad (2.78)$$

$$y''(t) = a(t), \quad (2.79)$$

em que $y(t)$ representa a posição da partícula, $y'(t)$ é a velocidade da partícula e $y''(t)$ é a aceleração.

Então, no seu trabalho original, Verlet propôs um método para calcular a trajetória de partículas em simulações de dinâmicas moleculares. Atualmente é bastante utilizado em aplicações de computação gráfica (KAČIĆ-ALESIĆ; NORDENSTAM; BULLOCK, 2003). O método também é derivado a partir da série de Taylor para função y nos tempos $t + h$ e $t - h$:

$$y(t + h) = y(t) + y'(t)h + \frac{y''(t)}{2}h^2 + \frac{y'''(t)}{6}h^3 + \mathcal{O}(h^4), \quad (2.80)$$

$$y(t - h) = y(t) - y'(t)h + \frac{y''(t)}{2}h^2 - \frac{y'''(t)}{6}h^3 + \mathcal{O}(h^4). \quad (2.81)$$

Ao se somar $y(t + h)$ e $y(t - h)$, encontra-se:

$$y(t + h) + y(t - h) = 2y(t) + y''(t)h^2 + \mathcal{O}(h^4). \quad (2.82)$$

Assim, ao se substituir os termos da Equação (2.82) pelas Equações (2.77) e (2.79), o método de Verlet é encontrado:

$$x(t + h) + x(t - h) = 2x(t) + a(t)h^2 + \mathcal{O}(h^4). \quad (2.83)$$

Este método não computa a velocidade da partícula. Caso seja necessário calculá-la, utiliza-se a seguinte aproximação, obtida ao se subtrair a Equação (2.80) pela Equação (2.81):

$$v(t) = \frac{x(t + h) - x(t - h)}{2h} + \mathcal{O}(h^2). \quad (2.84)$$

Assim, o erro global do Método de Verlet é de terceira ordem para a posição da partícula, e para a velocidade, de segunda ordem. Este método é explícito de diferença central e não é auto-iniciante, sendo necessário que outro algoritmo calcule os primeiros termos (NIKOLIC, 2015).

Uma versão matematicamente equivalente a este algoritmo, porém auto-iniciante e sem erro de arredondamento, é o método da Velocidade de Verlet, que é obtido através das equações (2.83) e (2.84). Primeiro deve-se isolar o termo $x(t - h)$ da Equação (2.84):

$$x(t - h) = x(t + h) - 2hv(t). \quad (2.85)$$

Então, ao se substituir $x(t - h)$ na Equação (2.83), obtém-se:

$$x(t + h) = x(t) - v(t)h + \frac{a(t)}{2}h^2, \quad (2.86)$$

que calcula a posição da partícula. Em seguida, encontra-se $v(t + h)$ pela Equação (2.84):

$$v(t + h) = \frac{x(t + 2h) - x(t)}{2h}. \quad (2.87)$$

Desta forma, a Equação (2.83) é utilizada para determinar $x(t + 2h)$:

$$x(t + 2h) = 2x(t + h) - x(t) + a(t + h)h^2. \quad (2.88)$$

Assim, substitui-se $x(t + 2h)$ na Equação (2.87):

$$v(t + h) = \frac{x(t + h) - x(t)}{h} + \frac{a(t + h)}{2}h. \quad (2.89)$$

Finalmente, a Equação (2.86) é utilizada para eliminar $x(t + h) - x(t)$ da Equação (2.89):

$$v(t + h) = v(t) + \frac{a(t + h) + a(t)}{2}h, \quad (2.90)$$

que calcula a velocidade da partícula do Método da Velocidade de Verlet. Em suma, este método explícito é dado pelas Equações (2.86) e (2.90).

2.4 COMPUTAÇÃO PARALELA

Existem diversos problemas científicos que precisam realizar cálculos complexos sobre um grande volume de dados (WILKINSON; ALLEN, 2005). Tais problemas podem demorar muito tempo para que resultados sejam produzidos, tornando a utilização dos mesmos inviável. Um exemplo clássico são algoritmos de previsão de tempo que precisam gerar resultados a tempo de serem utilizados. Em alguns casos, como previsões mais detalhadas que envolvem grandes regiões, o cálculo pode demorar vários dias. Para que a execução do programa seja mais rápida e a previsão seja feita em tempo hábil, pode-se empregar computação paralela, que consiste em dividir problemas grandes em problemas

menores para que as subdivisões sejam executadas simultaneamente, com o objetivo de reduzir o tempo de execução. Esta técnica necessita de computadores paralelos que são aqueles que combinam múltiplos processadores em um único sistema (MATTSON; SANDERS; MASSINGILL, 2005).

Existem várias técnicas para desenvolver programas paralelos. Este trabalho utilizou sistemas de memória compartilhada e por isso foi escolhida uma API (*Application Program Interface*) adequada para tais ambientes, chamada OpenMP. Estes sistemas consistem em vários processadores acessando o mesmo espaço de endereçamento de memória. Esta tecnologia tem se tornado cada vez mais comum com os processadores *multi-core* dominando o mercado atual, já que os processadores unitários estão próximos do limite físico que impede o aumento da frequência (GALLINA, 2006). Exemplos de processadores deste tipo são o Intel i7 e o AMD Turion.

A seguir serão apresentados conceitos importantes para a exploração de paralelismo em programação.

2.4.1 Processos e *threads*

Em sistemas operacionais, um processo é um programa em execução. Cada processo possui seu próprio espaço de endereçamento, que é uma lista de locais na memória que um processo pode acessar. Este espaço contém todas as informações necessárias para a execução de um programa, como as instruções e os seus dados, a pilha de execução e o conjunto de registradores (TANENBAUM; WOODHULL, 1999).

Para o usuário, os sistemas operacionais aparentam executar vários processos simultaneamente em apenas um processador, o que pode ser chamado de pseudoparalelismo. Isso acontece porque há uma rápida alternância de processos no processador, ou seja, um processo é executado durante uma fatia de tempo pelo processador, quando então é interrompido para que outro processo seja executado durante a outra fatia de tempo e assim sucessivamente. Isto é conhecido como multiprogramação (TANENBAUM; WOODHULL, 1999). Quando se interrompe a execução de um processo e aloca-se outro ocorre a troca de contexto, que armazena informações do espaço de endereçamento do primeiro processo para que ele possa ser restaurado mais tarde e retornar ao processador. E também deve-se restaurar o estado do próximo processo. Em contraste à multiprogramação que simula paralelismo existe o multiprocessamento, que é o paralelismo real que ocorre em sistemas com múltiplos processadores.

Threads, também chamadas de processos leves, são fluxos de execução similares a processos, porém elas compartilham o mesmo espaço com o processo pai. Isto faz com que o custo de processamento e memória seja menor para manter *threads* do que para manter processos. Outra vantagem é que a troca de contexto é mais barata. Esta troca é o procedimento de armazenar ou restaurar o estado de um processador que deve ocorrer para

que vários processos compartilhem um único processador. Um processo pode subdividir-se em várias *threads* e estas podem ser executadas simultaneamente (TANENBAUM; WOODHULL, 1999).

Como as *threads* possuem o mesmo espaço de endereçamento, as variáveis globais de um programa são compartilhadas entre elas. Por conseguinte, a troca de informações entre elas é feita por leituras e escritas na memória, que devem ser sincronizadas.

2.4.2 Análise de desempenho

Na literatura existem medidas que ajudam a quantificar e avaliar o desempenho de uma aplicação em ambientes paralelos. As mais relevantes serão apresentadas a seguir.

2.4.2.1 Fator de *speedup*

O fator de *speedup* ou de aceleração determina quão mais rápido é um programa paralelo comparado com o mesmo programa executado sequencialmente em um só processador. O *speedup* de um programa executado em p processadores é dado pela razão entre o tempo de execução da melhor versão sequencial T_{seq} e o tempo de execução em p processadores T_p :

$$S(p) = \frac{T_{seq}}{T_p}. \quad (2.91)$$

Geralmente a aceleração máxima é p , com p processadores, o que é chamado de *speedup* linear. Esta aceleração é obtida quando o problema pode ser dividido em partes iguais onde cada processador recebe um processo e não há *overheads*.

Overheads são custos adicionais decorrentes do processo de paralelização, oriundas de operações que não seriam executadas em uma versão sequencial da aplicação. Por exemplo, ao se paralelizar uma aplicação, acrescentam-se instruções para trocar mensagens pela rede, criar ou finalizar *threads* e sincronizar processos. Tais instruções não existiriam na versão sequencial do código e portanto acabam por impor novos custos computacionais a execução.

2.4.2.2 Eficiência

Outro aspecto a ser avaliado é a eficiência, que é uma estimativa do tempo em que os processadores realmente realizaram trabalho e é dado pela razão entre o *speedup* e o número de processadores:

$$E = \frac{T_{seq}}{T_p p} = \frac{S_p}{p}. \quad (2.92)$$

Por exemplo, eficiência de 0,5 indica que os processadores permaneceram ocupados durante a metade do tempo de computação total.

2.4.3 OpenMP

OpenMP é uma API que possibilita a programação em ambientes de memória compartilhada em C/C++ e Fortran, para vários sistemas operacionais e arquiteturas de processadores¹ oferecendo uma interface simples e flexível para o desenvolvimento de aplicações paralelas.

A programação com OpenMP é feita através de diretivas do compilador combinadas com algumas chamadas de função e variáveis de ambiente. As diretivas possuem o seguinte formato: `#pragma omp nome_da_diretiva`. OpenMP é amplamente divulgado e aplicado na literatura (WILKINSON; ALLEN, 2005; BARNEY, 2013) e aqui serão reportados os aspectos mais relevantes para a implementação deste trabalho. Os comandos apresentados a seguir são utilizados por programas escritos em linguagem C/C++.

Inicialmente a *thread* mestra é executada sequencialmente até encontrar a diretiva *parallel* que cria um time de *threads*. O bloco de código que será executado simultaneamente é delimitado por chaves - “{” e “}”. Cada *thread* do time executará o bloco inteiro. Quando o time terminar a mestra volta a ser executada sequencialmente. Há uma barreira implícita no final do bloco, ou seja, todos os membros do time devem terminar de executar todo o bloco para que a mestra volte a ser executada. Caso uma *thread* termine antes das demais, ela deve aguardar até que todas terminem. A Figura 16 mostra este esquema.

```

1 //comandos executados sequencialmente
2 #pragma omp parallel
3 {
4     //comandos executados paralelamente
5 }
6 //comandos executados sequencialmente

```

Figura 16 – Diretiva *parallel*.

Por padrão, o número de *threads* criadas é o número de processadores disponíveis no sistema. Caso o programador queira especificar o número de *threads* a serem criadas é possível invocar a função `omp_set_num_threads(numeroThreads)`. Cada *thread* possui um número identificador que pode ser conhecido através da função `omp_get_thread_num()`. A *thread* mestra é sempre identificada por 0.

2.4.3.1 Escopo de dados

Uma questão importante é determinar o escopo das variáveis. Por padrão, as variáveis declaradas antes da diretiva *parallel* são consideradas compartilhadas, o que significa que elas poderão ser lidas ou escritas por todas as *threads* do time. Para declarar

¹ Disponível em <http://openmp.org/>.

explicitamente uma variável como compartilhada, deve-se adicionar a cláusula *shared* à diretiva *parallel*.

Por outro lado, pode ser necessário que as variáveis sejam visíveis apenas para uma única *thread*. Para tal, basta acrescentar a cláusula *private*, da mesma maneira que a cláusula anterior. Desse modo, cada *thread* do time possuirá uma nova variável do mesmo tipo, que será apenas visível e acessada pela *thread* que a possui. Variáveis privadas não podem ser inicializadas pela mestra, porque elas serão declaradas novamente dentro de cada *thread* e conseqüentemente não podem ser acessadas fora da região paralela.

Outras cláusulas podem ser encontradas na literatura (BARNEY, 2013).

2.4.3.2 Compartilhamento de trabalho

A diretiva *parallel*, apresentada anteriormente, é utilizada para criar um time de *threads*. Nesta seção serão apresentados comandos que dividem a execução de um bloco de código entre as *threads* do time.

A cláusula *for* é utilizada para paralelismo de dados o que significa que serão executadas as mesmas tarefas, porém sobre dados diferentes. A cláusula deve aparecer sempre em conjunto com o comando de repetição *for* da linguagem de programação. Ela divide um *loop* em partes que serão distribuídas para as *threads* do time. A divisão pode ocorrer de duas maneiras, estática ou dinâmica, e é declarada através da cláusula *schedule*(tipo_divisão, tamanho). A divisão estática consiste em dividir as iterações em “pedaços” do tamanho especificado e então cada bloco é atribuído estaticamente a cada *thread*. Se o tamanho não for declarado, as iterações são divididas igualmente entre as *threads*. Neste esquema não há balanceamento de carga, pois se uma *thread* terminar de computar, ela deve esperar até que todas as outras terminem para somente então receber mais tarefas.

Por outro lado, a divisão dinâmica distribui as tarefas, balanceando-as. Quando uma *thread* termina uma tarefa, imediatamente a próxima tarefa da fila é atribuída a ela, sem esperar as demais *threads* terminarem.

A divisão dinâmica é mais flexível, mas claramente adiciona custo extra para gerenciar e sincronizar as *threads*, pois deve-se observar a todo momento qual delas já terminou o seu trabalho, para que se possa enviar mais tarefas e deve-se garantir que cada iteração seja executada apenas uma vez (CHANDRA *et al.*, 2001).

A divisão estática não possui esse *overhead*, mas pode gerar mal balanceamento de carga, ou seja, uma *thread* pode receber mais trabalho que as demais. Em tarefas que podem ser divididas em blocos que possuem aproximadamente o mesmo custo computacional, a divisão estática é mais adequada. Por outro lado, existem problemas que não podem ser divididos em blocos com o mesmo custo. Dividindo estaticamente uma tarefa deste tipo é

possível que algumas *threads* recebam um bloco com tarefas muito mais custosas do que as demais. Portanto, aquelas que receberam tarefas mais leves terminarão seu trabalho antes daquelas com carga maior e deverão esperar ociosamente até que todas terminem de executar. Isto causa desperdício de recursos computacionais, prejudicando o desempenho. Neste caso é melhor dividir as tarefas dinamicamente, pois as *threads* que receberam tarefas mais leves terminarão primeiro e logo em seguida receberão mais trabalho. Este processo manterá os processadores ocupados por mais tempo, o que compensará o tempo gasto com sincronizações. Outra cláusula para divisão de trabalho é *single*. Durante a execução de tarefas paralelas pode ser necessário que uma parte do código seja executada sequencialmente, por apenas uma única *thread*. Para tal, o bloco de comandos a ser executado por somente uma *thread* deve ser iniciado por *#pragma omp single*.

Estes e outros comandos encontrados na literatura (BARNEY, 2013) podem ser combinados para formarem blocos complexos de programas paralelos. Eles não iniciam um time de *threads* e por isso devem aparecer dentro de blocos com a diretiva *parallel*. Por padrão, todos eles possuem uma barreira implícita no final do bloco, ou seja, o bloco seguinte só será executado quando todas as *threads* terminarem o seu trabalho. Para retirar esta barreira, deve-se adicionar a cláusula *nowait* no início do bloco.

2.4.3.3 Sincronização

As cláusulas de sincronização são utilizadas para coordenar variáveis compartilhadas que são acessadas por múltiplas *threads*, pois pode acontecer que várias *threads* precisem atualizar uma certa variável, ou então uma *thread* tente ler uma variável que está sendo alterada por outra. Uma situação que cause acessos conflitantes pode ocasionar resultados incorretos. Alguns dos comandos disponíveis para evitar estes problemas são apresentados a seguir:

#pragma omp critical: a cláusula *critical* permite que somente uma *thread* execute um bloco de código por vez. Quando uma ou mais *threads* alcançam uma seção crítica, elas esperam até que nenhuma outra esteja executando o bloco da seção crítica para executá-lo.

#pragma omp barrier: quando uma *thread* alcança uma barreira, indicada pela cláusula *barrier*, ela aguarda até que todas as outras também a alcancem, quando então todas elas continuam a execução.

2.5 AUTÔMATOS CELULARES

Um autômato celular (AC) é um modelo simples de um processo espacialmente distribuído e pode simular diversos tipos de fenômenos. Um AC 2D consiste em uma grade de células que são atualizadas de maneira síncrona em cada passo de tempo discreto. O estado da célula é atualizado de acordo com um conjunto de regras que dependem da

vizinhança de cada célula. Os estados, células e regras que compõem o AC são finitos. Os ACs são uma idealização de um sistema físico que deve ser transformado para o domínio discreto (SIREGAR *et al.*, 1998). Quanto mais refinada a discretização, mais próxima do contínuo será a simulação, mas também será computacionalmente mais custosa.

Os tipos de vizinhança mais comuns podem ser vistos na Figura 17, em que as células cinzas são vizinhas da célula preta.

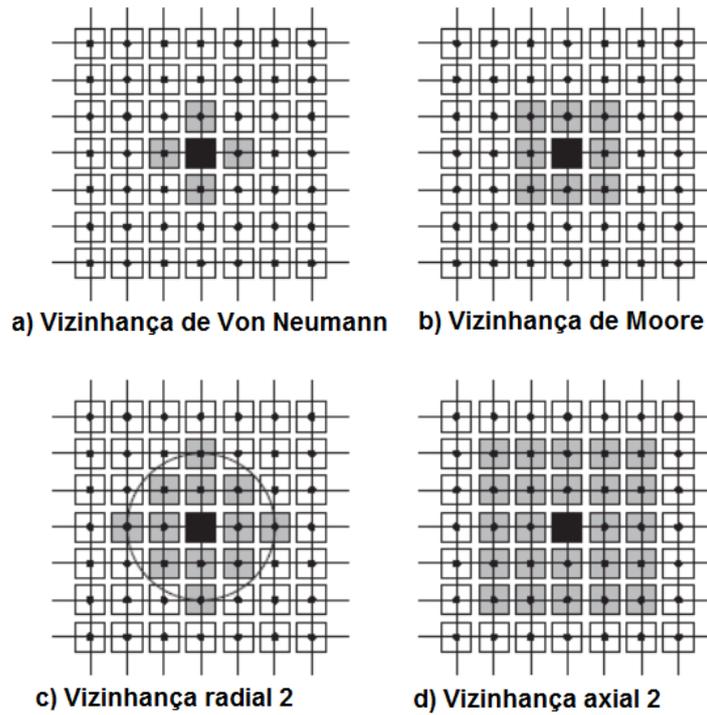


Figura 17 – Tipos de vizinhança.

Fonte: Adaptada de (DEUTSCH; DORMANN, 2007).

3 MÉTODOS I: O SIMULADOR FISIOPACER

Neste capítulo serão apresentados os métodos utilizados na implementação do modelo eletromecânico do tecido cardíaco do simulador Fisiopacer. Foi utilizado um autômato celular (AC) para representar a propagação da ativação elétrica das células cardíacas. Este modelo foi criado a partir de valores pré-computados do potencial de ação (PA) e da força ativa calculados por modelos complexos descritos por equações diferenciais ordinárias. Embora não possuam a mesma precisão, autômatos são muito mais rápidos que simulações de modelos com equações diferenciais complexas, permitindo a utilização dos mesmos em aplicações em tempo real. Será apresentado um autômato celular 3D que simula o funcionamento da atividade eletrofisiológica do coração, acoplado a um sistema massa-mola (SMM) para representar a deformação do tecido.

3.1 ESQUEMA GERAL

Os tecidos utilizados neste trabalho são divididos em pequenas partes em forma de tetraedros irregulares. Os tetraedros são compostos de quatro pontos (vértices) como pode ser visto na Figura 18.

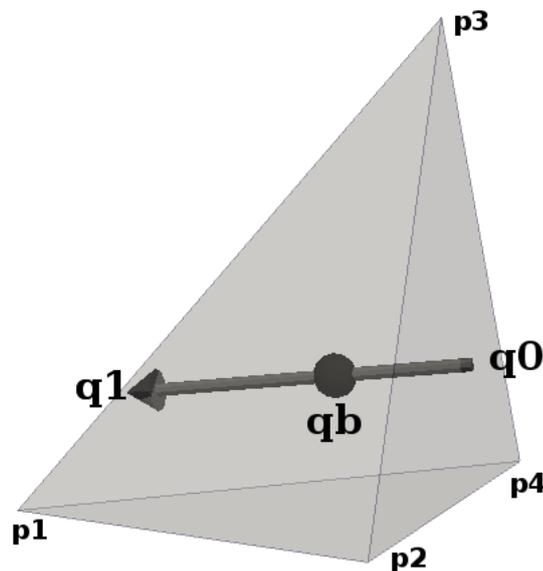


Figura 18 – Tetraedro - Quatro vértices p_i , baricentro q_b e pontos de interseção q_0 e q_1 .

Cada tetraedro da malha é uma célula do AC, ou seja, possui um estado para determinar o PA, outro estado para a força e uma variável para o tempo de ativação. As forças que causam a contração e o relaxamento do tecido devem ser aplicadas nos vértices de cada tetraedro.

Outra questão importante é que o tecido cardíaco possui três eixos, fibra, lâmina e normal (ζ_f , ζ_l e ζ_n). Neste trabalho, as direções iniciais dos eixos em cada elemento são

parâmetros de entrada do modelo. Cada eixo é representado por uma reta que passa pelo baricentro \mathbf{q}_b do elemento, dado por:

$$\mathbf{q}_b = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 \mathbf{p}_i. \quad (3.1)$$

Um eixo intercepta duas faces do tetraedro. Os pontos de interseção são chamados de \mathbf{q}_0 e \mathbf{q}_1 , como mostra a Figura 18.

A geometria do tetraedro é mais complexa que a do hexaedro, o que pode trazer certas complicações. Para facilitar a implementação de algumas funcionalidades, que serão apresentadas mais adiante, foi utilizado o Método do Hexaedro Virtual, proposto no trabalho de JARROUSSE (2011). Este método simples consiste em determinar um hexaedro regular para cada elemento tetraédrico da malha, em que o tamanho de cada uma de suas três arestas é do tamanho de um respectivo eixo de interesse do tetraedro (fibra, normal e lâmina). Os baricentros devem coincidir e cada face do hexaedro deve conter um ponto de interseção com um eixo. A Figura 19 ilustra um tetraedro e seu hexaedro virtual correspondente.

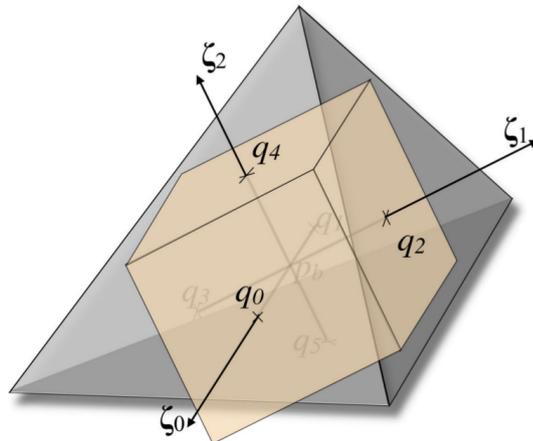


Figura 19 – Hexaedro virtual.

Fonte: Adaptada de (JARROUSSE, 2011).

Outra característica importante do modelo é a vizinhança de um elemento. Nas implementações anteriores deste trabalho, o AC foi utilizado em 2D (AMORIM, 2012; AMORIM *et al.*, 2012) e utilizava a vizinhança de Moore, em que cada célula possuía 8 vizinhos. Posteriormente, o AC foi estendido para 3D. Os elementos eram hexaédricos e cada célula tinha 26 vizinhos. Porém esta abordagem só é possível com malhas estruturadas e este trabalho utilizou malhas não-estruturadas, em que os tetraedros possuem tamanhos diferentes e o número de vizinhos pode variar. Desta forma, foi determinado que um tetraedro k possui um conjunto Ω_k^a de vizinhos, em que um tetraedro l pertence a Ω_k^a se possuir pelo menos um vértice em comum com o tetraedro k . O conjunto Ω_k^a foi definido

no trabalho de BAETENS; BAETS (2012) como vizinhança de Moore em autômatos irregulares e é exibido na Figura 20.

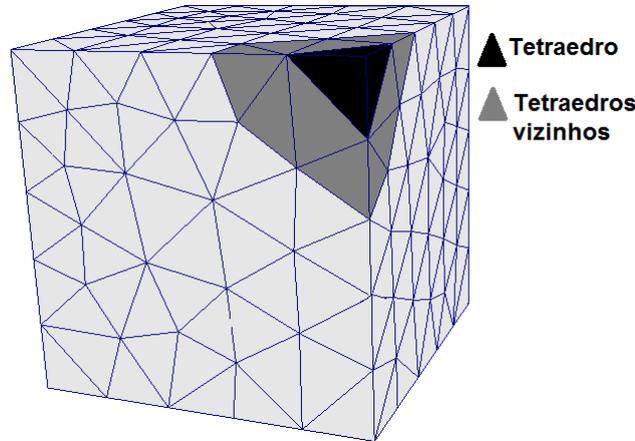


Figura 20 – Célula k em preto e vizinhança Ω_k^a ao seu redor.

Também é necessário encontrar a massa associada a um ponto. Diversos estudos (VINNAKOTA; BASSINGTHWAIGHTE, 2004; SCHAPER; MEISER; STÄMMLER, 1985) sobre o peso do miocárdio de mamíferos apontam que este possui massa específica ρ de aproximadamente $1,055g/ml$ ou $0,001g/mm^3$. Então, conhecendo a massa específica e o volume dos tetraedros, é possível encontrar a massa associada a cada ponto. Para isto, é utilizada outra vizinhança, chamada de Ω_i^b . São considerados todos os tetraedros dos quais o ponto i faz parte. A massa de um tetraedro é dividida igualmente entre seus quatro pontos e como um único ponto faz parte de vários tetraedros:

$$m_i = \sum_{\forall j \in \Omega_i^b} \frac{\rho V_j}{4}, \quad (3.2)$$

em que V_j é o volume do elemento j e Ω_i^b é conjunto de tetraedros vizinhos ao ponto i . A Figura 21 mostra o ponto de massa m_i em preto e os tetraedros pertencentes a Ω_i^b destacados ao seu redor.

O esquema geral do algoritmo do simulador está representado através do diagrama de atividades UML¹ da Figura 22. Na inicialização, é realizada a leitura dos arquivos que contêm os parâmetros do sistema e a malha. São também determinadas as vizinhanças dos elementos, a massa de cada ponto e constantes de interpolação para controle dos eixos. A partir de então a simulação se inicia de fato, com a realização de iterações até que o critério de parada seja satisfeito. Cada iteração calcula o potencial de ação através de um AC, calcula as forças através de outro AC integrado ao anterior e do SMM e atualiza as informações geométricas como o baricentro, volume e eixos de cada elemento. Também computa-se a integração numérica das equações diferenciais do sistema e, por último, são escritas as informações da malha para posterior visualização.

¹ Disponível em <http://www.uml.org/>.

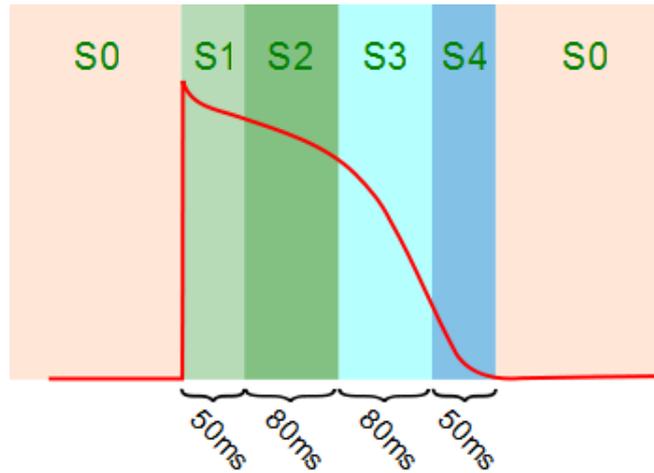


Figura 23 – Potencial de ação dividido em cinco estados.

Fonte: Retirada de (AMORIM, 2012).

Tabela 1 – Tempo e voltagem de cada estado do PA.

Estado	Duração	Potencial
S0	em repouso	-90mV
S1	50ms	+20mV
S2	80ms	0mV
S3	80ms	-25mV
S4	50ms	-50mV

Outro aspecto importante é a troca de estados de uma célula. Esta troca permite que o estímulo se propague corretamente. Inicialmente, uma célula encontra-se em repouso e fica indeterminadamente neste estado até que uma célula vizinha ative-se e por conseguinte ative os seus vizinhos. Há também um tipo especial de célula que se ativa sozinha ciclicamente, iniciando o pulso elétrico no tecido. Elas são conhecidas como marcapasso natural do coração. O AC apresentado divide o PA em um período pré-determinado, assim os estados serão espontaneamente incrementados após o início do PA. Esta cronometragem está ilustrada na Figura 23.

Além do tempo de duração, é associado a um estado o valor do PA em milivolts. Estes valores mudam de acordo com o tipo de célula usada, dependendo da espécie animal ou mesmo da posição anatômica no coração (atrial ou ventricular). Na Tabela 1 são exibidos os valores base para a construção do AC, mas eles serão modificados para os experimentos do Capítulo 6, com o intuito de reproduzir o PA de outros modelos.

Como o tecido do coração possui comportamento anisotrópico, cada eixo cardíaco (fibra, lâmina e normal) deve possuir uma velocidade de propagação. Desta forma, encontra-se a direção entre um elemento e seu vizinho e então esta direção é projetada nas direções da fibra, lâmina e normal para que se encontre a velocidade resultante. Uma vez conhecida

esta velocidade, pode-se determinar o tempo que o estímulo demora para chegar de uma célula à outra, já que a distância entre elas também é conhecida. Além disto, quando a célula é ativada inicia-se um contador de tempo interno à célula, chamado tempo de ativação. Assim, o algoritmo verifica a cada instante de tempo se a célula possui algum vizinho ativo. Em caso afirmativo, o tempo de propagação do PA entre estas células é encontrado e comparado ao tempo de ativação do vizinho ativo. Desta forma é possível determinar se houve tempo suficiente para que o estímulo alcançasse a célula e então a ativa. Lembrando que para que uma célula estimule a sua vizinha, ela deve estar em estados que permitam isto (S1 ou S2). Após o estímulo, os estados da célula mudam sem interferência da vizinhança até que sejam alcançados os estados S4 ou S0, a partir dos quais as células poderão ser estimuladas novamente. Com estas regras é possível que o PA se espalhe pelo tecido representado pelo AC simulando a propagação elétrica cardíaca.

O AC é discretizado no tempo, em que é feita uma atualização a cada Δt segundos e também é discretizado no espaço. Neste trabalho cada elemento da malha é um tetraedro k e seus vizinhos são os elementos pertencentes ao conjunto Ω_k^a apresentado na Figura 20. A distância entre dois elementos vizinhos é dada pela norma da diferença entre as coordenadas dos baricentros e a direção é dada pela diferença entre os vetores posição dos baricentros:

$$d = \|\mathbf{x}_b^i - \mathbf{x}_b^j\|, \quad (3.3)$$

$$\hat{\mathbf{d}}_{ij} = \frac{\mathbf{x}_b^i - \mathbf{x}_b^j}{d}, \quad (3.4)$$

em que \mathbf{x}_b^i e \mathbf{x}_b^j são as coordenadas dos baricentros dos elementos i e j , respectivamente.

Para considerar a anisotropia do tecido, são necessários três vetores que representam as três direções de interesse, dados por ζ_f para a fibra, ζ_l para a lâmina e ζ_n para a normal. Além disso, mais três valores escalares são necessários, para representar a velocidade de propagação em cada um dos eixos: v_f , v_l e v_n . Desta forma é possível encontrar o tempo de propagação t_p entre dois elementos:

$$t_p = \frac{d|\hat{\mathbf{d}}_{ij} \cdot \hat{\zeta}_f|}{v_f} + \frac{d|\hat{\mathbf{d}}_{ij} \cdot \hat{\zeta}_l|}{v_l} + \frac{d|\hat{\mathbf{d}}_{ij} \cdot \hat{\zeta}_n|}{v_n}. \quad (3.5)$$

em que $\hat{\mathbf{d}}_{ij}$ é o vetor normalizado da direção dada pela Equação (3.4) e $\hat{\zeta}_f$, $\hat{\zeta}_l$, $\hat{\zeta}_n$ são os vetores com as direções normalizadas dos eixos.

3.3 MODELO MECÂNICO

Uma das contribuições inéditas deste trabalho é o modelo mecânico baseado em SMM com baixa dependência da discretização espacial, que será apresentado nesta seção.

O modelo mecânico pode ser dividido em duas partes: força ativa e força passiva. A força ativa é aquela gerada nas células cardíacas para que o órgão se contraia. O esquema

de aplicação desta força foi proposto em trabalhos anteriores (AMORIM *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2013) e será detalhado a seguir.

A força passiva é exercida por molas e é responsável por restabelecer a configuração inicial do sistema após a contração. A força passiva apresentada a seguir é uma adaptação dos modelos propostos por Jarrouse (JARROUSSE, 2011; JARROUSSE; FRITZ; DOSSSEL, 2009) e Bourguignon e Cani (BOURGUIGNON; CANI, 2000). A principal diferença entre o modelo proposto nesta tese e aqueles propostos anteriormente é que o sistema sofre baixa influência da discretização espacial da malha. Não foram encontrados modelos com esta característica na literatura. Por exemplo, TROUVAIN *et al.* (2014) realizou testes de tração e compressão em duas barras de tamanhos iguais, entretanto com diferentes discretizações. O mesmo conjunto de parâmetros do sistema massa-mola não reproduziu as mesmas deformações na malha. Assim, os parâmetros foram adaptados manualmente para que as malhas se deformassem igualmente. Há alguns métodos capazes de adaptar os parâmetros de modelos de mecânica do contínuo para sistemas massa-mola (BAUDET *et al.*, 2007a; BIANCHI *et al.*, 2004; LLOYD; SZÉKELY; HARDERS, 2007), entretanto os métodos não são simples. O modelo passivo apresentado aqui tem o objetivo de ser simples de implementar, possuir baixo custo computacional e ser independente da discretização.

Antes da apresentação das partes ativa e passiva do modelo mecânico, serão apresentados os conceitos básicos de sistemas massa-mola (SMM) e a proposta desta tese para que os SMM sejam independentes da discretização.

3.3.1 Sistemas massa-mola

O deslocamento da massa em um SMM pode ser previsto através da Lei de Hooke, que afirma que a força F_h necessária para esticar ou comprimir uma mola em uma distância Δx é proporcional a Δx :

$$F_h = -k\Delta x, \quad (3.6)$$

em que k é o coeficiente de rigidez da mola. Para que o SMM não permaneça oscilando indefinidamente, é necessário adicionar uma força de amortecimento. Esta força F_d é proporcional à velocidade relativa do ponto de massa, que é dada pela diferença entre a velocidade de um ponto i e seu vizinho j :

$$F_d = -\beta(v_i - v_j), \quad (3.7)$$

em que β é a constante de amortecimento.

Desta forma, a força total F aplicada num ponto de massa do sistema é dada por:

$$F = F_h + F_d. \quad (3.8)$$

Para encontrar a aceleração a de um ponto com massa m , basta igualar a força F à segunda Lei de Newton ($F_n = ma$):

$$F = F_n, \quad (3.9)$$

$$F_h + F_d = ma. \quad (3.10)$$

Assim, é possível calcular a aceleração e conseqüentemente a velocidade e a posição (v e x) em cada instante de tempo:

$$a_i = \frac{F_h + F_d}{m}, \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} = a_i, \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = v_i. \quad (3.13)$$

3.3.2 Sistemas massa-mola com baixa influência da discretização

Para a implementação de um SMM com baixa dependência da discretização, foi utilizado o Módulo de Young, uma propriedade mecânica dos materiais que define a relação entre tensão e deformação relativa:

$$\sigma = E\varepsilon, \quad (3.14)$$

em que σ é a tensão dada em N/m^2 , E é o módulo de elasticidade ou módulo de Young e ε é a deformação relativa, dada pela relação entre a deformação Δl e o comprimento inicial l_0 : $\varepsilon = \Delta l/l_0$. Desta forma, pode-se então encontrar a seguinte equação para o módulo de Young:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{F/s_0}{\Delta l/l_0} = \frac{Fl_0}{\Delta ls_0}, \quad (3.15)$$

em que F é a força aplicada na área da face s_0 . Ao se isolar F , obtém-se:

$$F = \frac{Es_0}{l_0}\Delta l. \quad (3.16)$$

Ao se observar as Equações (3.6) e (3.16), obtém-se a seguinte relação entre o coeficiente de mola k e o módulo E :

$$k = \frac{Es_0}{l_0}. \quad (3.17)$$

A configuração mais simples de um sistema massa-mola pode ser encontrada na Figura 24, parte I, que consiste em uma mola fixa a uma parede na extremidade à esquerda e a um corpo com massa M na outra extremidade. Já as demais configurações são mais complexas pois contêm mais massas e molas, formando diferentes discretizações de um mesmo sistema. Na parte I, existe apenas uma mola com rigidez k e um corpo com massa

M . Nas partes II, III e IV, o corpo é dividido em n partes menores com massas m_i , sendo que m_i é proporcional ao tamanho da mola à sua esquerda:

$$m_i = \frac{l_0^e}{l_0} M, \quad (3.18)$$

$$M = \sum_i^n m_i, \quad (3.19)$$

em que l_0 é o comprimento inicial total de todas as molas e l_0^e é o comprimento inicial da mola à esquerda. Em cada configuração, o somatório dos comprimentos de todas as molas deve ser igual.

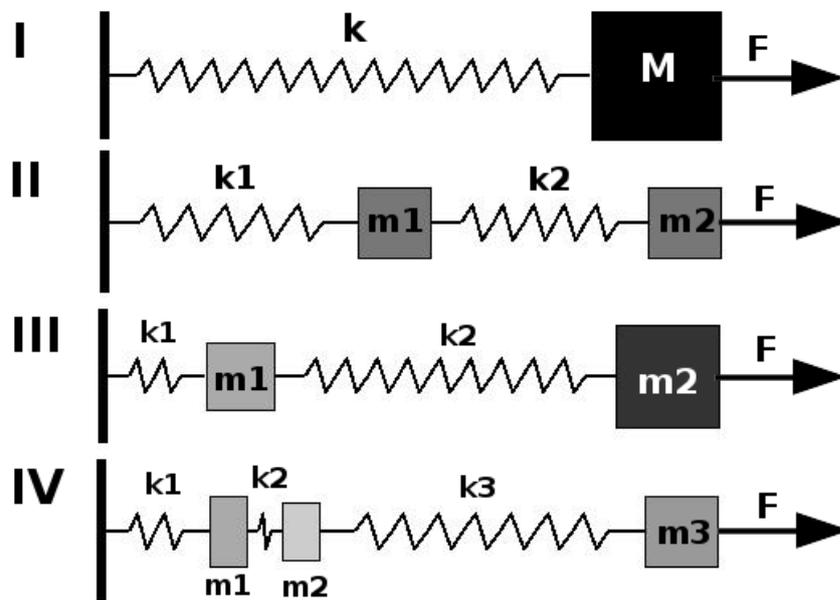


Figura 24 – Testes com diferentes configurações de um sistema massa-mola 1D: I) apenas uma massa e uma mola, II e III) duas massas e duas molas, IV) três massas.

Para que os diferentes sistemas da Figura 24 possuam o mesmo deslocamento, foi utilizado o conceito de rigidez equivalente. Mais adiante, ao se utilizar a mesma geometria 3D com diferentes discretizações, espera-se que elas também se deformem de maneira semelhante. A relação entre o coeficiente k de rigidez total do sistema e os coeficientes k_i de cada mola é dada por:

$$\frac{1}{k} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{k_i}. \quad (3.20)$$

A equação para calcular o coeficiente k_i de uma mola i é:

$$k_i = \frac{E s_0}{l_0^i}. \quad (3.21)$$

Então, de maneira análoga à Equação (3.21), o amortecimento em 3D foi escalado pela área e pelo comprimento do eixo, em que β é o parâmetro do amortecimento total e β_i é a

Tabela 2 – Parâmetros para cada uma das configurações do experimento.

Config. (Fig. 24)	Índice i	l_i^0	k_i	m_i	β_i
I	1	15	3	10	10
II	1	3	15	2	50
	2	12	3,75	8	12,5
III	1	7	6,4286	4,66667	21,429
	2	8	5,625	5,333	18,75
IV	1	3	15	2	50
	2	1	45	0,66667	150
	3	11	4,0909	7,333	13,636

constante de amortecimento de cada mola:

$$\beta_i = \frac{\beta s_0}{l_i^0}. \quad (3.22)$$

Da mesma maneira, a relação entre β e β_i é dada por:

$$\frac{1}{\beta} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\beta_i}. \quad (3.23)$$

Maiores detalhes sobre molas e amortecedores equivalentes podem ser encontrados em (NORTON, 2009, Capítulo 8).

3.3.2.1 Testes de dependência

Esta seção apresenta alguns testes para comprovar que o modelo proposto é capaz de reproduzir a mesma deformação com diferentes configurações de um sistema massa-mola. As configurações avaliadas são exibidas pela Figura 24. O teste consiste em aplicar uma força externa na massa localizada na extremidade direita de cada sistema, para que se aumente o tamanho das molas. A força foi aplicada durante 50s e depois retirada para que as molas voltassem ao tamanho inicial. Na demonstração, foram utilizados os seguintes parâmetros: massa total $M = 10kg$, módulo de elasticidade $E = 45N/m^2$, amortecimento total $\beta = 150N/m^2$ e força externa $F_e = 20N$. Como o sistema é 1D, a área s_0 foi considerada igual a $1m^2$. Na Tabela 2 são apresentados os parâmetros específicos para cada massa, rigidez de mola e amortecimento, em cada configuração. Estes valores foram calculados respectivamente pelas Equações (3.18), (3.21) e (3.22).

O gráfico com o resultado do experimento está ilustrado na Figura 25. Observa-se que o comprimento das quatro configurações comportou-se de maneira semelhante. Os comprimentos iniciais eram de $15m$, então os sistemas aumentaram para $21,5m$ nos 20 primeiros segundos, quando a força externa e a passiva entraram em equilíbrio. A força externa foi aplicada até os 50s, quando então os sistemas começaram a voltar para o comprimento inicial.

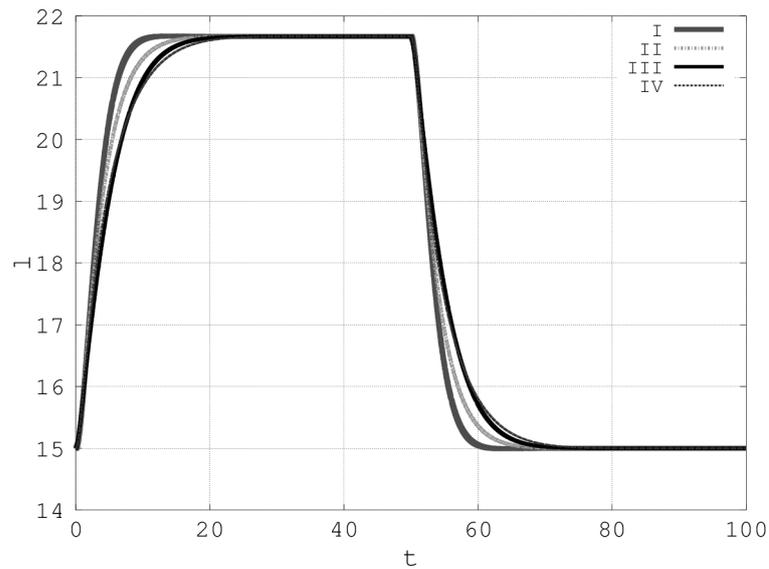


Figura 25 – Comprimentos dos sistemas de todas as configurações.

3.3.3 Força ativa

Quando a célula é estimulada, há um aumento na concentração de íons de cálcio no meio intracelular, o que inicia a contração. Entre o estímulo e o desenvolvimento de tensão há um atraso, pois é necessário um pequeno intervalo de tempo para que a concentração intracelular de cálcio aumente. Neste trabalho, a tensão ativa foi implementada através de um autômato celular acoplado ao AC elétrico. Os estados do AC da tensão ativa e a sua relação temporal com o AC elétrico podem ser vistos na Figura 26.

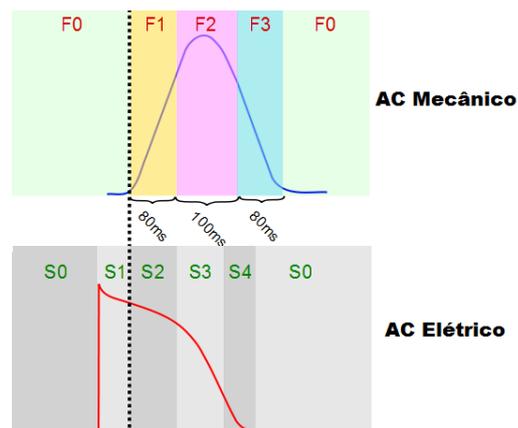


Figura 26 – Estados do AC mecânico e elétrico.

Fonte: Retirada de (AMORIM, 2012).

As regras para a troca de estados da tensão são: o AC sai do estado de ausência de tensão F0 e vai para F1 quando o estado do AC elétrico vai de S1 para S2. Após esta mudança, os estados continuarão a evoluir até chegar em F0 novamente, dependendo

apenas do tempo e não mais do potencial elétrico. Esta tensão será usada de entrada para o SMM e irá causar a deformação dos elementos.

A força ativa foi aplicada nos pontos de interseção entre a fibra e as faces do tetraedro ($q0$ e $q1$, Figura 18). Assim, a contração de um elemento será sempre na direção da fibra. Como a saída do AC é uma tensão, dada em N/m^2 , é necessário transformar esta tensão em força para então aplicá-la nos pontos de interseção. Para isto basta multiplicar a tensão por uma medida de área. Nos trabalhos anteriores foi utilizada a área da face em que está o ponto de interseção. Entretanto, com esta abordagem não foi possível garantir a independência da contração em relação à discretização da malha. Sendo assim, este trabalho utilizou o método de hexaedro virtual (JARROUSSE, 2011), em ambas as forças, passivas e ativas. Assim, multiplica-se a tensão pela área do hexaedro virtual que contém o ponto de interseção da fibra (Figura 19). Neste caso a área s_f^t é simplesmente o produto entre os comprimentos dos eixos da normal e lâmina (ζ_n^t e ζ_l^t). O AC fornece um percentual p^t de tensão ativa máxima para cada elemento, o módulo desta tensão μ é um parâmetro do sistema. A força \mathcal{A}^t em um ponto é aplicada na direção da fibra, no sentido do ponto de interseção ao baricentro:

$$s_f^t = \|\zeta_l^t\| \|\zeta_n^t\|, \quad (3.24)$$

$$\mathcal{A}_{q0}^t = +p^t \mu s_f^t \hat{\zeta}_f^t, \quad (3.25)$$

$$\mathcal{A}_{q1}^t = -p^t \mu s_f^t \hat{\zeta}_f^t, \quad (3.26)$$

em que $\hat{\zeta}_f^t$ é um vetor que representa a direção normalizada do eixo da fibra ζ_f^t .

3.3.4 Força passiva

A parte do modelo responsável pela força passiva foi desenvolvida com o SMM proposto na Seção 3.3.2. Estes sistemas consistem em massas interconectadas por molas que devem refletir as características elásticas do tecido cardíaco. As equações para encontrar a rigidez e o amortecimento equivalentes foram utilizadas no modelo 3D com malha de tetraedros, através da técnica do hexaedro virtual. O hexaedro se comporta como a barra submetida à tração, como explicado na Equação (3.14). Na posição dos eixos foram colocadas molas para reagirem às deformações no elemento, as quais são chamadas de molas axiais.

Então as forças elásticas e de amortecimento aplicadas em um ponto de interseção

do elemento i e do eixo j são dadas por:

$$\mathbf{f}_{q0}^h = +\Delta l_j \frac{E s_j^i}{l_j^0} \hat{\zeta}_j^t, \quad (3.27)$$

$$\mathbf{f}_{q1}^h = -\mathbf{f}_{q0}^h, \quad (3.28)$$

$$\mathbf{f}_{q0}^d = +(\mathbf{v}_{q0} - \mathbf{v}_{q1}) \cdot \hat{\zeta}_j^t \frac{\beta s_j^i}{l_0} \hat{\zeta}_j^t, \quad (3.29)$$

$$\mathbf{f}_{q1}^d = -\mathbf{f}_{q0}^d, \quad (3.30)$$

em que s_j^i é a área da face do hexaedro virtual, dada pela Equação (3.24), Δl_j é a variação no tamanho do eixo, E e β são parâmetros do modelo que representam o módulo de elasticidade e a constante de amortecimento, l_j^0 é o comprimento inicial do eixo, $\hat{\zeta}_j^i$ é a direção normalizada do eixo j que passa pelos pontos de interseção $q0$ e $q1$, que por sua vez se movimentam respectivamente com as velocidades v_{q0} e v_{q1} . O esquema de velocidade relativa foi proposto por (NEALEN *et al.*, 2006) e impede que ocorra amortecimento em movimentos de corpo rígido. A velocidade é projetada no eixo $\hat{\zeta}_j^t$ e desta forma a força amortecedora só atua nesta direção.

3.3.4.1 Molas angulares

Além das molas axiais, foram adicionadas molas de torção, que são colocadas entre dois eixos. Elas permitem deformações causadas por tensões de cisalhamento. Este tipo de deformação está ilustrada na Figura 27. O módulo de cisalhamento k_α é dado pela

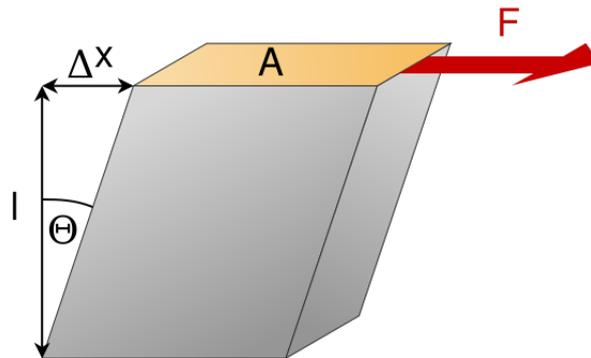


Figura 27 – Cisalhamento.

Fonte: Retirada de (WIKIPEDIA, 2015).

relação entre a tensão τ e a deformação cisalhante γ :

$$k_\alpha = \frac{\tau}{\gamma} = \frac{F/A}{\Theta}, \quad (3.31)$$

em que τ é dada pela relação entre a força aplicada e a área e γ é na verdade a variação entre os ângulos inicial e final, ou seja, a deformação do sistema. Assim, encontra-se a

força:

$$F = k_\alpha A \Theta. \quad (3.32)$$

Adaptando a equação para o modelo, considera-se que a variação do ângulo entre dois eixos é $\Theta = \alpha_{jk}^t - \alpha_{jk}^0$. Desta forma, as forças angulares são dadas por:

$$\mathbf{f}_{q0j}^\alpha = k_\alpha^{jk} s_j^i (\alpha_{jk}^t - \alpha_{jk}^0) \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^t, \quad (3.33)$$

$$\mathbf{f}_{q0k}^\alpha = k_\alpha^{jk} s_j^i (\alpha_{jk}^t - \alpha_{jk}^0) \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^t, \quad (3.34)$$

$$\mathbf{f}_{q1j}^\alpha = -\mathbf{f}_{q0j}^\alpha, \quad (3.35)$$

$$\mathbf{f}_{q1k}^\alpha = -\mathbf{f}_{q0k}^\alpha, \quad (3.36)$$

em que k_α^{jk} é a constante de rigidez de mola angular associada aos eixos j e k e α_{jk}^t é o ângulo formado entre os eixos $\widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^i$ e $\widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^i$. Encontrar o ângulo α_{jk} pode ser computacionalmente custoso, desta forma substituiu-se o ângulo pelo cosseno. Tal alteração é suficiente para aproximar pequenas deformações (JARROUSSE, 2011). Assim, as equações 3.33 e 3.34 podem ser escritas como:

$$\mathbf{f}_{q0j}^\alpha = k_\alpha^{jk} s_j^i (\widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^t \cdot \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^t - \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^0 \cdot \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^0) \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^t, \quad (3.37)$$

$$\mathbf{f}_{q0k}^\alpha = k_\alpha^{jk} s_j^i (\widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^t \cdot \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^t - \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^0 \cdot \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^0) \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_k^t. \quad (3.38)$$

3.3.4.2 Preservação de volume

Além das forças já apresentadas, também foi inserida no sistema uma força para preservação de volume. Esta força reage à contração do tecido na direção da fibra expandindo-o em outras direções, evitando que o volume varie. Isto é necessário pois o tecido do coração é em grande parte composto de água e estudos na literatura apontam que o volume do miocárdio varia no máximo 4% (LIU; ABD-ELMONIEM; PRINCE, 2009; BISTOQUET, 2008). Alguns modelos mecânicos tradicionais consideram que o volume do tecido cardíaco é incompressível (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009; NOBILE; QUARTERONI; RUIZ-BAIER, 2012).

Para adicionar esta característica ao SMM, foi aplicada uma força \mathbf{f}^ϑ nos pontos de interseção. A fórmula é dada por:

$$\mathbf{f}_{q0}^\vartheta = +(\vartheta_i^t - \vartheta_i^0) \frac{k_\vartheta s_j^i}{l_j^0} \widehat{\boldsymbol{\zeta}}_j^i, \quad (3.39)$$

$$\mathbf{f}_{q1}^\vartheta = -\mathbf{f}_{q0}^\vartheta, \quad (3.40)$$

em que ϑ_i^t e ϑ_i^0 são o volume atual e inicial do tetraedro i , k_ϑ é um parâmetro do modelo para a preservação de volume. A Equação (3.39) é o resultado da junção de diversos outros trabalhos (JARROUSSE, 2011; LIU; ABD-ELMONIEM; PRINCE, 2009; HONG

et al., 2006; BOURGUIGNON; CANI, 2000) e empiricamente foi a que apresentou melhor custo benefício, em termos de eficiência computacional, simplicidade de programação e funcionalidade(CAMPOS *et al.*, 2013).

Assim, a força total em cada ponto de interseção é dada pelo somatório da força ativa, das molas axiais e angulares, de amortecimento e de preservação de volume:

$$\mathbf{f}_{q0}^t = \mathcal{A}_{q0}^t + \mathbf{f}_{q0}^h + \mathbf{f}_{q0}^d + \mathbf{f}_{q0}^\alpha + \mathbf{f}_{q0}^\vartheta, \quad (3.41)$$

$$\mathbf{f}_{q1}^t = -\mathbf{f}_{q0}^t. \quad (3.42)$$

Esta equação mostra o acoplamento entre o modelo elétrico e mecânico, pois a força total depende de \mathcal{A}^t que é proveniente do AC elétrico e das forças passivas provenientes do modelo mecânico (SMM).

3.4 O EFEITO ELETROTÔNICO

A deformação mecânica sofrida pelo tecido cardíaco pode alterar as suas propriedades eletromecânicas. Este fenômeno é chamado de efeito eletrotônico e tem a capacidade de modificar a duração do PA (SAMPSON; HENRIQUEZ, 2005) e a dispersão da repolarização do PA (TAGGART *et al.*, 2003; TOYOSHIMA; BURGESS, 1978). Existem diversos simuladores que reproduzem este efeito (MACCANNELL *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2006), entretanto são todos baseados em equações diferenciais. Não há na literatura modelos baseados em autômatos que reproduzam o efeito eletrotônico. Desta forma, este trabalho propõe uma contribuição inédita ao adicionar este efeito a um AC.

No trabalho de RUDY (2005) o efeito eletrotônico foi estudado através de experimentos *in silico*. Inicialmente, sabe-se que as células intermediárias do miocárdio (m-miocárdio) possuíam o PA mais longo que as células das camadas interna e externa (endocárdio e epicárdio). Então, foi medida a diferença na duração do potencial de ação (DPA) entre células isoladas do m-miocárdio e do epicárdio, que chega a 90ms. Porém, ao observar o m-miocárdio ao lado das células epicárdicas e endocárdicas, foram notadas alterações em seu comportamento: a diferença na DPA caiu para 18ms. Ainda utilizando estes experimentos, concluiu-se que ao se diminuir o acoplamento das células, a diferença entre as DPAs aumenta. O acoplamento foi medido pela condutância da estrutura de interconexão entre as células (junção *gap*) e pela velocidade de propagação.

Desta forma, o efeito eletrotônico desempenha o papel de alterar a duração do potencial de ação, de modo a tornar mais homogênea a dispersão da repolarização. Isto significa que apesar das células ativarem-se em instantes de tempo diferentes, elas tendem a voltar ao potencial de repouso em instantes de tempo próximos, mesmo possuindo diferentes DPAs e estando distantes umas das outras. Esta característica evita que células tardiamente repolarizadas iniciem ondas extras.

Para inserir este efeito no FisiPacer, foi criado um estado adicional $S5$ no AC elétrico, que é acionado ao se atingir 85% da amplitude do PA. Quando a primeira célula atinge $S5$, ela inicia a propagação da onda de repolarização. Ou seja, ela passa a “contaminar” as células vizinhas, espalhando o estado $S5$ pelo tecido de maneira análoga à propagação do PA. Esta onda se propaga pelo tecido com uma velocidade v_{eltt} .

Ao alcançar o estado $S5$, armazena-se o PA e o tempo de ativação da célula (PA_{S5} e t_{S5}). Com estas informações, é modelado um novo comportamento para as células: em vez de utilizar os valores pré-computados do PA, o potencial na célula deve cair linearmente para o repouso, dentro de um determinado intervalo de tempo t_{eltt} . O tempo para que o PA atinja o repouso é mais um parâmetro para o sistema, assim como a velocidade de propagação do estado eletrotônico v_{eltt} . Caso o tecido esteja muito contraído, o estado eletrotônico alcançará mais rápido os extremos do tecido e a diferença na duração dos PAs será menor.

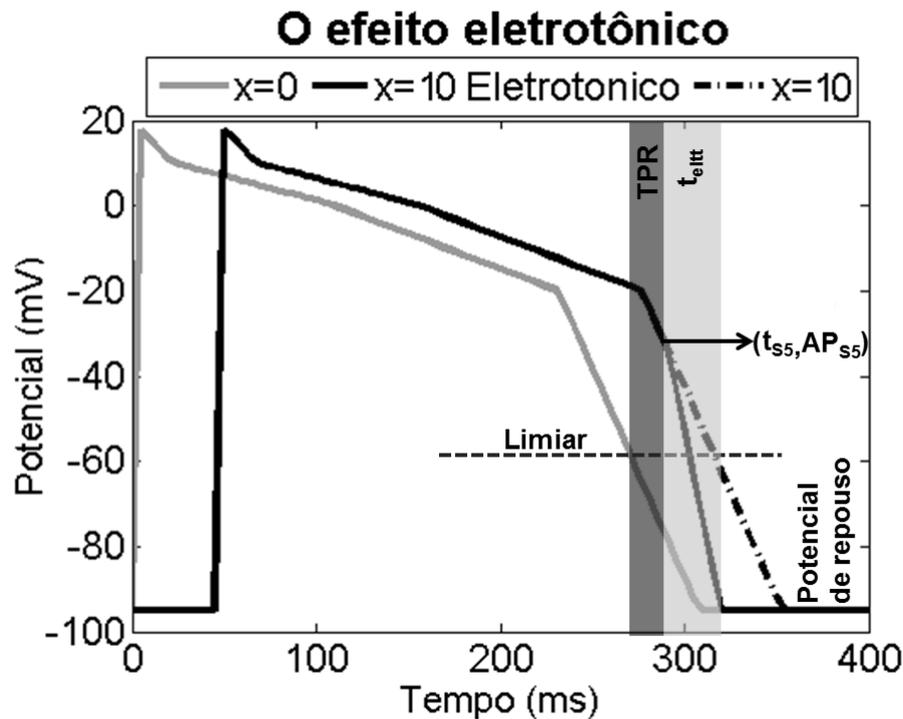


Figura 28 – O efeito eletrotônico. TPR: Tempo de propagação da repolarização, t_{eltt} : Tempo para o PA atingir o repouso e (PA_{S5}, t_{S5}) potencial e tempo em que a célula atingiu o estado $S5$. $x = 0$ em cinza e $x = 10$ em preto.

Na Figura 28 encontra-se o PA nos extremos de um tecido: $x = 0$ e $x = 10$. O PA é iniciado em $x = 0$ e após algum tempo a face $x = 10$ é estimulada. Então o limiar é alcançado pelo PA em $x = 0$ e o seu estado muda para $S5$, que então começa a se propagar. O intervalo de tempo entre o momento em que a primeira célula atinge o limiar e o momento em que a última célula inicia a repolarização ao mudar o seu estado para $S5$ é chamado de tempo de propagação da repolarização (TPR). Assim, quando a onda de

repolarização alcança a face $x = 10$ após o tempo TPR, o tempo de ativação da célula e o potencial (t_{S5}, PA_{S5}) são armazenados para que se calcule a queda linear do PA até o repouso. Esta queda deve ocorrer num tempo pré-determinado t_{eltt} , também exibido na figura. A linha preta pontilhada é o PA da face $x = 10$ sem o efeito eletrotônico. Assim, nota-se que sem o efeito, a diferença de tempo entre a ativação das faces é a mesma entre a repolarização. Portanto os PAs das extremidades são homogêneos e possuem a mesma duração. Por outro lado, com o efeito eletrotônico, a diferença da dispersão diminuiu, deixando os PAs heterogêneos.

A interferência do efeito eletrotônico na deformação pode ser visualizada na Figura 29. De maneira semelhante ao PA, as forças ativas de cada célula têm a mesma duração quando não há o efeito eletrotônico. Com o efeito, as células tendem a ter o PA e a força com durações menores, e desta forma fazem com que a malha retorne à configuração inicial mais rapidamente.

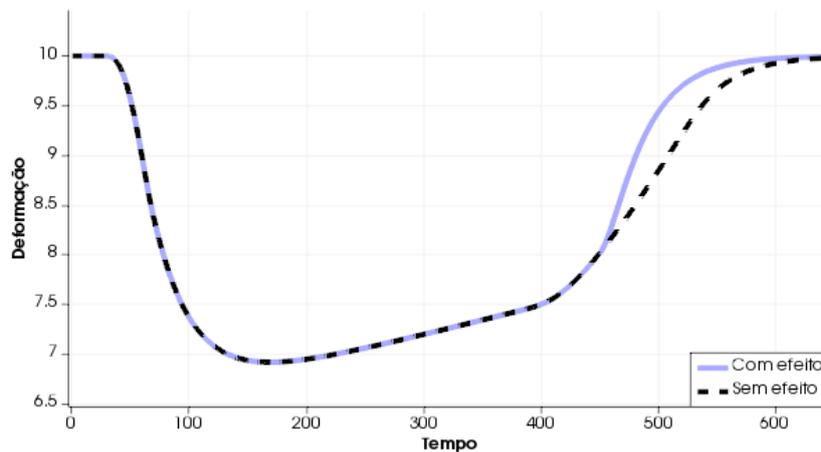


Figura 29 – Comparação da deformação, em simulações com e sem efeito eletrotônico.

3.5 MODELAGEM DA ANISOTROPIA

O trabalho de BOURGUIGNON; CANI (2000) contém um esquema para modelar a anisotropia de sistemas massa-mola de propósito geral, com aplicações em diversos campos. Mais tarde JARROUSSE (2011) adaptou este esquema para modelar o comportamento de tecidos cardíacos. No miocárdio, a anisotropia é definida por três eixos: fibra, lâmina e normal, como já mostrado na Figura 4. As direções iniciais destes eixos em cada tetraedro são dados de entrada do simulador. Após o início da simulação, os vértices irão se deslocar e deformar o tetraedro. Então é necessário encontrar as novas direções dos eixos para o elemento deformado. Assim, este trabalho utilizou o algoritmo de controle de anisotropia proposto por JARROUSSE (2011). A Figura 30 mostra o diagrama de atividades deste processo para um elemento da malha. Em suma, primeiro encontra-se o baricentro e em seguida, encontra-se a linha reta que passa pelo baricentro e é paralela a um eixo de

anisotropia. Então procura-se um ponto de interseção em cada um dos quatro planos que contêm as faces do elemento. Se uma interseção for encontrada, é verificado se ela pertence à face. Em caso positivo, são determinadas as funções de interpolação e o processo é repetido até que todas as matrizes de coeficientes sejam encontradas. Cada uma destas etapas será detalhada a seguir.

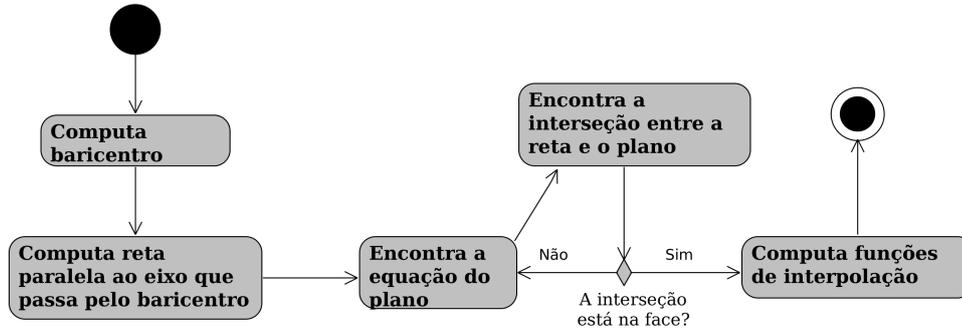


Figura 30 – Diagrama de atividades do algoritmo que encontra as funções de interpolação para controlar a anisotropia.

Antes da execução do algoritmo de controle de anisotropia é realizada a leitura dos arquivos de entrada para definir os três eixos para cada elemento da malha. Cada um destes eixos será determinado por dois pontos de interseção, com as faces do tetraedro. Inicialmente as coordenadas destes pontos de interseção são desconhecidas e os eixos devem passar obrigatoriamente pelo baricentro do elemento. A Figura 18 mostra um elemento com um eixo representado por uma seta, que passa pelo baricentro \mathbf{q}_b e pelos pontos de interseção (\mathbf{q}_0 e \mathbf{q}_1). Desta forma, um eixo ζ^t é determinado no instante de tempo t como:

$$\zeta^t = \mathbf{q}_1^t - \mathbf{q}_0^t. \quad (3.43)$$

Assim, uma vez que as coordenadas dos vértices do elemento deformado são conhecidas, é necessário determinar os pontos de interseção e por conseguinte, os eixos de anisotropia.

Então, o algoritmo de controle se inicia, em que o primeiro passo é determinar o baricentro do elemento, dado pela Equação (3.1).

Em seguida, o segundo passo encontra o vetor \mathbf{v} que representa uma linha reta paralela ao eixo ζ que passa pelo baricentro q_b :

$$\mathbf{v} = \alpha \hat{\zeta}^t + \mathbf{q}_b, \quad (3.44)$$

em que $\hat{\zeta}^t$ é o vetor unitário na direção de ζ^t e α é a distância ao longo de ζ^t .

No terceiro passo encontra-se o ponto de interseção entre a reta definida pela Equação (3.44) e a face do tetraedro. Para isto, é preciso determinar a equação do plano que contém a face, que é obtida a partir de um vetor qualquer que pertence ao plano e a direção normal. Como obrigatoriamente um vetor no plano é perpendicular à normal, o

produto escalar entre eles deve ser zero:

$$(\mathbf{v} - \mathbf{x}_i) \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0, \quad (3.45)$$

em que $(\mathbf{v} - \mathbf{x}_i)$ é um vetor no plano, $\hat{\mathbf{n}}$ é a direção normal do plano e \mathbf{x}_i representa as coordenadas de um dos vértices que compõem a face. Os vértices do tetraedro \mathbf{p}_1 , \mathbf{p}_2 , \mathbf{p}_3 e \mathbf{p}_4 estão ilustrados na Figura 18. Estes vértices também são utilizados para compor dois vetores, com o intuito de calcular $\hat{\mathbf{n}}$ a partir do produto vetorial entre eles. Considerando a face formada pelos vértices e \mathbf{p}_1 , \mathbf{p}_2 e \mathbf{p}_3 :

$$\mathbf{n} = (\mathbf{p}_1 - \mathbf{p}_2) \times (\mathbf{p}_2 - \mathbf{p}_3), \quad (3.46)$$

$$\hat{\mathbf{n}} = \frac{\mathbf{n}}{\|\mathbf{n}\|}. \quad (3.47)$$

No quarto passo, encontram-se as coordenadas do ponto de interseção entre um eixo e um plano que contém a face do tetraedro, ao se substituir \mathbf{v} da Equação (3.45) pela Equação (3.44):

$$(\alpha\boldsymbol{\zeta} + \mathbf{q}_b - \mathbf{x}_i) \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0, \quad (3.48)$$

então, ao se isolar α , obtém-se:

$$\alpha = \frac{(\mathbf{x}_i - \mathbf{q}_b) \cdot \hat{\mathbf{n}}}{\boldsymbol{\zeta} \cdot \hat{\mathbf{n}}}. \quad (3.49)$$

Finalmente, o ponto de interseção é encontrado ao se substituir α na Equação (3.44).

Em seguida, verifica-se se o ponto de interseção encontrado pertence de fato à face do tetraedro, ou se ele apenas pertence ao plano, mas fora da face. Para isto, encontra-se a área da face, dada por:

$$S_{123} = \frac{1}{2} \|(\mathbf{p}_1 - \mathbf{p}_2) \times (\mathbf{p}_2 - \mathbf{p}_3)\|. \quad (3.50)$$

Em seguida a face é dividida em três triângulos menores, que possuem como vértices o ponto de interseção j e outros dois vértices da face original. Então encontra-se a área de cada um destes três triângulos para se obter o seguinte somatório:

$$S_j = S_{j12} + S_{j13} + S_{j23}. \quad (3.51)$$

Enfim, se a soma das áreas dos triângulos menores S_j é igual a S_{123} , o ponto pertence à face e o algoritmo continua. Caso contrário, o ponto não pertence à face e o algoritmo deve procurar pontos de interseção em outras faces.

Continuando o algoritmo, uma vez que o ponto pertence à face, deve-se encontrar as funções de interpolação. Elas são baseadas na razão entre as áreas dos triângulos menores e a face do tetraedro:

$$\xi = \frac{S_{j13}}{S_{123}}, \quad (3.52)$$

$$\eta = \frac{S_{j12}}{S_{123}}. \quad (3.53)$$

A partir de ξ e η encontra-se o conjunto de equações para cada ponto de interseção j , com uma função de interpolação para cada vértice (1, 2 ou 3) da face que contém a interseção:

$$N_1(\xi_j, \eta_j) = 1 - \xi_j - \eta_j, \quad (3.54)$$

$$N_2(\xi_j, \eta_j) = \xi_j, \quad (3.55)$$

$$N_3(\xi_j, \eta_j) = \eta_j. \quad (3.56)$$

As áreas dos triângulos que dão origem às funções de interpolação N_1 , N_2 e N_3 estão representadas na Figura 31, em que são exibidos os vértices p_1 , p_2 e p_3 , além do ponto de interseção p_j .

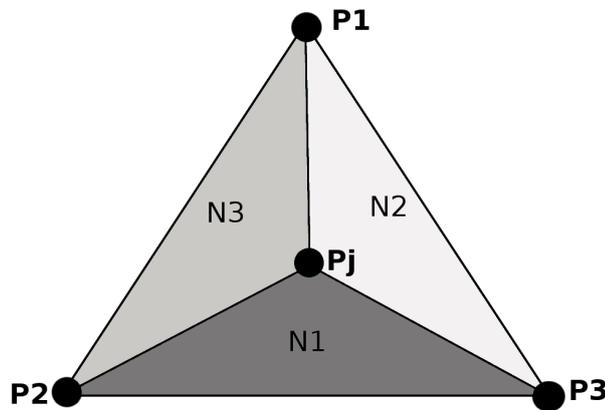


Figura 31 – Funções de interpolação em uma face do tetraedro.

Assim, é possível encontrar o ponto de interseção \mathbf{x}_j utilizando as funções de interpolação e as coordenadas dos vértices \mathbf{x}_i da face, em qualquer instante de tempo t :

$$\mathbf{x}_j^t = \sum_{i=1}^3 N_i(\xi_j, \eta_j) \mathbf{x}_i^t. \quad (3.57)$$

Para simplificar o código, monta-se uma matriz \mathbf{C} com todas as funções de interpolação de um tetraedro, que contém quatro linhas e seis colunas, correspondentes às quatro faces e os seis pontos de interseção (dois por eixo). Desta forma, $i \in [1, 4]$ representa os índices dos vértices e $j \in [1, 6]$ representa os índices dos pontos de interseção. O elemento na posição ij da matriz não é nulo quando o vértice \mathbf{p}_i e o ponto de interseção \mathbf{x}_j pertencem simultaneamente à mesma face F . Assim, \mathbf{C} é dada por:

$$\mathbf{C}_{ij} = \begin{cases} N_{ij}, & \text{se } \mathbf{p}_i \in F \wedge \mathbf{x}_j \in F \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.58)$$

Então, daqui em diante, para encontrar as coordenadas de todas as interseções de um tetraedro \mathbf{X}_j^t (3×6), basta multiplicar a matriz \mathbf{X}_i^t (3×4), que é composta pelas coordenadas dos vértices do tetraedro, por \mathbf{C}^k :

$$\mathbf{X}_j^t = \mathbf{X}_i^t \mathbf{C}_{ij}. \quad (3.59)$$

3.6 INTEGRAÇÃO NUMÉRICA

Para que seja feita a integração numérica no tempo, deve-se determinar a força aplicada em cada vértice dos elementos. A Equação (3.41) calcula a força total aplicada em um ponto de interseção. É necessário distribuí-la para os vértices, utilizando as funções de interpolação, obtidas nas Equações (3.54), (3.55) e (3.56). A porção de \mathbf{f}_j a ser aplicada em um vértice \mathbf{p}_i é dada por:

$$\mathbf{f}_{ij} = N_i(\xi_j, \eta_j) \mathbf{f}_j, \quad (3.60)$$

em que a \mathbf{f}_{ij} é proporcional à área do triângulo que forma a função de interpolação N_i , como pode ser visto na Figura 31.

A força total \mathbf{f}_i aplicada em um vértice \mathbf{p}_i de um tetraedro k é o somatório de todas as forças \mathbf{f}_j aplicadas nos pontos de interseção que estão nas faces que contêm \mathbf{p}_i . Com a matriz de coeficientes \mathbf{C}^k , segue que:

$$\mathbf{f}_i^t = \sum_{j=1}^6 C_{ij} \mathbf{f}_j^t. \quad (3.61)$$

Ao se conhecerem as forças aplicadas em um vértice i , deve-se encontrar a sua aceleração através da Segunda Lei de Newton ($\mathbf{f} = m\mathbf{a}$) e então é possível determinar a velocidade $\mathbf{v}_i(t)$ e a posição $\mathbf{x}_i(t)$ em cada instante de tempo, através do método de Verlet:

$$\mathbf{a}_i^t = \frac{\mathbf{f}_i^t}{m}(\mathbf{x}_i^t, \mathbf{v}_i^t, t), \quad (3.62)$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{\mathbf{a}_i(t + \Delta t) + \mathbf{a}_i(t)}{2} \Delta t \quad (3.63)$$

$$\mathbf{x}_i(t + \Delta t) = \mathbf{x}_i(t) + \mathbf{v}_i(t) \Delta t + \frac{\mathbf{a}_i(t)}{2} \Delta t^2, \quad (3.64)$$

em que Δt é o passo de tempo.

3.6.1 Discussão

Existem vários trabalhos que utilizam os métodos numéricos apresentados para a resolução das equações da Segunda Lei de Newton. A simulação do movimento de uma partícula possui várias aplicações, como a modelagem de fenômenos físicos, biológicos, jogos, entre outros. Em geral, o método da Velocidade de Verlet é o mais utilizado. Ele foi aplicado em diversos trabalhos (KAČIĆ-ALESIĆ; NORDENSTAM; BULLOCK, 2003; WEISE; NASH; PANFILOV, 2011; ZHAO; FANG; ZHAO, 2011; WESTWOOD *et al.*, 2005; WEISE; PANFILOV, 2015). O método de Euler explícito também tem sido utilizado, principalmente por sua simplicidade (VASSILEV; SPANLANG, 2002; MOCHIZUKI; MAKINO, 2008; PROVOT, 1995). Também há simulações via Euler implícito (NEALEN *et al.*, 2006) e métodos multi-passo e de segunda ordem (JARROUSSE; FRITZ; DOSSSEL, 2009).

No trabalho de TESCHNER *et al.* (2004) foram feitos testes em vários métodos numéricos, sempre tentando o maior passo de tempo possível. O método que apresentou o melhor desempenho foi o Método de Verlet. Todavia, este trabalho utilizará o Método da Velocidade de Verlet, pois seu custo computacional é muito semelhante ao de Verlet e o erro no cálculo da velocidade é menor.

3.7 IMPLEMENTAÇÃO

O FisiPacer foi programado em linguagem C, com o ambiente de desenvolvimento NetBeans. Não foram utilizadas quaisquer bibliotecas externas.

Os arquivos de entrada consistem em um arquivo que contém as coordenadas dos pontos e outro que contém os índices dos pontos que compõem os tetraedros. Também são necessários um arquivo para descrever a região da malha que será estimulada e outro para descrever os parâmetros do AC e do SMM. Desta maneira, a estrutura de dados para armazenar as informações da malha são análogas ao formato do arquivo de entrada. Há uma matriz que contém as coordenadas dos pontos e outra para os índices dos pontos dos elementos. Também existe uma matriz para armazenar os elementos vizinhos de um elemento. Considera-se vizinhos os elementos que compartilham pelo menos um ponto.

Ao final de cada passo no tempo da simulação são salvas informações da malha para posterior visualização. Estes arquivos de saída são salvos no formato VTK² e para visualização foi utilizado o *software* ParaView.

3.8 TESTES NO MODELO

Esta seção apresenta alguns testes feitos no simulador FisiPacer, cuja implementação foi apresentada neste capítulo. Foram feitos testes no modelo elétrico e no mecânico separadamente, com o objetivo principal de demonstrar que o modelo mecânico do FisiPacer sofre pouca influência da discretização espacial da malha.

3.8.1 Testes no modelo elétrico

Foram feitos dois testes para verificar o funcionamento do modelo elétrico apresentado. O resultado do primeiro teste pode ser visualizado na Figura 32. Na primeira parte da figura, todas as fibras do cubo estão na horizontal. Na segunda, as fibras estão na diagonal. Assim, no instante inicial, ambos os testes estão em repouso. Logo em seguida, é efetuado um estímulo no centro de uma face. Após alguns instantes, percebe-se que a propagação é mais rápida no sentido da fibra. Aos 86 *ms* de simulação, todo o tecido se encontra eletricamente estimulado. No último instante de tempo da figura, a região do tecido que foi estimulada primeiro começa a voltar para o repouso.

² Disponível em <http://www.vtk.org/>

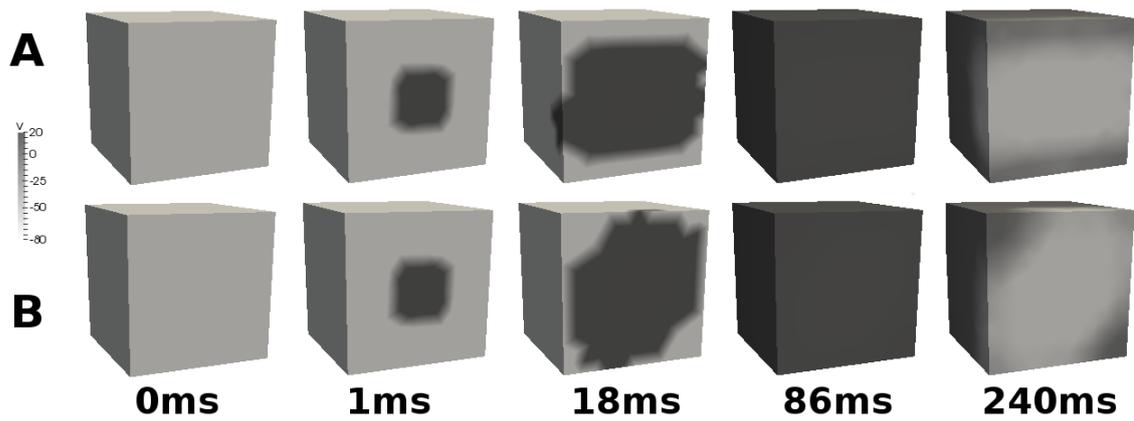


Figura 32 – Propagação do PA em um cubo: A) fibras horizontais; B) fibras diagonais. Os elementos em repouso são mais claros e os excitados, mais escuros.

Outro teste, ilustrado na Figura 33, utilizou uma malha com a geometria simplificada do ventrículo esquerdo. De maneira análoga ao primeiro teste, a simulação se inicia com todos os elementos em repouso. Em seguida, estimula-se uma pequena região do tecido e então inicia-se a propagação do PA.

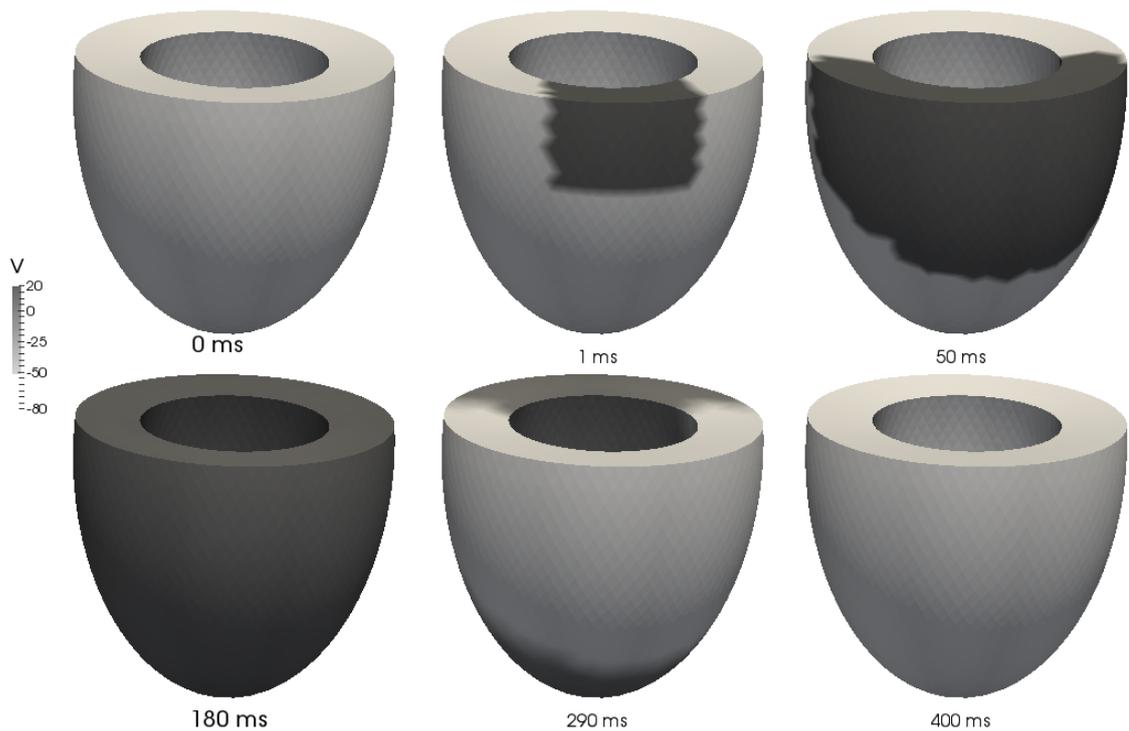


Figura 33 – Propagação do PA em um ventrículo esquerdo.

3.8.2 Testes no modelo mecânico

Foram feitos vários testes no modelo mecânico tridimensional, para verificar se as deformações são semelhantes mesmo utilizando diferentes discretizações. Para tal, foram

utilizadas três malhas que representam o mesmo cubo de $(10 \times 10 \times 10\text{mm})$: I) grosseira, com apenas 96 pontos e 295 elementos; II) intermediária, com 314 pontos e 1293 elementos; e III) refinada, com 2162 pontos e 10774 elementos. As malhas estão ilustradas na Figura 34.

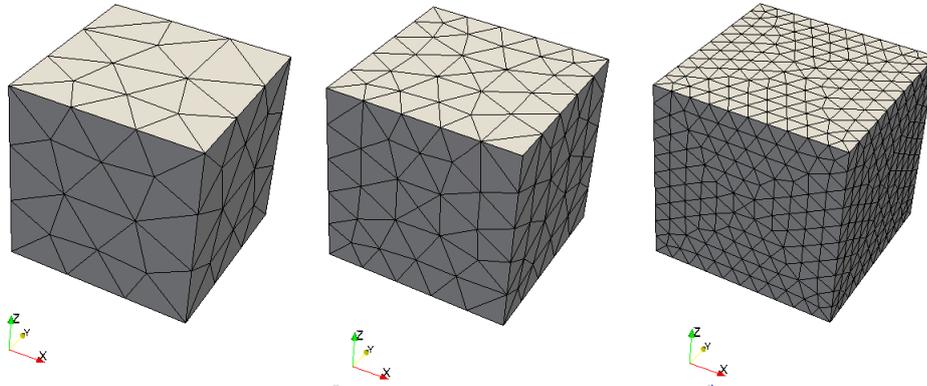


Figura 34 – Malhas: I) grosseira; II) intermediária; III) refinada.

Além disso, foram testadas duas configurações de fibra para cada discretização. A primeira tem todas as fibras paralelas ao eixo Y . A segunda configuração, chamada de transmural, tem fibras com diferentes direções ao longo do tecido. O intuito disto é imitar a estrutura do tecido cardíaco, cujas fibras mudam a sua orientação do epicárdio para o endocárdio, variando de -70° para 70° , respectivamente. A Figura 35 mostra as fibras mudando de direção para cada uma das malhas.

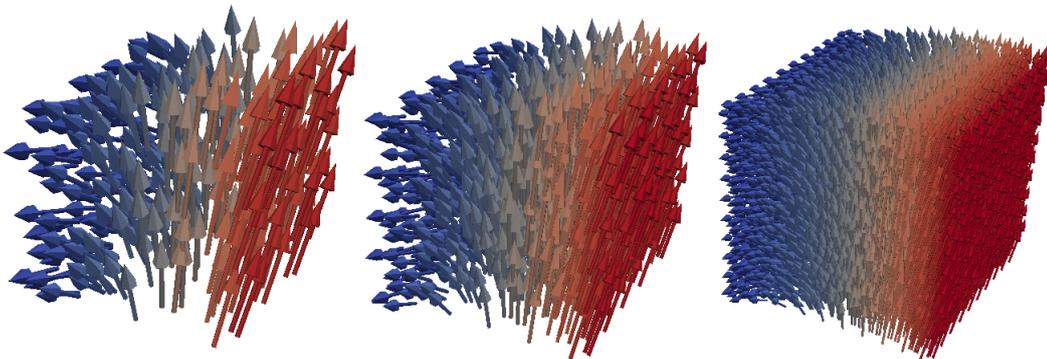


Figura 35 – Fibras na configuração transmural para as malhas: I) grosseira, II) intermediária e III) refinada.

Em todos os testes, foram utilizadas as mesmas condições de contorno, em que todos os pontos na face $Y = 0$ estão totalmente fixos.

O primeiro teste consiste em alongar a malha, aplicando-se tração durante todas as iterações, cuja direção é paralela ao eixo Y , com sentido oposto ao da face fixa. Os comprimentos de cada uma das malhas durante o teste estão mostrados na Figura 36. Percebe-se que há um grande alongamento nos instantes iniciais, em que a tensão distensiva

é maior que aquela exercida pelo sistema passivo. No decorrer do tempo, as forças se equilibram e por conseguinte não há mais alterações nos tamanhos das malhas, mantendo-as alongadas até o término da simulação. Comparando o deslocamento entre as duas configurações de fibra, o alongamento com as fibras na configuração transmural foi menor, alcançando um pouco mais de $12mm$ de comprimento. Já com as fibras paralelas, a malha se aproximou aos $15mm$. O deslocamento é maior neste caso pois as fibras são paralelas à direção da tração, favorecendo o alongamento. Por outro lado, as fibras com diferentes direções e perpendiculares à tração diminuem a capacidade de distensão do material.

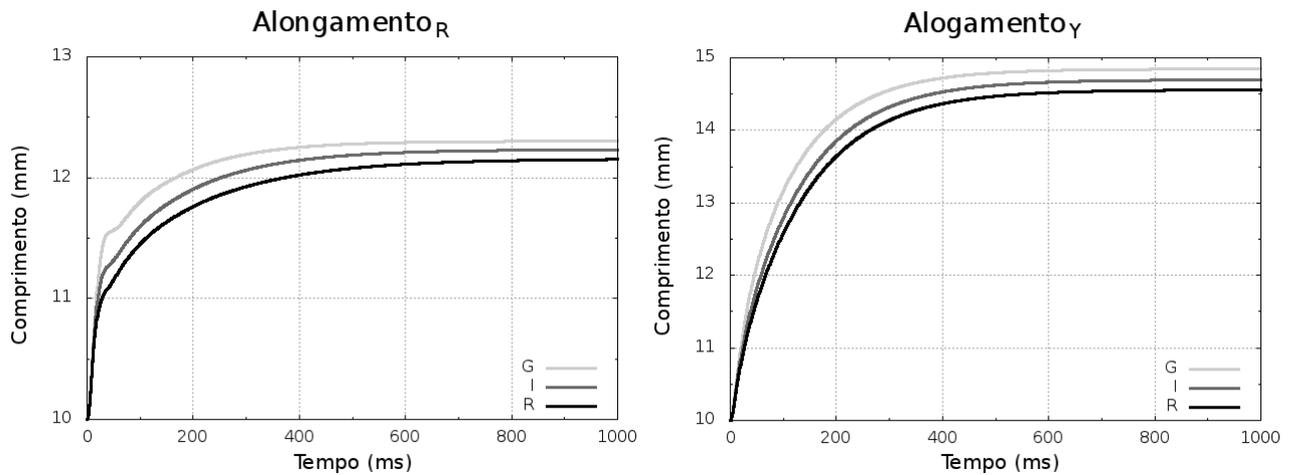


Figura 36 – Comprimentos das malhas durante o alongamento, com fibras na configuração transmural (R) e paralelas (Y), com malhas grosseira (G), intermediária (I) e refinada (R).

Ao se analisar o resultado dos experimentos com as três discretizações, percebe-se que o comportamento delas foi semelhante. A simulação da malha refinada é considerada a mais correta. Há uma certa diferença entre ela e as simulações das outras duas malhas, o que ocorre devido ao erro intrínseco à qualidade da discretização. Conseqüentemente a diferença entre a malha refinada e a grosseira é maior do que a diferença entre a malha refinada e a intermediária. Apesar do erro apresentado pelas malhas mais grosseiras, a avaliação qualitativa delas é positiva, pois aproximaram bem o deslocamento da malha refinada. Para certos tipos de simulação que demandam rapidez e menos precisão, podem ser alternativas atrativas.

Quantitativamente, o custo-benefício das malhas pode ser melhor entendido ao se analisar os dados na Tabela 3. Os erros e percentuais exibidos nesta tabela foram calculados em relação à malha refinada. Os erros absoluto e relativo são dados pela diferença entre comprimento de uma malha qualquer c_q e o comprimento da malha refinada c_r :

$$E_a = |c_q - c_r|, \quad (3.65)$$

$$E_r = \frac{E_a}{c_r}. \quad (3.66)$$

Tabela 3 – Erro absoluto e relativo para as duas configurações de fibra (Y e R). Número de pontos, elementos e tempo com os respectivos percentuais.

Fibras		Y	R	-		
Malha	Medidas	$E_a(E_r)$	$E_a(E_r)$	Nº pts (%)	Nº el (%)	Tempo s (%)
		Grosseira	0,7 (11)	0,3 (10)	96 (4)	295 (3)
	Intermed.	0,3 (5)	0,1 (5)	314 (15)	1293 (12)	29 (11)
	Refinada	-	-	2162	10774	274

O erro relativo da malha grosseira é de aproximadamente 10% em ambas as configurações de fibra. Entretanto é importante dizer que esta malha contém apenas 4% dos pontos e 3% dos elementos da refinada. Além disto, ela foi simulada em 6s, apenas 2% do tempo de simulação da malha refinada (274s). A malha intermediária teve erro relativo de 5% em ambos os casos, sendo que possui 15% dos pontos e 12% dos elementos das malha refinada, e foi simulada em 29s, 11% do tempo da refinada.

As formas das malhas no último instante de tempo da simulação podem ser encontradas na Figura 37. A malha refinada está em cinza e as demais estão em preto.

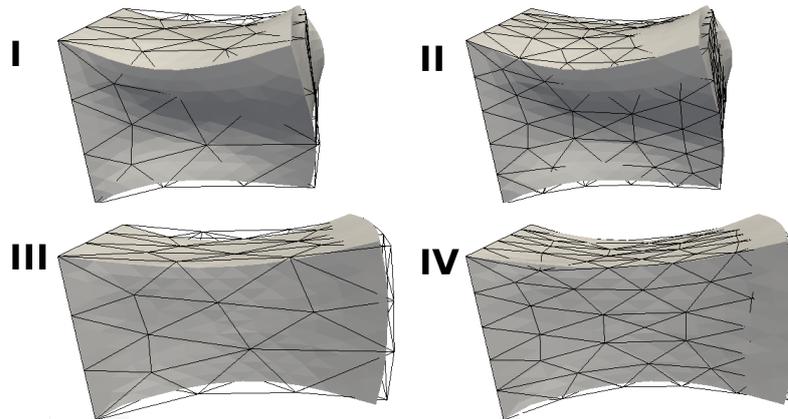


Figura 37 – Comparação da configuração final das malhas após a aplicação de tensão distensiva. A malha refinada está em cinza. Parte superior com fibras na configuração transmural: I) malha grosseira (preta); II) malha intermediária (preta). Parte inferior com fibras paralelas a Y : III) malha grosseira (preta); IV) malha intermediária (preta).

O segundo experimento consiste em encolher as malhas, aplicando-se uma tensão compressiva na face oposta à face fixa ($Y = 10$) cuja direção é paralela ao eixo Y . O comportamento das malhas durante a simulação pode ser visto na Figura 38. Observa-se que no início da simulação ocorre a compressão do sistema. Na segunda metade, as tensões externa e passiva se equilibram e não há mais deslocamentos significativos. O deslocamento é maior nas malhas com fibras paralelas, cerca de 30%, porque neste caso a aplicação da força no sistema é paralela às fibras. Com as fibras na configuração transmural, o deslocamento não ultrapassa 15%. Neste experimento também há diferenças causadas pela discretização. Todavia o comportamento das malhas refinadas, intermediárias e grosseiras

é semelhante. A configuração das malhas após o término dos experimentos está ilustrada na Figura 39.

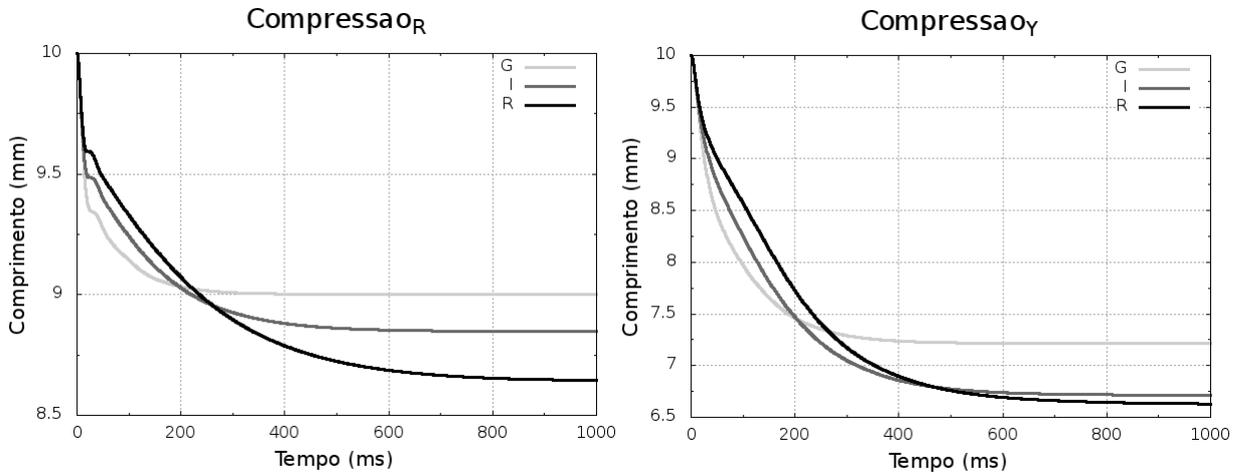


Figura 38 – Comprimentos das malhas durante compressão, com fibras na configuração transmural e paralelas, com malhas grosseira (G), intermediária (I) e refinada (R).

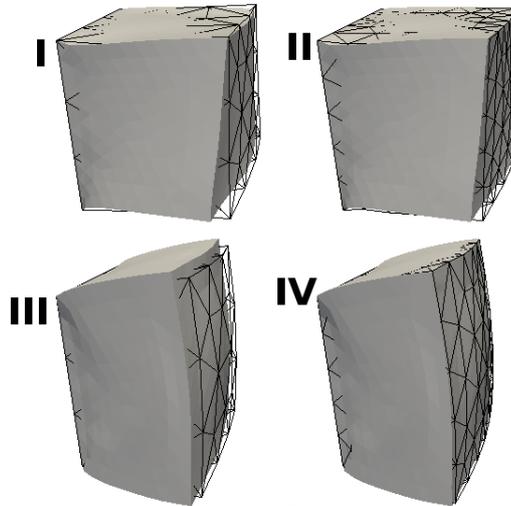


Figura 39 – Comparação da configuração final das simulações após a aplicação de tensão compressiva. A malha refinada está sempre em cinza. Parte superior com fibras na configuração transmural: I) malha grosseira (preta); II) malha intermediária (preta). Parte inferior com fibras paralelas a Y : III) malha grosseira (preta); IV) malha intermediária (preta).

O terceiro experimento consiste em aplicar uma tensão cisalhante, com o intuito de se observar o comportamento das molas angulares. Para isto, uma força é aplicada na direção do eixo Y , fixando a face em que $Y = 0$. Assim, inicialmente as faces do cubo têm a forma de um quadrado. Após a deformação angular, as faces assumem a forma de um losango. Isto pode ser visualizado na Figura 40. O ângulos permanecem se deformando durante toda a simulação, pois não existe amortecimento nas molas angulares.

Desta forma, não há equilíbrio entre a força externa e a força passiva. Além disto, o amortecimento nas molas axiais, dado pela Equação (3.29), é proporcional à velocidade relativa entre dois pontos de interseção e conseqüentemente não age neste experimento em que há somente o movimento de cisalhamento simples. De qualquer maneira o experimento mostra que o cisalhamento causado nas malhas com diferentes discretizações é semelhante. A configuração das fibras aqui não influenciou tanto, causando apenas uma pequena diferença. Em ambos os casos o ângulo foi de 90° no repouso para aproximadamente 104° no final da simulação. A Figura 41 mostra a variação angular durante a aplicação da tensão cisalhante. Este gráfico contém o comportamento do ângulo que está no canto esquerdo inferior das malhas ilustradas na Figura 40.

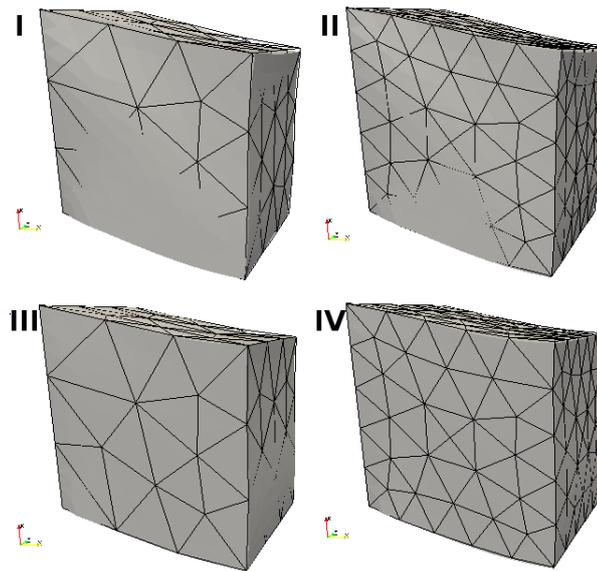


Figura 40 – Comparação da configuração final das simulações após cisalhamento. A malha refinada está sempre em cinza. Parte superior com fibras na configuração transmural: I) malha grosseira (preta); II) malha intermediária (preta). Parte inferior com fibras paralelas a Y : III) malha grosseira (preta); IV) malha intermediária (preta).

O quarto e último teste no modelo mecânico considerou um movimento de torção na malha. Para isto, foram aplicadas duas forças com mesma direção, paralelas ao eixo X , porém com sentidos opostos. Uma força foi aplicada na região em que $Y = 10$ e $Z < 5$, e outra foi aplicada na região em que $Y = 10$ e $Z > 5$. Neste experimento também não há amortecimento, como no anterior. Conseqüentemente, as forças externa e passiva não se equilibram e por conseguinte ocorre deformação durante toda a simulação. A Figura 42 mostra a variação do ângulo entre os vértices do cubo. A geometria final das malhas está ilustrada na Figura 43, em que se percebe que há pouca interferência da discretização sobre o movimento de torção.

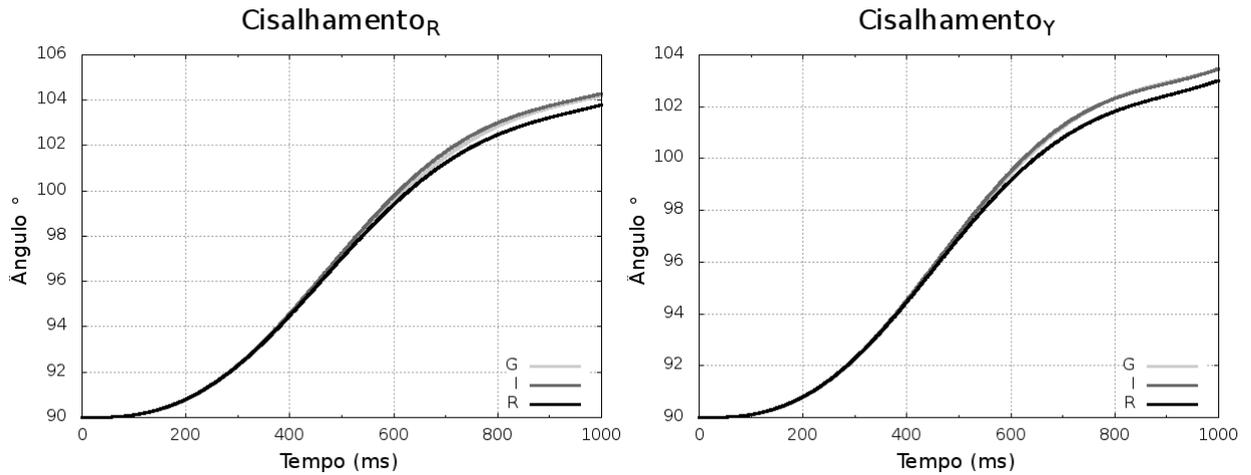


Figura 41 – Variação do ângulo entre os vértices durante o cisalhamento, com fibras na configuração transmural e paralelas, com malhas grosseira (G), intermediária (I) e refinada (R).

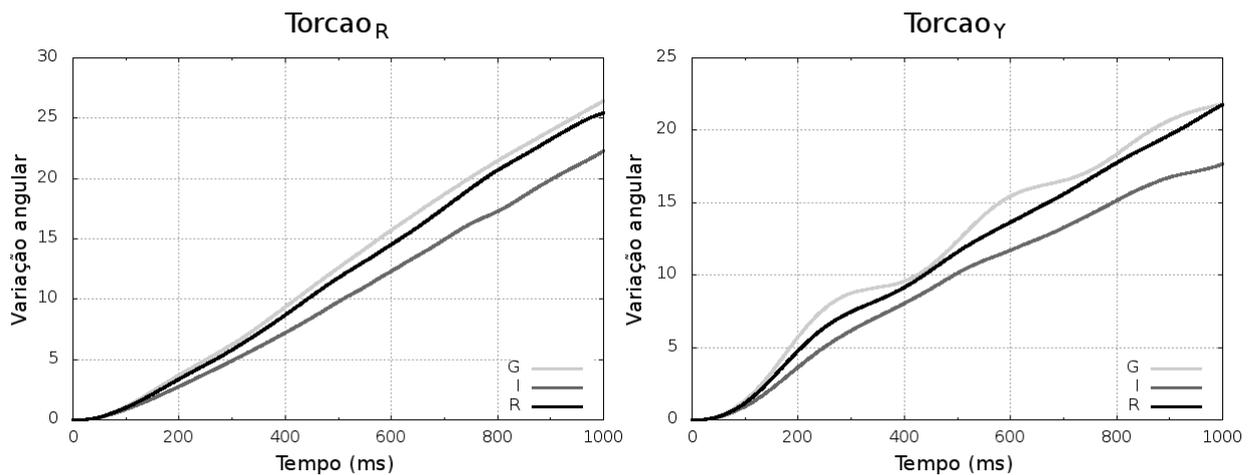


Figura 42 – Variação do ângulo entre os vértices durante a torção, com fibras na configuração transmural (R) e paralelas (Y), com malhas grosseira (G), intermediária (I) e refinada (R).

3.9 DISCUSSÃO

Este modelo tem sido desenvolvido incrementalmente. Inicialmente foi proposta uma aplicação 2D, cujo modelo do tecido era muito simples e possuía baixo custo computacional (AMORIM, 2012), e então foi paralelizada (AMORIM *et al.*, 2012) e depois adaptada para simulações 3D e com preservação de volume (CAMPOS *et al.*, 2013). Além disso, deve-se destacar que vários outros trabalhos já utilizaram autômatos celulares para modelar a propagação elétrica no coração (BORA; SERINAGAOGLU; TONUUK, 2010; BORA, 2010; SACHSE *et al.*, 2002; GHARPURE; JOHNSON; HARRISON, 1995; MAKOWIEC, 2010) e também para modelar a deformação mecânica do coração com um

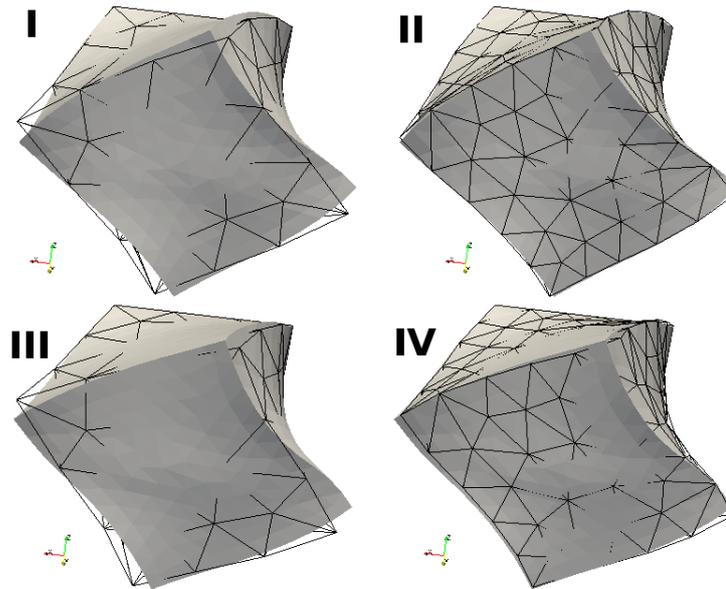


Figura 43 – Comparação da configuração final das simulações após a torção. A malha refinada está sempre em cinza. Parte superior com fibras na configuração transmural: I) malha grosseira (preta); II) malha intermediária (preta). Parte inferior com fibras paralelas a Y : III) malha grosseira (preta); IV) malha intermediária (preta).

sistema massa-mola (JARROUSSE, 2011; FRITZ; JARROUSSE; DÖSSEL, 2009). No entanto, as contribuições deste trabalho foram adicionar o efeito eletrotônico, propor um modelo baseado em SMM com baixa dependência da discretização da malha, e analisar os resultados da simulação do modelo proposto e compará-los com resultados de modelos matemáticos mais complexos, o que será detalhado nos capítulos seguintes.

3.10 CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou um modelo eletromecânico do coração que simula a propagação do potencial de ação e a geração de força ativa através de autômatos celulares e a deformação mecânica através de sistemas massa-mola. Os autômatos utilizados representam o PA e a TA previamente calculados por modelos mais robustos, de forma que cada estado represente o valor do PA, o tempo de permanência no estado e contenha regras sobre a propagação dos sinais elétricos pelo tecido. O SMM simula a força passiva do modelo, que reage à força ativa. A força passiva é composta pelas forças das molas axiais e angulares, forças de preservação de volume e amortecimento.

As contribuições deste trabalho consistem em adicionar o efeito eletrotônico, que é a alteração na duração do PA devido à influência dos miócitos vizinhos e propor um modelo baseado em SMM com baixa dependência da discretização da malha. Para demonstrar esta última contribuição, foram feitos testes de tração, compressão, torção e cisalhamento em malhas com diferentes discretizações. A partir dos testes realizados conclui-se que o modelo comportou-se de maneira semelhante para as diferentes malhas utilizadas.

4 MÉTODOS II: O SIMULADOR CONTÍNUO

No trabalho de ROCHA (2014) foi proposto um simulador com o objetivo de reproduzir as atividades elétrica e mecânica do coração, chamado de Cardiax. Nesse *software* foram utilizadas equações diferenciais ordinárias para simular o potencial de ação (PA) e a força ativa em uma célula. Para a propagação do PA pelo tecido, foram utilizadas equações diferenciais parciais (EDP). Já a deformação mecânica do tecido é disparada pela força ativa celular e é modelada via mecânica do contínuo, que descreve o miocárdio como um sólido hiperelástico não-linear, ortotrópico e incompressível. As equações dos modelos foram feitas de forma que a deformação mecânica interfira no comportamento eletrofisiológico, para se estudar o efeito da contração celular na propagação do PA. A discretização espacial das EDPs foi feita pelo método dos elementos finitos e foram utilizados métodos numéricos robustos, como o Método de Newton para equações não-lineares.

As simulações do Cardiax, obtidas através de técnicas tradicionalmente empregadas neste tipo de aplicação (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009), foram utilizadas como referência para comparações com o simulador FisiPacer, proposto no Capítulo 3. A seguir serão brevemente apresentadas as equações principais usadas na implementação do Cardiax. Também serão apresentadas algumas melhorias propostas por esta tese no simulador original. Foi acrescentado um novo modelo celular eletromecânico a partir da junção de outros dois modelos previamente existentes, adicionando equações diferenciais com atraso (*delay differential equations*) (DRIVER, 2012) para modelar a diferença no tempo entre o início da ativação elétrica e o surgimento de força ativa.

4.1 CONCEITOS BÁSICOS EM MECÂNICA DO CONTÍNUO

O movimento de um corpo é descrito por:

$$\mathbf{x} = \mathcal{X}(\mathbf{X}, t), \quad (4.1)$$

em que \mathbf{x} são as coordenadas das partículas do corpo no tempo t , \mathbf{X} são as coordenadas das partículas quando o corpo encontra-se em sua configuração não-deformada e \mathcal{X} é a função que descreve o movimento do corpo.

Assim, diz-se que um elemento do material $d\mathbf{X}$ na configuração não-deformada é transformado em $d\mathbf{x}$ no tempo t através do movimento \mathcal{X} . Desta forma, a relação entre $d\mathbf{X}$ e $d\mathbf{x}$ é dada por:

$$d\mathbf{x} = \mathcal{X}(\mathbf{X} + d\mathbf{X}, t) - \mathcal{X}(\mathbf{X}, t) = (\nabla \mathcal{X})d\mathbf{X}. \quad (4.2)$$

Fazendo com que $\mathbf{F} = \nabla \mathcal{X}$, obtém-se:

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X}, \quad (4.3)$$

em que \mathbf{F} é conhecido como tensor de deformação, que representa o gradiente da função $\mathcal{X}(\mathbf{X}, t)$ em relação à configuração inicial \mathbf{X} .

Para encontrar a relação entre ds e dS , que são respectivamente os comprimentos de $d\mathbf{x}$ e $d\mathbf{X}$, é feito o seguinte produto escalar:

$$d\mathbf{x} \cdot d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X} \cdot \mathbf{F}d\mathbf{X} = d\mathbf{X} \cdot (\mathbf{F}^T \mathbf{F})d\mathbf{X}, \quad (4.4)$$

ou seja,

$$ds^2 = d\mathbf{X} \cdot \mathbf{C}d\mathbf{X}, \quad (4.5)$$

em que

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}. \quad (4.6)$$

O tensor \mathbf{C} é chamado de tensor direito de Cauchy-Green.

A deformação em um corpo causa tensão, devido à interação mecânica entre as suas partes. A tensão é a razão entre força e unidade de área. Assim, ao se considerar uma superfície S pertencente a um corpo, passando pelo ponto P e com normal \mathbf{n} , sendo $\Delta \mathbf{f}$ a força resultante numa pequena área ΔS de S , o vetor de tensão de Cauchy é:

$$\mathbf{t}_{\mathbf{n}} = \lim_{\Delta S \rightarrow 0} \frac{\Delta \mathbf{f}}{\Delta S}. \quad (4.7)$$

Dado um sistema de coordenadas cartesianas, tem-se um vetor de tensão $\mathbf{t}_{\mathbf{e}_i}$ associado a cada vetor base \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 e \mathbf{e}_3 , cujas componentes são:

$$\mathbf{t}_{\mathbf{e}_1} = \sigma_{11}\mathbf{e}_1 + \sigma_{12}\mathbf{e}_2 + \sigma_{13}\mathbf{e}_3, \quad (4.8)$$

$$\mathbf{t}_{\mathbf{e}_2} = \sigma_{21}\mathbf{e}_1 + \sigma_{22}\mathbf{e}_2 + \sigma_{23}\mathbf{e}_3, \quad (4.9)$$

$$\mathbf{t}_{\mathbf{e}_3} = \sigma_{31}\mathbf{e}_1 + \sigma_{32}\mathbf{e}_2 + \sigma_{33}\mathbf{e}_3, \quad (4.10)$$

que pode ser escrita da seguinte forma:

$$\mathbf{t}_{\mathbf{n}} = \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n}, \quad (4.11)$$

em que $\boldsymbol{\sigma}$ é um tensor de segunda ordem chamado de tensor de tensão de Cauchy, que relaciona o vetor unitário \mathbf{n} ao vetor $\mathbf{t}_{\mathbf{n}}$. Os elementos σ_{ij} definem o estado da tensão em um ponto dentro do material na sua configuração deformada.

Existem também os tensores de Piola-Kirchhoff, que relacionam a tensão à configuração não deformada. O primeiro tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{P} é não simétrico e descreve a tensão na configuração deformada por unidade de área da configuração não-deformada. É dado por:

$$\mathbf{P} = J\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}, \quad (4.12)$$

em que $J = \det(\mathbf{F})$.

O segundo tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{S} é simétrico e descreve a tensão na configuração não-deformada por unidade de área também não-deformada:

$$\mathbf{S} = J\mathbf{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T} = \mathbf{F}^{-1}\mathbf{P}. \quad (4.13)$$

Explicações mais detalhadas sobre mecânica do contínuo podem ser encontradas em (LAI *et al.*, 2009; HOLZAPFEL, 2000; BONET; WOOD, 1997).

4.2 O MODELO ELETROMECAÂNICO DO TECIDO

Para simular o comportamento eletromecânico do tecido cardíaco foram incluídos os efeitos da deformação mecânica nas equações do monodomínio, ideia inicialmente proposta por NASH; PANFILOV (2004). Os principais termos de acoplamento neste caso são o modelo celular, já que suas variáveis afetam tanto o problema elétrico quanto o mecânico, além do tensor de deformação \mathbf{F} , que é uma medida mecânica que afeta a propagação elétrica.

A equação do monodomínio que considera os efeitos da deformação é dada por:

$$J\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot \left(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T}\nabla V \right), \quad (4.14)$$

em que V é o potencial transmembrânico, I_{ion} é a corrente iônica do modelo celular, \mathbf{D} é o tensor de condutividade, χ é uma constante utilizada para converter a corrente transmembrânica de unidade de área para unidade de volume, C_m é a capacitância da membrana, \mathbf{F} é o tensor de deformação e $J = \det(\mathbf{F})$. Nesta equação as derivadas espaciais estão em relação à configuração original, como nos trabalhos de NOBILE; QUARTERONI; RUIZ-BAIER (2012) e NASH; PANFILOV (2004). O modelo contínuo da biomecânica cardíaca é dado pela seguinte equação do equilíbrio estático:

$$\nabla \cdot (\mathbf{F}\mathbf{S}) = 0, \quad (4.15)$$

em que \mathbf{S} é o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff. Este tensor é calculado pela diferenciação de uma função de energia de deformação Ψ em relação ao tensor de deformação direito de Cauchy-Green \mathbf{C} :

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}}. \quad (4.16)$$

A função Ψ utilizada foi proposta por HOLZAPFEL; OGDEN (2009), que propôs um modelo ortotrópico baseado na microestrutura do tecido cardíaco:

$$\Psi = \frac{a}{2b} \left(e^{b(I_1-3)} - 1 \right) + \sum_{i=f,s} \frac{a_i}{2b_i} \left(e^{b_i(I_{4i}-1)^2} - 1 \right) + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} \left(e^{(b_{fs} I_{8_{fs}}^2)} - 1 \right), \quad (4.17)$$

em que $a, a_f, a_s, a_{fs}, b, b_f, b_s$ e b_{fs} são os parâmetros do material e I_1, I_{4f}, I_{4s} e I_{8fs} são invariantes dadas por:

$$I_1(\mathbf{C}) = \text{tr}(\mathbf{C}), \quad (4.18)$$

$$I_{4k}(\mathbf{C}) = \mathbf{k} \cdot \mathbf{C}\mathbf{k}, \quad (4.19)$$

$$I_{8fs} = \mathbf{f}_0 \cdot \mathbf{C}\mathbf{s}_0, \quad (4.20)$$

com $\mathbf{k} = \{\mathbf{f}_0, \mathbf{s}_0\}$, em que \mathbf{f}_0 e \mathbf{s}_0 são as direções da fibra e da lâmina na configuração não-deformada, respectivamente.

Embora este modelo seja ortotrópico, é possível transformá-lo em transversalmente isotrópico ao se ignorar os termos em que $i = s$ e o último termo.

O acoplamento eletromecânico é feito através do segundo tensor de tensão Piola-Kirchhoff, o qual é dividido em duas partes, que representam as tensões ativa e passiva. A parte passiva é dada pelo modelo de Holzapfel e Odgen, descrito na Equação (4.17), enquanto a tensão ativa é dada por:

$$\mathbf{S}^a = T_a^{max} T_a \mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0, \quad (4.21)$$

em que T_a é a tensão ativa normalizada do modelo celular e T_a^{max} é fator para escalar T_a .

4.3 CONTRIBUIÇÕES AO CARDIAX

Este trabalho acrescenta um novo modelo celular eletromecânico ao simulador Cardiax, criado a partir de dois modelos previamente existentes. A junção dos modelos foi feita de forma que exista uma diferença entre o tempo de ativação elétrica e o tempo em que a força sai do repouso. Este atraso acontece fisiologicamente porque, após a excitação da célula, os íons de cálcio demoram alguns milissegundos para entrarem no meio intracelular para então se ligarem às proteínas dos sarcômeros e consequentemente causarem a contração. Para isto foi utilizado um método conhecido como equações diferenciais com atraso, apresentado a seguir. Este método permite que o atraso seja facilmente reproduzido nos experimentos, bastando apenas ajustar um parâmetro.

Na literatura, existem diversas implementações deste atraso, geralmente feitas através do acréscimo de novas EDOs, equações condicionais ou algébricas (GOKTEPE; KUHLE, 2010; ERIKSSON *et al.*, 2013; BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008). Entretanto, as soluções propostas são mais difíceis de se ajustar, pois as novas equações possuem vários parâmetros e podem ser mais custosas para simular. Por exemplo, no trabalho de OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS (2010) foi proposto um modelo celular eletromecânico obtido através do acoplamento do modelo eletrofisiológico de ten Tusscher *et al.* (2004) e do biomecânico de RICE *et al.* (2008). A Figura 44 exibe a diferença entre os tempos de ativação do potencial e da força ativa. Como o modelo acoplado descreve

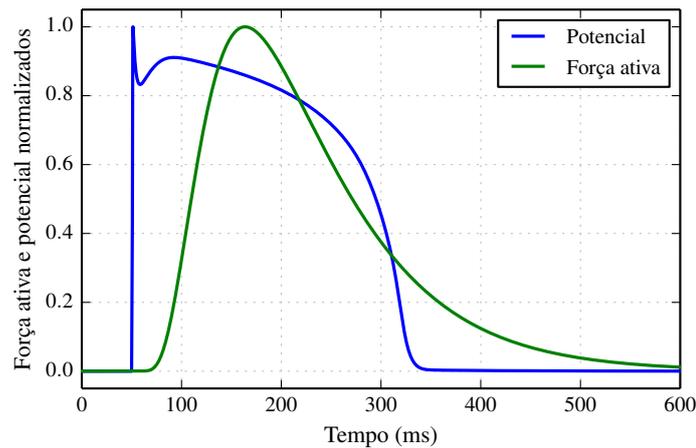


Figura 44 – Potencial e força ativa do modelo celular eletromecânico.

Fonte: Retirada de (ROCHA, 2014).

detalhadamente as correntes iônicas e a interação das miofibrilas com os íons de cálcio, o seu custo de simulação é alto. Então, considerando que posteriormente serão avaliados os desempenhos do Fisiopacer e do Cardiax, foi escolhido um modelo celular menos detalhado e mais rápido, para que a comparação seja mais justa.

4.3.1 Equações diferenciais com atraso

As equações diferenciais com atraso (EDA) assemelham-se às equações diferenciais ordinárias (EDO), exceto pelo fato de que nas EDOs, a derivada $y'(t)$ no tempo t é calculada pelo seu respectivo lado direito $f(t, y(t))$ somente com valores no tempo t . Nas EDAs, por outro lado, a derivada $y'(t)$ depende de f em um ou mais instantes de tempos anteriores (THOMPSON, 2013). A forma mais simples destas equações ocorre com atrasos constantes:

$$y'(t) = f(t, y(t), y(t - \delta_1), y(t - \delta_2), \dots, y(t - \delta_n)), \quad (4.22)$$

em que δ_j são os atrasos no tempo, $\forall \delta_j \in \mathbb{R}$ com $\delta_j \geq 0$.

As EDAs são utilizadas em diversos problemas. Por exemplo, existem aplicações em modelos de pressão arterial e frequência cardíaca (MCSHARRY; MCGUINNESS; FOWLER, 2005), modelos do ciclo de cálcio em miócitos (THOMPSON, 2013), modelos do tipo predador-presa (SONG; WEI, 2005; WANG; CHEN, 1997), entre outras (FARIA; TROFIMCHUK, 2006; GANI; OGAWA, 2016; VINET, 1999).

4.3.2 O modelo eletromecânico celular

Os modelos eletromecânicos de células cardíacas propostos na literatura (OLIVEIRA, 2011; OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010; WINSLOW *et al.*, 1999) descre-

vem muito detalhadamente os fenômenos fisiológicos e, por conseguinte, possuem um alto custo computacional. Desta forma, este trabalho apresenta uma contribuição inédita ao propor um modelo simplificado que represente o PA humano e a força ativa, mas com baixo custo computacional e que utilize EDA. Ele foi implementado através da junção da equação da força ativa do modelo de NASH; PANFILOV (2004) com a equação do PA de ten Tusscher *et al.* (2004). Estes modelos foram respectivamente apresentados nas seções 2.2.3 e 2.1.2.

A parte elétrica do novo modelo é governada pelas equações do trabalho de ten Tusscher *et al.* (2004), que não foram alteradas:

$$\begin{aligned} I_{ion} = & I_{Na}(m, h, j, V) + I_{K1}(V) + I_{to}(r, s, V) + I_{Kr}(Xr1, Xr2, V) \\ & + I_{Ks}(Xs, V) + I_{CaL}(d, f, f2, fCa_{ss}, Ca_{ss}, V) + I_{NaCa}(V, Na_i, Ca_i) \\ & + I_{NaK}(Na_i, V) + I_{pCa}(Ca_i) + I_{pK}(V) + I_{bCa}(V) + I_{bNa}(V) + I_{stim}(), \end{aligned} \quad (4.23)$$

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion}}{C_m}. \quad (4.24)$$

A parte mecânica é governada pela equação da força ativa de NASH; PANFILOV (2004), que foi alterada para utilizar o potencial de ação V calculado pela Equação (4.24). Além disto, o Ta utiliza valores atrasados de V em δ ms, em que δ é um parâmetro a ser determinado pelo usuário:

$$\frac{dT_a}{dt} = \epsilon(V)(k_{T_a}V(t - \delta) - T_a(t)). \quad (4.25)$$

A função $\epsilon(V)$ foi proposta no modelo de NASH; PANFILOV (2004) e posteriormente foi adaptada por GOKTEPE; KUHL (2010) para produzir uma curva mais suave:

$$\epsilon(V) = e_0 + (e_{inf} - e_0)exp\{-exp[p(V - v_s)]\}, \quad (4.26)$$

em que e_0 , e_{inf} , p e v_s são parâmetros do modelo.

Neste trabalho, o atraso fisiológico que ocorre na geração da força foi implementado através da criação de um vetor para armazenar n valores de V , sendo que n depende do tamanho do atraso δ e do passo de tempo h do método numérico:

$$n = \frac{\delta}{h}. \quad (4.27)$$

Inicialmente, todas as posições do vetor são preenchidas com o valor inicial V_0 . Então, a cada passo de tempo da simulação atualiza-se o vetor com um novo valor de V , sempre mantendo os n últimos. Desta forma foi possível acessar os valores passados de V .

Os testes com $\delta \in [0, 20, 200]ms$ podem ser vistos na Figura 45, em que $\delta = 0$ corresponde ao modelo acoplado de NASH; PANFILOV (2004) e ten Tusscher *et al.* (2004) sem atraso. Percebe-se claramente o atraso da força em relação ao PA como acontece no modelo de RICE *et al.* (2008). Os estímulos foram efetuados aos 50ms de simulação.

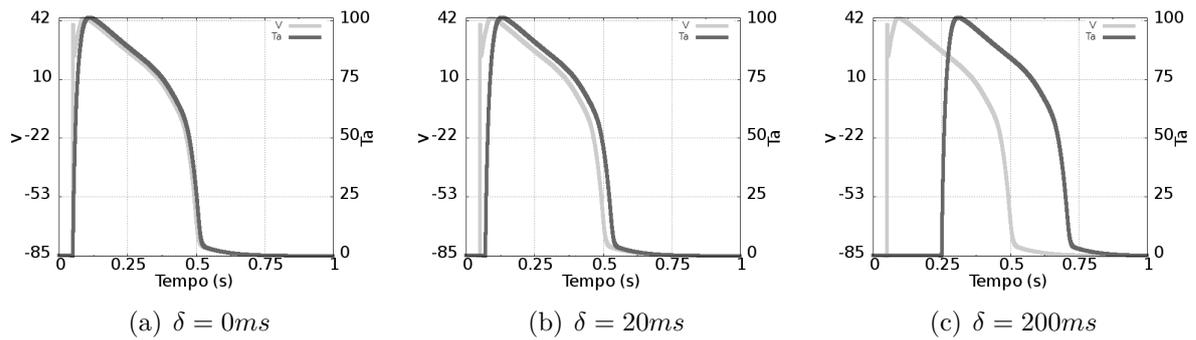


Figura 45 – Testes do modelo celular com equações diferenciais com atraso.

Tabela 4 – Parâmetros do modelo Holzapfel e Ogden.

Parâmetros	a	a_f	a_s	a_{fs}	b	b_f	b_s	b_{fs}
Valor	0,330	18,535	2,564	0,417	9,242	15,972	10,446	11,602
Unidades	KPa				adimensional			

4.4 SIMULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Nos capítulos seguintes serão feitas comparações entre o Cardiax e o FioPacer. Estas comparações foram feitas a partir de simulações de referência feitas pelo Cardiax, com os parâmetros detalhados nesta seção.

Os parâmetros da parte elétrica do modelo foram os mesmos utilizados no trabalho original de ten Tusscher *et al.* (2004) ($C_m = 0,185\mu F$). Os parâmetros do modelo mecânico foram dados por:

$$e_0 = 1, e_{inf} = 0.1, p = 0.3, v_s = -85,423mV, k_{Ta} = 0,05kPa.$$

O atraso da equação diferencial entre o PA e a tensão foi de $\delta = 20ms$.

A Tabela 4 mostra os oito parâmetros utilizados pelo modelo constitutivo de Holzapfel e Ogden. T_a^{max} , da Equação (4.21), foi de $100kPa$.

As condutividades elétricas do monodomínio são dadas em Siemens por unidade de comprimento. Os valores utilizados foram de $0,0006mS/\mu m$ na direção da fibra e $0,0002mS/\mu m$ na direção transversal, que é o plano formado pelas direções da lâmina e da normal.

Na integração do modelo celular foi utilizado o método de Euler explícito. Para a integração do modelo de tecido, o método de Crank-Nicolson (CRANK; NICOLSON, 1947) foi empregado, sendo que o sistema de equações não-lineares foi resolvido pelo método de Newton. O passo de tempo utilizado foi de $h = 0,05ms$. Para a discretização espacial deste modelo contínuo foi empregado o método dos elementos finitos. Mais detalhes sobre os métodos numéricos podem ser encontrados no trabalho original de ROCHA (2014).

4.5 CONCLUSÃO

Foi sucintamente apresentado um simulador contínuo do tecido cardíaco chamado de Cardiax. Este modelo foi proposto pelo trabalho de ROCHA (2014) e é baseado em equações diferenciais parciais e mecânica do contínuo. A contribuição desta tese ao Cardiax consistiu em adicionar um modelo eletromecânico celular simplificado, que utiliza um recurso matemático chamado de equações diferenciais com atraso, que foram utilizadas para simular o atraso fisiológico que há entre a ativação elétrica e a geração de força de ativa na célula.

As simulações obtidas com o Cardiax e o modelo celular proposto serão utilizadas como referência para a validação das simulações do FisioPacer e também para o cálculo da aptidão do algoritmo genético que deverá encontrar os parâmetros do FisioPacer que reproduzam as simulações do Cardiax.

5 MÉTODOS III: AJUSTE DE PARÂMETROS

Este capítulo apresenta os ajustes de parâmetros do simulador FisiPacer para que sejam reproduzidas as simulações do Cardiax. Os ajustes foram feitos em duas etapas. A primeira consiste em determinar um conjunto de parâmetros apenas do autômato celular (AC). Como a simulação desta parte é muito rápida, o ajuste foi feito manualmente, de forma empírica. A segunda etapa consiste em ajustar os parâmetros do sistema massa-mola (SMM). Como o modelo mecânico demanda mais tempo de computação, além de ser mais complexa a avaliação da relação entre os parâmetros e a simulação, este trabalho implementou uma ferramenta para automaticamente determinar um conjunto de parâmetros apropriados. A seguir serão apresentados os detalhes das duas fases de ajustes, que foram baseados na simulação de referência apresentada na Seção 4.4.

5.1 O AJUSTE DO AUTÔMATO CELULAR

O ajuste dos parâmetros do autômato celular foi feito manualmente. Foram feitas várias tentativas até que o AC reproduzisse o potencial de ação (PA) e a tensão ativa (TA) do modelo celular acoplado de ten Tusscher *et al.* (2004) e NASH; PANFILOV (2004), utilizado pelo Cardiax. A Figura 46 mostra o PA do Cardiax e do AC, que apresenta uma curva em formato semelhante a uma escada, porque há apenas 5 estados e conseqüentemente apenas 5 valores possíveis para o potencial transmembrânico. Para suavizá-la, foi feita uma interpolação dos valores do PA, cujo resultado também pode ser visto na figura.

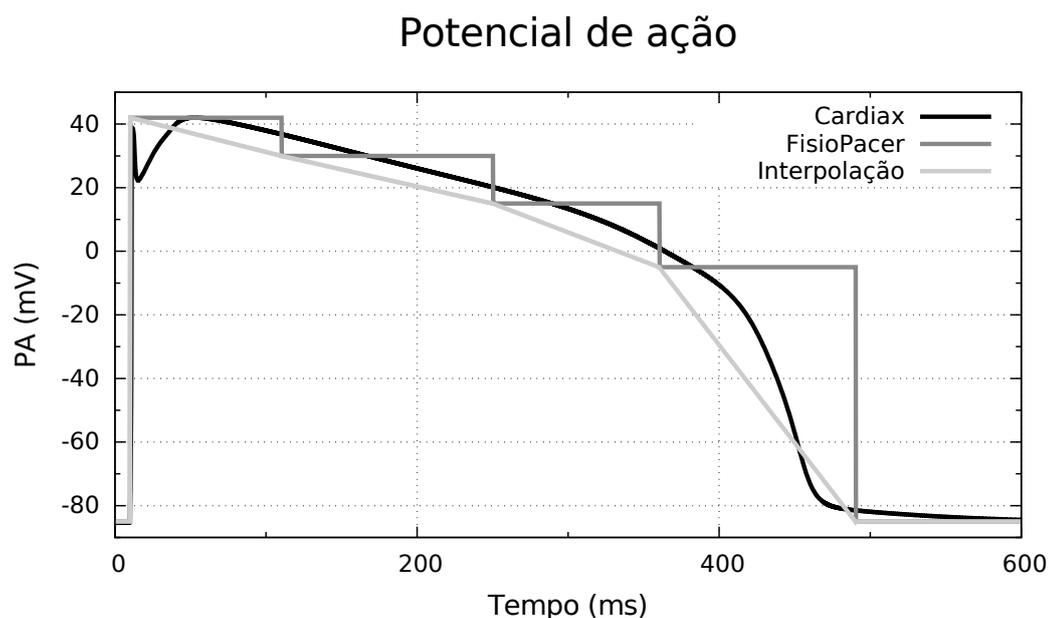


Figura 46 – Aproximação do potencial de ação - Cardiax em preto, AC em cinza escuro e AC interpolado em cinza claro.

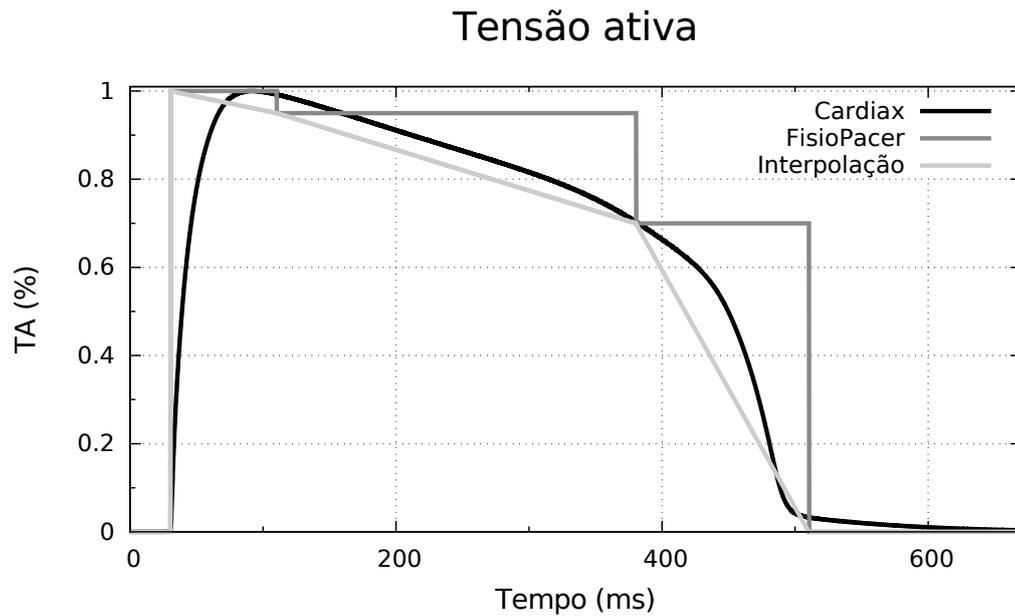


Figura 47 – Aproximação da tensão ativa.

Tabela 5 – Parâmetros e unidades dos estados do autômato celular.

Estado	Valor	Un.	Tempo	Un.
PA0	-85		-	
PA1	42	mV	0,100	s
PA2	30		0,240	
PA3	15		0,350	
PA4	-5		0,480	
F0	0		-	
F1	0	0,020		
F2	100	%	0,100	
F3	95		0,370	
F4	70		0,500	

As TA do Cardiax e do Fisiopacer podem ser vistas na Figura 47, assim como os valores interpolados.

A Tabela 5 apresenta os parâmetros estimados manualmente. Além dos valores e do tempo de cada estado do TA e do PA, os seguintes parâmetros também são necessários:

- Velocidade de propagação em cada um dos eixos de interesse: $2000\text{mm}/s$ na fibra, $1200\text{mm}/s$ na lâmina e na normal; e
- Dispersão e propagação eletrotônica, que regulam o tempo de finalização e a velocidade de propagação do efeito eletrotônico, respectivamente 3ms e $10000\text{mm}/s$.

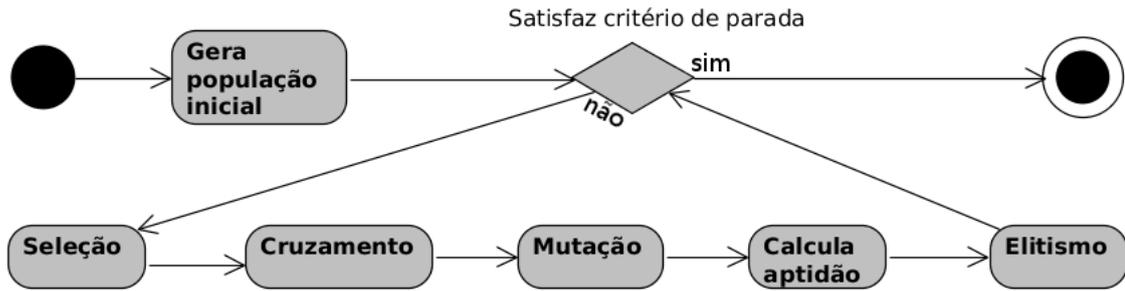


Figura 48 – Diagrama de atividades de um algoritmo genético.

5.2 O AJUSTE DO SISTEMA MASSA-MOLA

Os parâmetros do sistema massa-mola foram ajustados automaticamente. Para isto, foi utilizado um algoritmo genético (AG), que é um método estocástico de otimização desenvolvido por John Holland (HOLLAND, 1973; HOLLAND, 1975) e inspirado nas Teorias da Evolução e Seleção Natural.

Nesta técnica, cada conjunto de parâmetros é chamado de indivíduo. Cada indivíduo é uma possível solução para o problema a ser resolvido. O conjunto com todos os indivíduos do algoritmo é chamado de população. A primeira geração é composta de indivíduos com parâmetros determinados aleatoriamente. A partir de então cada indivíduo é avaliado e recebe uma nota, que é chamada de aptidão. Esta nota é utilizada para a escolha dos indivíduos para reprodução, em que o mais apto deve ter mais chances de sobreviver e gerar descendentes, o que é chamado de seleção natural. Esta é a forma do ambiente exercer pressão sobre a população para que a aptidão seja maximizada. Para gerar novos indivíduos a partir dos pais selecionados, são aplicados operadores genéticos, como cruzamento e mutação. Os novos são chamados de filhos e deverão formar uma nova população que substituirá a população dos pais. O objetivo é que a nova geração tenha indivíduos com aptidão mais alta e, conseqüentemente, melhore a qualidade das possíveis soluções. Este processo é repetido por um número limitado de gerações ou até que apareça um indivíduo com aptidão alta o suficiente. A Figura 48 ilustra o esquema de um algoritmo genético através de um diagrama de atividades.

O objetivo do AG implementado por este trabalho é encontrar sete parâmetros do modelo mecânico, previamente apresentado na Seção 3.3. Desta maneira, cada indivíduo contém um vetor com sete números reais chamado de cromossomo:

$$P = \{p_1, p_2, \dots, p_7 \mid p_i \in \mathbb{R} \forall i\}. \quad (5.1)$$

Cada elemento deste vetor é um parâmetro do modelo e é chamado de gene. O valor que um gene pode assumir é chamado de alelo. A Tabela 6 apresenta o nome, descrição e unidade de cada um dos genes, assim como a equação em que o parâmetro é utilizado.

Tabela 6 – Descrição dos genes.

Gene	Descrição	Equação	Unidades
E_f	Módulo de elasticidade da fibra.	3.27	Pa
E_t	Módulo de elasticidade transversal.	3.27	Pa
k_ϑ	Módulo de preservação de volume.	3.39	Pa
β	Constante de amortecimento.	3.29	g/s
k_α^{fl}	Rigidez de mola angular fibra-lâmina.	3.37	Pa
k_α^{fn}	Rigidez de mola angular fibra-normal.	3.37	Pa
k_α^{ln}	Rigidez de mola angular lâmina-normal.	3.37	Pa

Os simuladores FioPacer e Cardiax, envolvidos neste AG, são capazes de reproduzir comportamentos anisotrópicos. Entretanto, o funcionamento do coração pode ser aproximado por modelos transversalmente isotrópicos (GUCCIONE; MCCULLOCH; WALDMAN, 1991; WEISS; MAKER; GOVINDJEE, 1996). O SMM anisotrópico é transformado em transversalmente isotrópico ao se igualar os coeficientes de rigidez de mola no eixo da lâmina e da normal. O modelo mecânico do Cardiax também pode facilmente ser transformado em transversalmente isotrópico, como demonstrado na Seção 4.2.

5.2.1 Cálculo de aptidão

O objetivo do AG é encontrar um conjunto de parâmetros que minimize o erro entre as simulações do FioPacer e do Cardiax. Desta forma, para se avaliar um indivíduo, o seu cromossomo é utilizado como entrada para o simulador FioPacer com a malha grosseira. Então compara-se a saída do FioPacer com a simulação de referência do Cardiax, determinando-se o erro entre elas.

Em uma mesma geração, foram realizadas duas simulações para cada indivíduo. Na primeira, todas as fibras são paralelas ao eixo Y , enquanto na segunda, a direção da fibra varia linearmente do epicárdio para o endocárdio, respectivamente de -70° para 70° , como mostrado na Figura 35. Em ambos os casos, foi aplicada uma força ativa ao mesmo tempo em todos os elementos do tecido. Foram simulados 0,520s de atividade eletromecânica do tecido. Este tempo foi escolhido por ser aproximadamente a duração da tensão ativa, como pode ser visto na Figura 47. As condições de contorno utilizadas impedem movimentos nas direções X onde $X = 0$, Y onde $Y = 0$ e Z onde $Z = 0$, desta forma fixando os elementos apenas na direção da normal de cada uma destas faces.

As simulações de referência apresentadas na Seção 4.4 foram executadas apenas uma vez, antes da execução do AG. Isto ocorreu porque estas simulações utilizam a malha refinada e podem levar até 11h para serem executadas.

As malhas grosseira e refinada, exibidas respectivamente nas Figuras 49(a) e 49(b), têm a mesma geometria, porém com discretizações diferentes. Por isto, os tetraedros que compõem a malha grosseira possuem diferentes dimensões dos que compõem a

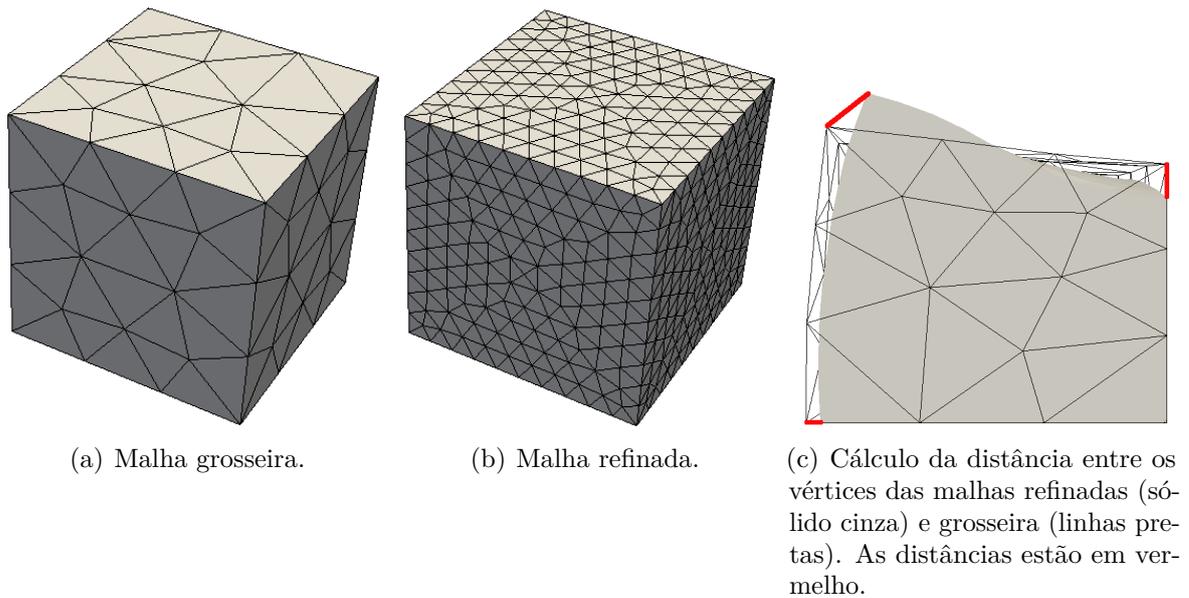


Figura 49 – Malhas e cálculo de aptidão.

malha refinada, o que dificulta a comparação das malhas. Desta forma, para facilitar a implementação do AG, a aptidão foi dada pelo somatório das distâncias entre os vértices das malhas. Os vértices são as oito extremidades do cubo, onde as arestas se interceptam. A Figura 49(c) mostra as distâncias entre os vértices das malhas.

Para que o AG considerasse informações sobre as diferentes fases da tensão ativa e, conseqüentemente, da deformação, foi selecionada uma amostra dos passos de tempo para que se calcule a aptidão. A amostragem foi escolhida de forma a refletir fases importantes da deformação, sem que houvesse prejuízo ao desempenho do AG. Assim, o conjunto T da amostragem, com onze elementos, é dado por: $T = \{50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 510\}$. Desta forma, o cálculo da aptidão Φ é:

$$\Phi = \sum_{t=1}^{11} \sum_{i=1}^8 d(X_i^y(t), \bar{X}_i^y(t)) + \sum_{t=1}^{11} \sum_{i=1}^8 d(X_i^r(t), \bar{X}_i^r(t)), \quad (5.2)$$

em que d é uma função que retorna a distância entre dois vértices X e \bar{X} , que são os vértices das simulações obtidas respectivamente pelo Cardiax e pelo Fisiopacer. Os índices y e r indicam a configuração das fibras paralelas e das fibras na configuração transmural. O índice $t \in T$ indica o passo de tempo em que a avaliação está sendo feita.

5.2.2 Seleção

Seleção é uma importante característica do AG. Ela escolhe indivíduos de uma geração, chamados de pais, para dar origem a novos indivíduos que formarão a nova geração, chamados de filhos. Aqueles com melhores aptidões devem ter mais chances de originar filhos. Entretanto, mesmo aqueles indivíduos com baixa aptidão podem conter genes que

```

1 Entrada: Aptidões da população  $\Phi'$ 
2 Saída: Índice do indivíduo selecionado  $i$ 
3 Ordena população pela aptidão decrescentemente  $\{\Phi' \in \mathbb{R} | \Phi'_i \geq \Phi'_j, \forall i < j\}$ 
4 Atribui valores da posição a  $\Phi'_i$ 
5  $\Phi'_t = \sum_{j=1}^n \Phi'_j$ 
6 Escolhe um número aleatório:  $m \in [0, \Phi'_t]$ 
7  $s=0$ 
8 para cada indivíduo  $i$  na população:
9    $s+=\Phi'_i$ 
10   se  $s \geq m$  retorna  $i$ 
11 fim-para

```

Figura 50 – Algoritmo de seleção.

resultarão em bons resultados ao serem cruzados com outros, portanto é importante que eles tenham alguma chance de se tornarem pais, mesmo que com menor probabilidade.

Neste trabalho a seleção foi realizada através de dois métodos existentes e amplamente discutidos na literatura (HOLLAND, 1975; LEMONGE, 1999), que são conhecidos como seleção por roleta e seleção por posição. A Figura 50 mostra o pseudo-código da seleção, em que o primeiro passo é ordenar a população decrescentemente pelo valor da aptidão Φ , calculada pela Equação (5.2). Em seguida, ao indivíduo menos apto foi atribuída a aptidão por posição $\Phi' = 1$, ao segundo pior $\Phi' = 2$ e assim sucessivamente até que o melhor indivíduo receba $\Phi' = n$, em que n é o tamanho da população. A utilização do índice do indivíduo em uma lista ordenada como valor de aptidão é a proposta da seleção por posição. Já o próximo passo, que consiste em determinar a distribuição de probabilidade de seleção, foi implementado de maneira similar à da seleção por roleta. Para tal, o somatório Φ'_t de todas as aptidões por posição é calculado:

$$\Phi'_t = \sum_{j=1}^n \Phi'_j, \quad (5.3)$$

em que Φ'_i é a aptidão por posição do indivíduo i e n é o tamanho da população. Assim, a probabilidade p_i de um indivíduo ser escolhido é proporcional à sua aptidão:

$$p_i = \frac{\Phi'_i}{\Phi'_t}. \quad (5.4)$$

Então, um número aleatório m é escolhido dentro do intervalo $[0, \Phi'_t]$. Em seguida é realizada uma iteração pela população, até que a soma s seja maior que m . Quando esta condição for alcançada, a iteração é interrompida e o índice i do indivíduo selecionado é retornado.

Esta seleção foi utilizada pois a seleção por roleta tradicional, que determina a distribuição de probabilidades pela aptidão Φ , estava diminuindo muito a diversidade genética. Isto ocorreu principalmente nas primeiras gerações do AG, quando as aptidões apresentaram valores com grandezas muito diferentes. Desta forma, praticamente somente

Tabela 7 – Exemplos: Diferença nas probabilidades de seleção p_i por roleta e por posição.

Seleção por roleta	Φ	0,5	0,2	0,05	0,025
	p_i	64,5	25,8	6,5	3,2
Seleção por posição	Φ'	4	3	2	1
	p_i	40,0	30,0	20,0	10,0

o melhor indivíduo era selecionado para reprodução, já que ele detinha muito mais probabilidade que os demais.

Para exemplificar este problema, a Tabela 7 mostra um cenário em que há quatro indivíduos na população. Na seleção por roleta, calculam-se as aptidões Φ de acordo com a Equação (5.2) e então calculam-se as probabilidades p_i de acordo com a Equação (5.4). Neste exemplo, p_i variou de 3,2% a 64,5%. Na seleção por posição, atribuem-se os índices aos indivíduos, cujos valores serão utilizados como aptidão. Desta forma, as probabilidades p_i variaram entre 10% e 40%, ou seja, a distribuição de probabilidade foi menos desigual do que na seleção por roleta.

5.2.3 Cruzamento

Uma vez que os pais com cromossomos $P^1 = \{p_1^1, p_2^1, \dots, p_7^1\}$ e $P^2 = \{p_1^2, p_2^2, \dots, p_7^2\}$ são selecionados, é necessário gerar um filho com cromossomo $F = \{f_1, f_2, \dots, f_7\}$. Para tal, utiliza-se o cruzamento. Existem várias formas de realizar um cruzamento de genes. Para genes com codificação real, a forma mais simples é o cruzamento uniforme, que consiste em escolher um gene f_i aleatoriamente dentro do intervalo $[p_i^1, p_i^2]$.

A técnica utilizada neste trabalho é chamada de *blended crossover* ou *BLX* – α (TAKAHASHI; KITA, 2001). Nela, um novo gene f_i é aleatoriamente escolhido em um intervalo determinado a partir dos genes dos pais p_i^1 e p_i^2 e por um parâmetro α definido pelo usuário. A Figura 51 mostra o algoritmo do *BLX* – α , em que $i \in [1, 7]$ é o índice do gene no cromossomo e α determina o tamanho do intervalo. O novo gene é escolhido de

-
- 1 Entrada: Genes dos pais p_i^1, p_i^2 , parametro α
 - 2 Saída: Genes do filho f^i
 - 3 $max_i = \max(p_i^1, p_i^2)$
 - 4 $min_i = \min(p_i^1, p_i^2)$
 - 5 $r_i = \max_i - \min_i$
 - 6 retorna um valor aleatorio $f^i \in [min_i - r_i\alpha, max_i + r_i\alpha]$
-

Figura 51 – Algoritmo do *blended crossover*.

tal forma que

$$f^i \in [min_i - r_i\alpha, max_i + r_i\alpha], \quad (5.5)$$

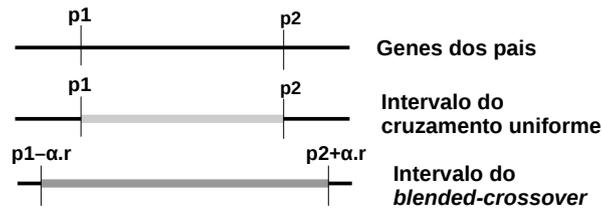


Figura 52 – Intervalos de um novo gene: Comparação entre os cruzamentos uniforme e *blended*.

em que

$$\min_i = \min(p_i^1, p_i^2), \quad (5.6)$$

$$\max_i = \max(p_i^1, p_i^2), \quad (5.7)$$

$$r_i = \max_i - \min_i. \quad (5.8)$$

Isto é feito para cada gene do novo indivíduo até que o seu cromossomo se complete. Esta abordagem é vantajosa porque aumenta a diversidade genética da população, pois os genes gerados não ficam limitados aos genes dos pais. Além disto, o novo gene não pode ser muito diferente do gene dos pais, sob pena do filho não herdar as características. Assim, é importante delimitar o gene a um intervalo que esteja relacionado aos genes dos pais. A Figura 52 mostra os diferentes intervalos em que o gene pode ser escolhido nos dois tipos de cruzamento apresentados neste capítulo.

Outras formas de cruzamento podem ser encontradas na literatura (OLIVEIRA, 2008; HERRERA; LOZANO; VERDEGAY, 1998).

5.2.4 Mutação

Mutação é uma perturbação causada nos genes de um novo indivíduo logo após o cruzamento, para aumentar a diversidade genética na nova população. Existem várias maneiras de aplicar este operador genético. A mais simples é a mutação aleatória, que escolhe um novo gene \bar{f}_i aleatoriamente dentro de um intervalo $[a_i, c_i]$.

Este trabalho usa mutação não-uniforme, que encontra \bar{f}_i da seguinte maneira:

$$\bar{f}_i = \begin{cases} f_i + \Delta(g_t, c_i - f_i) & \text{se } \tau = 0 \\ f_i + \Delta(g_t, f_i - a_i) & \text{se } \tau = 1 \end{cases}, \quad (5.9)$$

$$\Delta(g_t, y) = y(1 - \rho^\theta), \quad (5.10)$$

$$\theta = \left(1 - \frac{g_t}{g_{max}}\right)^b, \quad (5.11)$$

em que $\rho \in [0, 1]$ é um número aleatório, $\tau \in \{0, 1\}$ assume aleatoriamente os valores 0 ou 1, f_i é o gene original a sofrer mutação, a_i e c_i são os limites do intervalo $[a_i, c_i]$ ao qual \bar{f}_i deve pertencer, g_t e g_{max} são números inteiros que representam respectivamente a geração atual e o número máximo de gerações e b é um parâmetro determinado pelo usuário que

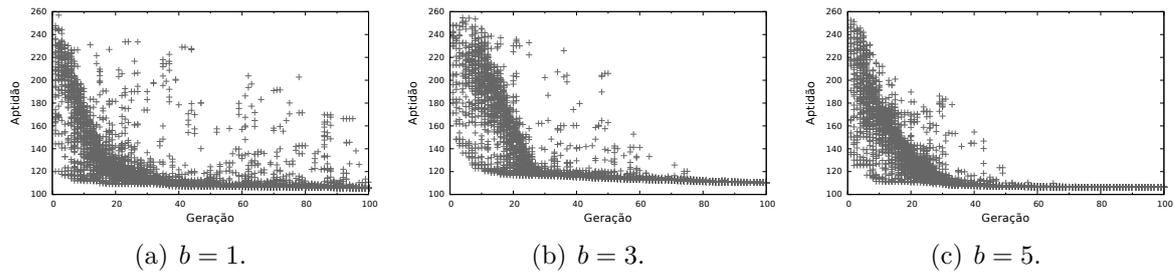


Figura 53 – As figuras mostram o comportamento da aptidão dos indivíduos para diferentes valores de b .

determina o grau de dependência com o número de iterações. A função $\Delta(t, y)$ retorna um valor no intervalo $[0, y]$, que tende a 0 nas últimas gerações. Esta característica faz com que a mutação diminua o comprimento do intervalo $[a_i, c_i]$, considerando que o algoritmo esteja convergindo (LEMONGE, 1999) e assim “execute uma busca uniforme no espaço enquanto g_t é pequeno, porém mais localizada nas gerações finais para favorecer ajustes locais” (OLIVEIRA, 2008).

A Figura 53 mostra o impacto do parâmetro b nas aptidões dos indivíduos. No início, há grande diversidade nas aptidões. Com o passar das gerações, o intervalo que a mutação gera \bar{f}_i diminui e conseqüentemente a diversidade também diminui, aproximando o valor das aptidões. O parâmetro b determina quão rápido a diversidade irá cair. Quando $b = 1$ (Figura 53(a)), o espaço em que a mutação gera \bar{f}_i cai lentamente, pois a relação com o número da geração fica praticamente linear. Quando b assume valores maiores, a diversidade cai mais rapidamente, com o aspecto de uma função exponencial. As Figuras 53(b) e 53(c) mostram respectivamente as aptidões da população quando $b = 3$ e $b = 5$.

O processo de mutação é raro na natureza e deve ter menos chances de ocorrer do que o cruzamento (HOLLAND, 1973; EIBEN; SMITH, 2003). Outras maneiras de se aplicar o operador de mutação são encontradas no trabalho de LEMONGE (1999).

5.2.5 Elitismo

Quando a população de uma nova geração substitui a população da antiga, não há garantias que os melhores indivíduos permanecerão. Perdê-los pode ser catastrófico para o processo de otimização. Portanto, para evitar este problema, é utilizada a técnica de elitismo. Ela preserva λ indivíduos com as melhores aptidões da população na próxima geração (DAVIS, 1996), em que λ é um parâmetro determinado pelo usuário.

5.2.6 Computação paralela

As simulações do FisioPacer para calcular as aptidões são responsáveis pela maior parte do tempo de execução do algoritmo. Elas são computacionalmente custosas e são totalmente independentes entre si, fazendo que este seja um problema embaraçosamente

```

1 #pragma omp parallel for
2 for (i=0;i<n-lambda;i++){
3   phi_i^Y = runSimulation(fibra_Y);
4   phi_i^R = runSimulation(fibra_R);
5   Phi_i = phi_i^Y + phi_i^R;
6 }

```

Figura 54 – Computação das aptidões em paralelo.

Tabela 8 – Parâmetros para o algoritmo genético.

Parâmetro	g_{max}	n	λ	p_c	α	p_m	b
Valor	100	100	4	85%	0,2	15%	3

paralelo. Desta forma, diretivas OpenMP foram adicionadas ao código do algoritmo genético com objetivo de paralelizar a sua execução. Os operadores genéticos não são computacionalmente custosos e, portanto, não foram paralelizados.

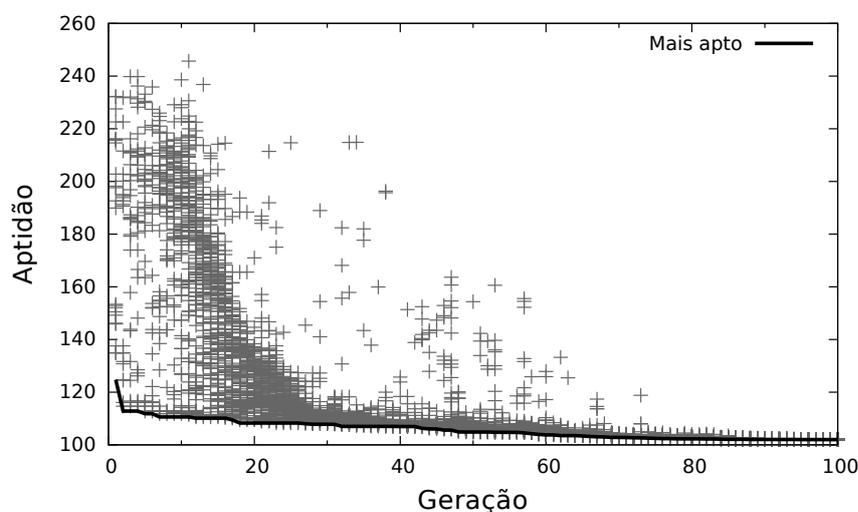
O código-fonte do AG paralelo contém uma diretiva OpenMP no *loop* que computa as aptidões, como ilustrado na Figura 54. As duas simulações com diferentes configurações de fibras de um mesmo indivíduo são executadas na mesma *thread*. A cada geração são calculadas $n - \lambda$ aptidões, em que n é o tamanho da população e λ é o tamanho da elite.

5.2.7 Resultados

O algoritmo foi executado com a população de 100 indivíduos (n), durante 100 gerações (g_{max}). O tamanho da elite λ foi de 4 indivíduos. A probabilidade de cruzamento p_c foi de 85% e o parâmetro para o tamanho do intervalo α foi de 0,2. Estes parâmetros foram escolhidos por terem sido utilizados com bons resultados em trabalhos anteriores (CAMPOS *et al.*, 2015; OLIVEIRA, 2008). A probabilidade de mutação foi de 15%, pois uma escolha popular para este parâmetro (DEB, 2001; REVEES; ROWE, 2004) é $\frac{1}{n^{o\ genes}} = \frac{1}{7} \approx 0,15$. Desta forma, há uma mutação por indivíduo, em média. O parâmetro que determina a dependência do número de iterações b foi 3. Como pode ser visto na Figura 53, nas gerações iniciais há grande diversidade nas aptidões. Nas gerações finais a busca é mais localizada e há menos diversidade. Com $b = 1$, houve pouca busca localizada e com $b = 5$, pouca busca global. Assim, $b = 3$ foi escolhido por trazer mais equilíbrio entre busca global e localizada. O módulo da força ativa μ (Equação (3.24)) utilizado foi de $50Pa$. A Tabela 8 contém a relação dos parâmetros utilizados no AG. Uma questão importante é que a população inicial deve ser gerada aleatoriamente. Os alelos devem estar dentro de um intervalo amplo para garantir um bom espaço de busca, mas não tão grande pois pode ocorrer que nenhum indivíduo resulte numa solução válida. Tais intervalos servem apenas para gerar a primeira população. Nas demais gerações, o cruzamento $BLX - \alpha$ permite que os novos alelos estejam fora deste intervalo, como explicado na Seção 5.2.3. Então, foram feitas três tentativas com o intervalo $I1$, que são chamadas de experimento

Tabela 9 – Melhores cromossomos obtidos pelo algoritmo genético e intervalos iniciais.

Gene	E_f	E_t	k_{ϑ}	β	k_{α}^{fl}	k_{α}^{fn}	k_{α}^{ln}	Φ
$I1$	[50, 500]	[50, 500]	[100, 5e3]	[4, 14]	[1, 300]	[1, 300]	[1, 300]	-
E1	86,23	93,63	3449,73	5,96	28,99	80,72	166,18	102,82
	61,97	140,02	1643,06	4,00	129,61	59,36	123,20	102,00
	93,21	82,45	1669,12	5,48	131,64	88,32	221,03	102,10
$I2$	[50, 120]	[70, 200]	[1e3, 4e3]	[3, 7]	[20, 220]	[50, 200]	[100, 300]	-
E2	104,61	68,15	2453,27	2,40	78,82	76,61	213,04	85,45
	101,40	71,33	2893,34	3,66	18,17	52,60	186,91	83,47
	102,86	70,20	2392,32	3,79	77,56	76,31	188,46	89,42

Figura 55 – Aptidões da população no experimento $E1$.

$E1$. Os melhores cromossomos de cada execução com a respectiva aptidão e o intervalo $I1$ são encontrados na Tabela 9. A melhor aptidão foi de 102,00mm. O comportamento das aptidões da população no melhor caso do experimento $E1$ está na Figura 55. Percebe-se que o valor das aptidões ficam muito espalhados nas primeiras gerações, permitindo a busca global. Com o passar das gerações os valores se concentram, principalmente a partir da geração 80, o que indica que está havendo uma busca mais localizada.

Para melhorar os resultados da simulação, foram feitas três novas execuções do algoritmo (experimento $E2$), porém com intervalo inicial menor, chamado de $I2$. Os limites do novo intervalo foram escolhidos empiricamente de forma que os novos genes fossem inicialmente gerados no entorno da média dos parâmetros obtidos nos experimento $E1$. Os valores de $I2$, com os parâmetros que resultaram em melhores aptidões neste experimento estão também na Tabela 9. A melhor aptidão foi de 83,47mm. O comportamento das aptidões da execução que resultou na melhor aptidão de $E2$ está na Figura 56, que apresentou comportamento similar ao experimento anterior. Outros intervalos menores foram testados, porém não resultaram em melhores aptidões.

A última avaliação do AG é sobre o seu desempenho computacional. Todos as

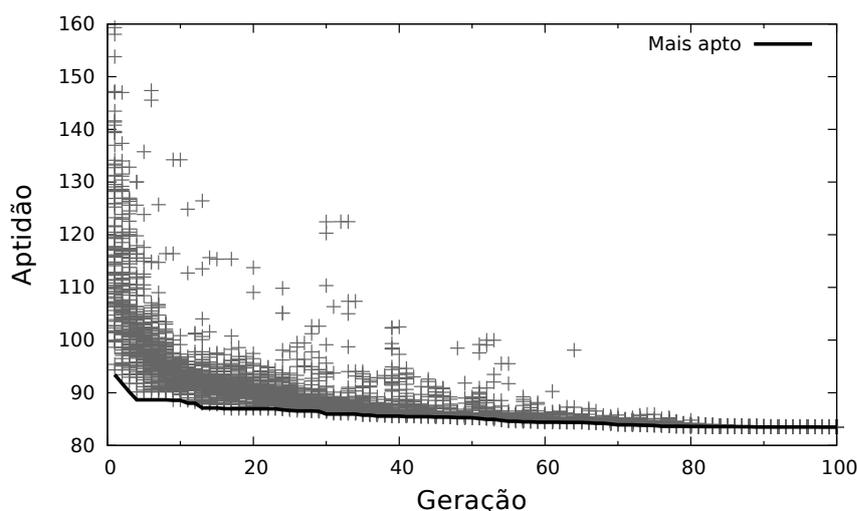


Figura 56 – Aptidões da população no experimento *E2*.

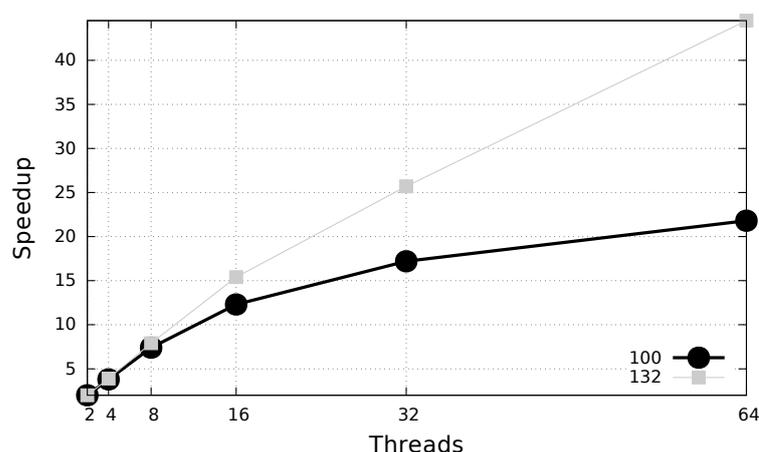
execuções foram feitas no processador AMD Opteron 6272 com Linux Red Hat 4.4.7-4 e gcc 4.4.7. O algoritmo foi executado com seis configurações diferentes, em que foram testadas diferentes quantidades de *threads* (1, 2, 4, 8, 16 e 64). Para cada configuração foram realizadas três execuções. A Tabela 10 apresenta o tempo médio de execução, o desvio padrão, o *speedup* e a eficiência.

Sequencialmente, o algoritmo levou um pouco menos de 8 horas para terminar. Com 64 *threads*, levou 21 minutos, cerca de 20 vezes mais rápido. Até 8 *threads*, o *speedup* foi praticamente linear, com eficiência acima de 90%. Com 16 ou mais, não foi linear, apesar da natureza embaraçosamente paralela deste algoritmo. Isto pode ser explicado por uma série de fatores. O primeiro é a questão da criação de *threads* em cada geração, o que acarreta em custo extra (*overhead*). Assim, ao aumentá-las, aumenta-se o custo de gerenciamento e diminui-se a carga de trabalho por *threads*, diminuindo a eficiência. Outra opção de implementação seria criar as *threads* fora do *loop* das gerações, acrescentando diretivas para que se mantenha sequencial a aplicação de operadores genéticos e escrita de dados, além de sincronizações com barreira. Esta alternativa foi testada, porém sua execução foi um pouco mais lenta.

Outro fator é o tamanho da carga de trabalho. Como a população tem 100 indivíduos e 4 na elite, cada geração computa 96 aptidões. Até 32 *threads*, a divisão de indivíduos é feita igualmente pois 96 é múltiplo de 32. Com 64, algumas *threads* computam dois indivíduos e outras computam apenas um. Este desbalanceamento também contribui para a perda de eficiência. Para demonstrar isto, o AG foi executado com uma população de 132 indivíduos, com 4 na elite. A comparação entre os desempenhos com populações com tamanhos de 100 e 132 indivíduos pode ser vista na Figura 57. Até 16 *threads*, os *speedups* são semelhantes. Porém com 32 e 64, chega a 25 e 44 com a população maior, contra 17 e 21 com a população menor. Esta melhora ocorreu porque não houve

Tabela 10 – Tempos de execução.

Threads	1	2	4	8	16	32	64
Tempo (hh:mm)	07:47	03:58	02:03	01:03	00:38	00:27	00:21
Desvio padrão (%)	1,2	1,7	3,2	1,1	1,3	0,1	0,8
Speedup	-	1,96	3,79	7,42	12,29	17,19	21,83
Eficiência	-	0,98	0,95	0,93	0,77	0,54	0,34

Figura 57 – Comparação de *speedups* entre população com 100 e 132 indivíduos.

desbalanceamento de carga, já que 128 é múltiplo de 64. Além disto, a carga de trabalho por *thread* aumentou, o que diminui o impacto do *overhead* na eficiência. O aumento no número de indivíduos não resultou em melhores aptidões e portanto os cromossomos obtidos foram desprezados, aproveitando-se apenas dos dados referentes ao desempenho.

Em relação ao *hardware*, há dois problemas. Um deles está relacionado ao gargalo de memória. Quando muitas *threads* tentam acessar a memória ao mesmo tempo, pode haver espera para que o recurso esteja disponível. O outro problema é que o processador utilizado tem 64 núcleos, porém eles compartilham 32 unidades de ponto flutuante, o que explica a queda de eficiência com 64 *threads*.

Apesar dos problemas encontrados, a paralelização diminui mais de 20 vezes o tempo de execução, permitindo que o algoritmo genético seja executado em 21 minutos.

5.2.8 Discussão

Os sistemas massa-mola (SMM) são utilizados em simulações que representam fenômenos mecânicos. São uma alternativa computacionalmente mais barata que os tradicionais métodos de elementos finitos (MEF), porém determinar os parâmetros de suas equações para reproduzir comportamentos realistas pode ser um processo complexo e computacionalmente custoso (NATSUPAKPONG; ÇAVUŞOĞLU, 2010; BAUDET *et al.*, 2007b). Na literatura existem diversas formas de relacionar as simulações entre estas técnicas de simulação. O trabalho de ZERBATO; GALVAN; FIORINI (2007) utilizou

um algoritmo genético para encontrar os coeficientes de rigidez de mola e a massa de um SMM que simula o fígado humano. Os dados de referência são sintéticos e foram obtidos através de um simulador baseado no MEF.

Há outras propostas que encontram expressões analíticas para relacionar os parâmetros do SMM com as características do MEF. Porém as expressões dependem fortemente da topologia da malha (LLOYD; SZÉKELY; HARDERS, 2007) e ainda são limitados a modelos isotrópicos (BAUDET *et al.*, 2007a).

Outros esforços têm sido feitos para encontrar a malha com a melhor topologia para reproduzir deformações específicas (BIANCHI; HARDERS; SZÉKELY, 2003; BIANCHI *et al.*, 2004). Esses trabalhos utilizam algoritmos genéticos para encontrar a topologia mais adequada e os parâmetros do modelo.

5.3 CONCLUSÃO

Foram ajustados os parâmetros do modelo elétrico do FisioPacer, baseado em autômatos celulares. Este ajuste foi feito manualmente devido à simplicidade do modelo, a velocidade de sua execução e a relação direta entre os parâmetros e os dados a serem aproximados, que são o potencial de ação e a força ativa.

Por outro lado, os parâmetros do modelo mecânico foram ajustados através de uma técnica de inteligência computacional chamada de algoritmo genético. O AG deste trabalho visa adaptar os parâmetros de um SMM para reproduzir o comportamento do coração. Os dados de referência foram obtidos sinteticamente através de um simulador baseado no MEF, chamado de Cardiax. Os parâmetros obtidos pelo AG serão simulados em diferentes malhas e avaliados quantitativamente e qualitativamente no Capítulo 6.

O SMM do FisioPacer sofre pouco impacto da geometria da malha, como mostrado através de experimentos no Capítulo 3. Esta característica foi de suma importância para o desempenho do algoritmo, pois assim foi possível utilizar uma malha grosseira para encontrar parâmetros que podem ser utilizados em malhas refinadas. Caso não houvesse essa equivalência, o tempo de execução seria muito maior pois seria necessário encontrar a aptidão com a malha refinada.

A paralelização do AG deixou a execução do AG mais de 20 vezes mais rápida. Alguns fatores limitaram o desempenho do código paralelo, como o gargalo de memória e a carga de trabalho. De qualquer maneira, deve-se destacar que os parâmetros foram encontrados em somente 20 minutos.

6 VALIDAÇÃO

Este capítulo apresenta a validação do modelo eletromecânico proposto. Foram realizados vários experimentos com os simuladores FísioPacer e Cardiax com o intuito de compará-los quantitativamente. Foram avaliadas as características do tecido cardíaco que o FísioPacer é capaz de reproduzir, que são a propagação do potencial de ação (PA) e a deformação mecânica. Todos os testes foram feitos com diferentes discretizações espaciais (apresentadas na Seção 3.8.2), com o objetivo de observar a relação custo-benefício entre o tempo de simulação e o erro numérico. Cada discretização foi testada com duas configurações de fibra. Adicionalmente o desempenho dos simuladores foram detalhados e comparados, observando o tempo de execução total e o tempo gasto com cada etapa do algoritmo.

6.1 EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS

Os experimentos foram realizados com as mesmas condições de contorno utilizadas no algoritmo genético (AG) apresentado no capítulo anterior. Elas consistem em impedir movimentos nas direções X onde $X = 0$, Y onde $Y = 0$ e Z onde $Z = 0$. Ou seja, em cada uma destas três faces, não há movimentos na direção normal a elas. Além disto, anteriormente todos os elementos das malhas eram submetidos a uma tensão ativa constante simultaneamente. Como foi considerada apenas a deformação mecânica, não houve necessidade de reproduzir a propagação do potencial de ação. Neste capítulo a propagação é avaliada e desta forma foram realizados doze diferentes protocolos de estímulo. Os protocolos foram divididos em duas partes. A primeira parte contém seis configurações e está ilustrada na Figura 58. Ela consiste em estimular uma face inteira da malha, o que será chamado de estímulo plano. Foram estimuladas separadamente todas as seis faces da malha, que tem a geometria de um hexaedro.

A segunda parte dos experimentos consistiu em estimular pequenas regiões das malhas, o que permitiu uma avaliação mais rigorosa da propagação do PA. Estas configurações podem ser visualizadas na Figura 59 e serão chamadas de estímulos pontuais.

As configurações de fibras utilizadas também foram as mesmas do capítulo anterior. A primeira tem todas as fibras paralelas ao eixo Y (fibras y), enquanto a segunda contém as fibras variando a direção linearmente do epicárdio para o endocárdio, respectivamente de -70° para 70° (fibras r).

Ao todo, foram realizados 72 experimentos com cada simulador, pois foram testadas três discretizações com duas configurações de fibras e doze protocolos de estímulo. Cada experimento simulou a atividade eletromecânica do tecido durante 1s, sendo que o estímulo foi aplicado aos 10ms da simulação. Os resultados foram salvos a cada 1ms.

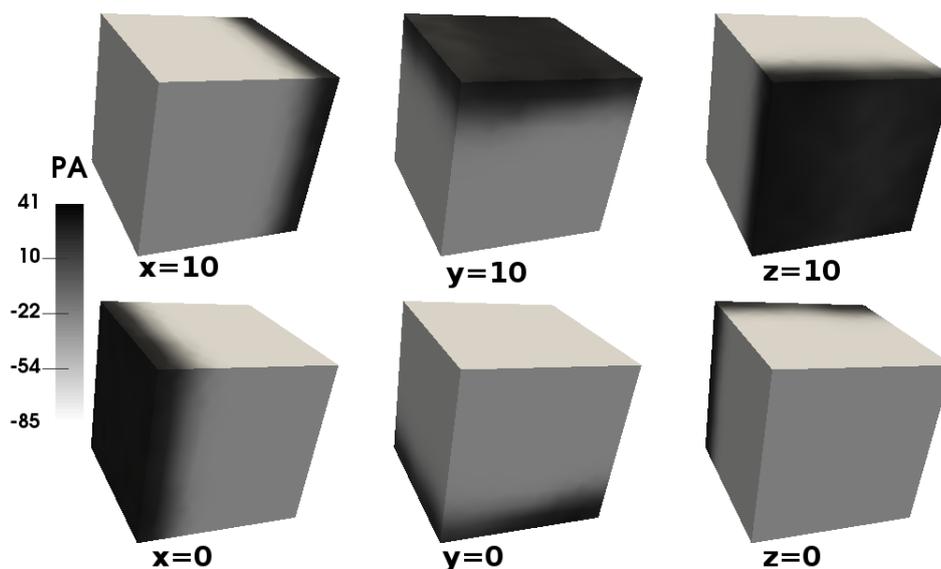


Figura 58 – Estímulos planos.

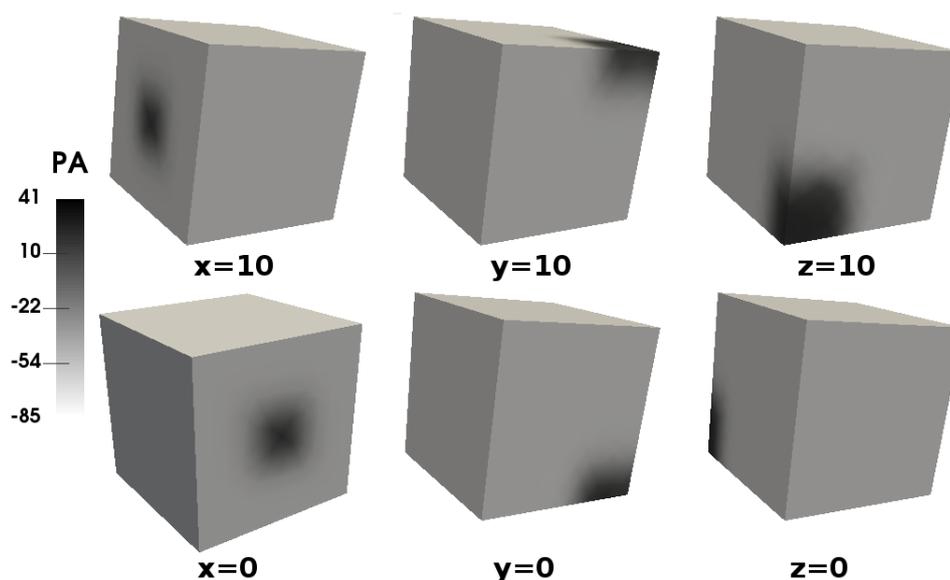


Figura 59 – Estímulos pontuais.

6.2 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO QUANTITATIVA

Quantitativamente a análise consistiu em avaliar o campo de deslocamentos, a deformação do tecido, os tempos de ativação do PA e o tempo de execução do simulador. A simulação refinada do Cardiac foi utilizada como referência, por ser considerada a simulação mais acurada.

O deslocamento Δx de um vértice é dado pela distância d entre a sua posição atual \mathbf{x}_t e a sua posição inicial \mathbf{x}_0 . Em um passo de tempo t , o deslocamento total Δx_t é dado pelo somatório dos deslocamentos dos oito vértices da malha, que são as extremidades do

cubo, onde as arestas se interceptam:

$$\Delta x_t = \sum_{i=1}^8 d(\mathbf{x}_t^i, \mathbf{x}_0^i). \quad (6.1)$$

O erro absoluto do deslocamento é dado pela diferença entre os deslocamentos de uma malha qualquer Δx e a malha de referência $\overline{\Delta x}$:

$$E_t^{abs} = \|\Delta x_t - \overline{\Delta x}_t\|. \quad (6.2)$$

A avaliação da deformação foi feita através de duas medidas. A primeira mede a deformação onde houve a contração do tecido, cuja direção é determinada pelas fibras. A segunda mede a deformação onde houve alongamento, que acontece para que se mantenha o volume aproximadamente constante. Desta forma, a medida foi dada pela distância média entre as faces opostas, como pode ser visto na Figura 60.

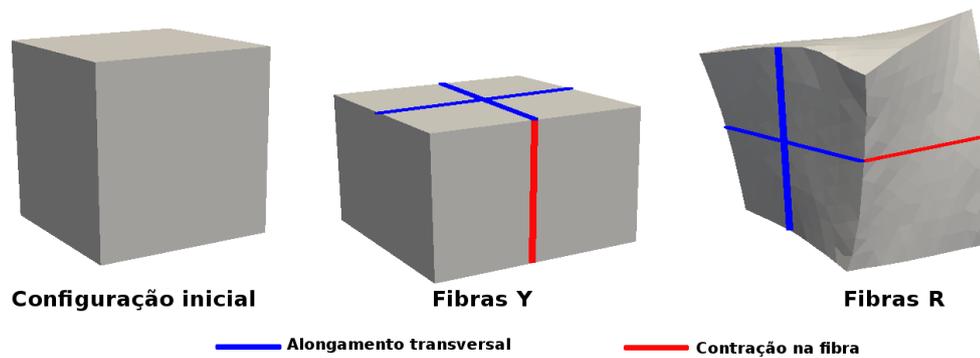


Figura 60 – Ilustração com as medidas de contração e alongamento.

Para a avaliação da propagação do PA, considera-se que uma célula é ativada no instante de tempo em que há a maior variação no potencial transmembrânico, ou seja, quando ocorre a maior derivada de V . Assim, mede-se o tempo de ativação dos oito vértices da malha avaliada e os da malha de referência, para que então sejam calculados os erros entre os tempos. Desta forma, serão apresentados a média, o desvio padrão, o valor máximo do erro absoluto e o erro relativo médio.

Todos os experimentos foram executados no processador AMD Opteron 6272 com Linux Red Hat 4.4.7-4 e gcc 4.4.7.

6.3 AVALIAÇÃO DAS SIMULAÇÕES DO CARDIAX

Nesta seção serão apresentadas as simulações do Cardiax, comparando as diferentes discretizações. Elas servirão de base para a posterior comparação das simulações do FioPacer com a respectiva simulação de referência. Assim, será possível diferenciar o erro que foi causado pela discretização do erro causado pela diferença entre os modelos. Esta

seção foi subdividida de acordo com a natureza dos experimentos. Primeiro serão avaliados os experimentos com estímulo com fibras paralelas ao eixo Y . Depois serão avaliados os experimentos com as fibras na configuração transmural.

6.3.1 Experimentos com fibras paralelas

Primeiro, serão avaliadas as malhas com as fibras paralelas ao eixo Y . As simulações com diferentes discretizações de malha, com os estímulos planos, são ilustradas na Figura 61, que permite uma análise qualitativa, em que se percebe que as malhas mais refinadas produzem a propagação mais suavemente do que as grosseiras. Isto é melhor visualizado quando uma parte da malha está estimulada e a outra não. Fica evidente que a frente de onda fica mais suave nas malhas com maior quantidade de elementos, enquanto nas malhas com menos elementos a onda fica mais irregular. Em relação à deformação, percebe-se que ela é semelhante entre as discretizações, ocorrendo uma contração na direção paralela ao eixo Y e expansão no plano XZ .

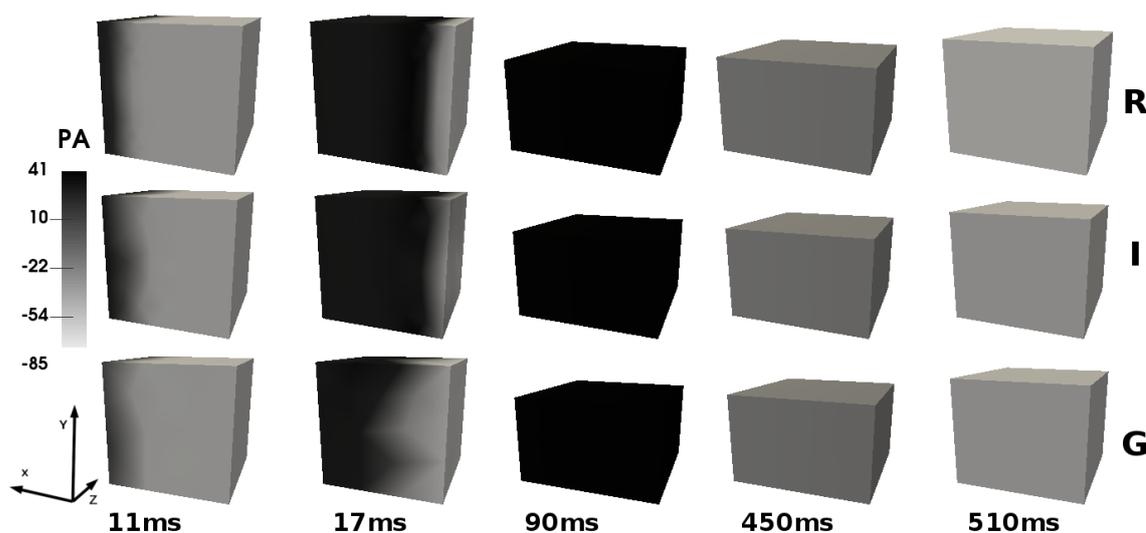


Figura 61 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo plano em três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

As simulações com diferentes discretizações de malha apresentaram as mesmas deformações e erro absoluto. Os gráficos das deformações encontram-se na Figura 62(a). Percebe-se que a discretização não interferiu no alongamento e nem na contração da malha. A contração inicia-se 20ms após o estímulo e o comprimento mínimo atingido foi de 7mm. Na direção transversal o comprimento chegou a 11,8mm. O deslocamento total e o erro absoluto neste caso está ilustrado na Figura 62(b). É possível observar que o erro é zero em praticamente toda a simulação. Apenas há erro nos instantes em que ocorre a deformação, ultrapassando 1,2mm para a malha grosseira e cerca de 0,6mm para a intermediária. Logo após, o erro diminui e só aumenta rapidamente quando a malha volta à configuração inicial. O deslocamento é semelhante para as três discretizações durante toda a simulação. Ele

Tabela 11 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos planos: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. Est.	Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,1	0,3	1	0,7	0,6	0,7	2	3,5
$y = 0$	0	0	0	0	0,6	0,5	1	4,6
$z = 0$	0	0	0	0	1,3	1,2	3	6,3
$x = 10$	0	0	0	0	0,8	0,8	2	4,2
$y = 10$	0	0	0	0	0,9	0,3	1	6,9
$z = 10$	0,1	0,3	1	0,7	1,1	1,2	3	6,3
Unidades	ms			%	ms			%

está na figura para que se possa analisar relativamente o erro absoluto. Como esperado, a malha grosseira apresentou erros mais altos do que a intermediária.

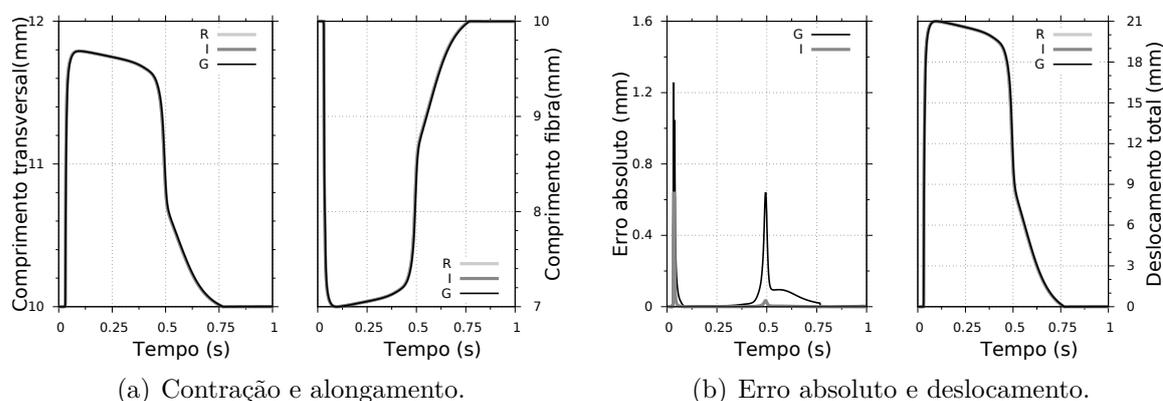


Figura 62 – Fibras paralelas a Y e com um estímulo plano em três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Os erros do tempo de ativação estão na Tabela 11. O maior erro da malha intermediária foi de 1ms, sendo que a média foi 0,1ms. Ou seja, esta configuração praticamente não apresentou erro, ao contrário da malha grosseira, que no pior caso apresentou erro máximo de 3ms e erro relativo de 6,3%. Pode-se considerar que o erro é baixo ao comparar a quantidade de informação em cada malha. Como exposto no Capítulo 3 através da Tabela 3, a malha grosseira tem apenas 3% dos elementos que a malha refinada tem. Conseqüentemente haverá mais erro, atrasando ou adiantando um pouco a propagação.

A Figura 63 mostra a propagação do PA na malha, com o estímulo pontual na face $Z = 0$. Como a contração foi muito semelhante ao experimento anterior, o enfoque será analisar a propagação. O PA espalhou-se mais rápido na direção paralela ao eixo Y do que nas direções X e Z , pois na fibra a velocidade de propagação é mais rápida. Na malha mais grosseira, como os elementos são maiores, a frente de onda fica mais irregular. Além disto, os baricentros ficam mais distantes do que nas malhas refinadas e conseqüentemente

o PA leva mais tempo para se propagar de um elemento ao outro. Estes fatores contribuem para que o erro na ativação seja maior.

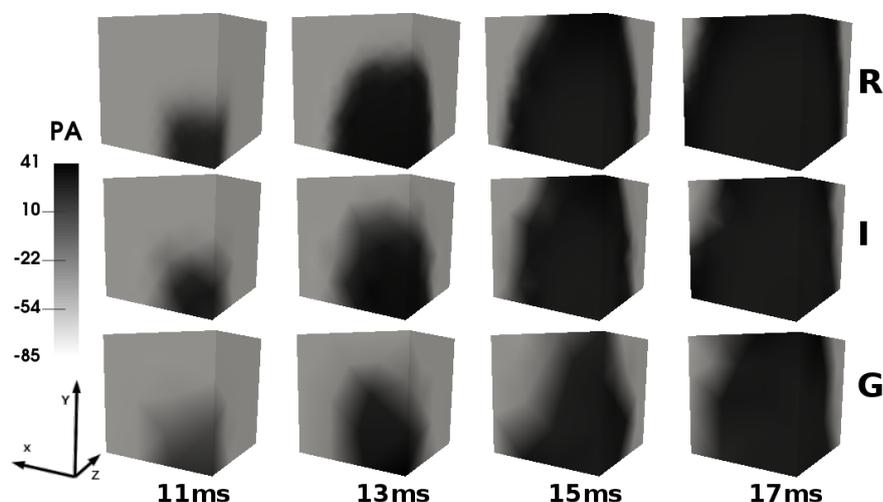


Figura 63 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual com três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Ao se testar as configurações com fibras paralelas com estímulos pontuais, percebe-se que a deformação foi muito semelhante àquela com estímulo plano, apresentado anteriormente na Figura 62(a). A pequena diferença que há entre as deformações com estímulo plano e pontual é apresentada na Figura 64, na qual são ilustradas a contração das malhas refinadas com os estímulos na face $Z=10$, sendo este o experimento com maior erro de ativação, que será discutido adiante. No teste com estímulos pontuais, o potencial demorou mais tempo para alcançar alguns elementos da malha do que nos testes com estímulos planos. Conseqüentemente, houve também um atraso na deformação. O intervalo de tempo na figura foi limitado para melhor visualização.

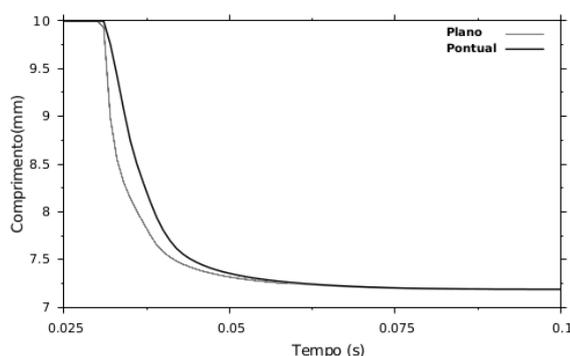


Figura 64 – Comparação entre as deformações com fibras paralelas, com estímulo plano e pontual.

O erro e o deslocamento são encontrados na Figura 65. O comportamento deles neste experimento com estímulo pontual também é semelhante ao experimento com estímulo plano. Há algum erro em curtos intervalos de tempo, quando a malha se contrai e depois quando volta à configuração inicial.

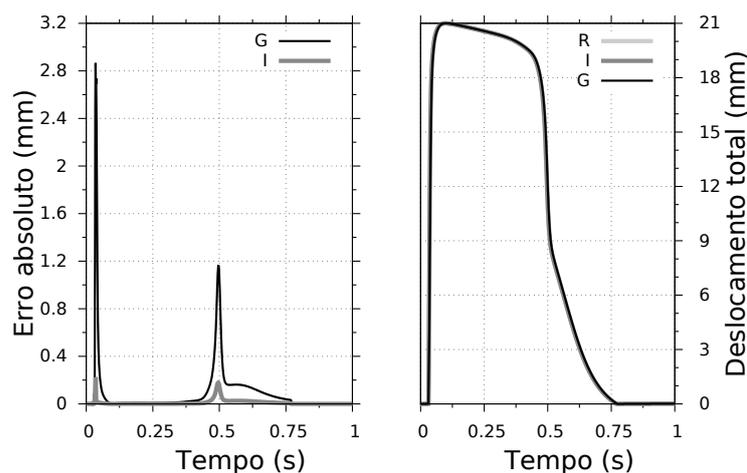


Figura 65 – Ilustração com o erro absoluto e deslocamento, fibras paralelas com um estímulo pontual com três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Tabela 12 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos pontuais: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. \ Est.	Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,6	0,5	1	3,3	1,4	0,5	2	7,8
$y = 0$	0,1	0,3	1	0,6	1,6	0,9	3	9,0
$z = 0$	0,0	0,0	0	0,0	0,9	0,6	2	4,5
$x = 10$	0,8	0,4	1	4,2	1,1	0,8	2	6,0
$y = 10$	0,3	0,4	1	1,5	2,0	0,7	3	11,2
$z = 10$	0,4	0,5	1	2,1	2,9	1,5	5	15,3
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

A Tabela 12 apresenta os erros do tempo de ativação para este experimento. Como o estímulo é feito em pequenas regiões, o PA se propaga por distâncias maiores para alcançar a malha inteira. Consequentemente, haverá valores maiores de erro na propagação. Neste caso, o erro relativo chegou a 15% na malha grosseira e 4% na malha intermediária. O erro na ativação com estímulos pequenos, em geral, foi maior que o erro com estímulos planos. Considerando que a deformação só ocorre após a ativação elétrica, um atraso na ativação elétrica significa um atraso também na deformação. Portanto, este experimento apresentou valores maiores de erro na ativação e, por conseguinte, na deformação.

6.3.2 Experimentos com fibras na configuração transmural

A segunda parte dos testes consistiu em analisar as simulações com fibras na configuração transmural. A Figura 66 mostra a propagação do PA e a deformação das malhas nestes experimentos. A análise qualitativa mostra que para as fibras na configuração transmural o impacto da qualidade da discretização é maior. Percebe-se que certos movimentos são melhor representados quando há mais elementos. A discretização refinada resultou numa deformação mais suave, com arestas curvilíneas. Por outro lado,

malhas com menos elementos ficaram mais retilíneas, prejudicando o movimento de torção. Como somente há torção com fibras na configuração transmural, é natural que ocorram valores maiores de erro nestas simulações do que naquelas com fibras paralelas, em que ocorre apenas contração e alongamento.

Este impacto da discretização no erro também ocorreu no trabalho de LLOYD; SZÉKELY; HARDERS (2007), em que malhas com diferentes discretizações foram submetidas a contração, alongamento e cisalhamento. Os experimentos utilizaram dois simuladores, um com sistemas massa-mola e outro implementado com métodos de elementos finitos. Ambos apresentaram valores maiores de erro nas simulações de cisalhamento com malhas mais grosseiras.

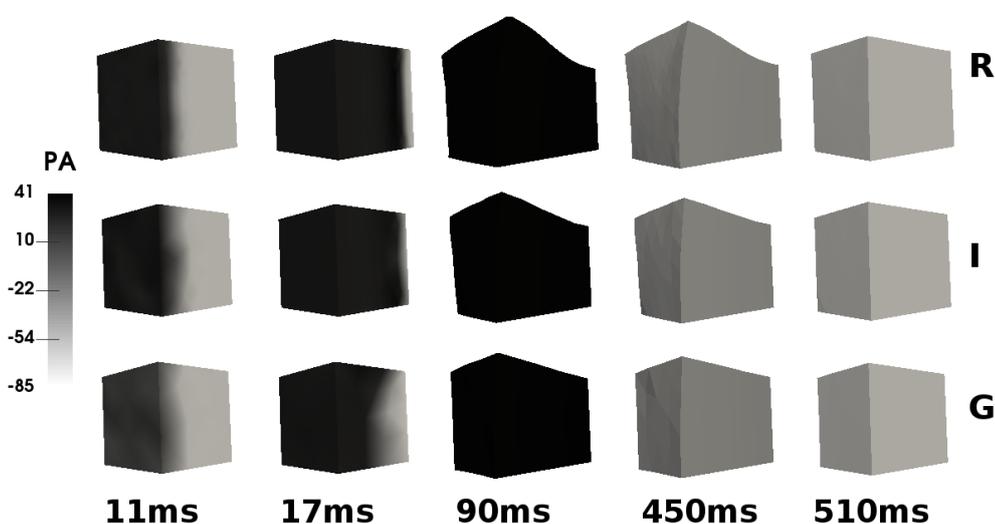


Figura 66 – Propagação e deformação com fibras na configuração transmural e estímulo plano em três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

As deformações dos experimentos com estímulo plano foram todos semelhantes entre si, porém confirma que ocorreram valores maiores de erro do que nos testes anteriores, pois as fibras paralelas não mudam a sua direção durante a deformação. Com as fibras na configuração transmural, há movimentos em vários sentidos, causando deformações que não ocorrem com fibras paralelas, como torção e cisalhamento. Desta forma, a direção da fibra deve acompanhar a deformação do elemento, sendo necessário alterar a direção da iteração anterior, o que é uma causa a mais de erro numérico. O gráfico comparativo entre as diferentes discretizações pode ser encontrado na Figura 67(a), em que é possível verificar que a malha grosseira se contraiu um pouco mais que outras duas e conseqüentemente se expandiu mais no plano transversal para manter o volume.

O erro absoluto e o deslocamento estão na Figura 67(b). Diferentemente dos experimentos com fibras paralelas, observa-se que há erro durante toda a simulação. Durante a deformação o erro atinge o seu valor máximo, ultrapassando 1,4mm para a malha grosseira e se aproximando a 1mm para a intermediária, sendo que o deslocamento

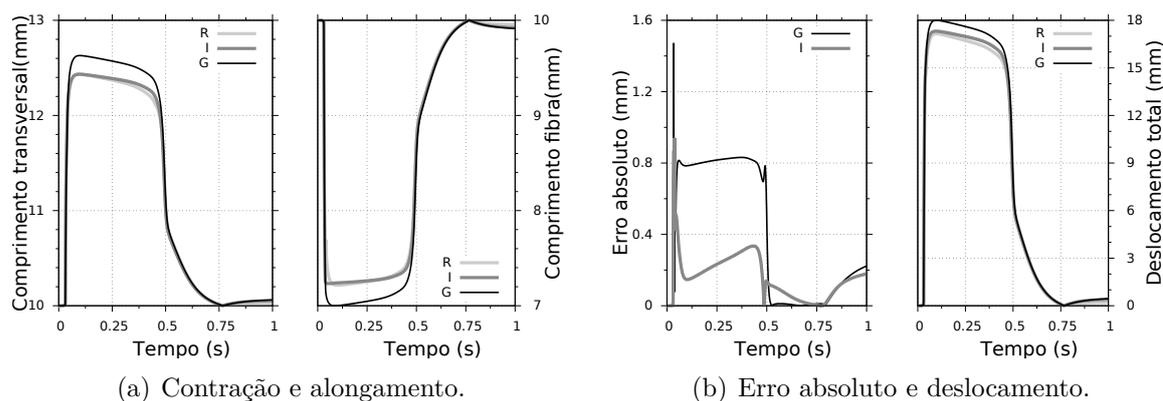


Figura 67 – Fibras na configuração transmural e com um estímulo plano em três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Tabela 13 – Erro do tempo de ativação: Fibras na configuração transmural com estímulos planos: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. \ Est.	Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,1	0,3	1	0,7	0,5	0,5	1	2,8
$y = 0$	0	0	0	0	0,9	0,8	2	5,5
$z = 0$	0	0	0	0	0,8	0,4	1	5,2
$x = 10$	0	0	0	0	0,9	0,9	2	4,9
$y = 10$	0	0	0	0	0,9	0,6	2	5,9
$z = 10$	0	0	0	0	0,6	0,5	1	4,1
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

da malha refinada está próximo a 18mm.

Os erros no tempo de ativação são apresentados na Tabela 13. Os maiores erros ocorreram na malha grosseira, alcançando o erro relativo máximo de 5,9%. A malha intermediária ativou-se praticamente ao mesmo tempo que a refinada.

A Figura 68 ilustra a ativação elétrica com as fibras na configuração transmural e estímulos pontuais, em que se percebe que a propagação é mais rápida na direção diagonal, que é paralela à direção da fibra. A deformação foi semelhante ao experimento anterior e portanto foi omitida para que se possa avaliar melhor a atividade elétrica.

O experimento com fibras na configuração transmural e estímulos pontuais obtiveram a mesma deformação que o experimento estímulo plano. Entretanto, como o erro na ativação foi maior, o erro no deslocamento também foi maior. A Figura 69 mostra o erro e o deslocamento neste caso.

A Tabela 14 exhibe os erros no tempo de ativação. O maior erro relativo foi de 5,8% com a malha intermediária e 16,5% com a grosseira.

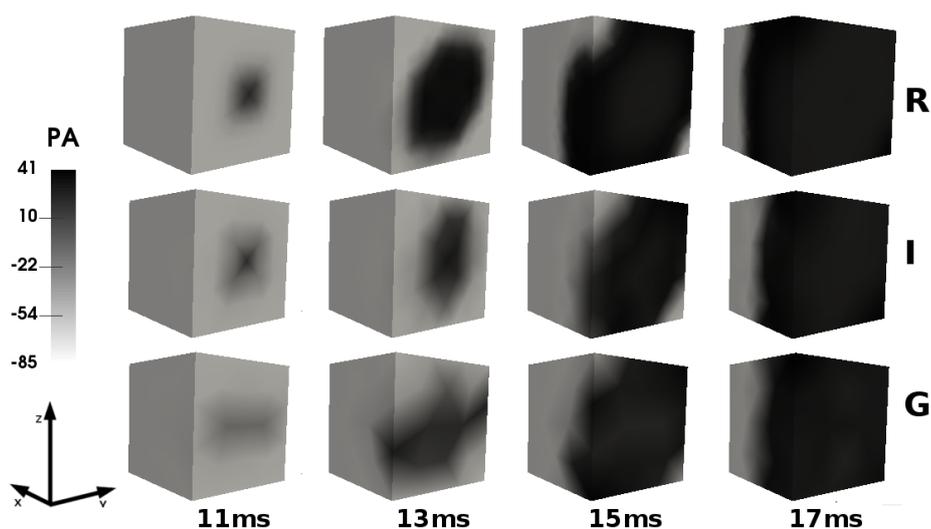


Figura 68 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual com três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

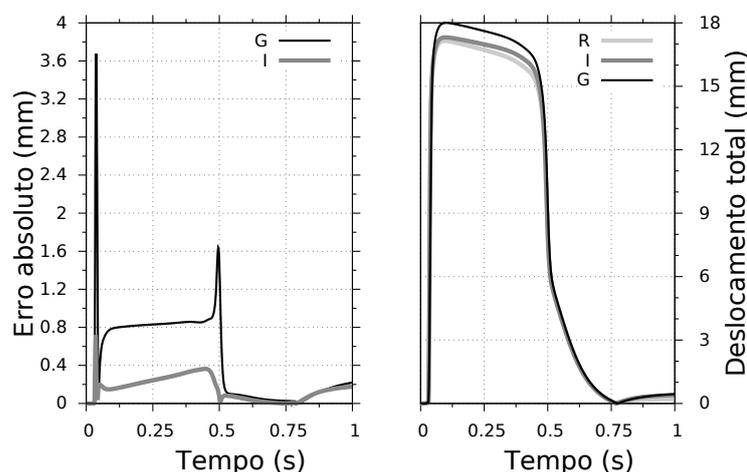


Figura 69 – Ilustração com o erro absoluto e deslocamento, fibras na configuração transmural com um estímulo pontual com três discretizações: refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

6.4 COMPARAÇÃO ENTRE FISIOPACER E CARDIAX

Esta seção apresenta uma análise das simulações do Fisiopacer com três discretizações, que foram comparadas com a simulação de referência do Cardiax. Os parâmetros utilizados na simulação do Fisiopacer foram apresentados nas Seções 5.1 e 5.2. Antes da análise dos resultados, é necessário destacar a diferença nos modelos mecânicos dos simuladores. O modelo mecânico do Fisiopacer é governado pela Lei de Hooke, que estabelece uma relação linear entre a tensão e a deformação. Já o Cardiax utiliza o modelo de HOLZAPFEL; OGDEN (2009), apresentado na Seção 4.2, cuja relação tensão-deformação é não-linear. A Figura 70 mostra esta diferença. Para pequenas deformações, a Lei de Hooke é bem próxima ao modelo não-linear. Para grandes deformações, todavia, os modelos diferem.

Tabela 14 – Erro do tempo de ativação: Fibras na configuração transmural com estímulos pontuais: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Est. \ Disc.	Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,5	0,5	1	2,7	1,1	0,9	3	6,1
$y = 0$	0,3	0,4	1	1,5	0,9	0,8	2	4,6
$z = 0$	0,1	0,3	1	0,6	1,8	1,2	3	9,2
$x = 10$	1,0	0,0	1	5,8	1,3	0,8	2	6,7
$y = 10$	0,0	0,0	0	0,0	2,1	0,8	3	11,8
$z = 10$	0,4	0,5	1	2,3	3,0	1,3	5	16,5
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

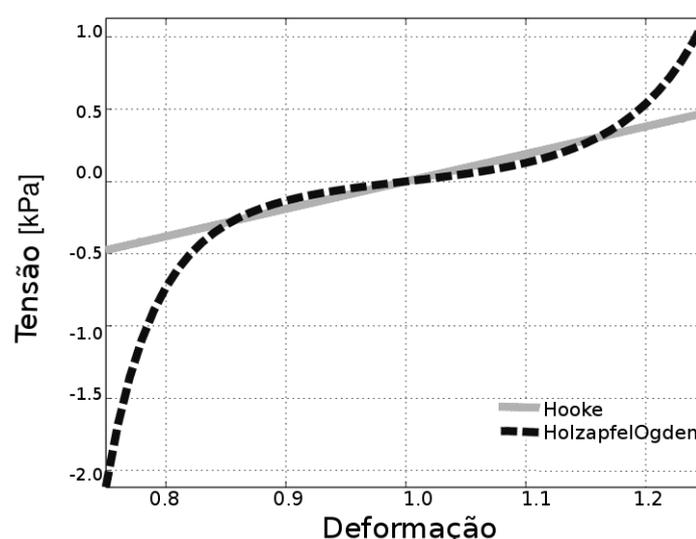


Figura 70 – Comparação das relações entre tensão e deformação dos simuladores FisioPacer (Hooke) e Cardiax (Holzapfel e Ogden).

Para demonstrar o impacto da não-linearidade do modelo utilizado pelo Cardiax sobre a deformação, foram feitas duas simulações. Em ambas, os tecidos foram submetidos à mesma quantidade de tensão ativa, cujo gráfico está ilustrado na Figura 71(a). A primeira utilizou os mesmos parâmetros da simulação de referência, apresentada na Seção 4.4 (Tabela 4), em que o parâmetro a da Equação (4.17) foi igual a 0,33. Esta configuração resultou em deformação máxima de aproximadamente 30%. A segunda utilizou o parâmetro $a = 99,33$, que resultou em deformação máxima de 1%. Este valor foi escolhido somente para simular um material mais rígido e conseqüentemente causar uma menor deformação. As deformações normalizadas destes testes estão exibidas na Figura 71(b). O tecido do segundo teste, por apresentar menor deformação, respondeu à tensão de maneira quase linear. Percebe-se que a malha se contraiu quando a tensão ativa aumentou, e logo que esta tensão começou a diminuir, a contração diminuiu. Por outro lado, no teste com 30% de deformação, a contração não diminuiu imediatamente após a tensão diminuir, e assim

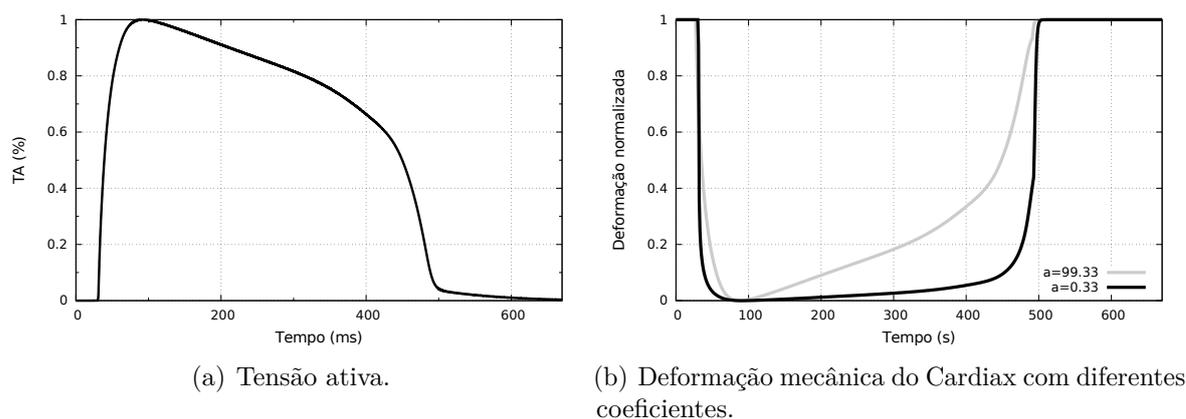


Figura 71 – Tensão e deformação.

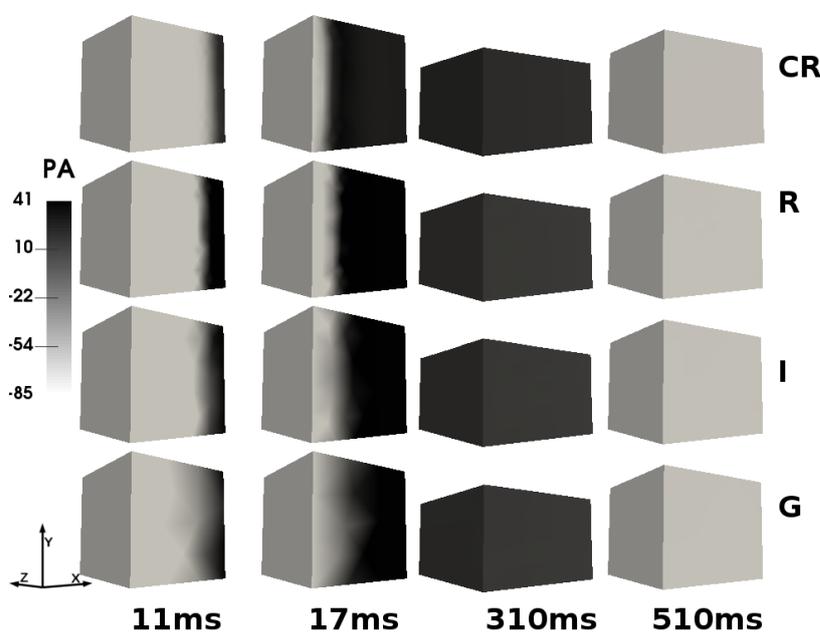


Figura 72 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo plano: Cardiac referência (CR) e Fisiopacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

a malha permaneceu contraída por mais tempo antes de retornar à configuração inicial.

Então, considerando as características de cada simulador, é aceitável que existam certas diferenças em suas deformações, principalmente quando há mais contração. As comparações serão detalhadas a seguir.

6.4.1 Experimentos com fibras paralelas

A Figura 72 mostra a propagação do PA na malha com fibras paralelas e estímulo plano. Percebe-se que a propagação do Fisiopacer é qualitativamente semelhante à do Cardiac. A influência da discretização em ambos os simuladores é semelhante: a frente de onda é mais suave em malhas com mais elementos.

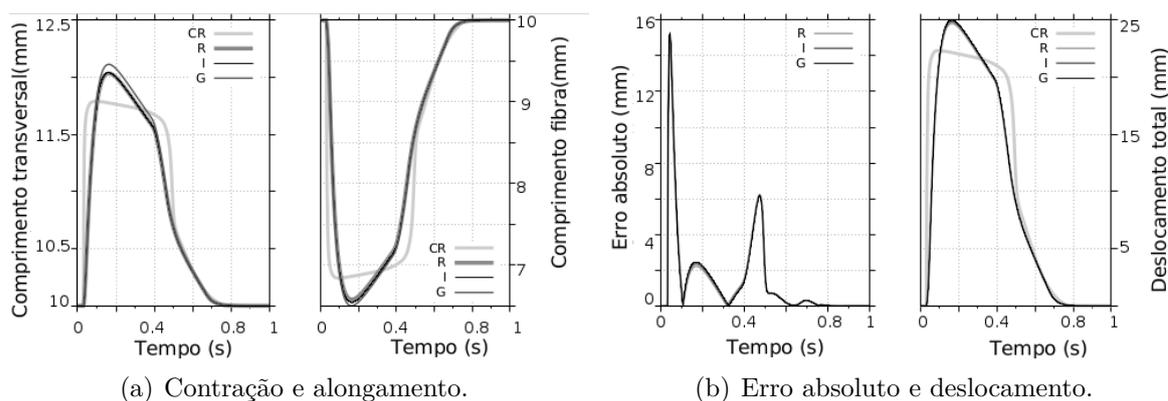


Figura 73 – Fibras paralelas com um estímulo plano: Cardiac referência (CR) e Fisiopacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Tabela 15 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos planos: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. / Est.	Refinada				Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,6	0,7	2	3,5	1,0	1,0	2	5,6	0,9	0,9	2	4,9
$y = 0$	0,5	0,5	1	3,1	0,5	0,5	1	3,1	0,5	0,5	1	3,1
$z = 0$	1,0	1,0	2	5,6	1,0	1,0	2	5,6	0,6	0,9	2	3,5
$x = 10$	0,6	0,7	2	3,5	1,0	1,0	2	5,6	0,9	0,9	2	4,9
$y = 10$	0,5	0,5	1	3,1	0,6	0,7	2	3,9	0,5	0,5	1	3,1
$z = 10$	0,5	0,5	1	2,8	1,0	1,0	2	5,6	0,6	0,9	2	3,5
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

As simulações do Fisiopacer com fibras paralelas não sofreram muita interferência da discretização espacial, já que todas as três resultaram em deformações muito semelhantes entre si, como pode ser visto na Figura 73(a). Isto confirma que o modelo mecânico baseado em sistemas massa-mola sofre pouca interferência da discretização de uma geometria. Ao se comparar as deformações obtidas pelo Fisiopacer com as obtidas pelo Cardiac, percebe-se que há uma diferença principalmente durante a contração máxima, em que a curva de deformação do Cardiac fica em forma de platô, e o Fisiopacer, não. Isto ocorre devido à linearidade da Lei de Hooke, como explicado anteriormente. No início da simulação também há algum erro, pois as simulações do Fisiopacer se contraem mais lentamente. O erro e o deslocamento são encontrados na Figura 73(b).

A Tabela 15 apresenta os erros do tempo de ativação para este experimento. O erro relativo ficou entre 2,8 e 5,6%, para todas os experimentos. O maior erro em todos os casos foi de 2ms, o que mostra que quantitativamente a discretização causa pouco impacto também no modelo elétrico do Fisiopacer.

Os testes com fibras paralelas e estímulos pontuais se deformaram de maneira semelhante aos testes com estímulos planos, como pode ser observado pela Figura 74.

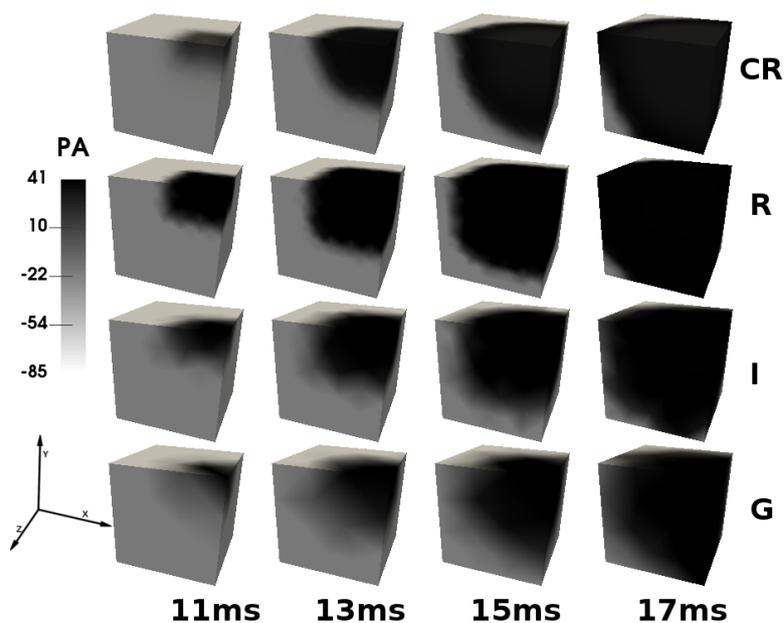


Figura 74 – Propagação e deformação com fibras Y e estímulo pontual: Cardiac referêcia (CR) e Fisiopacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

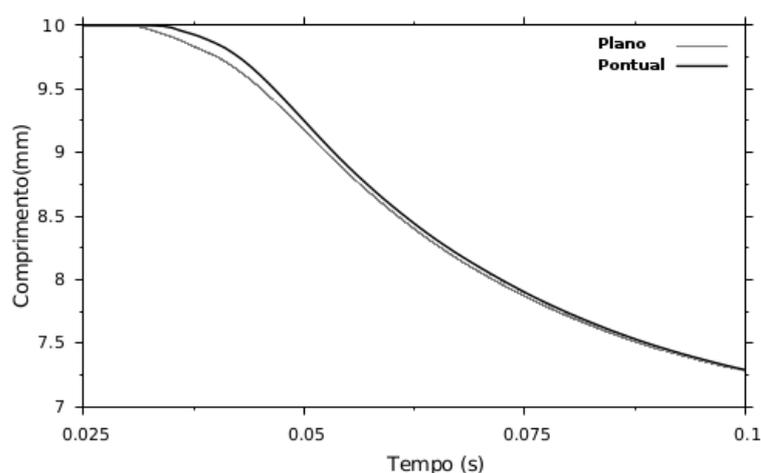


Figura 75 – Atraso entre as deformações do Fisiopacer com diferentes estímulos.

A única diferença entre as deformações obtidas com os dois tipos de estímulos é um pequeno atraso causado pelo estímulo pontual, como pode ser visto na Figura 75. Isto ocorre porque o estímulo demora mais tempo para alcançar algumas células e, conseqüentemente, a deformação também atrasa. A deformação foi praticamente a mesma com as três discretizações. O comportamento do erro ao comparar o Fisiopacer ao Cardiax também foi o mesmo do experimento anterior. A diferença foi maior durante um período de tempo no início da deformação e depois na volta à configuração inicial. Houve erro também durante o platô da deformação obtida pelo Cardiax.

A Tabela 16 apresenta os erros no tempo de ativação para as simulações com estímulos pontuais. O erro máximo foi 3ms e o relativo variou de 1,3% a 8,5%. Consi-

Tabela 16 – Erro do tempo de ativação: Fibras Y com estímulos pontuais: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. Est.	Refinada				Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,8	0,8	2	4,8	0,9	0,8	2	5,4	1,4	1,0	3	8,5
$y = 0$	0,4	0,5	1	2,0	0,3	0,4	1	1,5	0,9	0,3	1	4,8
$z = 0$	0,5	0,7	2	2,6	0,6	0,7	2	3,4	0,8	1,0	2	3,8
$x = 10$	0,8	0,8	2	4,8	0,5	0,5	1	3,0	1,3	1,3	3	8,0
$y = 10$	0,4	0,5	1	2,0	0,3	0,7	2	1,6	0,5	0,5	1	2,9
$z = 10$	0,3	0,4	1	1,3	0,4	0,7	2	2,1	0,4	0,5	1	2,0
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

derando os dados quantitativos apresentados até agora em conjunto com os qualitativos apresentados na Figura 74, conclui-se que o FisiPacer reproduziu as simulações do Cardiax satisfatoriamente.

6.4.2 Experimentos com fibras na configuração transmural

Nesta seção são apresentadas as simulações do FisiPacer com fibras na configuração transmural. A comparação qualitativa da propagação elétrica e da contração mecânica da malha está ilustrada na Figura 76, em que são visualizados os momentos iniciais da propagação do potencial pelo tecido.

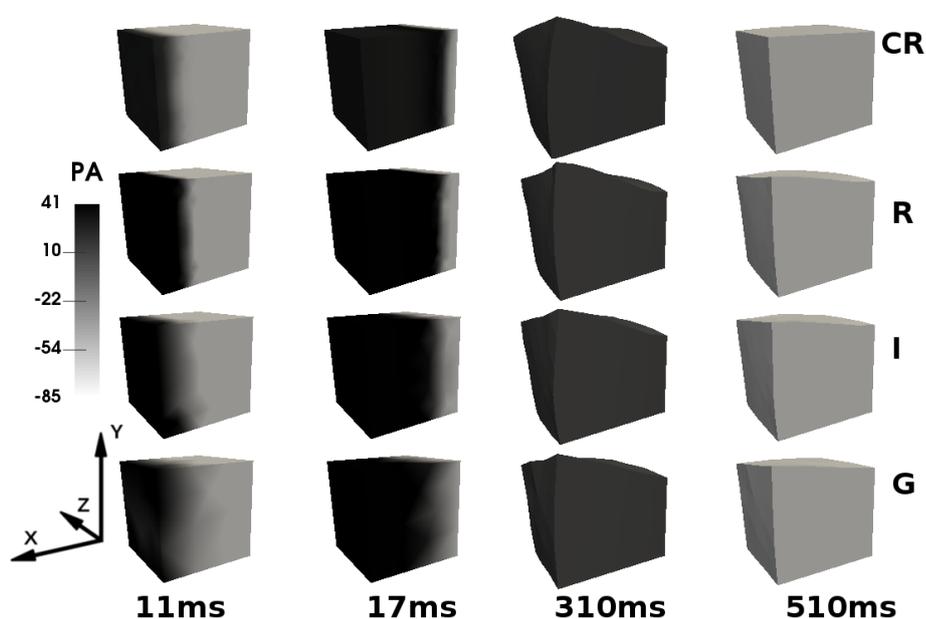


Figura 76 – Propagação e deformação com fibras R e estímulo plano: Cardiax referência (CR) e FisiPacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

A deformação destes experimentos é encontrada na Figura 77(a). As malhas grosseira e intermediária tiveram a mesma deformação. A deformação da refinada é um pouco diferente. Isto também ocorreu com as simulações do Cardiax, devido ao erro

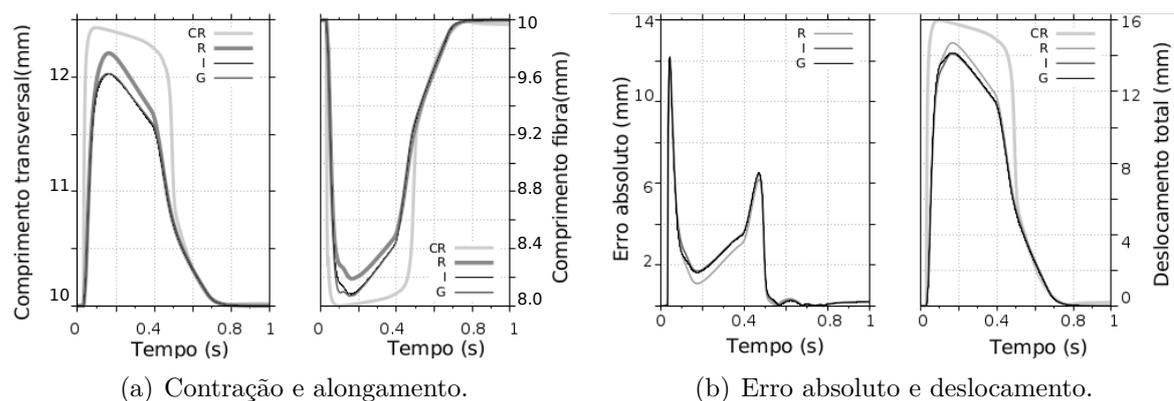


Figura 77 – Fibras na configuração transmural com um estímulo plano: Cardiac referência (CR) e Fisiopacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Tabela 17 – Erro do tempo de ativação: Fibras *R* com estímulos planos: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. / Est.	Refinada				Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,8	0,8	2	4,2	1,0	1,0	2	5,6	0,8	0,8	2	4,2
$y = 0$	0,1	0,3	1	0,8	0,3	0,4	1	1,5	0,4	0,5	1	2,3
$z = 0$	0,3	0,4	1	1,5	0,5	0,5	1	2,9	0,1	0,3	1	0,8
$x = 10$	0,6	0,7	2	3,4	1,0	1,0	2	5,6	0,9	0,9	2	4,9
$y = 10$	0,1	0,3	1	0,8	0,4	0,5	1	2,2	0,1	0,3	1	0,8
$z = 10$	0,3	0,4	1	1,5	0,5	0,7	2	3,0	0,1	0,3	1	0,8
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

intrínseco à atualização das direções da fibra. Há também o problema da limitação dos movimentos de torção nas malhas com resoluções menores. O erro e o deslocamento deste experimento são ilustrados na Figura 77(b). Há valores maiores de erro no período que ocorre a contração e depois quando as malhas voltam à configuração inicial. Devido ao formato da curva de deformação de cada modelo, também há erro durante o platô.

A Tabela 17 mostra os erros no tempo de ativação. O maior erro foi de 2ms, com o erro relativo variando de 0,8 a 5,6%. Assim, mais uma vez o Fisiopacer teve boa aproximação em relação ao Cardiac.

Os últimos experimentos para validação foram aqueles com fibras na configuração transmural e estímulos pontuais. A comparação qualitativa entre os simuladores está na Figura 78.

A deformação, erro e deslocamento deles foram iguais aos experimentos com a mesma configuração de fibra mas com estímulo plano. Da mesma maneira que todos os experimentos anteriores, houve apenas um pequeno atraso na deformação porque o PA demora um pouco mais de tempo para alcançar todas as células da malha. Os erros no tempo de ativação são apresentados na Tabela 18, em que o erro absoluto máximo foi de

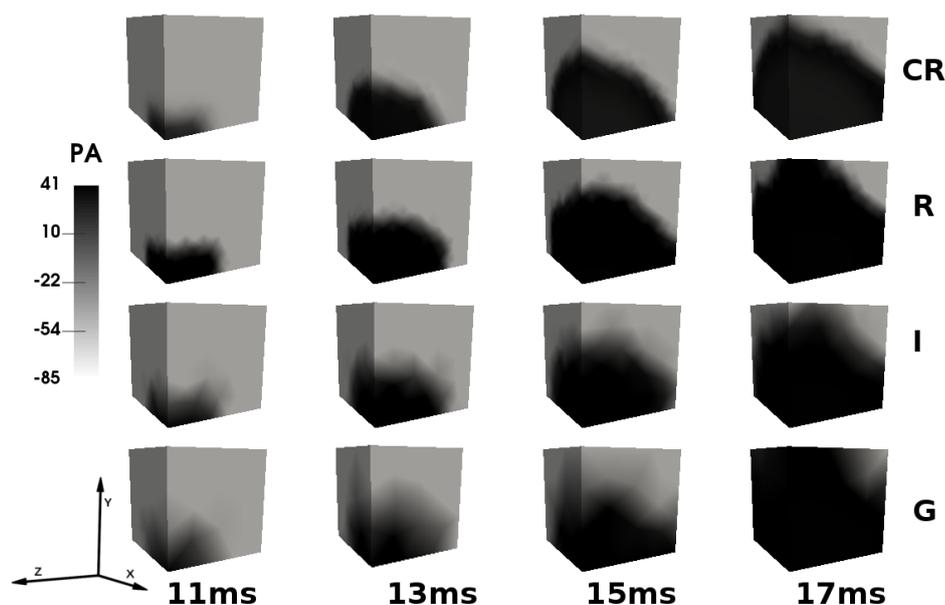


Figura 78 – Propagação e deformação com fibras R e estímulo pontual: Cardiac referência (CR) e FioPacer com as malhas refinada (R), intermediária (I) e grosseira (G).

Tabela 18 – Erro do tempo de ativação: Fibras R com estímulos pontuais: Média (Md), desvio padrão (DP) e valor máximo (Mx) do erro absoluto e erro relativo médio (ER).

Disc. / Est.	Refinada				Intermediária				Grosseira			
	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER	Md	DP	Mx	ER
$x = 0$	0,5	0,5	1	3,2	0,5	0,5	1	3,2	1,3	0,8	2	7,7
$y = 0$	0,4	0,5	1	1,9	0,1	0,3	1	0,8	0,4	0,5	1	1,9
$z = 0$	0,3	0,4	1	1,2	0,3	0,4	1	1,4	0,6	0,5	1	3,2
$x = 10$	0,3	0,4	1	1,6	0,3	0,4	1	1,4	0,9	0,8	2	5,5
$y = 10$	0,5	0,5	1	2,6	0,4	0,5	1	2,2	0,1	0,3	1	0,8
$z = 10$	0,1	0,3	1	0,7	0,4	0,5	1	2,1	0,4	0,5	1	2,1
Unidades	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%	<i>ms</i>			%

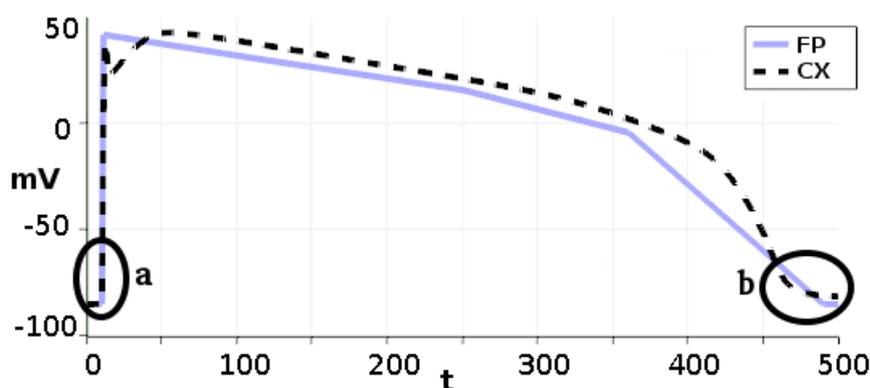
2ms e o relativo ficou entre 0,7 e 7,7%.

6.4.3 Avaliação do efeito eletrotônico

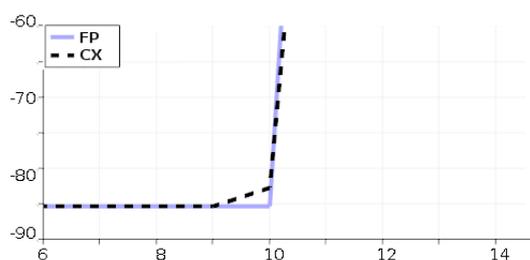
Esta seção apresenta as comparações entre as repolarizações obtidas por cada simulador. O objetivo é mostrar que o efeito eletrotônico proposto por esta tese pode reproduzir a mesma repolarização de um simulador contínuo baseado no MEF. Desta forma, para facilitar a comparação, foi utilizada a simulação com fibras paralelas ao eixo Y e com estímulo plano aplicado na face $Y = 0$.

Os potenciais obtidos por ambos simuladores podem ser visualizados na Figura 79(a). Estes PAs foram medidos em um ponto na face $Y = 0$, na região central deste plano. Percebe-se que eles têm formas muito similares, principalmente porque a despolarização e a repolarização ocorrem em momentos semelhantes. Para melhor visualização, as regiões a

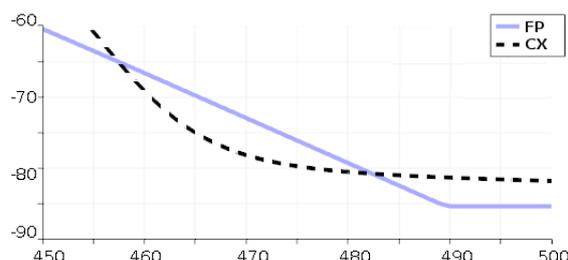
e b, demarcadas na Figura 79(a), foram ampliadas e podem ser visualizadas nas Figuras 79(b) e 79(c). A partir delas, confirma-se que a despolarização e repolarização de ambas as simulações ocorrem em momentos muito próximos. A ativação ocorre aos 10ms. As curvas do PA nesta fase são muito semelhantes. O retorno ao repouso ocorre aproximadamente aos 490ms. Todavia, nesta fase, as curvas são mais discrepantes.



(a) PA na face $Y = 0$.



(b) Ampliação da região a: despolarização.



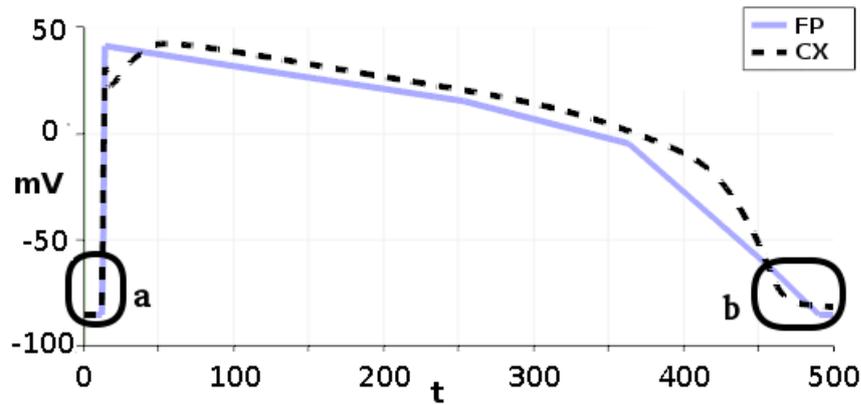
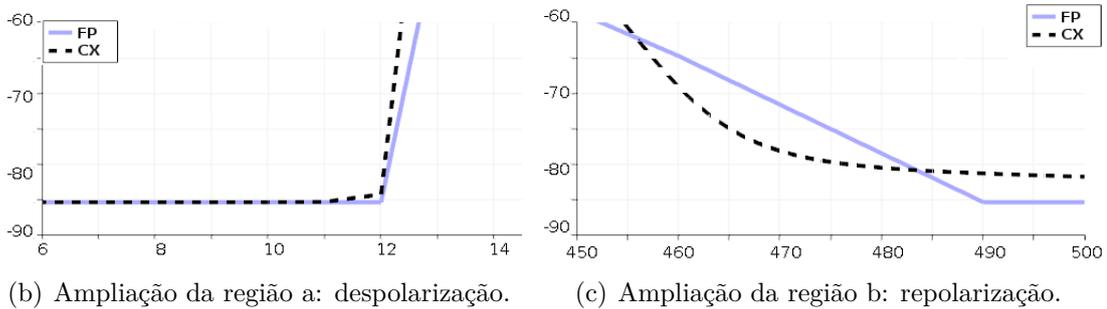
(c) Ampliação da região b: repolarização.

Figura 79 – Influência do efeito eletrotônico na repolarização: comparações do PA na face $Y = 0$, Cardiax (CX) e FisioPacer (FP).

A comparação dos PAs em um ponto na face oposta $Y = 10$ pode ser visualizada na Figura 80(a). Ao se analisar as regiões a e b ampliadas através das Figuras 80(b) e 80(c), percebe-se que a ativação ocorreu aos 12ms, 2ms após a ativação da face $Y = 0$. Como todas as células do tecido possuem o mesmo PA, a repolarização deveria ocorrer também 2ms após a face $Y = 0$. Entretanto, o efeito eletrotônico reduziu a duração do PA, fazendo com que a repolarização da face $Y = 10$ ocorresse no mesmo instante em que ocorreu na outra face.

6.4.4 Análise comparativa do desempenho

Para a realização da validação foram realizados 72 experimentos com cada simulador, sendo que um simulador utilizou a mesma discretização de malha 24 vezes, pois são 2 configurações de fibra e 12 regiões de estímulo. Assim, as medidas de avaliação de desempenho são exibidas na Tabela 19, que mostra o desvio padrão e a média do tempo

(a) PA na face $Y = 10$.

(b) Ampliação da região a: despolarização.

(c) Ampliação da região b: repolarização.

Figura 80 – Influência do efeito eletrotônico na repolarização: comparações do PA na face $Y = 10$, Cardiax (CX) e FisioPacer (FP).

total de simulação, assim como os tempos gastos com as partes do código referentes aos modelos elétrico e mecânico, separadamente.

A razão exibida na tabela revela o quão mais rápida é a execução de uma simulação qualquer em relação à simulação de referência. Essa razão é obtida através da divisão do tempo da simulação refinada do Cardiax S_r pelo tempo da simulação avaliada S_i :

$$R_i = \frac{S_r}{S_i}. \quad (6.3)$$

Com a malha refinada, o Cardiax levou quase 12h para realizar a simulação de 1s da atividade eletromecânica do tecido cardíaco. As malhas intermediárias e grosseira levaram respectivamente 54 e 14 minutos. Desta forma, as malhas com menos elementos foram até 51 vezes mais rápidas. Percebe-se ainda que o modelo mecânico foi mais custoso computacionalmente do que o modelo elétrico.

Por outro lado, o FisioPacer realizou as simulações entre 3 segundos e 14 minutos. Com a malha grosseira a execução foi quase 15000 vezes mais rápida que a referência. A execução do modelo mecânico também foi mais custosa que o elétrico.

Comparando-se isoladamente os modelos mecânicos dos simuladores, percebe-se que, com a malha refinada, o Cardiax gastou quase 11h, enquanto o FisioPacer foi 69 vezes mais rápido, gastando menos que 10 minutos. Com as outras malhas, o modelo

Tabela 19 – Tempos de execução do Cardiax: Média do tempo total de execução (MTTE), Desvio padrão da média (DP), tempo gasto com o modelo mecânico (MEC), tempo gasto com o modelo elétrico (ELT).

Simulador		Refinada	Intermediária	Grosseira	Unidades
Cardiax	MTTE	11:37:47	00:54:35	00:13:41	hh:mm:ss
	MEC	10:55:55	00:46:24	00:09:51	
	ELT	00:41:52	00:08:11	00:03:50	
	DP	5	6	10	%
	Razão	-	12,8	51,0	-
FisioPacer	MTTE	00:14:15	00:00:19	00:00:03	hh:mm:ss
	MEC	00:09:27	00:00:13	00:00:02	
	ELT	00:04:48	00:00:06	00:00:01	
	DP	5,9	0,6	0,6	%
	Razão	49,0	2217,7	14975,8	-

mecânico do FisioPacer foi mais de 200 vezes mais rápido. Esta diferença no desempenho do FisioPacer com as malhas grosseira e intermediária se dá pelo tamanho do passo de tempo do sistema massa-mola. Em todos os casos foram utilizados os maiores passos de tempo possíveis, sem que houvesse instabilidade: para as malhas grosseira e intermediária, foi utilizado $dt = 0,1ms$, e para a refinada, $dt = 0,02ms$. A diminuição foi necessária para a convergência do método numérico. O passo de tempo utilizado em todos os experimentos com o Cardiax foi de $dt = 0,05ms$.

Analisando isoladamente os modelos elétricos, nota-se que mais uma vez o pior desempenho do FisioPacer aconteceu com a malha refinada, em que ele foi quase 9 vezes mais rápido que o modelo elétrico do Cardiax. Com as outras malhas, o desempenho do FisioPacer foi de 80 a 230 vezes melhor.

6.5 DISCUSSÃO

Na literatura encontram-se diversos trabalhos sobre sistemas massa-mola, com as mais diversas aplicações. Em geral, os parâmetros estão fortemente associados à malha. Os trabalhos recentes de Trouvain *et al.* (TROUVAIN, 2013; TROUVAIN, 2015) utilizaram malhas diferentes e para que ambas se deformassem igualmente, foi necessário determinar parâmetros específicos para cada geometria. Os trabalhos de Bianchi *et al.* (BIANCHI; HARDERS; SZÉKELY, 2003; BIANCHI *et al.*, 2004) também utilizam um simulador de elementos finitos como referência para encontrar parâmetros para um modelo massa-mola via algoritmo genético. Entretanto, o AG também determina a topologia da malha, que está fortemente associada aos parâmetros. Desta forma, a contribuição deste trabalho é o modelo depender pouco da malha. A análise qualitativa e quantitativa do autômato celular também não foi encontrada na literatura.

6.6 CONCLUSÃO

Considerando os dados quantitativos e qualitativos apresentados neste capítulo, conclui-se que, dentro de suas limitações, o Fisiopacer foi capaz de reproduzir as características eletromecânicas das simulações do Cardiax.

As simulações com diferentes discretizações via sistema massa-mola foram muito semelhantes entre si, o que foi primordial para o desempenho do ajuste de parâmetros com algoritmo genético. Como o AG precisa executar várias vezes o Fisiopacer, utilizar a malha grosseira reduziu muito o custo computacional. Além disto, foi possível utilizar os parâmetros obtidos com a malha grosseira em outras simulações com malhas de geometrias diferentes e obter resultados muito semelhantes.

Adicionalmente, a malha refinada exige menores passos de tempo por questões de estabilidade, aumentando ainda mais o custo computacional. O Fisiopacer simulou a malha grosseira 285 vezes mais rápido do que a refinada. Como o AG foi executado durante 100 gerações, com 96 indivíduos que realizam duas simulações cada, somam-se 19200 simulações ao todo. Ou seja, utilizar uma simulação quase 300 vezes mais lenta prejudicaria muito a eficiência do AG.

7 SIMULAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Este capítulo apresenta as técnicas utilizadas na literatura para a obtenção de informações sobre a geometria do ventrículo esquerdo (VE) humano. A partir de dados obtidos via ressonância magnética, foram geradas malhas de tetraedros para a sístole e para a diástole. Posteriormente, um algoritmo foi utilizado na malha da diástole com o intuito de reproduzir a microestrutura das fibras do tecido cardíaco, que devem mudar de direção entre o epicárdio e o endocárdio.

O FisiPacer foi utilizado para simular a propagação do potencial de ação (PA) e a contração mecânica do ventrículo, com o objetivo de reproduzir *in silico* um ciclo do batimento cardíaco. O experimento consiste em utilizar a malha da diástole como entrada do simulador, que então deve reproduzir a contração do ventrículo até a sístole e depois o relaxamento até o retorno à configuração inicial. Para reproduzir este ciclo, um algoritmo genético (AG) foi utilizado para encontrar os parâmetros do modelo mecânico, tendo as medidas da sístole e da diástole como parâmetro.

7.1 GERAÇÃO DE MALHAS PERSONALIZADAS

A obtenção de dados da geometria do ventrículo esquerdo humano e a subsequente geração de malhas e fibras foram feitas através de procedimentos previamente propostos na literatura, que serão apresentados a seguir.

7.1.1 Obtenção da geometria

O trabalho de KOCH *et al.* (2011) extraiu informações da geometria do coração através de imagens de ressonância magnética. Foram extraídas informações de cinco voluntários saudáveis, com idade média de 30 anos e todos do sexo masculino. Apenas os dados de um voluntário estão disponíveis para livre acesso na Internet, no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*¹). Estes dados foram utilizados para gerar a malha personalizada do ventrículo esquerdo. A Figura 81 mostra um exemplo da pilha de imagens gerada por um exame de ressonância. São disponibilizadas várias camadas de imagens de todo o tórax. Cada camada exhibe as informações de um corte do tórax. Como o coração se deforma ao longo do tempo, são necessárias várias pilhas para representar a variação na geometria. Nesta tese foram utilizadas as informações nos momentos em que ocorre o relaxamento total do ventrículo e a contração máxima, respectivamente chamados de diástole e sístole.

¹ Disponível em <http://dicom.nema.org/>.

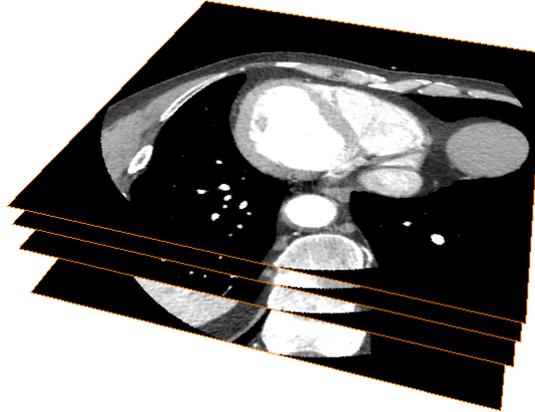


Figura 81 – Exemplo de pilha de imagens obtidas por ressonância magnética.

7.1.2 Geração de malha

Nesta tese, as simulações do ventrículo foram feitas utilizando as malhas obtidas através de técnicas apresentadas no trabalho de RODRIGUES *et al.* (2015).

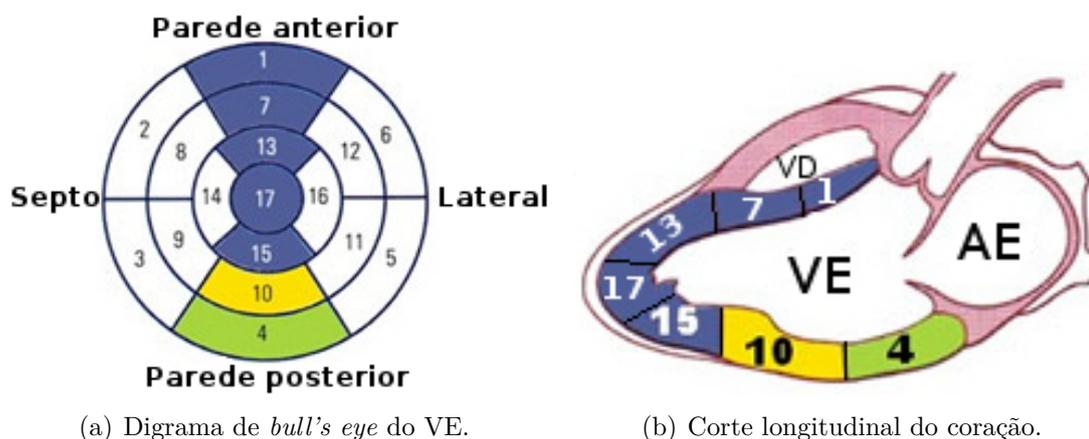
A geração de malha para o ventrículo é dividida em dois passos. No primeiro define-se a geometria e no segundo, a partir da geometria, um algoritmo é utilizado para gerar a malha. Normalmente, o ventrículo pode ser representado através de uma simplificação que consiste em uma família de elipsoides (PENNACCHIO; SIMONCINI, 2011), com as seguintes equações:

$$\begin{cases} x = a(r) \cos \theta \cos \varphi, & \theta_1 \leq \theta \leq \theta_2, \\ y = a(r) \cos \theta \sin \varphi, & 0 \leq \varphi \leq 2\pi, \\ z = c(r) \sin \theta, & 0 \leq r \leq 1, \\ a(r) = a_1 + r(a_2 - a_1), \\ c(r) = c_1 + r(c_2 - c_1), \end{cases} \quad (7.1)$$

em que a_i, c_i ($i = 1, 2$) são coeficientes que determinam os eixos longo e curto do elipsoide, respectivamente. A superfície em $r = 0$ descreve o endocárdio, e em $r = 1$, o epicárdio.

Para criar um modelo personalizado, RODRIGUES *et al.* (2015) utilizaram a técnica de *bull's eye* (BE) (CERQUEIRA *et al.*, 2002). Esta técnica consiste em demarcar pequenas regiões no ventrículo esquerdo (VE), com o objetivo de auxiliar a visualização de imagens de ressonância magnética, padronizando a nomenclatura das regiões anatômicas do VE. As demarcações formam um diagrama que está ilustrado na Figura 82(a). A Figura 82(b) exibe um corte do coração, destacando o ventrículo esquerdo com as respectivas áreas do diagrama do *bull's eye*.

O diagrama de BE possui diversas aplicações. Por exemplo, o trabalho de BAKOS *et al.* (2013) apresenta um estudo estatístico sobre a melhor região do BE para se implantar eletrodos de marcapasso, na terapia de ressincronização cardíaca. Outro exemplo de

(a) Digrama de *bull's eye* do VE.

(b) Corte longitudinal do coração.

Figura 82 – Diagrama de *bull's eye* para o ventrículo esquerdo. Ventrículos esquerdo e direito (VE e VD) e átrio esquerdo (AE).

Fonte: Adaptada de (RIERA, 2010).

aplicação pode ser encontrado no trabalho de STRAUER *et al.* (2001), que analisou o tratamento do miocárdio infartado com células tronco.

Então, a partir das imagens de ressonância apresentadas na Seção 7.1.1, foram extraídas as medidas de espessura de parede do tecido cardíaco para cada região do BE. A partir delas, foram geradas as malhas personalizadas. Além destes dados, foram extraídos os comprimentos do eixo longo (longitudinal) e do diâmetro basal. As medidas da diástole e da sístole foram feitas manualmente e estão exibidas na Tabela 20.

A partir dessas medidas, RODRIGUES *et al.* (2015) utilizaram um *script* Python embutido no *software* CUBIT², para definir a geometria do VE e então aplicaram um dos algoritmos de geração de malhas do CUBIT para discretizar o sólido em tetraedros. Para definir a geometria, são criados os seis blocos da região basal e em seguida os seis blocos da região média. Para a região apical, com o intuito de simplificar a criação da malha e manter proporcionais os blocos do ápice e da região média, foram criados seis blocos em vez de quatro como no BE padrão. Desta maneira, os blocos 14 e 16 foram divididos em dois novos blocos, cada um deles com a mesma medida de espessura de parede que os blocos originais.

Para a criação de cada bloco, a espessura inicial foi retirada da tabela e então definiu-se a espessura ao longo de todo o ventrículo através de interpolação linear, considerando-se a espessura dos blocos vizinhos. A interpolação é feita nas direções circunferencial e longitudinal e a Equação (7.1) foi utilizada para criar os blocos a partir dos dados interpolados.

Então cada bloco é dividido em três sub-blocos na direção longitudinal, como

² Disponível em <https://cubit.sandia.gov/>.

Tabela 20 – Espessura da parede do VE (mm) medidos nas imagens de ressonância para cada região do BE.

Nº	Região	Diástole	Sístole
1	Basal anterior	4,5	13,0
2	Basal anteroseptal	7,8	11,0
3	Basal ínfero-septal	7,0	8,5
4	Basal inferior	5,2	12,6
5	Basal ínfero-lateral	6,6	12,9
6	Basal anterolateral	6,1	10,5
7	Médio anterior	5,8	9,1
8	Médio anteroseptal	8,4	10,4
9	Médio ínfero-septal	7,3	10,0
10	Médio inferior	5,5	12,3
11	Médio ínfero-lateral	2,6	7,8
12	Médio anterolateral	4,9	10,3
13	Apical anterior	6,7	8,6
14	Apical septal	5,5	10,5
15	Apical inferior	4,6	6,0
16	Apical lateral	6,1	7,5
17	Ápice	2,0	8,0
LA	Eixo longo	88,0	62,0
SA	Eixo curto	52,7	39,0

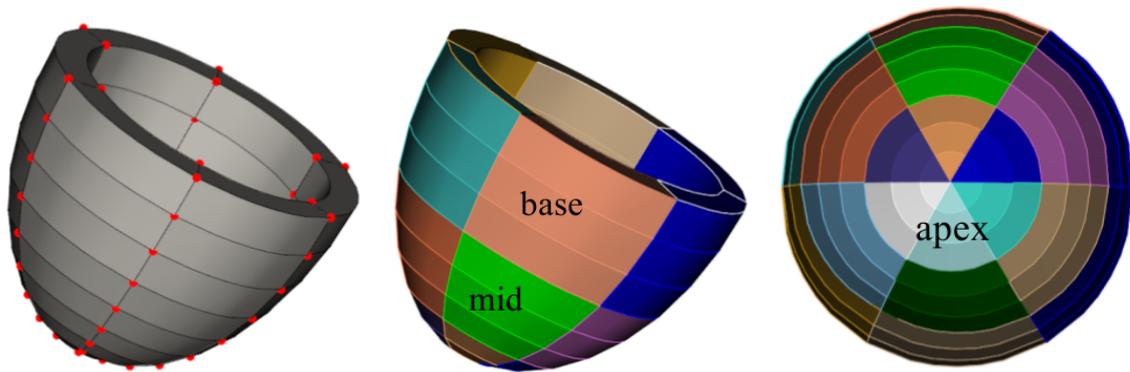
Fonte: Retirada de (RODRIGUES *et al.*, 2015).

pode ser visto na Figura 83(a) que também exibe alguns pontos de controle. Este passo pode ser refinado para que se obtenha uma representação mais detalhada dos blocos. A geometria de cada região foi definida por segmentos de reta e *splines* do CUBIT. Os blocos resultantes das regiões basal e média podem ser vistos na Figura 83(b). Já a Figura 83(c) mostra a região apical.

Após a completa definição da geometria do VE todos os blocos são unidos para formar um único sólido. Então aplica-se o esquema TetMesh do CUBIT para gerar uma malha volumétrica com elementos tetraédricos, que então pode ser usada por diferentes técnicas de simulação. A malha da diástole pode ser visualizada nas Figuras 84(a) e 84(b). A geometria da sístole foi utilizada apenas como referência para futuras comparações, não havendo necessidade de gerar uma malha de tetraedros. O sólido que representa a sístole está representado nas Figuras 84(c) e 84(d).

7.1.3 Geração de fibras

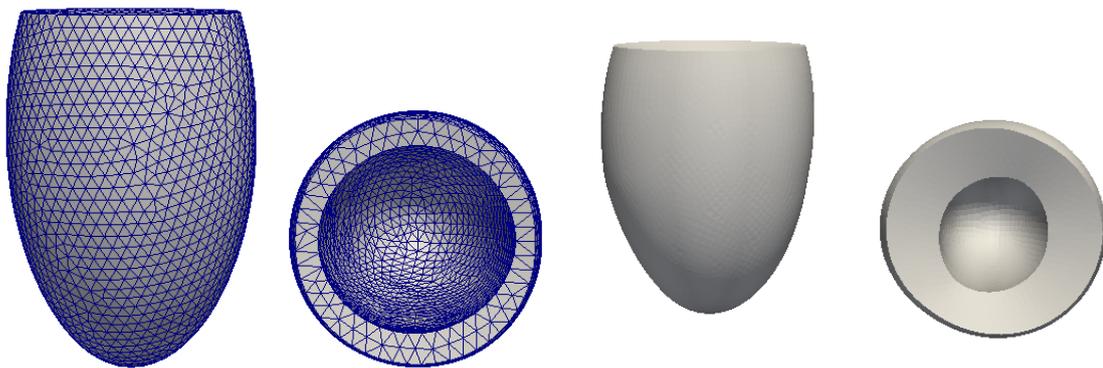
O último passo antes da simulação consiste em representar a microestrutura das fibras do miocárdio no ventrículo esquerdo. Para gerar as fibras da malha personalizada obtida na seção anterior, foi empregado um algoritmo apresentado no trabalho de RO-



(a) Subdivisão em três blocos na direção longitudinal. (b) Blocos resultantes nas regiões basal e média. (c) Blocos resultantes na região apical.

Figura 83 – Definição da geometria personalizada do VE através de medidas da espessura da parede ventricular.

Fonte: Retirada de (RODRIGUES *et al.*, 2015).



(a) Diástole - visão longitudinal. (b) Diástole - visão basal. (c) Sístole - visão longitudinal. (d) Sístole - visão basal.

Figura 84 – Malhas do VE.

RODRIGUES *et al.* (2015). Este algoritmo cria três direções para cada nó da malha, para representar as direções da fibra, lâmina e normal (\mathbf{f} , \mathbf{l} e \mathbf{n}). Assim, o primeiro passo encontra a direção radial, que será utilizada como a direção da lâmina e é dada por:

$$\mathbf{s} = \begin{bmatrix} \frac{x}{\sqrt{x^2+y^2}} \\ \frac{y}{\sqrt{x^2+y^2}} \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (7.2)$$

A Figura 85(a) mostra as lâminas de cada elemento da malha em setas azuis. A direção da fibra \mathbf{f} é definida ortogonalmente a \mathbf{s} paralela ao eixo z e girada num ângulo α em relação à lâmina. Este ângulo muda entre o endocárdio e o epicárdio, existindo diversas variações reportadas na literatura (ERIKSSON *et al.*, 2013). Neste trabalho foram utilizados os valores de $\alpha_{endo} = -60^\circ$ e $\alpha_{epi} = 65^\circ$. Para realizar a rotação da fibra ao longo do eixo

transmural foi utilizada a distância r entre o endocárdio e o epicárdio. Quando a malha é gerada somente através das equações dos elipsoides, é possível encontrar r analiticamente. Entretanto, as malhas personalizadas possuem geometrias mais complexas e, portanto, é necessário resolver as seguintes equações para determinar r :

$$\nabla^2 r = 0, \text{ em } \Omega, \quad (7.3)$$

$$r = 0, \text{ sobre } \partial\Omega_{endo}, \quad (7.4)$$

$$r = 1, \text{ sobre } \partial\Omega_{epi}, \quad (7.5)$$

em que Ω é o domínio que corresponde ao ventrículo esquerdo e Ω_{endo} e Ω_{epi} são as superfícies do endo e epicárdio. Então com a distância transmural gira-se a fibra em torno do eixo da lâmina, variando α linearmente entre as superfícies. O resultado pode ser visualizado na Figura 85(b). A direção normal \mathbf{n} é dada pelo produto vetorial entre a fibra \mathbf{f} e a lâmina \mathbf{l} , isto é, $\mathbf{n} = \mathbf{f} \times \mathbf{l}$.

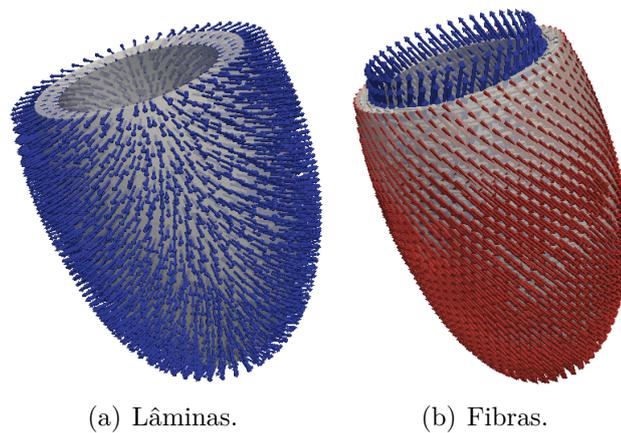


Figura 85 – Eixos do ventrículo esquerdo.

7.2 EXPERIMENTOS *IN SILICO*

Esta seção apresenta o algoritmo genético empregado para encontrar os parâmetros do modelo mecânico do Fisiopacer, com o intuito de reproduzir a sístole do paciente. Em seguida a simulação obtida com estes parâmetros é analisada.

7.2.1 Algoritmo genético

O AG utilizado para a simulação de um ventrículo real foi muito semelhante àquele apresentado no Capítulo 5. A implementação foi a mesma, exceto o cálculo da aptidão. Em suma, foram utilizadas as técnicas de seleção por posição (Seção 5.2.2), cruzamento $BLX - \alpha$ (Seção 5.2.3), mutação não-uniforme (Seção 5.2.4) e elitismo (Seção 5.2.5). Os parâmetros do AG são exibidos na Tabela 21.

Tabela 21 – Parâmetros para o algoritmo genético.

Parâmetro	Descrição	Valor
g_{max}	Número de gerações.	200
n	Tamanho da população.	68
λ	Tamanho da elite.	4
p_c	Probabilidade de cruzamento.	85%
α	Intervalo de cruzamento.	0,2
p_m	Probabilidade de mutação.	15%
b	Dependência da mutação em relação à geração.	3

A aptidão foi calculada através de algumas medidas no ventrículo esquerdo. A primeira delas consiste na medição das alturas do ventrículo, que estão ilustradas na Figura 86(a). Estas são as medidas do comprimento longitudinal ventricular, que são medidas da base ao ápice, nas superfícies epicárdicas a_1 e endocárdicas a_2 . A Figura 86(b) exibe a outra medida, que são os diâmetros da base nas superfícies epicárdicas (b_1 e b_2) e a Figura 86(c) exibem os diâmetros da base nas superfícies endocárdicas (c_1 e c_2). A última medida é o volume total do tecido ventricular v , que deve ser mantido aproximadamente constante durante a contração. Os dados para o cálculo da aptidão foram obtidos ao se medirem as

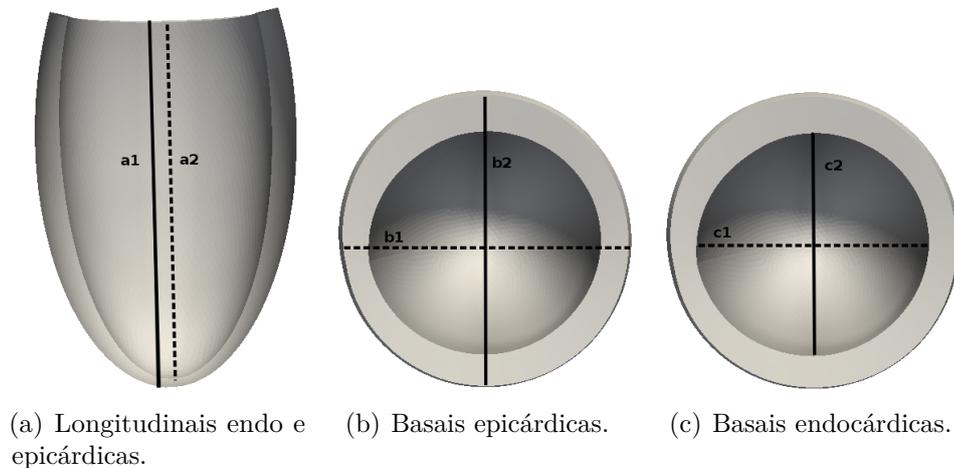


Figura 86 – Medidas utilizadas para cálculo da aptidão.

geometrias do ventrículo na diástole e na sístole, como exibidas na Figura 84. Tais dados encontram-se exibidos na Tabela 22. Os diâmetros das bases epicárdicas e endocárdicas foram dados pelas respectivas médias aritméticas: $b_m = \frac{b_1+b_2}{2}$ e $c_m = \frac{c_1+c_2}{2}$.

A aptidão foi calculada com a seguinte equação:

$$\Phi = \sum_i^{s,d} e(a_1^i, \bar{a}_1^i) + e(a_2^i, \bar{a}_2^i) + e(b_m^i, \bar{b}_m^i) + e(c_m^i, \bar{c}_m^i) + e(v^i, \bar{v}^i), \quad (7.6)$$

em que e calcula o erro relativo, $i \in [s, d]$ indica se o cálculo está sendo feito na sístole ou na diástole, $a_1^i, a_2^i, b_m^i, c_m^i, v^i$ são os valores das medidas obtidas manualmente através

Tabela 22 – Medidas utilizadas para cálculo da aptidão.

Medida	Diástole	Sístole	Unidade
a_1	85,5	65,0	mm
a_2	83,5	55,0	
b_m	50,7	43,9	
c_m	40,5	23,7	
v	65031,3		mm^3

Tabela 23 – Melhores cromossomos obtidos pelo algoritmo genético e intervalos iniciais.

Gene	E_f	E_t	k_{ϑ}	β	k_{α}^{fl}	k_{α}^{fn}	k_{α}^{ln}	Φ
$I1$	[50, 500]	[5, 500]	[200, 5e3]	[1, 14]	[1, 900]	[1, 900]	[1, 900]	-
Execução 1	189,1	12,2	873,7	1,2	327,0	338,7	829,8	0,7
Execução 2	319,9	18,6	151,5	5,4	308,3	446,0	342,6	1,1
Execução 3	162,2	12,2	946,6	1,2	309,0	244,3	866,0	0,6

de ressonância magnética, apresentados na Tabela 22, e \bar{a}_1^i , \bar{a}_2^i , \bar{b}_m^i , \bar{c}_m^i e \bar{v}^i são os valores medidos na malha a ser avaliada pelo AG. O cálculo da aptidão da sístole é feito aos 200ms de simulação, e o da diástole, aos 500ms.

Cada indivíduo do AG simulou 500ms da atividade do tecido ventricular, com passo de tempo de 0,05ms. As condições de contorno estão ilustradas na Figura 87, em que os nós na superfície da base foram fixados na direção longitudinal.

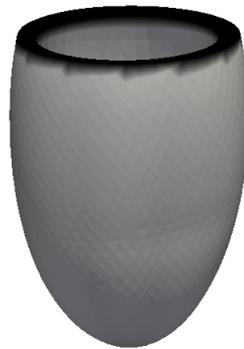


Figura 87 – Condições de contorno - pontos na base fixos na direção longitudinal (região preta).

7.2.1.1 Resultados do AG

Os parâmetros foram inicialmente gerados no intervalo $I1$, exibido na Tabela 23. Este intervalo é utilizado para gerar aleatoriamente os genes dos indivíduos da primeira geração. Com o passar das gerações, os genes podem assumir valores fora deste intervalo. Foram realizadas três execuções do AG, cujos parâmetros dos melhores indivíduos encontrados estão exibidos na tabela. A melhor aptidão obtida foi de 0,6.

As Figuras 88(a), 88(b) e 88(c) exibem o comportamento das aptidões no decorrer das gerações. Percebe-se que a diversidade é maior nas primeiras gerações e com o

passar das gerações, a diversidade diminui para permitir uma busca mais localizada. As três execuções do AG demoraram em média 31h, em uma máquina com 64 *threads* com processador AMD Opteron 6272 com Linux Red Hat 4.4.7-4 e gcc 4.4.7.

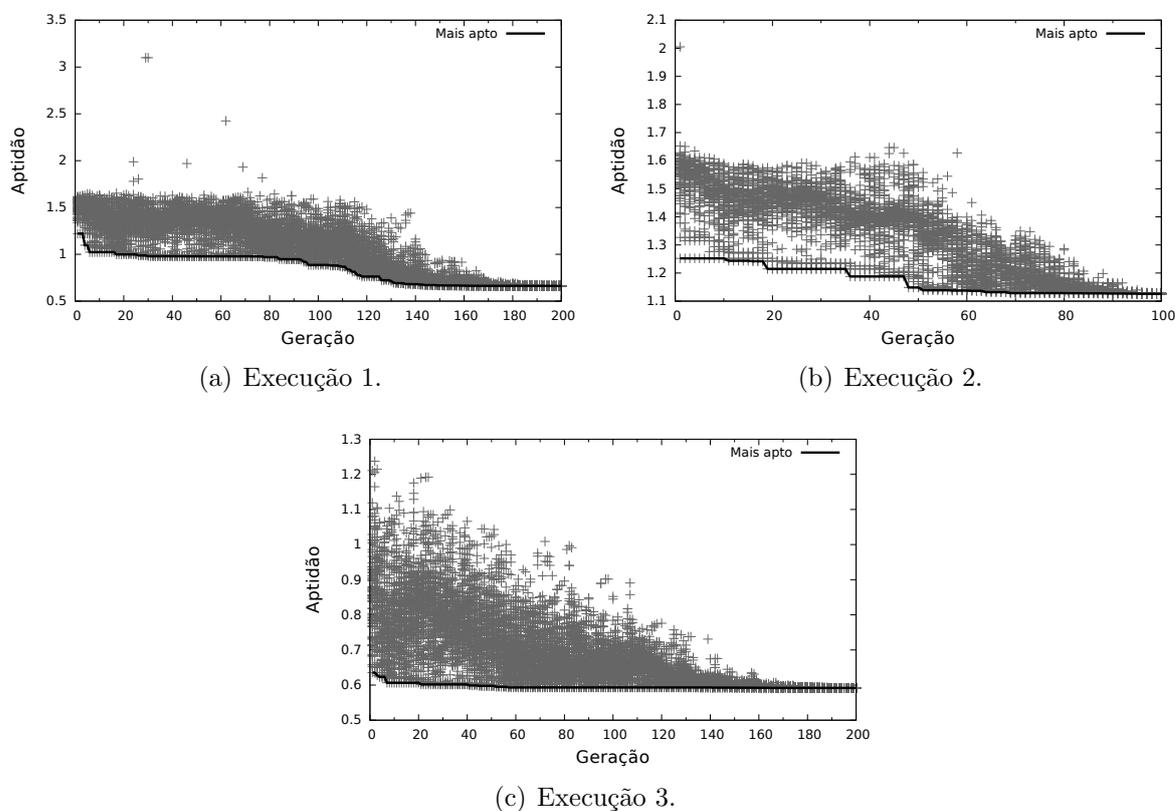


Figura 88 – Execuções do AG.

7.2.2 Discussão

Os conjuntos de parâmetros encontrados pelo AG foram utilizados para simular o ventrículo em três experimentos. Foram simuladas 1s da atividade do tecido, com passo de tempo de 0,05ms. Em um *laptop* com processador i7 e 8Gb de RAM, o simulador foi executado em 3 minutos, com 4 *threads*. Os parâmetros do modelo elétrico foram os mesmos propostos na Seção 5.1.

Desta forma, A Figura 89 exhibe uma comparação entre as medições de referência, feitas a partir de exames de ressonância magnética, e as simulações do Fisiopacer, 200ms após o início da simulação, instante em que se realizam os cálculos da parcela da aptidão referente à sístole.

Para melhor comparação, a Figura 90 exhibe um corte do ventrículo em cada experimento, em conjunto com a geometria de referência. Desta forma, percebe-se que o experimento 2 foi o que melhor aproximou a altura longitudinal. Entretanto, a espessura de parede neste caso foi a que menos se aproximou da referência. Nos experimentos 1 e 3,

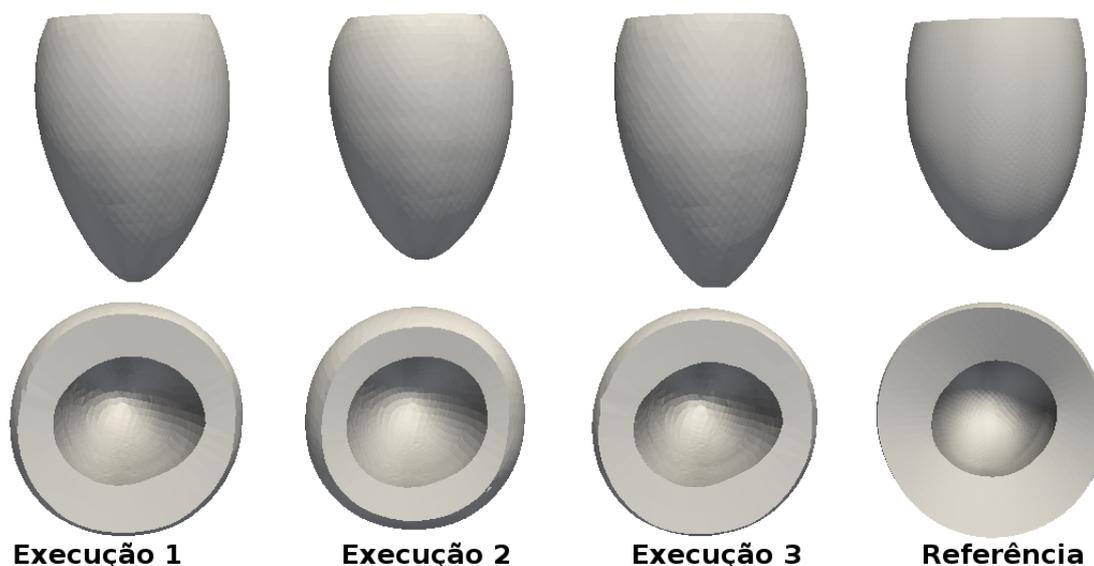
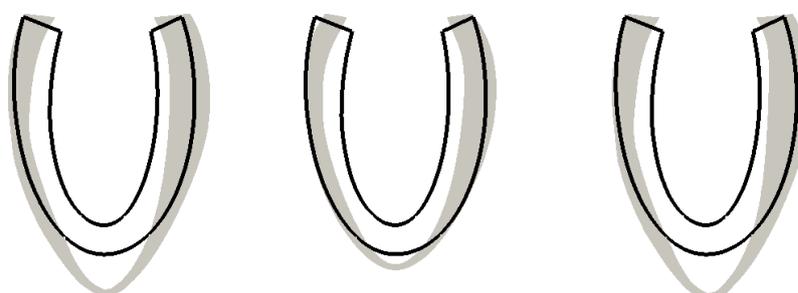


Figura 89 – Deformação do ventrículo nos três experimentos do AG e na referência aos 200ms.

que obtiveram aptidão 0,6 e 0,7, a espessura se aproximou um pouco mais da referência, todavia a altura longitudinal ficou mais distante.



(a) Execução 1.

(b) Execução 2.

(c) Execução 3.

Figura 90 – Corte longitudinal no VE: Comparação entre as geometrias obtidas por ressonância (linha preta) e simulada pelo FisiPacer (cinza), quando $t = 200ms$.

O comportamento da espessura de parede e da altura longitudinal no decorrer da simulação pode ser visualizado nas Figuras 91(a), 91(b) e 91(c). Os pontos em que foram feitos os cálculos de aptidão estão destacados. Nota-se que existem oscilações na deformação que não representam o comportamento fisiológico de um VE. Isto aconteceu porque apenas duas avaliações foram feitas para mensurar a qualidade de um conjunto de parâmetros. Desta forma, a curva de deformação que passou próxima aos pontos de controle, resultou em boas aptidões. Todavia, nos demais instantes de tempo, a curva pode ter apresentado quaisquer comportamentos indesejados sem que haja punição na aptidão daquele indivíduo. Durante o desenvolvimento do AG apresentado no Capítulo 5, aconteceu

o mesmo problema, pois inicialmente estavam sendo feitas apenas duas avaliações na deformação, uma na contração máxima e outra no retorno da malha à configuração inicial. O problema foi sanado ao se realizar onze avaliações em instantes de tempo escolhidos estrategicamente. Entretanto neste capítulo não foi possível adicionar mais avaliações, porque apesar das imagens de ressonância estarem disponíveis, é necessária mão-de-obra especializada para realizar as medições. Assim, este AG serve como base para trabalhos futuros em que se pretende realizar mais medidas e inseri-las no cálculo da aptidão para aprimorar a qualidade dos parâmetros do AG.

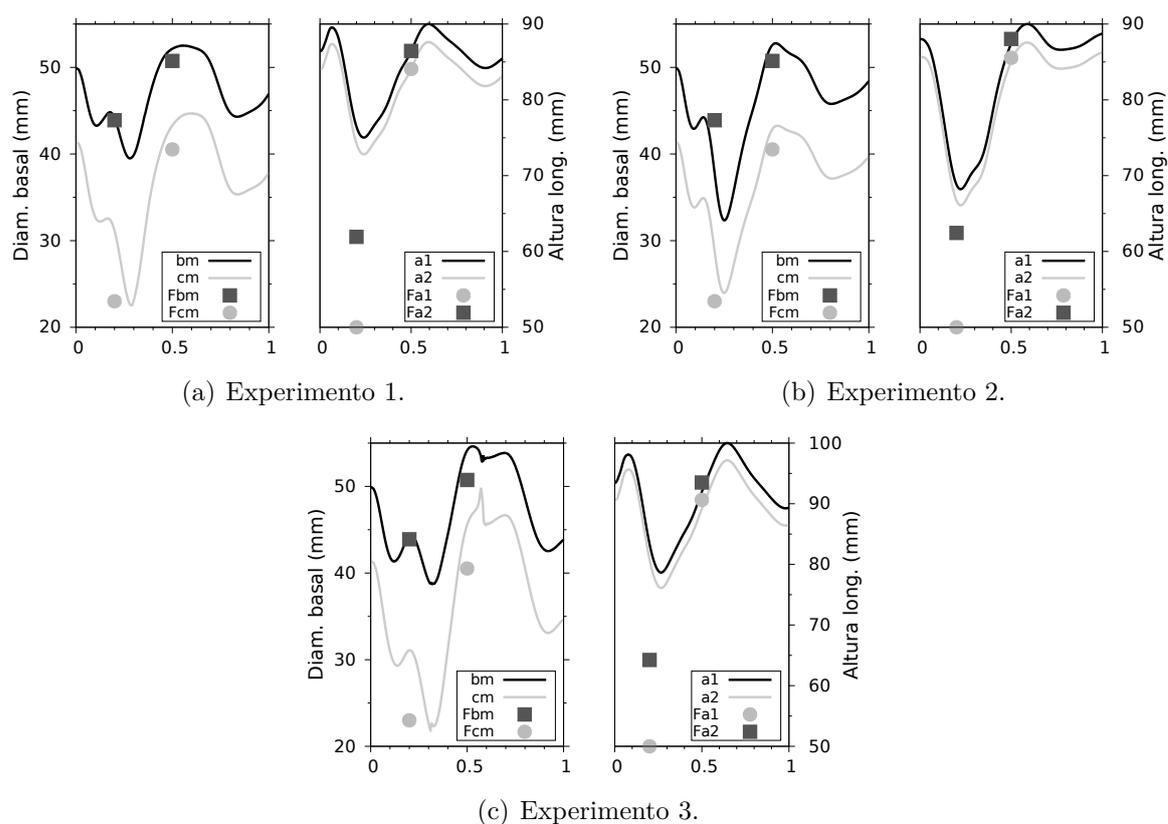


Figura 91 – Medidas a_1 , a_2 , b_m e c_m e valores de referência (Fa_1 , Fa_2 , Fb_m e Fc_m).

Ao se avaliar a Figura 91, percebe-se mais uma vez que a altura longitudinal foi melhor reproduzida pelos parâmetros obtidos pelo experimento 2. Por outro lado, os experimentos 1 e 3 reproduziram melhor a espessura, mas a altura longitudinal ficou mais discrepante. Isto pode ser explicado ao se observar o parâmetro de rigidez de preservação de volume. No experimento 2, esse parâmetro foi o menor e, conseqüentemente, houve mais variação neste experimento do que nos demais, o que pode ser visualizado na Figura 92. Essa variação explica porque a malha se contraiu tanto no ápice mas sem conservar o volume expandindo a parede, como se espera fisiologicamente.

Além disso, existem outras questões que exigem maiores investigações, como por exemplo, a questão da configuração das fibras, cujas direções variam entre o endocárdio e o epicárdio ($\alpha_{endo} = -60^\circ$ e $\alpha_{epi} = 65^\circ$). O trabalho de ERIKSSON *et al.* (2013) simulou

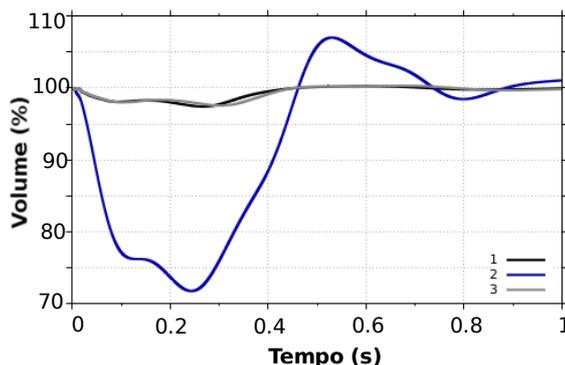


Figura 92 – Variação de volume nos experimentos.

ventrículos com oito possibilidades de combinação de α_{endo} e α_{epi} . Estas combinações podem ser testadas em simulações no FioPacer para aproximar melhor a deformação do ventrículo.

Como descrito na Seção 2.1, a propagação do PA pelo tecido pode ser avaliada através de um eletrocardiograma. Para um adulto saudável, o complexo QRS tem duração entre 80 e 100ms, considerando os dois ventrículos. O intervalo QT deve ter duração inferior a 440ms.

Para que o FioPacer reproduzisse o ECG de um adulto saudável, foram alterados alguns parâmetros. Primeiro, foram alteradas a velocidade de propagação, para 120mm/s na fibra e 45mm/s na lâmina e na normal. O estímulo foi aplicado logo no início da simulação, aos 1ms, em todo o endocárdio. Desta forma, a primeira célula foi estimulada em 1ms, e a última, em 60ms. Ou seja, o complexo QRS teve duração de 60ms, valor aceitável ao se considerar apenas um ventrículo. Outro parâmetro alterado foi a dispersão eletrotônica, para 10ms. Este parâmetro é o responsável pela duração da onda T e conseqüentemente, do intervalo QT. Assim, a última célula retornou ao repouso aos 449ms de simulação, ou seja, o intervalo QT foi de 449ms. Portanto, conclui-se que o modelo elétrico do FioPacer reproduziu dados encontrados na literatura sobre a propagação do potencial pelo ventrículo.

A Figura 93 mostra a propagação nos instantes de tempo relevantes para o registro do ECG.

7.3 CONCLUSÃO

Foram utilizadas técnicas para gerar malhas e fibras de um ventrículo real, cujas informações foram obtidas por ressonância magnética. Para que o FioPacer reproduzisse o funcionamento deste ventrículo, foi apresentado um algoritmo genético para determinar os parâmetros do modelo mecânico.

O FioPacer foi capaz de reproduzir aproximadamente a contração do ventrículo

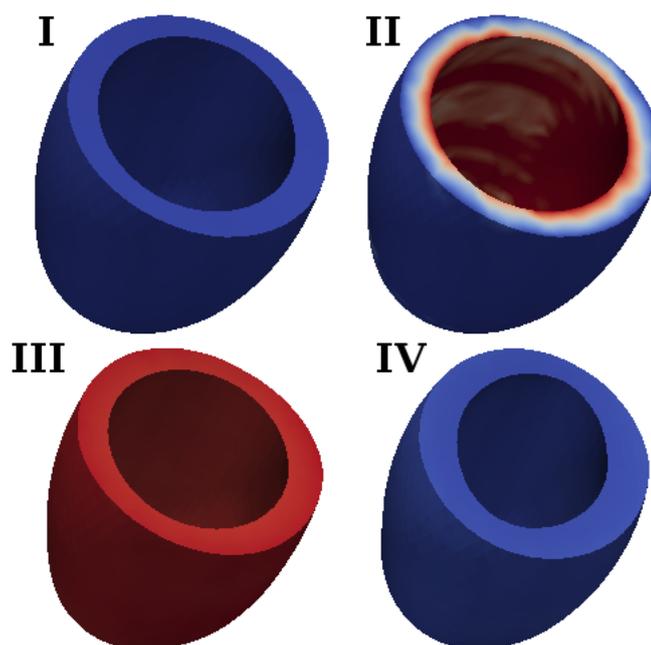


Figura 93 – Propagação do potencial pelo ventrículo. I: $t = 0$, configuração inicial; II: $t = 1$, estímulo aplicado no endocárdio e início de Q; III) $t = 448$, fim de T.

obtido a partir de dados reais. Entretanto os resultados apresentados neste trabalho foram severamente limitados devido à falta de dados disponíveis para que o algoritmo genético encontrasse parâmetros que reproduzissem a deformação adequadamente. Para melhoria dos resultados em trabalhos futuros, serão necessários mais dados que devem ser extraídos das imagens de ressonância magnética. Também podem ser simulados mais de um ciclo cardíaco e além disto, nas iterações em que não forem feitas as medições dos diâmetros e alturas do ventrículo, pode-se considerar apenas o volume para o cálculo da aptidão. Com isto, pretende-se aumentar a qualidade dos resultados sem ter que realizar as demais medidas, que são mais complicadas de serem feitas.

8 CONCLUSÕES

No Capítulo 1 foi proposto um simulador da atividade eletromecânica do tecido cardíaco, cuja motivação está relacionada a futuras aplicações que necessitem de alto desempenho computacional, mas que estejam limitadas aos fenômenos de propagação elétrica e deformação mecânica do tecido cardíaco, desconsiderando-se uma série de fenômenos usualmente simulados em modelos tradicionais, como a troca de íons por canais proteicos. Desta forma, foram realizadas três perguntas sobre o simulador, chamado de Fisiopacer. A primeira questiona a capacidade do Fisiopacer de reproduzir simulações de modelos tradicionais. A segunda, a capacidade do Fisiopacer de reproduzir o comportamento de um coração a partir de dados de um paciente e a última, a possibilidade de diminuir o impacto causado pela discretização espacial no modelo mecânico baseado em sistemas massa mola.

Desta forma, foram implementados diversos algoritmos e foram realizados diversos experimentos. Primeiro foi apresentado o modelo eletromecânico baseado em autômatos celulares e sistemas massa-mola, em que foram adicionadas duas contribuições. A primeira foi adicionar o efeito eletrotônico ao autômato celular, que foi capaz de reproduzir os fenômenos de alterar a repolarização e a deformação do tecido. A outra foi criar um sistema massa-mola com baixa dependência da discretização espacial da malha.

O simulador Cardiax, baseado no modelo do bidomínio e em mecânica do contínuo, foi utilizado por este trabalho como referência para comparações. A esse simulador foi adicionado um modelo celular eletromecânico implementado com equações diferenciais parciais. O modelo foi capaz de reproduzir o atraso entre a despolarização e a deformação, com baixo custo computacional.

Foi apresentado um algoritmo genético para obter parâmetros do sistema massa-mola, com intuito de reproduzir deformações de um tecido simulado pelo Cardiax. Com os parâmetros obtidos foi feita a validação do modelo do Fisiopacer, em que foram realizados 72 experimentos com cada simulador para fins de comparação.

Finalmente, foram utilizadas técnicas para gerar malhas e fibras de um ventrículo real, cujas informações foram obtidas por ressonância magnética. Para que o Fisiopacer reproduzisse o funcionamento deste ventrículo, foi apresentado um algoritmo genético para determinar os parâmetros do modelo mecânico.

Portanto, conclui-se que o Fisiopacer foi capaz de reproduzir as simulações obtidas pelo Cardiax, observando-se as suas limitações. Todavia, o Fisiopacer foi de 50 a 15000 vezes mais rápido.

Conclui-se também que o Fisiopacer foi capaz de reproduzir aproximadamente a contração do ventrículo obtido a partir de dados reais. Entretanto os resultados

apresentados neste trabalho foram severamente limitados devido à falta de dados disponíveis para que o algoritmo genético encontrasse parâmetros que reproduzissem a deformação adequadamente.

Por último, conclui-se que o modelo mecânico proposto, baseado em sistemas massa-mola, sofreu pouco impacto da discretização da malha. Esta característica foi de suma importância para a obtenção de parâmetros, pois foi possível reduzir o tempo de execução ao se utilizar a malha grosseira, de modo que os parâmetros obtidos reproduziram a mesma deformação em malhas refinadas.

Os trabalhos futuros são implementar um novo esquema de paralelização do algoritmo genético do ventrículo, que consiste em dinamicamente explorar vários níveis de paralelismo, com intuito de diminuir o desbalanceamento de carga. Pretende-se também estimar os parâmetros do modelo elétrico a partir de dados da deformação do ventrículo obtidos via ressonância magnética. Para isto, é preciso alterar o FisioPacer para aceitar diferentes fenótipos de potencial de ação num mesmo tecido e utilizar alguma técnica de inteligência computacional para a obtenção de parâmetros. Com isto será possível determinar quais regiões do coração estão atrapalhando a propagação do potencial, e por conseguinte, simular a terapia de ressincronização cardíaca.

Também é necessário adicionar condições de contorno mais realistas, que reproduzam a relação entre volume e pressão dos ventrículos, adicionar o ventrículo direito e as fibras de Purkinje.

REFERÊNCIAS

- ALIEV, R. R.; PANFILOV, A. V. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and Fractals*, v. 7(3), p. 293–301, 1996.
- AMORIM, R. M. *Electro-Mechanical Heart Tissue Simulation Based on Cellular Automata*. [S.l.], 2012.
- AMORIM, R. M. *et al.* An electro–mechanical cardiac simulator based on cellular automata and mass-spring models. *Lecture Notes in Computer Science, Cellular Automata*, p. 434–443, 2012.
- AURICCHIO, A.; ABRAHAM, W. T. Cardiac resynchronization therapy: Current state of the art cost versus benefit. *Circulation*, v. 109, n. 3, p. 300–307, jan. 2004. ISSN 0009-7322, 1524-4539. PMID: 14744954.
- BAETENS, J. M.; BAETS, B. D. Cellular automata on irregular tessellations. *Dynamical Systems*, Taylor & Francis, v. 27, n. 4, p. 411–430, 2012.
- BAKOS, Z. *et al.* Combined preoperative information using a bullseye plot from speckle tracking echocardiography, cardiac ct scan, and mri scan: targeted left ventricular lead implantation in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, The Oxford University Press, 2013. ISSN 2047-2404.
- BARNEY, B. *OpenMP Tutorial*. 2013. Acessado em 2 de agosto de 2013. Disponível em: <<https://computing.llnl.gov/tutorials/openMP/>>.
- BAUDET, V. *et al.* Integrating tensile parameters in 3d mass-spring system. In: *Proceedings of Surgetica*. [S.l.: s.n.], 2007.
- BAUDET, V. *et al.* New mass-spring system integrating elasticity parameters in 2d. *LIRIS, Universit Lyon*, v. 1, 2007.
- BAX, J. *et al.* Cardiac resynchronization therapy part 1 – issues before device implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 46, n. 12, p. 2153–2167, dez. 2005.
- BAX, J. J. *et al.* Cardiac resynchronization therapy part 2 - issues during and after device implantation and unresolved questions. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 46, n. 12, p. 2168–2182, dez. 2005. ISSN 0735-1097.
- BIANCHI, G.; HARDERS, M.; SZÉKELY, G. Mesh topology identification for mass-spring models. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2003*. [S.l.]: Springer, 2003. p. 50–58.
- BIANCHI, G. *et al.* Simultaneous topology and stiffness identification for mass-spring models based on fem reference deformations. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2004*. [S.l.]: Springer, 2004. p. 293–301.
- BISTOQUET, A. *Cardiac Motion Recovery From Magnetic Resonance Images Using Incompressible Deformable Models*. Tese (Doutorado) — Georgia Institute of Technology, 2008.
- BONET, J.; WOOD, R. D. *Nonlinear continuum mechanics for finite element analysis*. [S.l.]: Cambridge university press, 1997.

- BORA, C. *A Cellular Automaton Based Electromechanical Model Of The Heart*. Dissertação (Mestrado) — Middle East Technical University, 2010.
- BORA, C.; SERINAGAOGLU, Y.; TONU, E. Electromechanical heart tissue model using cellular automaton. In: *Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 2010 15th National*. [S.l.: s.n.], 2010.
- BOURGUIGNON, D.; CANI, M.-p. Controlling anisotropy in mass-spring systems. In: *In Eurographics, Eurographics Assoc.* [S.l.]: Springer-Verlag, 2000. p. 113–123.
- BRAUNWALD, E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. [S.l.]: W.B. Saunders Co., 1997.
- BRONCHTEIN, S. Implante de marcapasso cardíaco definitivo-aspectos cirúrgicos. *Revista da SOCERJ*, XVn2, p. 102–112, 2002.
- BUENO-OROVIO, A.; CHERRY, E. M.; FENTON, F. H. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 253, n. 3, p. 544–560, 2008.
- CAMPOS, F. O. *Modelagem computacional da eletrofisiologia cardíaca: O desenvolvimento de um novo modelo para células de camundongos e avaliação de novos esquemas numéricos*. Dissertação (Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional)) — Universidade Federal de Juiz de Fora - Mestrado em modelagem computacional, 2008.
- CAMPOS, R. S. *et al.* Approaching cardiac modeling challenges to computer science with cellml-based web tools. *Future Generation Computer Systems*, 2009.
- CAMPOS, R. S. *et al.* 3d heart modeling with cellular automata, mass-spring system and cuda. *Lecture Notes in Computer Science*, v. 7979, p. 296–309, 2013.
- CAMPOS, R. S.; LOBOSCO, M.; SANTOS, R. W. Gpu-based heart simulator with mass-spring systems and cellular automaton. *Journal of Supercomputing*, 2014.
- CAMPOS, R. S. *et al.* A parallel genetic algorithm to adjust a cardiac model based on cellular automaton and mass-spring systems. In: MALYSHKIN, V. (Ed.). *Parallel Computing Technologies*. [S.l.]: Springer International Publishing, 2015, (Lecture Notes in Computer Science, v. 9251). p. 149–163. ISBN 978-3-319-21908-0.
- CERQUEIRA, M. D. *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation*, v. 105, n. 4, p. 539–542, jan. 2002. ISSN 0009-7322, 1524-4539. PMID: 11815441.
- CHANDRA, R. *et al.* *Parallel Programming in OpenMP*. [S.l.]: Morgan Kaufmann Publishers, 2001.
- COSTA, R. *Implante de Marcapasso Endocárdico Permanente pela Via Transfemoral em Crianças*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2001.
- CRANK, J.; NICOLSON, P. A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type. In: CAMBRIDGE UNIV PRESS. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. [S.l.], 1947. v. 43, n. 01, p. 50–67.

- DAVIS, L. *Handbook of Genetic Algorithms*. [S.l.]: International Thomson Computer Press, 1996.
- DEB, K. *Multi-objective optimization using evolutionary algorithms*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2001. v. 16.
- DEKKER, A. *et al.* Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: Optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg*, v. 127, p. 1641–1647, 2004.
- DEUTSCH, A.; DORMANN, S. Cellular automaton modeling of biological pattern formation: Characterization, applications, and analysis. *Genetic Programming and Evolvable Machines*, Kluwer Academic Publishers, Hingham, MA, USA, v. 8, p. 105–106, March 2007. ISSN 1389-2576.
- DOU, J. *et al.* A study of mechanical optimization strategy for cardiac resynchronization therapy based on an electromechanical model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2012, out. 2012. ISSN 1748-670X.
- DRIVER, R. D. *Ordinary and delay differential equations*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 20.
- EIBEN, A. E.; SMITH, J. E. *Introduction to evolutionary computing*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2003.
- ERIKSSON, T. *et al.* Influence of myocardial fiber/sheet orientations on left ventricular mechanical contraction. *Mathematics and Mechanics of Solids*, 2013.
- FARIA, T.; TROFIMCHUK, S. Nonmonotone travelling waves in a single species reaction-diffusion equation with delay. *Journal of Differential Equations*, v. 228, n. 1, p. 357 – 376, 2006. ISSN 0022-0396.
- FRITZ, T.; JARROUSSE, O.; DÖSSEL, O. Adapting a mass-spring system to energy density function describing myocardial mechanics. In: *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 2003–2006. ISBN 978-3-540-89207-6, 978-3-540-89208-3.
- GALLINA, L. Z. *Avaliação de Desempenho do OpenMP em Arquiteturas Paralelas*. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciência da Computação)) — UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2006.
- GANI, M. O.; OGAWA, T. Stability of periodic traveling waves in the aliev-panfilov reaction-diffusion system. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, v. 33, p. 30 – 42, 2016. ISSN 1007-5704.
- GAUCH, P. R. D. A.; ANDRADE, J. C. S. D. *Técnica de implante de marcapasso endocárdico*. 2013. Acessado em 2 de agosto de 2013. Disponível em: <http://www.relampa.org.br/detalhe_artigo.asp?id=581>.
- GHARPURE, P. B.; JOHNSON, C. R.; HARRISON, N. A cellular automaton model of electrical activation in canine ventricles: A validation study. *Annals of Biomed. Eng.*, 1995.
- GOKTEPE, S.; KUHL, E. Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation-contraction problem. *Comput Mech*, v. 45, p. 227–243, 2010.

- GUCCIONE, J. M.; MCCULLOCH, A. D.; WALDMAN, L. Passive material properties of intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. *Journal of biomechanical engineering*, American Society of Mechanical Engineers, v. 113, n. 1, p. 42–55, 1991.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Textbook of Medical Physiology*. 11. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006.
- HAIRER, E.; WANNER, G. *Solving Ordinary Differential Equations II, Stiff and Differential Algebraic Problems*. [S.l.]: Springer, 1991.
- HEATH, M. T. *Scientific Computing - An Introductory Survey*. [S.l.: s.n.], 1997.
- HERRERA, F.; LOZANO, M.; VERDEGAY, J. L. Tackling real-coded genetic algorithms: Operators and tools for behavioural analysis. *Artif. Intell. Rev.*, v. 12, n. 4, p. 265–319, 1998.
- HODGKIN, A.; HUXLEY, A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, v. 117, p. 500–544, 1952.
- HOLLAND, J. H. Genetic algorithms and the optimal allocation of trials. *SIAM Journal on Computing*, SIAM, v. 2, n. 2, p. 88–105, 1973.
- HOLLAND, J. H. *Adaptation in natural and artificial systems: An introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence*. U Michigan Press, 1975.
- HOLZAPFEL, G. *Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering*. 2000. West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2000.
- HOLZAPFEL, G. A.; OGDEN, R. W. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 367, n. 1902, p. 3445–3475, 2009.
- HONG, M. *et al.* Fast volume preservation for a mass-spring system. *IEEE Computer Graphics and Applications*, v. 26, n. 5, p. 83–91, 2006. ISSN 0272-1716.
- IZUTANI, H. *et al.* Biventricular pacing for congestive heart failure: early experience in surgical epicardial versus coronary sinus lead placement. *The heart surgery forum*, v. 6, n. 1, p. E1–6; discussion E1–6, 2002. ISSN 1522-6662. PMID: 12611737.
- JARROUSSE, O. *Modified Mass-Spring System for Physically Based Deformation Modeling*. Tese (Doutorado) — Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 2011.
- JARROUSSE, O.; FRITZ, T.; DOSSSEL, O. A modified mass-spring system for myocardial mechanics modeling. In: *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2009, (IFMBE Proceedings, v. 22). p. 1943–1946. ISBN 978-3-540-89207-6.
- KAČIĆ-ALESIĆ, Z.; NORDENSTAM, M.; BULLOCK, D. A practical dynamics system. In: EUROGRAPHICS ASSOCIATION. *Proceedings of the 2003 ACM SIGGRAPH/Eurographics Symposium on Computer animation*. [S.l.], 2003. p. 7–16.

KEENER, J.; SNEYD, J. *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology*. 2nd edition. ed. [S.l.]: Springer, 2009. Volume 8/I.

KOCH, H. *et al.* A reference dataset for verifying numerical electrophysiological heart models. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 10, n. 1, p. 11, 2011. ISSN 1475-925X.

LAI, W. M. *et al.* *Introduction to continuum mechanics*. [S.l.]: Butterworth–Heinemann, 2009.

LEMONGE, A. *Aplicação de Algoritmos Genéticos em Otimização Estrutural*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, 1999.

LIU, X.; ABD-ELMONIEM, K. Z.; PRINCE, J. L. Incompressible cardiac motion estimation of the left ventricle using tagged mr images. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, v. 12(Pt 2), p. 331–338, 2009.

LLOYD, B.; SZÉKELY, G.; HARDERS, M. Identification of spring parameters for deformable object simulation. *Visualization and Computer Graphics, IEEE Transactions on*, v. 13, p. 1081–1094, 2007.

MACCANNELL, K. A. *et al.* A mathematical model of electrotonic interactions between ventricular myocytes and fibroblasts. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 92, n. 11, p. 4121–4132, 2007.

MACLACHLAN, M. C.; SUNDNES, J.; SPITERI, R. J. A comparison of nonstandard solvers for odes describing cellular reactions in the heart. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, v. 10(5), p. 317–326, 2007.

MAKOWIEC, D. Modeling the sinoatrial node by cellular automata with irregular topology. *International Journal of Modern Physics C*, v. 21, n. 01, p. 107–127, 2010. Disponível em: <<http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0129183110015002>>.

MARTINELLI FILHO, M. *Diretrizes Brasileiras de Dispositivo Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI)*. [S.l.], 2007.

MATTSON, T. G.; SANDERS, B. A.; MASSINGILL, B. L. *Patterns For Parallel Programming*. [S.l.]: Pearson Education, 2005.

MCSHARRY, P.; MCGUINNESS, M.; FOWLER, A. Confronting a cardiovascular system model with heart rate and blood pressure data. In: *Computers in Cardiology, 2005*. [S.l.: s.n.], 2005. p. 587–590.

MIRI, R.; DOSSEL, O. Computerized optimization of biventricular pacing using body surface potential map. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009*. [S.l.: s.n.], 2009. p. 2815–2818.

MIRI, R. *et al.* Concurrent optimization of timing delays and electrode positioning. *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, v. 54, n. 2, p. 55–65, 2009. ISSN 0013-5585.

MIRI, R. *et al.* Comparison of the electrophysiologically based optimization methods with different pacing parameters in patient undergoing resynchronization treatment. In: *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008*. [S.l.: s.n.], 2008. p. 1741–1744.

- MOCHIZUKI, N.; MAKINO, M. A real-time volume rendering of left ventricular activity in human heart. In: IEEE. *System Simulation and Scientific Computing, 2008. ICSC 2008. Asia Simulation Conference-7th International Conference on*. [S.l.], 2008. p. 555–561.
- NASH, M. P.; PANFILOV, A. V. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*, v. 85, p. 501–522, 2004.
- NATSUPAKPONG, S.; ÇAVUŞOĞLU, M. C. Determination of elasticity parameters in lumped element (mass-spring) models of deformable objects. *Graphical Models*, Elsevier, v. 72, n. 6, p. 61–73, 2010.
- NEALEN, A. *et al.* Physically based deformable models in computer graphics. In: *Computer Graphics Forum*. [S.l.: s.n.], 2006. v. 25, n. 4, p. 809–836.
- NETTER, F. H. *Atlas de anatomia humana*. [S.l.]: Artes Médicas, 1998.
- NIKOLIC, B. K. *Computational methods of physics*. 2015. Acessado em 07 de dezembro 2015. Disponível em: <http://www.physics.udel.edu/~bnikolic/teaching/phys660/numerical_ode/node6.html>.
- NOBILE, F.; QUARTERONI, A.; RUIZ-BAIER, R. An active strain electromechanical model for cardiac tissue. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, v. 28, p. 52–71, 2012.
- NOBLE, D. Modelling the heart: insights, failures and progress. *Bioessays*, v. 24, p. 1155–63, 2002.
- NORTON, R. *Cam Design and Manufacturing Handbook*. [S.l.]: Industrial Press, 2009.
- NUNES, G. F. *et al.* Ressincronização cardíaca total com marcapasso tetracâmara na insuficiência cardíaca refratária. *Reblampa*, v. 17(2), p. 45–50, 2004.
- OLIVEIRA, B. L. D.; SUNDNES, J.; SANTOS, R. W. d. The development of a new computational model for the electromechanics of the human ventricular myocyte. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 2010. p. 3820–3823.
- OLIVEIRA, B. L. de. *Modelagem quantitativa da eletromecânica do tecido cardíaco humano*. Dissertação (Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional)) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011.
- OLIVEIRA, B. L. de *et al.* Effects of deformation on transmural dispersion of repolarization using in silico models of human left ventricular wedge. *International Journal For Numerical Methods In Biomedical Engineering*, v. 29, p. 1323–1337, 2013.
- OLIVEIRA, R. S. *Ajuste automático de modelos celulares apoiado por algoritmos genéticos*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2008.
- PENNACCHIO, M.; SIMONCINI, V. Fast structured amg preconditioning for the bidomain model in electrocardiology. *SIAM Journal on Scientific Computing*, SIAM, v. 33, n. 2, p. 721–745, 2011.
- POTSE, M.; DUBÉ, B.; GULJARANI, M. Ecg simulations with realistic human membrane, heart and torso models. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, p. 70–73, 2003.

- PROVOT, X. Deformation constraints in a mass-spring model to describe rigid cloth behaviour. In: CANADIAN INFORMATION PROCESSING SOCIETY. *Graphics interface*. [S.l.], 1995. p. 147–147.
- RAJAPPAN, K. Permanent pacemaker implantation technique: part i. *Heart*, v. 95, n. 3, p. 259–264, jan. 2009. ISSN , 1468-201X.
- RAJAPPAN, K. Permanent pacemaker implantation technique: part II. *Heart*, v. 95, n. 4, p. 334–342, jan. 2009. ISSN , 1468-201X. PMID: 19176569.
- REDDY, V. *et al.* Percutaneous in vivo placement of a novel leadless cardiac pacer: A first-in-man report. In: *Heart Rhythm On Demand*. [S.l.: s.n.], 2013.
- RELAN, J. *et al.* Quantitative comparison of two cardiac electrophysiology models using personalisation to optical and mr data. In: . [S.l.: s.n.], 2009. p. 1027–1030.
- REUMANN, M. *et al.* Computer model for the optimization of AV and VV delay in cardiac resynchronization therapy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 45, n. 9, p. 845–854, 2007. ISSN 0140-0118.
- REVEES, C.; ROWE, J. *Genetic algorithms—principles and perspectives*. [S.l.]: Kluwer Academic Press, 2004.
- RICE, J. *et al.* Aproximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. *Biophysical Journal*, v. 95, p. 2368–2390, 2008.
- RIERA, A. R. P. How a paradigm is born. *Rev Fed Arg Cardiol*, v. 39, n. 4, p. 326–327, 2010.
- ROCHA, B. M. *Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização*. Tese (Doutorado) — Laboratório Nacional de Computação Científica, 2014.
- RODRIGUES, P. *et al.* Patient-specific left ventricle mesh generation using the bull’s eye of the wall thickness measurements from medical images. In: BRAIDOT, A.; HADAD, A. (Ed.). *VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 & 31 October 2014*. [S.l.]: Springer International Publishing, 2015, (IFMBE Proceedings, v. 49). p. 393–396. ISBN 978-3-319-13116-0.
- RUDY, Y. Electrotonic cell-cell interactions in cardiac tissue: Effects on action potential propagation and repolarization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1047, n. 1, p. 308–313, 2005. ISSN 1749-6632.
- RUGGIERO, M. A. G.; LOPES, V. L. da R. *Cálculo Numérico - Aspectos Teóricos e Computacionais*. Segunda. [S.l.]: Makron Books, 1996.
- SACHSE, F. B. *et al.* Comparison of macroscopic models of excitation and force propagation in the heart. In: *Biomed Tech (Berl)*. [S.l.: s.n.], 2002. v. 47.
- SAMPSON, K. J.; HENRIQUEZ, C. S. Electrotonic influences on action potential duration dispersion in small hearts: a simulation study. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*, v. 289, p. 350–360, 2005.

- SANTOS, R. W. D. *et al.* Atx-ii effects on the apparent location of m cells in a computational model of a human left ventricular wedge. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Wiley Online Library, v. 17, n. s1, p. S86–S95, 2006.
- SCHAPER, J.; MEISER, E.; STÄMMLER, G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*, v. 56, p. 377–391, 1985.
- SIREGAR, P. *et al.* An interactive 3d anisotropic cellular automata model of the heart. *Comput. Biomed. Res.*, Academic Press Professional, Inc., San Diego, CA, USA, v. 31, p. 323–347, 1998.
- SONG, Y.; WEI, J. Local hopf bifurcation and global periodic solutions in a delayed predator-prey system. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, v. 301, n. 1, p. 1 – 21, 2005. ISSN 0022-247X.
- STRAUER, B. *et al.* Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, v. 126, n. 34-35, p. 932–938, 2001.
- SUNDNESS, J. *et al.* *Computing the electrical activity in the heart*. [S.l.: s.n.], 2006.
- TAGGART, P. *et al.* Electrotonic cancellation of transmural electrical gradients in the left ventricle in man. *Progress in biophysics and molecular biology*, Elsevier, v. 82, n. 1, p. 243–254, 2003.
- TAKAHASHI, M.; KITA, H. A crossover operator using independent component analysis for real-coded genetic algorithms. In: IEEE. *Evolutionary Computation, 2001. Proceedings of the 2001 Congress on*. [S.l.], 2001. v. 1, p. 643–649.
- TALBOT, H. *et al.* Towards an interactive electromechanical model of the heart. *Interface Focus*, v. 3, n. 2, 2013. ISSN 2042-8898, 2042-8901.
- TANENBAUM, A. S.; WOODHULL, A. S. *Sistemas operacionais*. Segunda. [S.l.]: Bookman, 1999.
- ten Tusscher, K. H. W. J. *et al.* A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 286(4), p. H1573–H1589, 2004.
- TESCHNER, M. *et al.* A versatile and robust model for geometrically complex deformable solids. In: *Computer Graphics International, 2004. Proceedings*. [S.l.: s.n.], 2004. p. 312–319.
- THOMPSON, R. *Using Delay-Differential Equations for Modeling Calcium Cycling in Cardiac Myocytes*. Dissertação (Mestrado) — Rochester Institute of Technology, 2013.
- TOYOSHIMA, H.; BURGESS, M. J. Electrotonic interaction during canine ventricular repolarization. *Circulation Research*, v. 43, p. 348–356, 1978.
- TREW, M. *et al.* Cardiac electrophysiology and tissue structure: bridging the scale gap with a joint measurement and modelling paradigm. *Exp Physiol*, v. 91, n. 2, p. 355–370, 2006.

TROUVAIN, G. Méthode de déformation rapide d'une forme 2d. *21ème Congrès Français de Mécanique*, AFM, 2013. Acessado em 17 de janeiro de 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/2042/53015>>.

TROUVAIN, G. *Evolution des outils de simulation rapide du procédé de fabrication du pneumatique avant cuisson*. Tese (Doutorado) — Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2015.

TROUVAIN, G. *et al. Mass-Spring Parameters Definition in 2D for Simulation*. 2014. Acessado em 17 de janeiro de 2016. Disponível em: <<http://wscg.zcu.cz/wscg2014/Short%5CI97-full.pdf>>.

TUNG, L. *A Bi-domain model for describing ischemic myocardial D-C potentials*. Tese (Doutorado) — MIT, Cambridge, MA, 1978.

VASSILEV, I. T.; SPANLANG, B. *A mass-spring model for real time deformable solids*. [S.l.]: na, 2002.

VERLET, L. Computer experiments on classical fluids. i. thermodynamical properties of lennard-jones molecules. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 159, p. 98–103, Jul 1967.

VINET, A. Memory and bistability in a one-dimensional loop of model cardiac cells. *Journal of Biological Systems*, v. 07, n. 04, p. 451–473, 1999.

VINNAKOTA, K. C.; BASSINGTHWAIGHTE, J. B. Myocardial density and composition: a basis for calculating intracellular metabolite concentrations. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 286, p. H1742–H1749, 2004.

WALKER, S. *et al.* Initial united kingdom experience with the use of permanent, biventricular pacemakers: Implantation procedure and technical considerations. *Europace*, v. 2, p. 233–239, 2000.

WANG, W.; CHEN, L. A predator-prey system with stage-structure for predator. *Computers & Mathematics with Applications*, v. 33, n. 8, p. 83 – 91, 1997. ISSN 0898-1221.

WEISE, L. D.; NASH, M. P.; PANFILOV, A. V. A discrete model to study reaction-diffusion-mechanics systems. 2011.

WEISE, L. D.; PANFILOV, A. V. Discrete mechanical modeling of mechanoelectrical feedback in cardiac tissue: Novel mechanisms of spiral wave initiation. In: *Modeling the Heart and the Circulatory System*. [S.l.]: Springer, 2015. p. 29–50.

WEISS, J. A.; MAKER, B. N.; GOVINDJEE, S. Finite element implementation of incompressible, transversely isotropic hyperelasticity. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, Elsevier, v. 135, n. 1, p. 107–128, 1996.

WESTWOOD, J. D. *et al.* A gpu accelerated spring mass system for surgical simulation. *Medicine Meets Virtual Reality 13: The Magical Next Becomes the Medical Now*, IOS Press, v. 111, p. 342, 2005.

WIKIPEDIA. *Shear modulus* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. 2015. Acessado em 12 de agosto de 2015. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Shear_modulus&oldid=692568374>.

WIKIVERSITY. *Wikiversity Journal of Medicine/Blausen gallery 2014*. 2014. Acessado em 2 de dezembro de 2015. Disponível em: <https://en.wikiversity.org/wiki/Wikiversity_Journal_of_Medicine/Blausen_gallery_2014>.

WILKINSON, B.; ALLEN, M. *Parallel Programming*. Segunda. [S.l.]: Prentice Hall International, 2005.

WINSLOW, R. L. *et al.* Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, ii: Model studies. *Circulation Research*, v. 84, p. 571–586, 1999.

YPENBURG, C. *et al.* Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 52(17), p. 1402–1409, 2008.

ZERBATO, D.; GALVAN, S.; FIORINI, P. Calibration of mass spring models for organ simulations. In: *Proceedings of the 2007 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. [S.l.: s.n.], 2007.

ZHAO, G.-F.; FANG, J.; ZHAO, J. A 3d distinct lattice spring model for elasticity and dynamic failure. *International Journal for Numerical and Analytical Methods in Geomechanics*, Wiley Online Library, v. 35, n. 8, p. 859–885, 2011.

APÊNDICE A – A TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Nesta seção serão apresentadas as principais causas que levam à utilização de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), assim como os aparelhos, terapias e procedimentos de implante.

Existem quatro tipos de DCEI que podem ser utilizados no tratamento de disfunções da propagação elétrica no coração (MARTINELLI FILHO, 2007). Estes dispositivos são compostos por eletrodos, um gerador e um programador. Os eletrodos são fios especiais que levam o pulso elétrico do gerador ao coração. Existem diversos modelos de eletrodos com diferentes propriedades de condutância, flexibilidade e fixação. O gerador é um pequeno aparelho que consiste em um minicomputador e uma bateria e pode estar conectado a até quatro eletrodos. O computador afere informações colhidas pelos eletrodos e calcula se deve ou não emitir um pulso elétrico gerado pela bateria. O tamanho e o peso do gerador mudam de acordo com o modelo e as funções que ele pode desempenhar. Por exemplo, um marcapasso da MedTronic¹ pesa em torno de 30g, enquanto um desfibrilador implantável da mesma marca pode ultrapassar 70g. O programador é um computador externo que permite o médico efetuar ajustes no gerador. Na Figura 94 podem ser vistos um marcapasso da St. Jude Medical com um eletrodo.

O primeiro dispositivo é denominado marcapasso (MP). Ele pode estimular o átrio, o ventrículo, ou ambos. É utilizado principalmente para combater a bradicardia ou bradiarritmia, condição em que o coração bate menos de 60 batidas por minuto, frequência considerada abaixo do normal, resultando em fadiga, tonteados e desmaios. A bradicardia pode ser causada por bloqueios no nó sinoatrial, no nó átrio-ventricular ou nos ramos direito ou esquerdo do sistema de His-Purkinje, respectivamente chamados de Disfunção do Nó Sinusal, Bloqueio Atrioventricular e Bloqueio Intraventricular. Pode conter apenas um

¹ Disponível em <http://www.medtronic.com/>.



Figura 94 – Marcapasso e eletrodo da St. Jude Medical.

Fonte: Retirada do portfólio da St. Jude Medical - Disponível em <http://professional.sjm.com/products/crm/crt/crt-p>.

eletrodo no ventrículo direito (câmara única) ou dois eletrodos (câmara dupla), no átrio e no ventrículo direito. Quando o MP não percebe ativação elétrica no coração, ele emite um pulso para que o coração se contraia e o sangue seja corretamente bombeado.

O segundo dispositivo é o cardiodesfibrilador implantável (CDI), que tem o tamanho parecido com o marcapasso, porém sua função é semelhante aos desfibriladores externos, que emitem grande carga elétrica no tórax do paciente para tentar restaurar o funcionamento normal do coração. A principal doença tratada por este dispositivo é a fibrilação ventricular, que é uma espécie de arritmia cardíaca que ocorre quando as contrações do ventrículo não estão sincronizadas corretamente, fazendo com que os ventrículos tremulem em vez de contraírem-se. Desta forma o sangue não é bombeado adequadamente podendo levar a morte súbita. Assim, quando o gerador afere a ocorrência de fibrilação, ele emite uma descarga elétrica para que a contração normal seja restabelecida. Há três tipos de CDI: (1) de câmara única, com um eletrodo no ventrículo direito; (2) de câmara dupla, com um eletrodo no átrio e outro no ventrículo direito e (3) biventricular, um eletrodo no átrio direito, um no ventrículo direito e outro no ventrículo esquerdo.

O terceiro tipo é chamado de marcapasso biventricular ou marcapasso ressinronizador (MPR). Possuem um eletrodo para cada ventrículo e opcionalmente um para o átrio. É utilizado para tratar a insuficiência cardíaca, que é uma condição em que o coração não impulsiona sangue suficiente para os demais órgãos do corpo. Tal condição ocorre quando os ventrículos não se contraem simultaneamente, acarretando em falta de ar, cansaço e até morte (AURICCHIO; ABRAHAM, 2004; BAX *et al.*, 2005a). Várias doenças causam esta condição, sendo que a mais recorrente é a isquemia, que ocorre quando células do coração têm sua função alterada pelo fluxo sanguíneo insuficiente no músculo. Desta forma, a terapia com o MPR consiste em emitir um pulso elétrico para que o ventrículos se contraíam simultaneamente.

O quarto tipo trata-se de uma combinação do marcapasso ressinronizador e do cardiodesfibrilador implantável. É utilizado para combater os problemas causados pela fibrilação ventricular e insuficiência cardíaca ao mesmo tempo. A Tabela 24 contém a síntese destes dispositivos.

Esses dispositivos foram assim classificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2007, entretanto, existem outras combinações de tratamento, como a ressinronização cardíaca total (NUNES *et al.*, 2004). Ela consiste em um marcapasso ressinronizador com quatro eletrodos, conectados a cada uma das câmaras cardíacas. É utilizada para tratar dissincronias em todos os níveis: interatrial, interventricular e atrioventricular.

Há ainda pesquisas mais recentes. Por exemplo, em maio de 2013 iniciaram os testes de implantação de novos dispositivos que não contêm eletrodos. Eles foram implantados em pacientes com bradicardia e os resultados preliminares foram publicados em um congresso (REDDY *et al.*, 2013). O dispositivo consiste de um pequeno cilindro

Tabela 24 – Classificação dos DCEI.

Fonte: Retirada de (MARTINELLI FILHO, 2007).

DCEI	Capacidade	Disfunção
Marcapasso (MP)	Estimulação do átrio e/ou ventrículo	Bradicardia
Cardiodesfibrilador implantável (CDI)	Desfibrilação por choque	Fibrilação ventricular
Marcapasso ressincronizador (MPR)	Estimulação biventricular	Insuficiência cardíaca
CDI e MPR	Desfibrilação por choque e estimulação biventricular	Fibrilação ventricular e insuficiência cardíaca

com o gerador diretamente conectado ao miocárdio, dentro das câmaras. Não utilizar eletrodos é vantajoso porque evita lesões e desconexões do miocárdio, já que o fio pode se soltar ao ser muito esticado ou flexionado. Outro problema é que os eletrodos implantados em crianças precisam ser trocados, já que não acompanham o crescimento do paciente. Todavia esta técnica encontra-se em estágio inicial e mais estudos são necessários para determinar a sua eficácia.

A.1 O IMPLANTE

O procedimento de implante deve instalar o gerador e os eletrodos em um paciente. Existem dois tipos de procedimento. O mais comum é o endocárdico, em que os eletrodos são fixados no interior do ventrículo. O outro é epicardial, em que os eletrodos são fixados na superfície externa do coração. Este só é utilizado quando não é possível realizar o procedimento endocárdico (BRONCHTEIN, 2002).

O procedimento endocárdico inicia-se com a preparação de instrumentos e anestesia do paciente. Logo após é feita uma pequena incisão em torno de 2cm na região inferior à clavícula. Geralmente o lado escolhido é o oposto ao braço dominante, pois ele tende a se movimentar mais. Todavia o cirurgião também considera outras características como a presença de outros dispositivos e facilidade de acesso às veias. Após o corte, o eletrodo é inserido em uma veia escolhida pelo médico até o interior do coração. Os eletrodos são muito flexíveis e por isto é utilizado um catéter guia mais rígido para auxiliar no processo de inserção. Após a fixação da ponta do eletrodo no coração, o catéter é removido.

As principais veias de acesso são descritas em (RAJAPPAN, 2009a) e são exibidas com a posição do marcapasso na Figura 95.

Para que o cirurgião possa visualizar a posição do eletrodo no interior do corpo do paciente, é utilizado um fluoroscópio, aparelho que emite raios-x e exhibe imagens em tempo real.

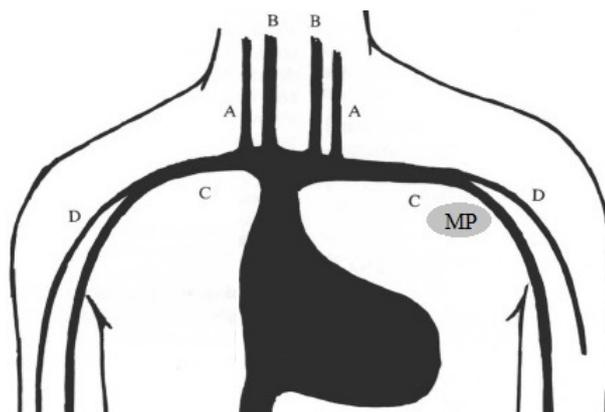


Figura 95 – Veias de acesso: A) jugular externa; B) jugular interna; C) subclávia e D) cefálica. MP: marcapasso.

Fonte: Adaptada de (GAUCH; ANDRADE, 2013).

A fixação dos eletrodos é um processo de tentativa e erro, em que são feitos vários testes para verificar se o coração responde bem ao estímulo. Os fatores que influenciam a reação do coração ao tratamento são a impedância do eletrodo, o limiar de estimulação e o posicionamento do eletrodo (DEKKER *et al.*, 2004).

A impedância é a medida de resistência à corrente elétrica, cuja unidade é Ohms (Ω). Ela mede todos os fatores que se opõem ao fluxo de eletricidade no eletrodo, como a condutância do material de fabricação do eletrodo e resistência à corrente na conexão entre o eletrodo e o miocárdio. Altas impedâncias indicam que o eletrodo pode estar danificado ou mal conectado ao tecido ou ao gerador. Por outro lado baixas impedâncias indicam problemas no isolamento do eletrodo. Em ambos os casos o eletrodo deve ser trocado para evitar consumo excessivo de energia da bateria e ineficácia no tratamento.

O limiar de estimulação é medido em Volts (V) e milissegundos (ms). É caracterizado pela energia mínima necessária para ativar eletricamente o miocárdio. Quanto menor a voltagem, maior será a vida útil da bateria. Geralmente fixa-se um tempo de estimulação e diminui-se a voltagem até que se alcance o limiar. Há uma voltagem máxima de até 10V para evitar estimulação de órgãos vizinhos. Por exemplo, altas voltagens podem causar espasmos no diafragma.

Finalmente, avalia-se a posição do eletrodo no miocárdio. A posição é considerada ótima se apresentar o melhor custo benefício entre estimulação e sensibilidade (DEKKER *et al.*, 2004). Em outras palavras, significa obter o menor limiar possível e a melhor resposta (contração mecânica). Além disto, também deve-se avaliar a estabilidade do eletrodo, testando-o em condições que podem causar perda de conexão. Por exemplo, em pacientes com anestesia local pede-se que estes tussam e respirem profundamente para verificar se estes movimentos causarão alongamento suficiente para deslocar o eletrodo (RAJAPPAN, 2009b).

Após esta etapa é confeccionado um alojamento para o gerador, localizado entre a pele e o músculo da região da incisão que então é suturada finalizando o procedimento de implante.

O implante epicardial é realizado caso o endocárdico não seja possível ou apresente grande risco (BRONCHTEIN, 2002). Obstrução nas veias utilizadas pelo eletrodo para alcançar o interior do coração, situações emergenciais em que um fluoroscópio não está disponível e crianças com baixo peso (COSTA, 2001) são situações em que o implante epicardial é escolhido. Neste caso a anestesia deve ser geral e o coração precisa ser exposto através de um corte no tórax. Os eletrodos são fixados na parte externa do órgão e gerador é alojado entre o tórax e o abdômen. Também são necessários testes e avaliam-se os mesmos critérios apresentados anteriormente.

A.2 DISCUSSÃO

Sabe-se que a programação inadequada do aparelho e posicionamento subótimo de eletrodos são fatores que contribuem para a ineficácia do tratamento (YPENBURG *et al.*, 2008; BAX *et al.*, 2005b). Evitar estes fatores é fundamental para aumentar a vida útil da bateria do gerador e otimizar o tratamento. Também é importante diminuir o tempo de cirurgia para conseqüentemente diminuir a exposição a raios-x e a possíveis infecções.

Diversos artigos na literatura discorrem sobre este assunto. Por exemplo, os tempos de cirurgia foram medidos e comparados por Izutani *et al.* (IZUTANI *et al.*, 2002). O procedimento endocárdico teve duração média de 266 ± 117 min, com 77 ± 19 min de exposição média a raios-x. Já a cirurgia epicardial levou ao todo 122 ± 13 min e a fluoroscopia não foi necessária. Apesar de ser mais rápida e não utilizar radiação, o segundo procedimento é mais traumático e utiliza anestesia geral, sendo geralmente contra-indicado.

WALKER *et al.* (2000) mediram o tempo de cirurgia separado por etapas. O estudo foi feito em 54 pacientes em diferentes condições, que receberam marcapassos ressincronizadores com três eletrodos. Os resultados apontaram que o tempo total de cirurgia variou de 40 a 225min, com média de $116 (\pm 43)$ min, dos quais $38,8 (\pm 36,7)$ foram dedicados apenas ao posicionamento do eletrodo no ventrículo esquerdo (intervalo de 1 a 152min). Durante o procedimento, o tempo médio de fluoroscopia foi de $36 (\pm 28)$ min, no intervalo de 5,5 a 139min.

Ainda neste estudo, foram apresentados os quantitativos do limiar de estimulação e impedância do eletrodo nas três câmaras utilizadas. Os dados podem ser encontrados na Tabela 25, em que todos os estímulos foram feitos por 0,5ms. Observa-se que os parâmetros são diferentes de acordo com a região do coração. O desvio padrão é alto, indicando que os parâmetros variam bastante entre os pacientes. Ou seja, para atender a cada caso específico é necessário adaptar a programação do aparelho.

Tabela 25 – Dados do marcapasso ressinchronizador.

Fonte: Retirada de (WALKER *et al.*, 2000).

Parâmetro	Átrio direito	Ventrículo direito	Ventrículo esquerdo
Limiar (V)	0,8±0,5	1±0,6	1,3±1,0
Impedância (Ω)	475±103	645±155	738±194

Tabela 26 – Dados comparativos - posição do ventrículo esquerdo.

Fonte: Retirada de (DEKKER *et al.*, 2004).

Parâmetro	Situação inicial	Melhor posição	Pior posição
Volume sistólico (ml)	51±6	71±24	55±10
Volume sistólico final (ml)	154±72	144±77	149±66
Volume diastólico final (ml)	205±70	215±90	204±68
Fração de ejeção (%)	27±9	35±10	29±9

Em relação a posição do eletrodos, eles foram fixados em diferentes regiões do coração. Maiores detalhes pode ser encontrados no texto original (WALKER *et al.*, 2000).

Outro estudo sobre este assunto foi realizado por DEKKER *et al.* (2004), em que 11 pacientes foram submetidos ao tratamento de ressinchronização cardíaca epicardiais. Foram testadas de 4 a 6 posições de eletrodos e os dados do melhor e do pior caso são exibidos na Tabela 26. Considerando a situação inicial do paciente, a ressinchronização com a posição ótima do ventrículo esquerdo aumentou significativamente o volume sistólico (39%) e a fração de ejeção (30%). Ao mesmo tempo o volume sistólico final diminui 6%. Quando o eletrodo foi instalado em uma posição não ótima, não foram notadas diferenças significativas e em alguns casos chegou a piorar a situação do paciente (DEKKER *et al.*, 2004).

A.3 TRABALHOS DE MODELAGEM COMPUTACIONAL

Existem diversos trabalhos relacionados à modelagem computacional da terapia de ressinchronização cardíaca. Por exemplo, Dou *et al.* (DOU *et al.*, 2012) realizou experimentos *in silico* para simular o posicionamento de eletrodos em tratamentos de ressinchronização cardíaca. Foram utilizados o bidomínio e um modelo de coração canino com insuficiência cardíaca.

Outros trabalhos a serem destacados utilizaram malhas do coração para simular bloqueios átrio-ventriculares e do feixe de His esquerdo, com redução de 0%, 20% e 40%

na velocidade de condução ventricular (REUMANN *et al.*, 2007; MIRI *et al.*, 2008). Para cada patologia, foram simuladas 12 posições diferentes para os eletrodos. Então, o tempo de ativação de cada elemento das malhas dessas simulações foram comparados com uma simulação de um coração saudável, a fim de encontrar a melhor posição. O modelo utilizado não é capaz de reproduzir a atividade mecânica mas a atividade elétrica foi qualitativamente semelhante a dados clínicos.

Posteriormente esse trabalho evoluiu acrescentando um algoritmo para reproduzir o funcionamento do coração individualmente, a fim de criar um modelo específico do paciente (MIRI; DOSSEL, 2009; MIRI *et al.*, 2009). Foram utilizados os exames clínicos de eletrocardiograma e *body surface potential map* (BSPM). Entretanto o modelo específico não foi obtido automaticamente, eles foram recriados ajustando parâmetros do modelo tecido manualmente. Desta forma os parâmetros do modelo foram calibrados para reproduzir duas doenças: 1) o bloqueio total ou parcial do Feixe de His Esquerdo, onde a condutância foi diminuída na região do feixe e 2) infarto do miocárdio, em que as células gradualmente perdem as suas características fisiológicas. As células isquêmicas foram distribuídas em 17 diferentes regiões do ventrículo esquerdo definidas pela *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al.*, 2002), em forma de uma esfera composta por 50 elementos da malha com condução nula no centro e reduzida gradualmente ao redor. O modelo foi comparado com dados reais através de eletrocardiogramas, nas fases pré- e pós-operatória. O erro numérico da comparação da ativação elétrica foi baixo, indicando que a técnica é promissora.

Recentemente foi proposto um *software* para planejamento de implante de marca-passos (TALBOT *et al.*, 2013). A proposta gera modelos específicos utilizando técnicas invasivas ou pouco usuais clinicamente através de um algoritmo proposto por (RELAN *et al.*, 2009). A partir do modelo específico foi possível simular o implante de marca-passos biventricular em tempo real, entretanto o modelo mecânico utilizado é computacionalmente custoso e foi simulado separadamente. Os resultados preliminares foram promissores qualitativamente através de avaliação visual, todavia não houve validação ou comparação com dados reais.