

Daniel Moutinho de Souza

**Avaliação da influência da estrutura vascular no processo de desfibrilação
cardíaca via simulações computacionais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha

Juiz de Fora

2017

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Souza, Daniel Moutinho de.

Avaliação da influência da estrutura vascular no processo de desfibrilação cardíaca via simulações computacionais / Daniel Moutinho de Souza. -- 2017.

71 f. : il.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Bernardo Martins Rocha

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional, 2017.

1. Volumes Finitos.. 2. Método de Phase-Field.. 3. Eletrofisiologia Cardíaca.. 4. Modelagem Cardíaca.. 5. Monodomínio.. I. Weber dos Santos, Rodrigo, orient. II. Rocha, Bernardo Martins, coorient. III. Título.

Daniel Moutinho de Souza

**Avaliação da influência da estrutura vascular no processo de desfibrilação
cardíaca via simulações computacionais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 28 de agosto de 2017.

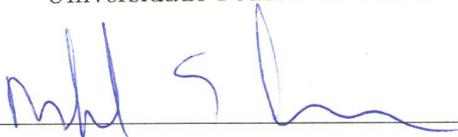
BANCA EXAMINADORA



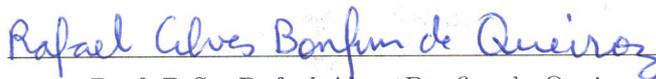
Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Rafael Sachetto Oliveira
Universidade Federal de São João Del Rei



Prof. D.Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz
Universidade Federal de Juiz de Fora

É melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.

Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimento à minha noiva por todo carinho, paciência e amor durante todo tempo junto e especialmente nos momentos difíceis quando sempre esteve ao meu lado.

Aos meus pais pela educação, incentivo e apoio, com o qual sempre pude contar.

Aos meus amigos e companheiros de classe durante o Mestrado.

Ao meu orientador Rodrigo pelo conhecimento transmitido, pelas inúmeras aulas e discussões, sem as quais este trabalho não seria possível, e ainda pelo incentivo.

Ao meu co-orientador Bernardo, que também contribuiu para este trabalho, resolvendo inúmeras dúvidas que surgiram e também pelo incentivo.

A todos os professores do mestrado que se dedicam para tornar o curso cada vez melhor e que contribuíram de forma direta ou indireta para minha formação.

E finalmente, à UFJF pela oportunidade de fazer este curso e a CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

A fibrilação ventricular é uma arritmia cardíaca listada como uma das principais causas de morte no mundo industrializado, por isso, a importância do estudo do comportamento elétrico cardíaco. O equipamento mais indicado para tentar reverter este quadro de arritmia é o desfibrilador, que submete o tórax do paciente a um campo elétrico de alta energia. Entretanto essa técnica pode causar efeitos graves como queimaduras e dor intensa.

Técnicas menos agressivas vêm sendo estudadas e consideram, por exemplo, protocolos com múltiplos estímulos de baixa energia. Observou-se que, nessas estratégias alternativas, a rede vascular cardíaca pode ter papel importante com relação aos padrões espaço-temporais gerados pelos estímulos.

Nesta mesma direção, este trabalho apresenta um estudo computacional sobre a influência da rede vascular durante estímulos por campo elétrico em tecidos cardíacos. O fenômeno é capturado por um sistema não-linear de equações diferenciais parciais. Para resolver este modelo numericamente os Métodos de Volumes Finitos (MVF) e de *Phase-Field* (MPF) foram combinados buscando assim a caracterização geométrica de vasos arteriais durante simulações de desfibrilação de tecido cardíaco. Os resultados obtidos sugerem que os métodos usados (MVF+MPF) são adequados para o estudo de protocolo para desfibrilação cardíaca.

Palavras-chave: Volumes Finitos. Método de Phase-Field. Eletrofisiologia Cardíaca. Modelagem Cardíaca. Monodomínio.

ABSTRACT

The ventricular fibrillation is a cardiac arrhythmia listed as one of the leading causes of death within the industrialized world, hence the study of cardiac electrical behavior is an important research area. The most used equipment for the reversal of this condition is the defibrillator, which subjects the patient's chest to a high-energy electric field. However, it can have serious effects such as burns and severe pain. Less aggressive techniques have been studied and considered, for example, protocols with multiple low energy stimuli. It was observed that, in this alternative technique, the cardiac vascular network may play an important role in relation to the spatial-temporal patterns generated by the stimuli.

This work presents a computational study about the influence of the vascular network during electrical field stimuli in cardiac tissues. The phenomenon is described by a nonlinear system of partial differential equations. To solve this model numerically the Finite Volume Method (FVM) and the Phase-Field Method (PFM) were combined, thus seeking a better geometric characterization of arterial vessels during simulations of cardiac tissue defibrillation. The results obtained in this work suggest that these methods (FVM + PFM) are suitable for the protocol study for cardiac defibrillation.

Keywords: Finite Volume. Phase-Field Method. Cardiac Electrophysiology. Cardiac Modeling. Monodomain.

SUMÁRIO

1	Introdução	13
1.1	Motivação	13
1.2	Justificativa	15
1.3	Objetivos	16
1.4	Organização do texto	16
2	Modelagem da eletrofisiologia cardíaca	17
2.1	Introdução	17
2.2	Fisiologia cardíaca	17
2.3	Modelagem matemática da membrana celular	19
2.4	Modelos da propagação elétrica no tecido cardíaco	21
2.4.1	<i>Modelo bidomínio</i>	22
2.4.2	<i>Modelo monodomínio</i>	24
2.4.3	<i>Tensor de condutividade elétrica</i>	25
2.5	Campo Elétrico Aplicado	26
2.5.1	<i>Low-Energy Anti-fibrillation Pacing (LEAP)</i>	26
2.5.2	<i>Condições de Contorno</i>	27
3	Métodos Numéricos	32
3.1	Discretização temporal e separação de operadores	32
3.1.1	<i>Separação de operadores</i>	32
3.1.2	<i>Método de Euler Explícito</i>	33
3.1.3	<i>Método de Rush Larsen (RL)</i>	34
3.1.4	<i>Discretização temporal</i>	35
3.2	Método dos volumes finitos	36
3.2.1	<i>Forma diferencial e integral</i>	36
3.2.2	<i>Malha para o método de volumes finitos</i>	37
3.3	Geometrias complexas e condições de contorno para Volumes Finitos	41
3.4	Método <i>Phase-Field</i>	43
3.5	Aplicação do método de <i>phase-field</i>	45

4	Resultados	47
4.1	Introdução	47
4.2	LEAP via MVF	47
4.2.1	<i>Simulações</i>	47
4.2.2	<i>Configuração 1</i>	48
4.2.3	<i>Configuração 2</i>	50
4.2.4	<i>Configuração 3</i>	52
4.3	Comparação do LEAP usando MVF com o LEAP usando MVF com MPF	54
4.3.1	<i>Comparação 1</i>	56
4.3.2	<i>Comparação 2</i>	59
4.3.3	<i>Comparação 3</i>	61
4.4	Discussões	63
4.4.1	<i>Limitações</i>	63
4.4.2	<i>Trabalhos Futuros</i>	64
5	Conclusões	65
	REFERÊNCIAS	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Ilustração de uma arritmia simulada computacionalmente (extraída de [1]). . .	14
1.2	Imagem do procedimento de desfibrilação (extraída de [2]).	15
2.1	Ilustração esquemática de um potencial de ação de um miócito cardíaco (extraída de [3]).	18
2.2	Membrana celular formada pela bicamada fosfolipídica com proteína formando um canal para passagem de íons (extraída de [4]).	19
2.3	Modelo da membrana celular por um circuito resistor-capacitor.	20
2.4	Aplicação da técnica LEAP em um vaso sanguíneo.	27
2.5	Tecido cardíaco com um vaso sanguíneo.	28
3.1	Malha 2D para volumes de controle.	38
3.2	Notações do volume de controle.	38
3.3	Representação de um domínio complexo por uma malha regular.	42
3.4	Uso de uma malha não regular sobre um domínio parcialmente cilíndrico . . .	42
3.5	a) Exemplo de um pedaço de tecido cardíaco vascularizado com um corte horizontal. b) Perfil da função de Phase-Field φ ao longo do corte horizontal da figura anterior.	44
4.1	Trecho de uma das simulações expostas pelo gráfico da Figura 4.2, utilizando os dados S.4 da Tabela: 4.1.	48
4.2	Gráfico da Amplitude do campo elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.1.	49
4.3	Gráfico da Amplitude do Campo Elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.2.	51
4.4	Trecho de uma das simulações expostas pelo gráfico da Figura4.2, utilizando os dados S.3 da Tabela: 4.3.	52
4.5	Gráfico da Amplitude do Campo Elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.3.	53

4.6	Mapa de cores de um campo de phase φ em um domínio $\Omega = [0; 0, 3]^2$ com um círculo no centro de raio $r = 0,025 \text{ cm}$ com discretização espacial $\Delta x = 0,0025 \text{ cm}$	56
4.7	Corte horizontal no campo de fase φ , como exibido na Figura 4.6.	56
4.8	Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,005 \text{ cm}$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,01 \text{ cm}$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF com $\Delta x = 0,01 \text{ cm}$	58
4.9	Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,00125 \text{ cm}$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,0025 \text{ cm}$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF, com $\Delta x = 0,0025 \text{ cm}$ e $\xi = 0,0003 \text{ cm}$	60
4.10	Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,0005 \text{ cm}$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,001 \text{ cm}$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF com $\Delta x = 0,001 \text{ cm}$ com $\xi = 0,00008 \text{ cm}$	62
4.11	Gráfico da discretização espacial (Δx) x Parâmetro (ξ) do MPF.	63

LISTA DE TABELAS

4.1	Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.2	49
4.2	Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.3	51
4.3	Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.5	53
4.4	Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.8	57
4.5	Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.9.	59
4.6	Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.10.	61

1 Introdução

1.1 Motivação

O coração é responsável pelo bombeamento de sangue pelo corpo, levando-o para todo o organismo. O seu mau funcionamento pode levar a morte súbita. As doenças relacionadas ao coração são as principais causas de morte no mundo segundo a OMS [5].

A morte súbita é um tipo de morte que pode ser resultado de uma falha abrupta do músculo cardíaco. Um dos motivos dessas falhas são as arritmias, que são disfunções que afetam o sistema elétrico do músculo cardíaco produzindo ritmos anormais em seus batimentos. O mau funcionamento do ritmo cardíaco pode fazer com que os impulsos elétricos que provocam a contração do músculo cardíaco fiquem mais rápidos provocando o que se conhece na medicina como *taquicardia* ou até mesmo fazer com que o comportamento dos batimentos fiquem de forma caótica, fenômeno conhecido na medicina como *fibrilação*.

Desta forma, o estudo para se compreender melhor as causas dessas arritmias e os motivos para ocorrerem é de muita importância para a sociedade. Os estudos do comportamento cardíaco pode ser dividido em quatro linhas: clínica, *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Estudos *in vivo* e *in vitro* são altamente custosos, além de levantar debates pelo uso de animais em experimentos no caso do uso *in vivo*. Por isso, uma das alternativas que tem ganhado muita atenção e crescido com o desenvolvimento tecnológico e científico são os métodos *in silico*, ou a experimentação através da simulação computacional, que se propõe através de uma formulação matemática robusta modelar um fenômeno natural [6]. Por isso, modelos computacionais capazes de representar o funcionamento e o comportamento do coração são de grande interesse.

Diversos modelos matemáticos para descrição da atividade elétrica cardíaca têm sido proposta ao longo dos anos, desde modelos mais simples a modelos mais complexos. Um dos precursores do estudo de atividades elétricas em sistemas biológicos foram Alan L Hodgkin e Andrew F Huxley que em 1952 criaram um modelo matemático para um nervo do axônio de lula [7]. Este trabalho possibilitou que Noble desenvolvesse o primeiro modelo de eletrofisiologia do tecido cardíaco [8].

Desde então vários modelos matemáticos de eletrofisiologia cardíaca tem sido criados de forma a obter resultados mais precisos e com mais informações, como pode ser visto em [9, 10, 11, 12, 13], entre outros. A alta complexidade dos processos envolvidos é expressa em complexos modelos matemáticos e computacionais cada vez mais complexos. Os modelos cardíacos modernos são descritos por sistemas não-lineares de equações diferenciais parciais com diversos parâmetros e variáveis.

Modelos como o de Aliev-Panfilov [12], Ten Tusscher e Panfilov [13], entre outros, são modelos que descrevem a atividade elétrica em uma célula cardíaca. Assim, cada uma destas células é distribuída em uma malha computacional representando assim o tecido cardíaco. Essa distribuição se dá por modelos de atividade elétrica do tecido cardíaco. O modelo bidomínio é considerado mais completo, entretanto, o uso de um modelo mais simples, conhecido como monodomínio, é amplamente aceito e aplicado na simulação elétrica cardíaca devido ao baixo consumo de recursos computacionais, como pode ser visto nos trabalhos [14, 15, 16].

Dessa forma, diversos trabalhos vem sendo desenvolvidos sobre o funcionamento e as disfunções elétricas do coração. Dentre elas destaca-se no trabalho o uso da modelagem computacional para a geração e o término da fibrilação, assim novas técnicas tem surgido para término deste estado de fibrilação cardíaca. A Figura 1.1 mostra uma arritmia simulada computacionalmente.

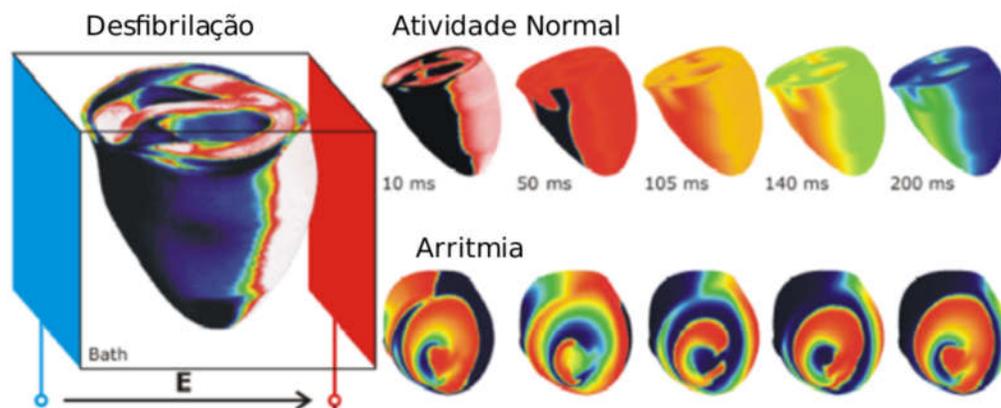


Figura 1.1: Ilustração de uma arritmia simulada computacionalmente (extraída de [1]).

1.2 Justificativa

Campos elétricos aplicados são comumente usados para controlar meio excitáveis biológicos, como o término de uma fibrilação cardíaca [17, 18]. Atualmente a reversão do quadro de um paciente em fibrilação se dá através da aplicação de uma corrente elétrica externa, por meio do uso de um aparelho desfibrilador. O aparelho conta com dois eletrodos que são aplicados diretamente no tecido torácico do paciente. Esse dispositivo então dispara choques elétricos de alta energia que despolarizam as células cardíacas, reiniciando-as para que retornem ao seu ritmo normal de funcionamento, encerrando assim o quadro de fibrilação do paciente. Contudo, a aplicação desses choques elétricos de alta energia pode causar dano aos tecidos do paciente e dor intensa, como descrito por Soar e Mckay [18]. A Figura 1.2 mostra o momento da aplicação do choque elétrico em um procedimento de desfibrilação cardíaca.



Figura 1.2: Imagem do procedimento de desfibrilação (extraída de [2]).

Técnicas menos agressivas ao paciente que tentam reverter este quadro têm sido estudadas. Uma delas é a estimulação de anti-fibrilação de baixa energia - LEAP (do inglês, Low-Energy Anti-fibrillation Percing), como pode ser visto no trabalho de Luther *et. al.* [19].

A técnica LEAP se aproveita da vascularização cardíaca para gerar um efeito de “eletrodos virtuais” dentro do próprio músculo cardíaco, revertendo assim o quadro de uma fibrilação. Experiências *in vitro* e *in vivo* em corações caninos, mostraram que com energia 80% menor do que a usada no método convencional de desfibrilação, obteve-se sucesso na desfibrilação, como mostrado no trabalho de Fenton *et. al.* [20].

A representação matemática desse fenômeno é realizada por meio da consideração no

modelo monodomínio de condições de contorno não-homogêneas nas regiões acometidas por esse efeito de “eletrodos virtuais”. O trabalho de Bittihn *et al.* [21] trás como deve ser tratado no modelo bidomínio essas regiões e, posteriormente, por meio de aproximações se obtém a descrição da condição de contorno não-homogênea da rede vascular cardíaca para o modelo monodomínio.

Como estes modelos matemáticos são complexos e com soluções por vezes inviáveis ou mesmo impossíveis analiticamente, o uso de métodos numéricos capazes de resolver esses problemas são necessários. Um dos principais métodos utilizados na eletrofisiologia cardíaca computacional é o método de volumes finitos [3]. Entretanto, a solução mediante geometrias complexas como a região de vascularização cardíaca é prejudicada, tendo-se que impor um alto refinamento para uma solução correta. Porém, a incorporação do método de Phase-Field será apresentado nesse trabalho como uma possibilidade de correção desses problemas na obtenção de soluções corretas para o problema sem a necessidade de um alto refinamento da malha de volumes finitos.

1.3 Objetivos

A contribuição neste trabalho será a realização do acoplamento do Método de Volumes Finitos com o Método de *Phase-Field* (MVF+MPF), para o estudo do fenômeno de desfibrilação cardíaca com o uso da técnica de aplicação de baixa energia, LEAP.

1.4 Organização do texto

O restante deste texto está organizado da seguinte maneira. No próximo capítulo apresenta-se uma visão geral sobre os aspectos teóricos da modelagem de eletrofisiologia cardíaca, os modelos matemáticos utilizados para a solução, além do tratamento da condição de contorno para o uso da técnica LEAP. No capítulo 3 descrevem-se os métodos computacionais utilizados para a solução do problema proposto, além de apresentar como foi incorporado o Método de *Phase-Field* ao problema. No capítulo 4 são apresentados os resultados obtidos com a implementação dessas propostas com uma discussão a respeito dos resultados obtidos. Em seguida discutem-se as limitações do MVF+MPF e as possibilidades de trabalhos futuros. E, por fim, no capítulo 5, apresentam-se as conclusões deste trabalho.

2 Modelagem da eletrofisiologia cardíaca

2.1 Introdução

Apresenta-se nesse capítulo uma formulação matemática capaz de representar o comportamento elétrico no tecido cardíaco. Nesse sentido é feito inicialmente uma revisão da fisiologia celular para que o comportamento elétrico das células e do tecido cardíaco possa ser melhor compreendido. Em seguida é feita então uma formulação matemática para o comportamento elétrico celular, permitindo assim expandir esse estudo para o tecido cardíaco completo, chegando em um modelo matemático simplificado, porém capaz de representar o comportamento elétrico no tecido cardíaco. Posteriormente é apresentado uma revisão bibliográfica para a principal aplicação do trabalho, o estudo da desfibrilação cardíaca com o uso de um campo elétrico com baixa energia, conhecida como LEAP (do inglês, Low-Energy Anti-fibrillation Pacing). De posse dessa revisão é feita a modelagem matemática das condições de contorno do tecido cardíaco para que o modelo matemático consiga representar a aplicação dessa técnica.

2.2 Fisiologia cardíaca

O coração é uma bomba eletromecânica responsável por bombear sangue para todo o corpo. Esse funcionamento decorre das contrações do músculo cardíaco que ocorrem devido a mudanças no comportamento elétrico de suas células, que pertencem a uma classe de células que são ditas excitáveis, ou seja, que tem a capacidade de reação quando sofrem estímulos elétricos externos. Com isso, um estímulo elétrico gerado em apenas uma parte do tecido cardíaco faz com que a corrente elétrica se propague por todo o músculo cardíaco, gerando sua contração e, por consequência, o bombeamento do sangue pelo corpo. Dessa forma, a aplicação desse estímulo faz com que o potencial gerado em cada célula trace um caminho conhecido na fisiologia como potencial de ação, até retornar novamente ao repouso.

O estímulo elétrico faz com que o potencial transmembrânico da célula saia do seu estado de repouso alcançando valores positivos rapidamente, processo nomeado de despolarização. Após uma queda rápida o potencial transmembrânico passa por uma fase longa chamada de *platô*, onde ocorre uma leve queda em seu potencial. No final do processo ocorre a fase de repolarização, que faz o potencial de ação da célula retornar ao seu estado de repouso. Todo esse processo pode ser visto na Figura 2.1.

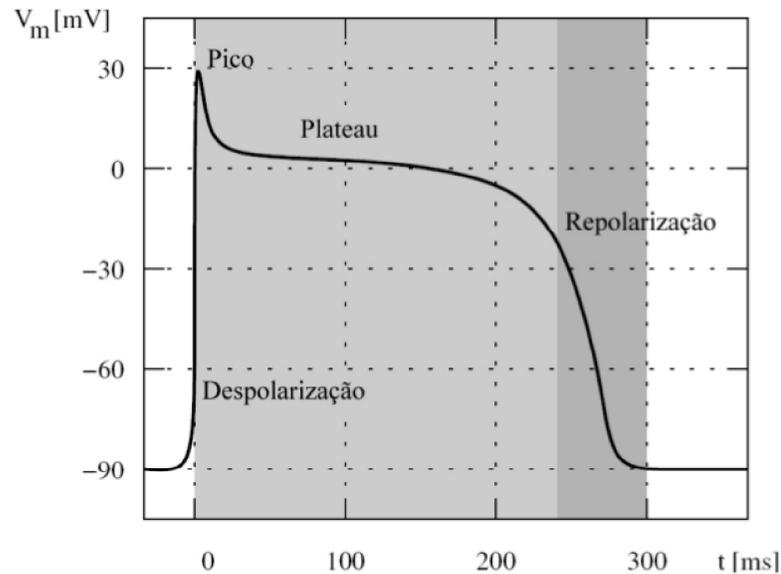


Figura 2.1: Ilustração esquemática de um potencial de ação de um miócito cardíaco (extraída de [3]).

A membrana celular proporciona a separação do funcionamento do meio interno do ambiente extracelular. Essa membrana, que consiste em uma bicamada fosfolipídica (como mostrado na Figura 2.2), é seletiva permeável, liberando a passagem livre de algumas proteínas e restringindo a passagem de outras, sendo assim a principal responsável pelo controle de entrada e saída de substâncias da célula. Os meios intracelular e extracelular contêm uma solução aquosa diluída de sais, principalmente NaCl e KCl, que se decompõem em íons de Na^+ , K^+ e Cl^- . A membrana celular funciona como uma barreira ao fluxo livre destes íons, atuando pela manutenção da concentração iônica diferente entre os meios intracelular e extracelular.

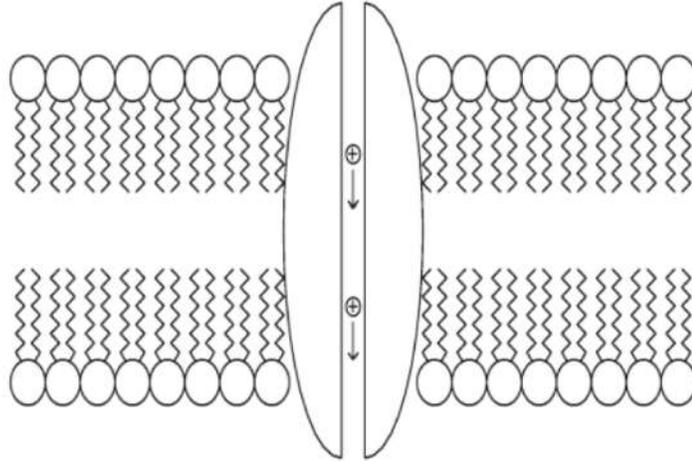


Figura 2.2: Membrana celular formada pela bicamada fosfolipídica com proteína formando um canal para passagem de íons (extraída de [4]).

Dessa maneira, o transporte de moléculas entre o meio intracelular e extracelular através da membrana, ocorre por meio de dois processos, o ativo e o passivo. Os processos passivos, como o osmótico e o de difusão natural do meio, ocorrem devido ao movimento aleatório das moléculas inerente ao sistema. Contudo, as diferenças de concentração são estabelecidas e mantidas por mecanismos ativos que utilizam energia para bombear os íons contra seu gradiente de concentração como pode ser visto na Figura 2.2 e descrito em [22]. As diferenças nas concentrações iônicas intracelular e extracelular criam uma diferença de potencial através da membrana celular, o potencial transmembrânico. É o equilíbrio destas forças que regula o potencial através da membrana celular.

2.3 Modelagem matemática da membrana celular

Desconsiderando a presença do canal iônico, a principal função da membrana celular é a separação de cargas entre os meios intracelular e extracelular. Dessa forma, ela pode ser vista como um capacitor [22]. A capacitância C consiste na razão entre a quantidade de carga Q acumulada pelo capacitor e o potencial elétrico V que o capacitor assume, em consequência disso, tem-se:

$$C = \frac{Q}{V}. \quad (2.1)$$

Sendo assim, o potencial elétrico V_m na membrana pode ser escrito da seguinte maneira:

$$V_m = \frac{Q}{C_m}, \quad (2.2)$$

onde C_m é a capacitância da membrana celular.

Porém, a presença de canais iônicos na membrana celular, faz com que a membrana não possa ser descrita apenas como um capacitor. Por esse motivo, o comportamento elétrico da membrana celular é melhor representado adicionando-se um resistor não linear R_m ao modelo, o qual é responsável por descrever a passagem da corrente I_{ion} através dos canais iônicos. Assim, o modelo é composto por um circuito formado por um capacitor C_m e um resistor R_m em paralelo, como mostra a Figura 2.3.

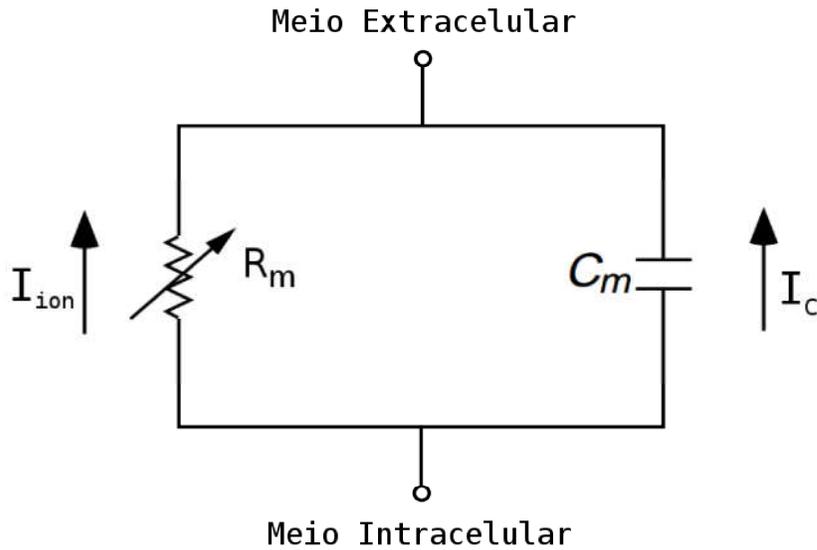


Figura 2.3: Modelo da membrana celular por um circuito resistor-capacitor.

Como a corrente elétrica é dada pela razão entre a variação da carga elétrica por tempo, então da equação (2.2), tem-se que a corrente capacitiva é descrita por:

$$I_c = \frac{dQ}{dt} = \frac{d(C_m V_m)}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt}, \quad (2.3)$$

assumindo que C_m é constante em relação ao tempo. Essa equação é considerada como a base da maioria dos modelos de eletrofisiologia de membranas e células.

A corrente transmembrânica total I_m pode ser representada pela soma das correntes iônica e capacitiva:

$$I_m = I_{ion} + I_c. \quad (2.4)$$

Substituindo a equação (2.3) na equação (2.4), obtêm-se a seguinte equação:

$$I_m = I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt}, \quad (2.5)$$

como deseja-se modelar a célula isoladamente, não ocorre acúmulo de carga em nenhum dos lados da membrana, dessa maneira conclui-se que a soma da corrente iônica e capacitiva é nula, conseqüentemente pela equação (2.4), $I_m = 0$, então a equação (2.5) fica da seguinte maneira:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = 0. \quad (2.6)$$

A corrente iônica I_{ion} descreve a dinâmica dos canais iônicos por um sistema de equações diferenciais ordinárias, que em alguns modelos podem conter dezenas de variáveis. Então o modelo é composto pelo seguinte sistema:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}), \quad (2.7)$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V_m, \boldsymbol{\eta}), \quad (2.8)$$

onde $\boldsymbol{\eta}$ é o vetor das variáveis de estado de cada canal iônico considerado no modelo celular. Maiores informações sobre a modelagem matemática da corrente I_{ion} podem ser encontradas em [22].

2.4 Modelos da propagação elétrica no tecido cardíaco

No tecido cardíaco o acoplamento elétrico das células ocorre devido a junções do tipo *gap*, que possibilitam a comunicação entre as células imediatamente vizinhas, permitindo dessa maneira o fluxo de corrente elétrica entre as células. Assim, quando uma célula é estimulada ela pode transmitir um sinal elétrico para as células vizinhas, permitindo que o estímulo elétrico de uma parte do coração se propague e ative a contração do coração inteiro.

Esta seção tem como objetivo descrever como as células estão interconectadas formando o tecido cardíaco pelo qual a onda elétrica se propaga, bem como discutir as propriedades condutivas da estrutura do tecido cardíaco. Dessa maneira, são expostos

dois modelos, o Monodomínio e o Bidomínio.

2.4.1 Modelo bidomínio

O modelo bidomínio tem este nome por conter dois domínios, o intracelular e o extracelular. Entretanto, o acoplamento desses dois domínios que considere todos os detalhes das conexões desses dois espaços é complexo, pois escrever e resolver equações capazes de tornar os espaços intracelular e extracelular continuamente conectados e entrelaçados, de forma a serem distribuídos continuamente dentro de uma região sem que atravesse o espaço oposto é impraticável. Porém, o comportamento elétrico dessa microestrutura pode ser vista de forma macroscópica, tratando-as de forma homogênea, produzindo assim equações que descrevem os potenciais em um sentido médio e contínuo, o que é bastante adequado para a maioria das situações como descrito por [22].

Neste sentido, o modelo bidomínio é o modelo matemático mais completo para a atividade elétrica cardíaca, pois descreve a propagação elétrica no tecido cardíaco, considerando os meios intracelular e extracelular como quantidades médias acopladas pela corrente transmembrânica.

Deste modo, pode-se considerar o tecido como um meio onde cada pequeno volume contém uma fração do espaço intracelular e uma fração do espaço extracelular. Portanto, este pequeno volume contém o potencial intracelular V_i e o potencial extracelular V_e , bem como a corrente extracelular I_e e a corrente intracelular I_i .

Definidas através da Lei de Ohm, a relação entre as correntes e os potenciais são:

$$\mathbf{I}_i = -\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i, \quad (2.9)$$

$$\mathbf{I}_e = -\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e, \quad (2.10)$$

onde $\boldsymbol{\sigma}_i$ e $\boldsymbol{\sigma}_e$ são denominados tensores de condutividade intracelular e extracelular respectivamente. Assumindo que não há fonte externa de corrente em qualquer ponto do espaço, a corrente total $\mathbf{I}_t = \mathbf{I}_i + \mathbf{I}_e$ é conservada, resultando na seguinte equação:

$$\nabla \cdot \mathbf{I}_t = \nabla \cdot (\mathbf{I}_i + \mathbf{I}_e) = \nabla \cdot \mathbf{I}_i + \nabla \cdot \mathbf{I}_e = 0, \quad (2.11)$$

que pode ser reescrito em termo dos potenciais como:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i) + \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e) = 0. \quad (2.12)$$

Em cada ponto do espaço tem-se o potencial transmembrânico V_m que pode ser descrito como:

$$V_m = V_i - V_e. \quad (2.13)$$

Existe também uma corrente que deixa o espaço intracelular e flui para o espaço extracelular, conhecido como corrente transmembrânica, a qual é dada por:

$$\mathbf{I}_m = \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i) = -\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e). \quad (2.14)$$

Como visto anteriormente, através da Equação (2.4), a corrente transmembrânica total é a soma das correntes capacitiva e iônica. Observando que toda a corrente que deixa o meio intracelular é uma corrente transmembrânica, tem-se da equação (2.5) e a equação (2.14), que

$$\beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right) = \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i). \quad (2.15)$$

Tanto a corrente iônica I_{ion} como a capacitância C_m são convenientemente medidas por unidade de área da membrana celular, porém a densidade de carga e a corrente são medidas em unidade de volume. Assim para conservar a unidade de medidas em ambos os lados da igualdade, se faz necessário o uso da constante β , que representa a razão da área da membrana por unidade de volume.

As equações (2.12) e (2.15) descrevem a formulação do modelo bidomínio completo, contudo se rearranjamos essas equações junto com a equação (2.13), obtemos a seguinte formulação para o modelo bidomínio, em função apenas de V_m e V_e :

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_e) = \beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right), \quad (2.16)$$

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_m) + \nabla \cdot ((\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e) \nabla V_e) = 0. \quad (2.17)$$

que com a condição inicial e de contorno adequadas formam a formulação padrão do modelo bidomínio.

Neste trabalho uma das hipóteses é que o tecido cardíaco é anisotrópico, por

consequência, a condutividade elétrica não é a mesma em todas as direções. Por isso σ_i e σ_e são considerados tensores de segunda ordem, como já informado anteriormente no texto.

2.4.2 Modelo monodomínio

Como visto anteriormente, o modelo bidomínio consiste em um complexo sistema de equações diferenciais parciais (EDP's), o que torna sua solução numérica cara computacionalmente. Devido a isso o modelo monodomínio vem para simplificar o modelo bidomínio. Uma maneira de se obter o modelo monodomínio é aproximando o domínio intracelular do modelo bidomínio ao domínio extracelular, assumindo que o tensor σ_e é proporcional ao tensor σ_i , como descrito em [23]. Dessa forma é possível obter o modelo monodomínio à partir do modelo bidomínio, chegando a um modelo inteiramente em termos do potencial transmembrânico V_m .

Então, para obter o modelo monodomínio deve-se considerar a seguinte hipótese:

$$\sigma_e = \alpha \sigma_i, \quad (2.18)$$

onde α é uma constante.

Assim, é possível reescrever as equações (2.16) e (2.17) da seguinte maneira:

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_e) = \beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right), \quad (2.19)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + \nabla \cdot ((\sigma_i + \alpha \sigma_i) \nabla V_e) = 0. \quad (2.20)$$

Como α é uma constante, tem-se:

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + (1 + \alpha) \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_e) = 0, \quad (2.21)$$

e além disso pode-se também reescrever a equação (2.21) como

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_e) = -\frac{1}{(1 + \alpha)} \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m), \quad (2.22)$$

e substituí-la na equação (2.19) obtendo a seguinte equação:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_m) - \frac{1}{(1 + \alpha)} \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_m) = \beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right), \quad (2.23)$$

que também pode ser vista como:

$$\frac{\alpha}{(1 + \alpha)} \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_m) = \beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right), \quad (2.24)$$

manipulando algebricamente a equação (2.23).

Assumindo que $\boldsymbol{\sigma} = \frac{\boldsymbol{\sigma}_i \alpha}{(1 + \alpha)}$ e substituindo na equação (2.24) obtemos o modelo monodomínio,

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m) = \beta \left(I_{ion} + C_m \frac{dV_m}{dt} \right). \quad (2.25)$$

É importante salientar que a simplificação matemática para o modelo monodomínio carrega benefícios em relação ao custo computacional para a obtenção da solução, acelerando sua resolução, porém a simplificação carrega algumas limitações como a hipótese de proporcionalidade entre as anisotropias dos meios extracelular e intracelular. Simulações mais realistas devem usar o modelo bidomínio. Entretanto, apesar de suas limitações o modelo monodomínio é amplamente usado para o estudo na eletrofisiologia cardíaca, como pode ser visto nos trabalhos [14, 15, 16].

2.4.3 Tensor de condutividade elétrica

O músculo cardíaco é um material altamente anisotrópico, devido ao fato de ser constituído de fibras. As fibras são organizadas em folhas, o que leva a três direções características para a condutividade no tecido cardíaco, a paralela às fibras, conhecida como condutividade na direção longitudinal σ_l , a perpendicular às fibras, mas paralela às folhas, conhecida como condutividade na direção transversal σ_t e perpendicular às folhas, conhecida como condutividade na direção normal σ_n . Além disso, a propagação elétrica é mais rápida na direção da fibra do que nas direções transversais à fibra.

No modelo monodomínio, $\boldsymbol{\sigma}$ é o tensor que descreve a condutividade elétrica do tecido. Nesse trabalho é considerado que o tecido é um material transversalmente isotrópico, ou

seja, $\sigma_n = \sigma_t$ e $\sigma_l > \sigma_t$, assim a condutividade é dada por

$$\boldsymbol{\sigma} = \sigma_t \mathbf{I} + (\sigma_l - \sigma_t) \mathbf{f} \mathbf{f}^T. \quad (2.26)$$

onde \mathbf{I} é o tensor identidade e \mathbf{f} descreve a direção da fibra.

2.5 Campo Elétrico Aplicado

O funcionamento anormal do ritmo cardíaco pode fazer com que os batimentos fiquem de forma caótica, fenômeno conhecido como fibrilação. Os campos elétricos são comumente usados para controlar meios excitáveis biológicos, como o término de uma fibrilação cardíaca [17, 18]. Para reverter o quadro de fibrilação cardíaca é usado um desfibrilador que dispara choques elétricos de alta energia que despolarizam as células, fazendo uma reinicialização elétrica das células cardíacas, contudo essa aplicação pode causar efeitos graves como dano ao tecido e dor intensa ao paciente [18]. Por isso técnicas menos agressivas, como a estimulação de anti-fibrilação de baixa energia - LEAP (do inglês, Low-Energy Anti-fibrillation Pacing), tem sido estudadas [19, 21].

2.5.1 *Low-Energy Anti-fibrillation Pacing (LEAP)*

O controle bem sucedido de meios biologicamente excitáveis é complexo, em particular o controle da turbulência elétrica no tecido cardíaco, conhecido como fibrilação. Durante um estado de fibrilação o músculo cardíaco perde a sincronia das contrações causada pela formação de ondas elétrica rápidas, conhecidas como vórtices [24]. O término desse quadro de fibrilação é de grande importância, pois a não reversão do quadro pode levar o paciente a óbito. Atualmente o método mais utilizado para eliminar estes vórtices é a aplicação de um choque elétrico de alta energia que tanto despolariza como hiperpolariza o tecido com um gradiente de tensão de cerca de 5 mVcm^{-1} , como descrito por Luther *et al.* [19]. Apesar dos desfibriladores utilizados rotineiramente na medicina empregarem essa abordagem, seus efeitos colaterais associados são considerados como graves, como relatado por Walcott *et al.* [25].

O LEAP é uma técnica em que a energia usada para a desfibrilação é menor e, portanto, menos agressiva quando comparada ao método convencional. Recentemente,

foi descoberto que nessas estratégias de tratamento a forma da árvore vascular cardíaca determina padrões especiais de corrente elétrica capazes de criar “eletrodos virtuais” que excitam o tecido, como esquematizado pela Figura 2.5. Assim devido a heterogeneidade vascular do músculo cardíaco, tais eletrodos virtuais seriam responsáveis pela despolarização em regiões localizadas do tecido cardíaco, possibilitando assim a reversão do estado de fibrilação do paciente.

Estudos *in vitro* e *in vivo* em corações caninos, mostraram que com menos de 80% de energia usado no método convencional obteve-se a desfibrilação com sucesso, como exibido em [19, 20].

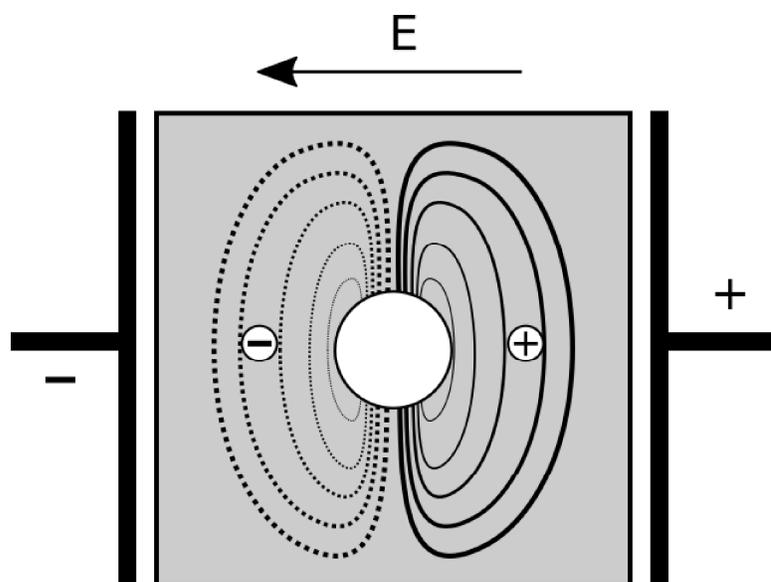


Figura 2.4: Aplicação da técnica LEAP em um vaso sanguíneo.

2.5.2 Condições de Contorno

Para desenvolver e otimizar tais estratégias de estimulação de baixa energia, é necessária a compreensão dos mecanismos que determinam a localização da emissão das ondas induzidas por estes campos elétricos.

A heterogeneidade vascular do tecido cardíaco pode ser tratada de diversas maneiras, porém neste trabalho iremos considerar a despolarização do tecido cardíaco no limite do vaso sanguíneo.

Como descrito por Bittihn *et al.* [21], as condições de contorno do modelo bidomínio

apropriadas para essas hipóteses são descritas pelas seguintes equações:

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e = \mathbf{n} \cdot \sigma_o \nabla V_o, \text{ em } \partial\Omega_V \quad (2.27)$$

$$V_e = V_o, \text{ em } \partial\Omega_V \quad (2.28)$$

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i = 0, \text{ em } \partial\Omega_V \quad (2.29)$$

onde \mathbf{n} é um vetor local unitário perpendicular a contorno $\partial\Omega_V$, $\sigma_o = \sigma_o \mathbf{I}$ e o potencial adicional V_o são definidos no domínio do vaso sanguíneo Ω_V , como pode ser visto na Figura 2.5.

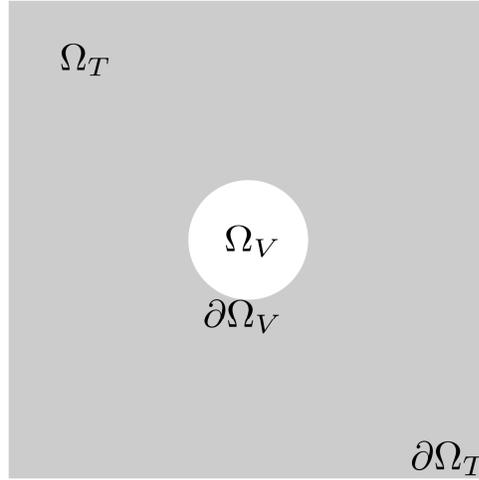


Figura 2.5: Tecido cardíaco com um vaso sanguíneo.

A equação (2.27) descreve a continuidade da corrente ao longo da borda do tecido, a equação (2.28) descreve a continuidade dos potenciais e a equação (2.29) descreve a condição de fluxo nulo da borda do tecido para o espaço intercelular.

Como descrito por Keener *et al.* [22] para simplificação do modelo bidomínio para o monodomínio, considera-se $\boldsymbol{\sigma}$ um tensor dado por:

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}_i \cdot (\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e)^{-1} \cdot \boldsymbol{\sigma}_e, \quad (2.30)$$

entretanto, tem-se da equação (2.18) que $\boldsymbol{\sigma}_i = \alpha \boldsymbol{\sigma}_e$, assim a equação (2.30) fica da seguinte

maneira:

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{\sigma} &= \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \cdot (\alpha \boldsymbol{\sigma}_e + \boldsymbol{\sigma}_e)^{-1} \cdot \boldsymbol{\sigma}_e, \\
&= \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \cdot (\alpha \mathbf{I} + \mathbf{I})^{-1} \cdot (\boldsymbol{\sigma}_e)^{-1} \cdot \boldsymbol{\sigma}_e, \\
&= \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \cdot (\alpha \mathbf{I} + \mathbf{I})^{-1}, \\
&= \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \cdot ((1 + \alpha) \mathbf{I})^{-1}, \\
&= \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \cdot (1 + \alpha)^{-1} \mathbf{I}, \\
&= \frac{\alpha}{1 + \alpha} \boldsymbol{\sigma}_e.
\end{aligned} \tag{2.31}$$

Logo,

$$\boldsymbol{\sigma}_e = \frac{1 + \alpha}{\alpha} \boldsymbol{\sigma}. \tag{2.32}$$

Da equação (2.29) e (2.18) temos

$$\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V_i \cdot \mathbf{n} = 0 \Leftrightarrow \alpha \boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_i \cdot \mathbf{n} = 0 \Leftrightarrow \boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_i \cdot \mathbf{n} = 0. \tag{2.33}$$

Substituindo equação (2.33) mais a direita pela equação (2.29) a condição de contorno para o bidomínio fica da seguinte maneira:

$$\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e \cdot \mathbf{n} = \sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n}, \tag{2.34}$$

$$V_e = V_o, \tag{2.35}$$

$$\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_i \cdot \mathbf{n} = 0, \tag{2.36}$$

Subtraindo a equação (2.34) da equação (2.36), obtém-se a seguinte equação:

$$\boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_i \cdot \mathbf{n} - \boldsymbol{\sigma}_e \nabla V_e \cdot \mathbf{n} = -\sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n}, \tag{2.37}$$

que é equivalente a:

$$\boldsymbol{\sigma}_e (\nabla V_i - \nabla V_e) \cdot \mathbf{n} = -\sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n}, \tag{2.38}$$

que devido a linearidade do operador gradiente pode ser reescrito como:

$$\boldsymbol{\sigma}_e(\nabla(V_i - V_e)) \cdot \mathbf{n} = -\sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n}. \quad (2.39)$$

Substituindo as equações (2.13) e (2.32) em (2.39), obtém-se:

$$\frac{1 + \alpha}{\alpha} \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m \cdot \mathbf{n} = -\sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n}. \quad (2.40)$$

Por hipótese Bittihn *et al.* [21] assume a aplicação de um campo elétrico homogêneo $V_o = -E \cdot \mathbf{x}$ no potencial de saída do tecido, assim tem-se:

$$\begin{aligned} -\sigma_o \nabla V_o \cdot \mathbf{n} &= -\sigma_o \nabla(-E \cdot \mathbf{x}) \cdot \mathbf{n}, \\ &= -\sigma_o \nabla(-\mathbf{E}) \cdot \mathbf{n}, \\ &= \sigma_o \mathbf{E} \cdot \mathbf{n}. \end{aligned} \quad (2.41)$$

Substituindo a equação (2.41) na equação (2.40), obtém-se:

$$\frac{1 + \alpha}{\alpha} \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m \cdot \mathbf{n} = \sigma_o \mathbf{E} \cdot \mathbf{n}. \quad (2.42)$$

Manipulando algebricamente a equação (2.42), obtém-se a seguinte equação:

$$\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m \cdot \mathbf{n} = \frac{\alpha}{1 + \alpha} \sigma_o \mathbf{E} \cdot \mathbf{n}. \quad (2.43)$$

Assim, com a equação do monodomínio (2.25), a condição de contorno (2.43) e a condição inicial, tem-se o modelo matemático à seguir:

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta \left(C_m \frac{\partial V_m(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}) \right) = \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} \nabla V(\mathbf{x}, t), \text{ com } \mathbf{x} \in \Omega_T \text{ e } t \in [0, T], \\ V_m(\mathbf{x}, 0) = V_m^0, \text{ com } \mathbf{x} \in \Omega_T, \\ \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{n} = 0, \text{ com } \mathbf{x} \in \partial\Omega_T \text{ e } t \in [0, T], \\ \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{n} = \frac{\alpha}{1 + \alpha} \sigma_o \mathbf{E} \cdot \mathbf{n}, \text{ com } \mathbf{x} \in \partial\Omega_V \text{ e } t \in [0, T]. \end{array} \right. \quad (2.44)$$

onde Ω_T denota a parte do tecido cardíaco e Ω_V a parte do vaso sanguíneo. Esses domínios estão ilustrados na Figura 2.5.

Assim, apresenta-se em 2.44 um modelo do monodomínio com as condições iniciais e

de contorno capaz de simular o comportamento elétrico cardíaco.

3 Métodos Numéricos

Nesse capítulo apresentam-se os métodos numéricos utilizados para a solução do problema proposto na equação (2.44). Inicialmente expõe-se a aplicação do operador *splitting*, técnica utilizada para separar operadores em equações diferenciais. Na mesma seção é apresentado os métodos utilizados para a discretização temporal, onde é exposto os dois métodos numéricos utilizados: o método de Euler explícito e o método de Rush-Larsen, descritos respectivamente em [26, 27].

Na seção seguinte é apresentado o método de volumes finitos que é utilizado na solução espacial deste trabalho, considerando malha regular e uniforme.

Na próxima seção é apresentado o método de Phase-Field [28], que neste trabalho é utilizado para facilitar a representação de contornos com geometria não regular e uniforme. Em seguida é exibido como o método de Phase-Field é aplicado na formulação do problema.

3.1 Discretização temporal e separação de operadores

No capítulo anterior foi apresentado as equações do modelo bidomínio (2.16) e (2.17) e do modelo monodomínio (2.25), responsáveis por descrever o comportamento elétrico cardíaco. As equações do modelo bidomínio podem ser vistas como um conjunto acoplado de equações diferenciais parciais (EDPs) parabólica e elíptica e equações diferenciais ordinárias (EDOs), as equações do modelo monodomínio podem ser vistas como uma EDP parabólica e EDOs. Estes modelos não possuem solução analítica, portanto, é necessário usar algum método numérico para encontrar a solução aproximada desses modelos.

3.1.1 Separação de operadores

A técnica de separação de operadores (do inglês, operator *splitting* (OS)) é uma técnica utilizada para separar operadores em equações diferenciais. Com isso é possível retirar as dependências complexas entre as variáveis, além de permitir a aplicação de

diferentes métodos numéricos para a resolução de cada parte melhorando o desempenho computacional. Entretanto, o uso dessa técnica gera uma possível perda na precisão da solução, pois as dependências entre as variáveis não são satisfeitas simultaneamente, já que o problema é resolvido separadamente [26].

O uso do operador *splitting* no problema proposto consiste em reescrever a equação do monodomínio (2.25) transformando-a em dois problemas: o primeiro um sistema não linear de EDOs dado por:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{\beta C_m} (-I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta})), \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = f(V, \boldsymbol{\eta}), \quad (3.2)$$

e o segundo uma EDP parabólica:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta C_m} (\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m). \quad (3.3)$$

Com essa técnica é possível resolver as EDOs separadamente da EDP, utilizando para resolver as EDOs do tipo Hodgkin e Huxley no sistema de EDOs descrita pela equação (3.2) o método de Rush e Larsen [27] (RL). Já para resolver a EDO descrita pela equação (3.1), as EDOs que não são do tipo Hodgkin e Huxley no sistema de EDOs descrita pela equação (3.2) e a EDP descrita pela equação (3.3) é utilizado o método de Euler Explícito [26] (MEE).

3.1.2 Método de Euler Explícito

O Método de Euler Explícito (MEE) é usado para encontrar a solução de problema de valor inicial (PVI), que possuem a forma:

$$\dot{u} = f(u, t), \quad (3.4)$$

$$u(0) = u_0. \quad (3.5)$$

O método pode ser obtido escrevendo a solução do problema $u(t)$ usando série de Taylor em torno do ponto t_n

$$u(t) = u(t_n) + \dot{u}(t_n)(t - t_n) + \ddot{u}(t_n) \frac{(t - t_n)^2}{2!} + \dots \quad (3.6)$$

Avaliando em t_{n+1} , obtém-se,

$$u(t_{n+1}) = u(t_n) + \dot{u}(t_n)(t_{n+1} - t_n) + \ddot{u}(t_n)\frac{(t_{n+1} - t_n)^2}{2!} + \dots, \quad (3.7)$$

truncando a série no segundo termo e considerando $(t_{n+1} - t_n) = \Delta t$ e $\dot{u} = f(u(t), t)$, chega-se na seguinte aproximação

$$u^{n+1} = u^n + \Delta t f(u^n, t_n), \quad (3.8)$$

onde $u^n \equiv u(t_n)$ denotando a solução aproximada em t_n . Assim da equação (3.8) obtém-se o método de Euler Explícito, descrito por:

$$f(u^n, t_n) = \frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta t}. \quad (3.9)$$

O método de Euler apresentado é um esquema explícito, pois depende apenas do valor de u no passo anterior para calcular u no passo atual. Em alguns problemas, o método de Euler com esquema explícito necessita de um passo de tempo Δt muito pequeno para que não ocorra instabilidade numérica, isto é descrito pela condição de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) [29]. Neste trabalho foi necessário o uso do CFL, entretanto o seu uso será discutido mais à frente no texto.

3.1.3 Método de Rush Larsen (RL)

A solução numérica do sistema de EDOs descrito pela equação (3.2), representando o modelo celular, é obtida usando o método de Rush e Larsen [27]. RL é um método explícito que tira vantagem da estrutura das EDOs do tipo Hodgkin Huxley, na integração numérica, que tenham a seguinte forma:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (3.10)$$

onde os termos n_∞ e τ_n são definidos como:

$$n_\infty = \frac{a}{a+b}, \quad (3.11)$$

$$\tau_n = \frac{1}{a+b}, \quad (3.12)$$

sendo que a e b são funções de V_m .

Além disso, ele apresenta melhores propriedades de estabilidade do que o método de Euler explícito, permitindo assim usar passos de tempo maiores, resultando em um método eficiente para a solução numérica de modelos celulares e amplamente utilizado [4, 30, 31].

Dada uma equação da forma

$$\frac{dy^i}{dt} = a_i(1 - y^i) - b_i y^i, \quad (3.13)$$

o método RL assume que a_i e b_i são aproximadamente constantes em um pequeno intervalo de tempo. Então é aplicada uma linearização local nestas equações e a solução exata da EDO é usada para atualizar y_{n+1}^i , descrito a seguir:

$$y_{n+1}^i = \left(y_n^i - \frac{a_i}{a_i + b_i} \right) e^{-(a_i + b_i)\Delta t} + \frac{a_i}{a_i + b_i}. \quad (3.14)$$

Quando uma EDO não tem a forma da EDO descrita anteriormente, utiliza-se o MEE para resolver a equação, o que torna o método RL de primeira ordem, mas com uma estabilidade maior do que o MEE.

3.1.4 Discretização temporal

Após a aplicação do operador *splitting* a solução numérica passa a ter um esquema de dois passos que envolve a solução numérica de um sistema não linear de EDO descrito pelas equações (3.1) e (3.2) e a solução difusiva da EDP parabólica (3.3) a cada passo de tempo. Reescrevendo as equações (3.1), (3.2) e (3.3) usando um método explícito obteve-se o esquema numérico a seguir:

$$v^{k*} = v^k - \frac{\Delta t}{\beta C_m} I_{ion}(v^k, \zeta^k), \quad (3.15)$$

$$\zeta^{k+1} = \zeta^k + \Delta t g(v^k, \zeta^k), \quad (3.16)$$

$$v^{k+1} = v^{k*} - \frac{\Delta t}{\beta C_m} A v^{k*}, \quad (3.17)$$

onde v^k e ζ^k representam respectivamente a discretização de V_m e η no k -ésimo passo de tempo discreto e A é a discretização no espaço do termo $\nabla \cdot (\sigma \nabla)$.

3.2 Método dos volumes finitos

Existem vários métodos de discretização espacial para isso, dentre eles se destacam os seguintes: Método de Diferenças Finitas (MDF) [26], o Método dos Elementos Finitos (MEF) [32] e o Método de Volumes Finitos (MVF) [33].

Todos os três métodos supracitados produzem resultados semelhantes se a malha de discretização for suficientemente refinada, contudo alguns métodos são mais apropriados que outros para problemas específicos.

O MVF é um método matemático utilizado para se obter a solução espacial discreta de EDPs. Este método é adequado para simulações numéricas de diversos tipos de leis de conservação como descrito por [33]. Assim como o MEF, o MVF pode ser usado em vários tipos de geometria, usando malhas estruturadas ou não estruturadas e gerando esquemas numéricos robustos [33]. Além disso, o MVF tem sido extensamente utilizado em problemas envolvendo leis de conservação, como por exemplo aerodinâmica, hidrodinâmica, combustão, processos químicos, engenharia biomédica entre outros, por ser um método conservativo, no sentido de conservar numericamente os fluxos de uma célula a sua vizinhança.

3.2.1 Forma diferencial e integral

O conceito do método está inteiramente ligado ao conceito de fluxo entre regiões, então considerando um volume de controle fixo (VC) em um fluxo arbitrário, o fluxo de uma grandeza F é a quantidade dessa grandeza que atravessa a superfície do volume de controle (S). A quantidade de F que atravessa o VC por unidade de tempo é calculada pela diferença dos fluxos que entram e saem por essa superfície S, que matematicamente é descrita continuamente pela integral sobre esse VC.

A equação que é utilizada neste trabalho está descrita pela EDP parabólica na equação (3.3), dessa maneira a aplicação do MVF neste trabalho tem como base a integração da equação (3.3) em um VC, como descrito abaixo:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{VC} V_m dV = \int_{VC} \frac{1}{\beta C_m} (\nabla \cdot \sigma \nabla V_m) dV. \quad (3.18)$$

Como β e C_m não dependem do espaço e assumindo que V_m é suave, pode-se reescrever

a equação (3.18) como

$$\int_{VC} \frac{\partial V_m}{\partial t} dV = \frac{1}{\beta C_m} \int_{VC} (\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m) dV, \quad (3.19)$$

a ordem de integração e diferenciação foi trocada no termo transiente, pois o operador é linear, significando a taxa de variação da quantidade total da propriedade V_m em um volume de controle.

A integral de volume sobre o termo difusivo pode ser reescrito por uma integral de superfície usando o teorema da divergência, transformando a equação anterior em:

$$\int_{VC} \frac{\partial V_m}{\partial t} dV = \frac{1}{\beta C_m} \int_A \mathbf{n} \cdot (\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m) dA, \quad (3.20)$$

onde \mathbf{n} é o vetor normal que aponta para fora da superfície do VC.

Considerando na equação (3.20) que

$$\mathbf{J} = -\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m, \quad (3.21)$$

onde \mathbf{J} na equação (3.21) expressa o fluxo de corrente que atravessa o volume de controle.

Assim pode-se reescrever a equação (3.20) como

$$\int_{VC} \frac{\partial V_m}{\partial t} dV = -\frac{1}{\beta C_m} \int_A \mathbf{n} \cdot \mathbf{J} dA, \quad (3.22)$$

Dessa maneira a equação (3.22) expressa que a taxa de variação da quantidade total da propriedade V_m dentro do volume de controle é igual ao balanço do fluxo através da superfície do VC.

3.2.2 *Malha para o método de volumes finitos*

O primeiro passo nesta formulação é a geração de um conjunto de pontos discretos onde as variáveis do problema deverão ser calculadas. No MVF o domínio de solução do problema é subdividido em um número finito de VC por uma malha que definem os contornos dos VC's [34].

A Figura 3.1 exibe um trecho de malha bidimensional discretizada por meio de um conjunto de VC's.

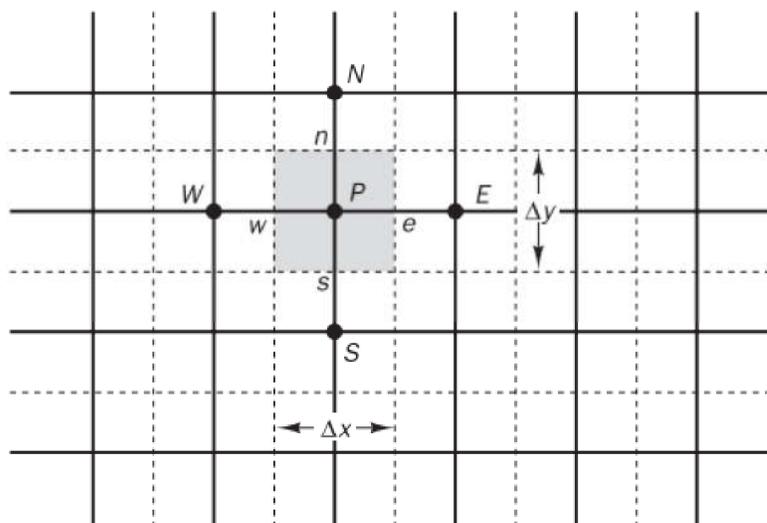


Figura 3.1: Malha 2D para volumes de controle.

Na Figura 3.2 é destacado o volume de controle em torno de um ponto P e seus pontos vizinhos E , W , N e S e as faces do VC, e , w , n e s .

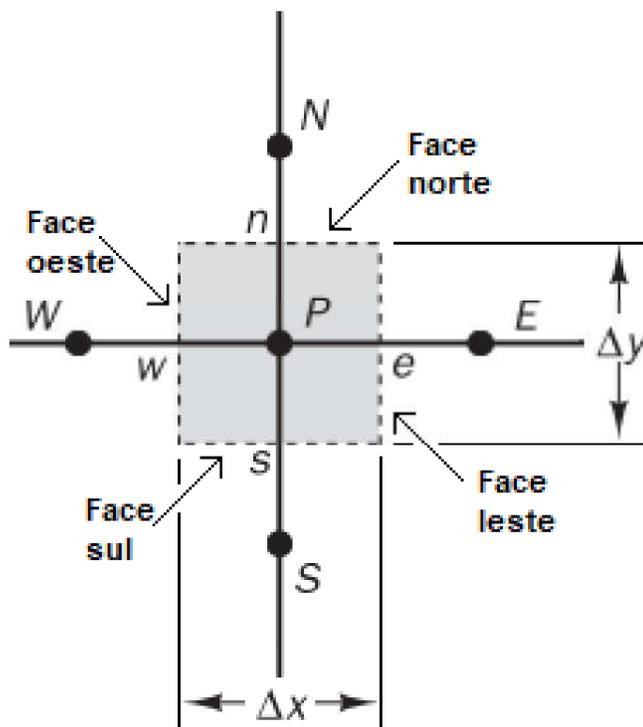


Figura 3.2: Notações do volume de controle.

Um ponto escolhido deste VC é denotado por P e tem como pontos vizinhos à leste (*East*), à oeste (*West*), à norte (*North*) e à sul (*South*) respectivamente denotados por E ,

W, N e S. A face do VC a leste é denotada por e, a face do VC a oeste é denotada por w, já a face do VC a norte é denotada por n e a face do VC a sul é denotada por s. A largura e altura do VC são denotados respectivamente por Δx e Δy .

Assumindo que o termo difusivo da equação (3.3) representa um valor médio em cada quadrilátero do VC em particular, podemos reescrever a equação (3.22) da seguinte maneira:

$$\left(\frac{\partial V_m}{\partial t}\right)_P = \frac{-\int_A \mathbf{J}_P \cdot \mathbf{n} dA}{\beta C_m A_P}, \quad (3.23)$$

onde A_P é a área do volume de controle P .

Para este problema bidimensional, em particular, formado por uma malha de quadriláteros uniformes ($\Delta x = \Delta y = h$) o cálculo do fluxo \mathbf{J}_P pode ser subdividido como a soma dos fluxos nas faces:

$$\int_A \mathbf{J}_P \cdot \mathbf{n} dA = (J_e - J_w + J_n - J_s)h \quad (3.24)$$

onde J_f são calculados nas faces ($f = e, w, n, s$) da seguinte maneira:

$$J_e = -\sigma_{x,e} \left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_e - \sigma_{xy,e} \left(\frac{\partial V}{\partial y}\right)_e, \quad (3.25)$$

$$J_w = -\sigma_{x,w} \left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_w - \sigma_{xy,w} \left(\frac{\partial V}{\partial y}\right)_w, \quad (3.26)$$

$$J_n = -\sigma_{y,n} \left(\frac{\partial V}{\partial y}\right)_n - \sigma_{xy,n} \left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_n, \quad (3.27)$$

$$J_s = -\sigma_{y,s} \left(\frac{\partial V}{\partial y}\right)_s - \sigma_{xy,s} \left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)_s, \quad (3.28)$$

onde $\sigma_{x,f}$, $\sigma_{y,f}$ e $\sigma_{xy,f}$ descrevem as condutividades elétricas nas faces dos volumes ($f = e, w, n, s$) nas componentes σ_x , σ_y e σ_{xy} do tensor $\boldsymbol{\sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_x & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_y \end{pmatrix}$. As componentes σ_x e σ_y do tensor $\boldsymbol{\sigma}$ são aproximadas em cada face por uma média harmônica como descrito a seguir:

$$\sigma_{x,e} = \frac{2\sigma_P\sigma_E}{\sigma_E + \sigma_P}, \quad (3.29)$$

$$\sigma_{x,w} = \frac{2\sigma_P\sigma_W}{\sigma_W + \sigma_P}, \quad (3.30)$$

$$\sigma_{y,n} = \frac{2\sigma_P\sigma_N}{\sigma_N + \sigma_P}, \quad (3.31)$$

$$\sigma_{y,s} = \frac{2\sigma_P\sigma_S}{\sigma_S + \sigma_P}. \quad (3.32)$$

Já as componentes σ_{xy} deve ser dividido em dois fatores como exposto por [3], entretanto por simplificação nesse trabalho foi considerado o tecido com fibras orientadas na horizontal ou na vertical, assim a condutividade $\sigma_{xy} = 0$. Com isso o tensor $\boldsymbol{\sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_x & 0 \\ 0 & \sigma_y \end{pmatrix}$ foi considerado em todas as simulações. Assim, considerando $\sigma_{xy} = 0$ e fazendo um esquema clássico de diferenças finitas para as derivadas de V_m nas interfaces as equações (3.25), (3.26), (3.27) e (3.28) ficam da seguinte maneira:

$$J_e = \sigma_{x,e} \frac{(V_{m,E} - V_{m,P})}{h}, \quad (3.33)$$

$$J_w = \sigma_{x,w} \frac{(V_{m,P} - V_{m,W})}{h}, \quad (3.34)$$

$$J_n = \sigma_{y,n} \frac{(V_{m,N} - V_{m,P})}{h}, \quad (3.35)$$

$$J_s = \sigma_{y,s} \frac{(V_{m,P} - V_{m,S})}{h}, \quad (3.36)$$

onde $V_{m,P}$ é o potencial transmembrânico do VC em estudo e $V_{m,E}$, $V_{m,W}$, $V_{m,N}$, $V_{m,S}$ se referem ao potencial transmembrânico nos pontos vizinhos a $V_{m,P}$.

Assim pode-se escrever a equação (3.23) de forma discreta espacialmente como:

$$\begin{aligned} \alpha_1 \left(\frac{\partial V_m}{\partial t} \right)_P &= \sigma_{x,e} (V_{m,E} - V_{m,P}) \\ &\quad - \sigma_{x,w} (V_{m,P} - V_{m,W}) \\ &\quad + \sigma_{y,n} (V_{m,N} - V_{m,P}) \\ &\quad - \sigma_{y,s} (V_{m,P} - V_{m,S}), \end{aligned} \quad (3.37)$$

onde $\alpha_1 = \beta C_m h^2$. A equação anterior pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned}
\alpha_1 \left(\frac{\partial V_m}{\partial t} \right)_P &= \sigma_{x,e} (V_{m,E} - V_{m,P}) \\
&\quad - \sigma_{x,w} (V_{m,P} - V_{m,W}) \\
&\quad + \sigma_{y,n} (V_{m,N} - V_{m,P}) \\
&\quad - \sigma_{y,s} (V_{m,P} - V_{m,S}),
\end{aligned} \tag{3.38}$$

Desenvolvido a discretização espacial e utilizando o método de Euler exibido na Seção 3.1.2, pode-se definir a fórmula de avanço no tempo descrita por:

$$\begin{aligned}
\alpha_2 V_{m,P}^{k+1} &= \alpha_2 V_{m,P}^k \sigma_{x,e} (V_{m,E}^k - V_{m,P}^k) \\
&\quad - \sigma_{x,w} (V_{m,P}^k - V_{m,W}^k) \\
&\quad + \sigma_{y,n} (V_{m,N}^k - V_{m,P}^k) \\
&\quad - \sigma_{y,s} (V_{m,P}^k - V_{m,S}^k),
\end{aligned} \tag{3.39}$$

onde $\alpha_2 = (\beta C_m h^2) / \Delta t$ e k representa cada passo de tempo discreto. Como o método é explícito foi necessário o uso do CFL, descrito por:

$$\Delta t \leq \frac{C_m \beta h^2}{4 \|\boldsymbol{\sigma}\|_\infty}, \tag{3.40}$$

como descrito por Reis *et al.* [35].

3.3 Geometrias complexas e condições de contorno para Volumes Finitos

A abordagem do MVF tratada nas seções anteriores foram baseadas em procedimentos de discretização usando coordenadas Cartesianas e os VCs são formados por quadrados. Este é o contexto mais simples para a abordagem do MVF, com uso de malhas regulares e uniformes. Entretanto, esse tratamento gera problemas na representação de geometrias irregulares. Dado que a geometria de problemas reais por vezes é complexa e irregular o uso de malha regular só é capaz de mapear tal geometria de maneira aproximada, como ilustrada na Figura 3.3.

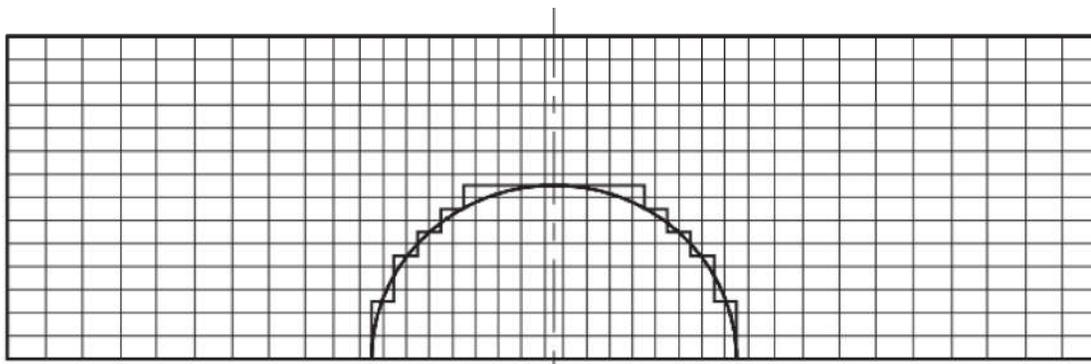


Figura 3.3: Representação de um domínio complexo por uma malha regular.

Os volumes interiores a parte sólida do semi-círculo não participam nos cálculos, portanto, eles precisam ser desconsiderados na obtenção da solução aproximada. A representação gradual da parede do semi-círculo introduz erros nos resultados, estes erros podem ser reduzidos introduzindo uma malha regular muito fina para cobrir a região circular.

Uma maneira de contornar o problema com a representação de geometrias irregulares seria a modificação do sistema de coordenadas para coordenadas cilíndricas ou esféricas, entretanto, muitos problemas que envolvem geometrias complexas não se encaixam exatamente nas coordenadas cartesianas ou em um dos outros sistemas de coordenadas.

Outra forma de contornar a dificuldade com a representação de geometrias irregulares é a adaptação da malha à região complexa por meio de sistema de malhas não regulares como mostra a Figura 3.4.

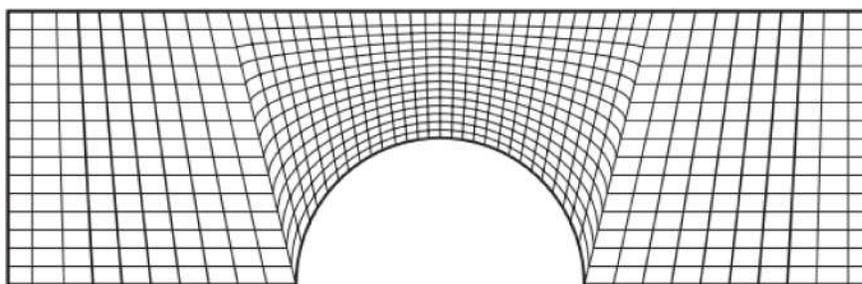


Figura 3.4: Uso de uma malha não regular sobre um domínio parcialmente cilíndrico

A flexibilidade geométrica oferecida por técnicas de malhas que se adaptam ao domínio é útil pois todos os detalhes geométricos podem ser incorporados de uma forma mais realista e as propriedades da malha podem ser controladas para captar características úteis

em regiões de interesse. Entretanto, as equações governantes com malhas não regulares são muito mais complexas. Deste modo, as malhas não regulares são por vezes evitadas, dados os requisitos de armazenamento adicionais associados, procedimentos especiais para assegurarem o cálculo correto do problema e o acoplamento pressão-velocidade para que em problemas de escoamento evitem campos de pressão não reais.

Uma nova técnica tem sido aplicada em diversos ramos da engenharia, como em estudo de solidificações, resolução de fingering viscosos, eletrofisiologia entre outros. Ela contorna o problema de representação de regiões complexas com o uso do MVF com malha regular e uniforme sem a necessidade de um alto refinamento para obtenção dos resultados esperados. A técnica é conhecida como Método de *Phase-Field* e é apresentada na seção 3.4.

3.4 Método *Phase-Field*

O método de *Phase-Field* (MPF) tem sido utilizado em diversas áreas da ciência, como estudo de solidificações [36], dinâmica de fraturas [37], fingering viscosos [38] e na eletrofisiologia [28, 39]. Neste trabalho ele tem como objetivo contornar os problemas causados pela inadequada representação de um domínio complexo por malhas regulares.

O método consiste em substituir as condições de contorno aplicadas na interface de duas ou mais regiões, como os vasos vasculares e o tecido cardíaco por exemplo, por um campo de fase suave (*phase field* na literatura inglesa) auxiliar, especificado por uma variável escalar φ definida no intervalo fechado $\varphi(\mathbf{x}) = [0, 1]$.

A Figura 3.5 ilustra bem como esse campo de fase se comporta. A Figura 3.5a) exhibe um pedaço do tecido vascularizado que descreve três regiões. A primeira região é a cinza que representa o tecido, onde o campo de fase assume o valor 1, a segunda região são as áreas brancas que representam os vasos sanguíneos, onde o campo de fase assume o valor 0 (zero) e as regiões de interface representada pelos contornos pretos em que o campo de fase varia entre 0 e 1. A Figura 3.5b) exhibe o comportamento da variável φ ao longo de um corte longitudinal na Figura 3.5a).

Neste trabalho o domínio de estudo compreende uma região do tecido cardíaco e outra de um vaso sanguíneo como mostra a Figura 2.5. Para tratar a geometria complexa desse domínio é utilizado o MPF, introduzindo uma variável φ que assume valores diferentes

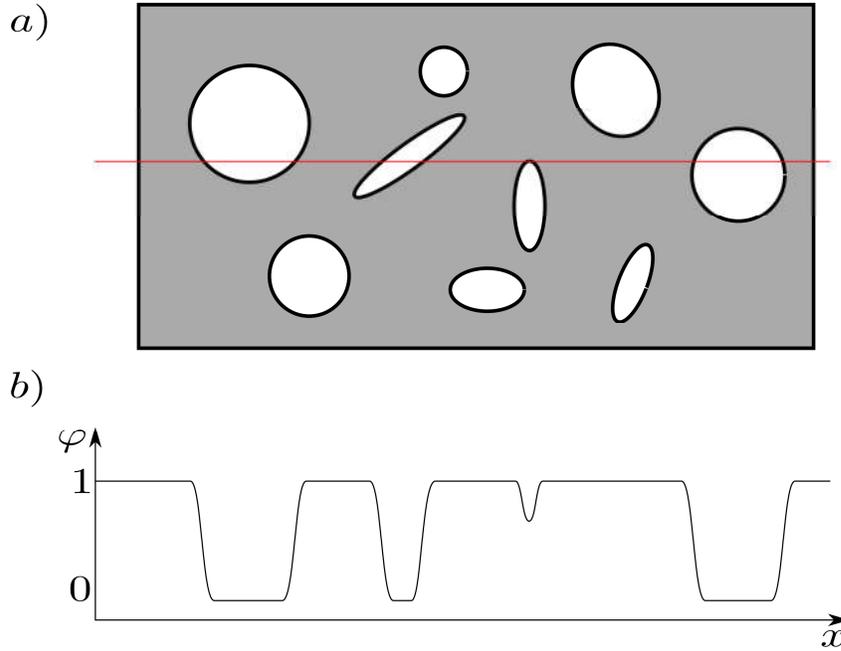


Figura 3.5: a) Exemplo de um pedaço de tecido cardíaco vascularizado com um corte horizontal. b) Perfil da função de Phase-Field φ ao longo do corte horizontal da figura anterior.

no tecido e no vaso e que varia suavemente através de uma fina interface difusa entre os dois meios. Considerou-se no trabalho que $\varphi = 1$ representa a região do tecido cardíaco e $\varphi = 0$ representa a região vascular. Para calcular a região de interface deve-se resolver a seguinte EDP:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \xi^2 \nabla^2 \varphi - \frac{\partial G(\varphi)}{\partial \varphi}, \quad (3.41)$$

onde ξ é um parâmetro que controla a largura da interface e a função $G(\varphi)$ é uma função *double-well*, enquanto o operador difusivo da equação (3.41) suaviza φ nas proximidades da interface das duas regiões. Assim, o equilíbrio entre as duas partes cria uma interface espacialmente difusa entre as regiões que depende do controle do parâmetro ξ . A função $G(\varphi)$ é descrita pela seguinte equação polinomial:

$$G(\varphi) = \frac{(2\varphi - 1)^4}{8} - \frac{(2\varphi - 1)^2}{4}. \quad (3.42)$$

Após a obtenção do campo de fase φ , através da solução numérica da EDP (3.41), a variável é acoplada a equação de difusão (3.3).

Como a equação (3.46) é uma equação transiente, estipula-se um tempo limite de

simulação que será descrito no capítulo (4.3).

3.5 Aplicação do método de *phase-field*

Após a obtenção do campo de fase φ , essa variável é acoplada a EDP da equação (3.3) para obtenção da solução do potencial V_m com o uso do MPF através dos seguintes passos. Multiplica-se a função φ pela equação (3.3), obtendo a seguinte equação:

$$\varphi \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{\varphi}{\beta C_m} (\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m). \quad (3.43)$$

Considerando a seguinte identidade do operador divergente,

$$\varphi \nabla \cdot \mathbf{D} \nabla H = \nabla \cdot (\varphi \mathbf{D} \nabla H) - \nabla \varphi \cdot (\mathbf{D} \nabla H), \quad (3.44)$$

onde H é um campo escalar, pode-se reescrever a equação (3.43) da seguinte forma:

$$\varphi \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\beta C_m} \nabla \cdot (\varphi \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m) - \frac{1}{\beta C_m} \nabla \varphi \cdot (\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m), \quad (3.45)$$

onde a expressão $\boldsymbol{\sigma} \nabla V_m$ possibilitará impor a condição de contorno de Neumann imposta no problema.

Aplicando a condição contorno de Neumann não homogêneo exposto na equação (2.43), obtém-se a seguinte descrição para a equação anterior:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{\varphi \beta C_m} \nabla \cdot (\varphi \boldsymbol{\sigma} \nabla V_m) - \frac{1}{\varphi \beta C_m} \frac{\alpha}{1 + \alpha} \sigma_o \nabla \varphi \cdot \mathbf{E}. \quad (3.46)$$

Utilizando o MVF para discretização espacial, como mostrado na seção (3.2), o método de Euler explícito para a discretização temporal, como mostrado na seção (3.1.2), e um esquema de diferenças centrada para descrever o gradiente do campo de fase $\nabla \varphi$, obtém-se

o esquema discretizado:

$$\begin{aligned}
V_{m,P}^{k+1} &= V_{m,P}^k + \frac{\overline{\varphi\sigma}_{x,e}\Delta t}{\varphi_P\beta C_m h^2} (V_{m,E}^k - V_{m,P}^k) \\
&\quad - \frac{\overline{\varphi\sigma}_{x,w}\Delta t}{\varphi_P\beta C_m h^2} (V_{m,P}^k - V_{m,W}^k) \\
&\quad + \frac{\overline{\varphi\sigma}_{y,n}\Delta t}{\varphi_P\beta C_m h^2} (V_{m,N}^k - V_{m,P}^k) \\
&\quad - \frac{\overline{\varphi\sigma}_{y,s}\Delta t}{\varphi_P\beta C_m h^2} (V_{m,P}^k - V_{m,S}^k), \\
&\quad - \frac{\alpha\sigma_o E}{\beta C_m(1+\alpha)} \left(\frac{e_x(\varphi_E - \varphi_W)}{2h\varphi_P} + \frac{e_y(\varphi_N - \varphi_S)}{2h\varphi_P} \right),
\end{aligned} \tag{3.47}$$

onde e_x e e_y correspondem a decomposição do vetor direção do campo elétrico aplicado \mathbf{E} e E o valor de amplitude do campo elétrico aplicado e $\overline{\varphi\sigma}_{x,e}$, $\overline{\varphi\sigma}_{x,w}$, $\overline{\varphi\sigma}_{x,n}$ e $\overline{\varphi\sigma}_{x,s}$ são as aproximações das componentes $\varphi\sigma_x$ e $\varphi\sigma_y$ do tensor $\varphi\boldsymbol{\sigma} = \begin{pmatrix} \varphi\sigma_x & 0 \\ 0 & \varphi\sigma_y \end{pmatrix}$ em cada face por uma média harmônica como descrito a seguir:

$$\overline{\varphi\sigma}_{x,e} = \frac{2\varphi_P\sigma_P\varphi_E\sigma_E}{\varphi_E\sigma_E + \varphi_P\sigma_P}, \tag{3.48}$$

$$\overline{\varphi\sigma}_{x,w} = \frac{2\varphi_P\sigma_P\varphi_W\sigma_W}{\varphi_W\sigma_W + \varphi_P\sigma_P}, \tag{3.49}$$

$$\overline{\varphi\sigma}_{y,n} = \frac{2\varphi_P\sigma_P\varphi_N\sigma_N}{\varphi_N\sigma_N + \varphi_P\sigma_P}, \tag{3.50}$$

$$\overline{\varphi\sigma}_{y,s} = \frac{2\varphi_P\sigma_P\varphi_S\sigma_S}{\varphi_S\sigma_S + \varphi_P\sigma_P}. \tag{3.51}$$

Agora, substituindo a equação (3.3), tem-se o esquema para solução numérica do problema sem a necessidade de considerar a condição de contorno no interior da malha de volumes finitos, já que o mesmo está incorporado ao modelo.

Observe que no dividendo da equação (3.47) o termo φ_P é presente, isso pode levar a solução numérica ser dividida por 0. Assim, é considerado que a solução numérica apenas pode ser calculada onde $\varphi_P \geq 10^{-4}$, como descrito por Fenton *et. al.*[28]. Além disso a condição de CFL é alterada, agora a CFL é descrita por:

$$\Delta t \leq \frac{\tilde{\varphi}C_m\beta h^2}{4\|\boldsymbol{\sigma}\|_\infty}, \tag{3.52}$$

como descrito por Reis *et al.* [35], onde $\tilde{\varphi}$ é o menor valor de φ considerado na solução numérica, que neste trabalho foi 10^{-4} .

4 Resultados

4.1 Introdução

Apresentam-se nesse capítulo simulações computacionais da aplicação da técnica LEAP, técnica apresentada na Seção 2.5.1, em distintos tamanhos de tecido cardíaco considerando a representação de um vaso sanguíneo centralizado no domínio descrito em cada simulação. As simulações são inicialmente separadas em duas seções, onde a primeira exibirá simulações considerando o MVF para discretização espacial, já a segunda seção apresentará comparações entre a aplicação da técnica LEAP com o uso do MVF nas simulações e a mesma aplicação da técnica LEAP, porém incorporando o MPF a discretização do MVF. Após a exibição de todos os experimentos computacionais, apresenta-se uma seção de discussões, subdividido em limitações e trabalhos futuros

4.2 LEAP via MVF

Nessa seção serão expostas simulações da aplicação da técnica LEAP utilizando o MVF na discretização espacial. As simulações exibidas na Seção 4.2.1 tem por objetivo mostrar que a diminuição vascular no domínio simulado implica na necessidade de aumento do campo elétrico aplicado ao tecido para que o valor mínimo de tensão das células seja alcançado para sua despolarização, ocasionando assim a propagação da corrente elétrica por todo o tecido cardíaco simulado.

4.2.1 Simulações

Foram consideradas em todas as simulações dessa seção um pedaço do tecido cardíaco com um vaso sanguíneo, $V_m^0 = -86,2 \text{ mVcm}^{-1}$, $\beta = 2.000,0 \text{ cm}^{-1}$, $C_m = 1,0 \text{ }\mu\text{Fcm}^{-1}$, $\sigma_l = 2,0 \text{ mScm}^{-1}$, $\sigma_t = 0,21 \text{ mScm}^{-1}$ e com aplicação do campo elétrico na direção horizontal, paralelo ao eixo-x. Todas as simulações tem a representação de uma artéria no tecido simulado, assim o domínio da simulação é o conjunto tecido menos artéria, onde o raio da artéria é descrito em cada simulação por r .

Segundo Luther *et al.* [19], quanto menor o tamanho da heterogeneidade cardiovascular

do domínio simulado, maior será o valor da amplitude do campo elétrico E para que o estímulo elétrico do domínio ocorra em todo domínio. Dessa maneira, o objetivo nessa seção é mostrar, em situações distintas, que a diminuição no tamanho do vaso cardíaco gera uma necessidade do aumento na amplitude do campo elétrico E para que seja possível ocorrer a estimulação elétrica em todo o tecido cardíaco simulado.

Nas simulações, o valor de aplicação do campo elétrico E converge a medida que se refina a malha. Assim considera-se o valor de E correto, quando a diferença entre E em uma malha grosseira e E em uma malha refinada for inferior a 5%, onde a discretização espacial Δx da malha refinada é a metade da discretização da malha grosseira.

4.2.2 Configuração 1

No primeiro grupo de simulações foi considerado $\frac{\alpha}{1+\alpha}\sigma_o = 1,0 \text{ mScm}^{-1}$, aproximação feita por Bittihn *et al.* [21]. Foi considerado um pedaço do músculo cardíaco em que a direção da fibra está na horizontal, paralelo ao eixo-x. A Figura 4.1 exibe um trecho de uma das simulações feitas nessas condições.

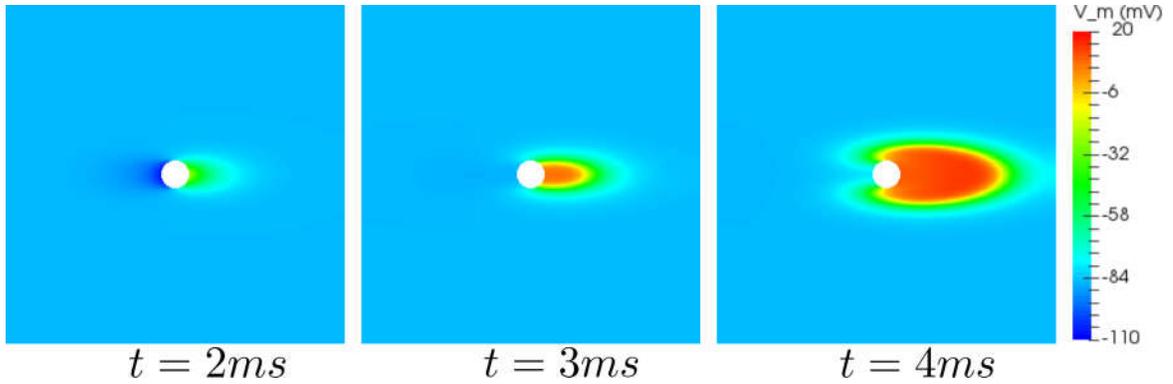


Figura 4.1: Trecho de uma das simulações expostas pelo gráfico da Figura 4.2, utilizando os dados S.4 da Tabela: 4.1.

Nas simulações, o valor de aplicação do campo elétrico (ACE) converge a medida que se refina a malha. Assim, para cada simulação com parâmetros diferentes para o tamanho do tecido e da artéria, o valor E correto foi encontrado via um processo iterativo de refinamento ($\Delta x^{i+1} = \Delta x^i / 2$). O critério de parada usado nesse processo iterativo foi: $(|E^{i+1} - E^i| / |E^i|) < 0,05$.

Tabela 4.1: Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.2

Dados	S.1	S.2	S.3	S.4	S.5	Un
Domínio (Ω)	$[0; 1, 2]^2$	$[0; 0, 75]^2$	$[0; 0, 6]^2$	$[0; 0, 3]^2$	$[0; 0, 12]^2$	<i>cm</i>
Diâmetro da artéria (d)	0,1	0,075	0,05	0,025	0,01	<i>cm</i>
Disc. Espacial (Δx)	0,005	0,00375	0,0025	0,00125	0,0005	<i>cm</i>
Campo Elétrico (E)	2,3	2,4	2,5	3,2	7,1	Vcm^{-1}
Disc. temporal (t)	0,01	0,005	0,0025	0,000625	0,0001	<i>ms</i>
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	1	1	<i>ms</i>
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	2	2	2	2	2	<i>ms</i>
Tempo de Simulação (T)	5	5	5	5	5	<i>ms</i>
Numero de Volumes	57.600	57.600	57.600	57.600	57.600	-
Tempo gasto simulando	53,15	104,25	206,82	818,84	5.060,16	<i>s</i>

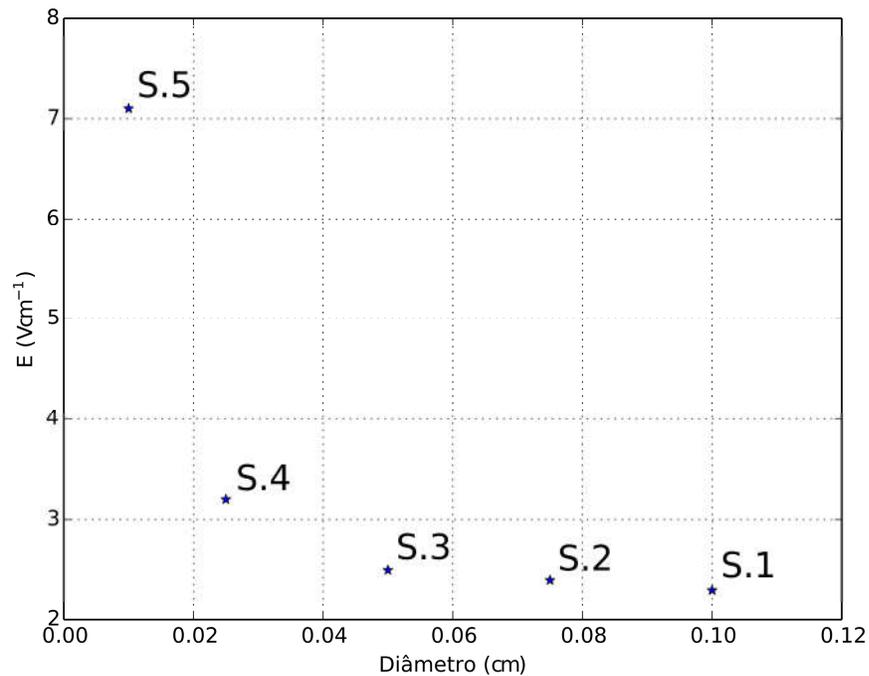


Figura 4.2: Gráfico da Amplitude do campo elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.1.

O gráfico na Figura 4.2, mostra que conforme reduz o diâmetro da circunferência usada na representação da artéria nas simulações é necessário aumentar a amplitude do campo elétrico aplicado ao domínio para trazer a tensão das células acima do limiar de excitação,

possibilitando assim a despolarização do tecido cardíaco simulado.

4.2.3 Configuração 2

Nesse segundo grupo de simulações considerou-se a direção da fibra na horizontal, $\alpha = 6$ e $\sigma_o = 6.7mScm^{-1}$, com aplicação do campo elétrico \mathbf{E} por 5ms, do tempo $T = 1 ms$ até o tempo $T = 6 ms$. Os valores de α e σ_o são mais realistas com respeito a condutividade elétrica no vaso sanguíneo como descrito em [40, 41]. Já a metodologia do tempo de aplicação do campo elétrico foi alterada em relação as simulações da Seção 4.2.2 para ficar igual ao utilizado em experimentos *in vivo* e *in vitro* por Luther *et. al.* [19].

A Tabela: 4.2, traz todas os valores utilizados nas simulações dessa seção, domínio (Ω), o raio da artéria (r), a discretização temporal (Δx), amplitude do campo elétrico (E), discretização temporal (Δt), início da aplicação do campo elétrico (T_{LEAP}^0), final da aplicação do campo elétrico (T_{LEAP}^f) e tempo de simulação (T).

Tabela 4.2: Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.3

Dados	S.1	S.2	S.3	S.4	S.5	Un
Domínio (Ω)	$[0; 1, 2]^2$	$[0; 0, 75]^2$	$[0; 0, 6]^2$	$[0; 0, 3]^2$	$[0; 0, 12]^2$	cm
Diâmetro da artéria (r)	0,1	0,075	0,05	0,025	0,01	cm
Disc. Espacial (Δx)	0,01	0,0075	0,005	0,00125	0,0005	cm
Campo Elétrico (E)	0,170	0,180	0,205	0,320	0,770	Vcm^{-1}
Disc. temporal (t)	0,01	0,01	0,01	0,000625	0,0001	ms
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	1	1	ms
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	6	6	6	6	6	ms
Tempo de Simulação (T)	10	10	10	10	10	ms
Número de Volumes	14.400	14.400	14.400	57.600	57.600	-
Tempo gasto simulando	26,74	27,00	26,60	1.639,64	10.238,07	s

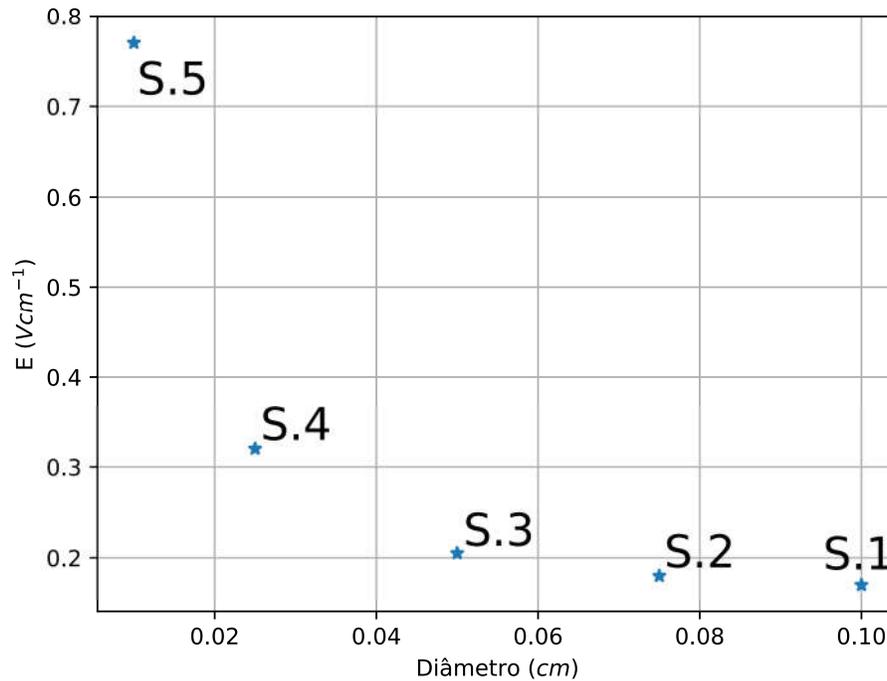


Figura 4.3: Gráfico da Amplitude do Campo Elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.2.

O gráfico na Figura 4.3, mostra que conforme se reduz o diâmetro da vaso sanguíneo nas simulações é necessário aumentar a amplitude do campo elétrico aplicado ao domínio

para estimular o tecido completamente. Além disso, as simulações (S.3), (S.4) e (S.5) tem os valores da amplitude do campo elétrico, E , superior a $0,2 \text{ Vcm}^{-1}$, valor esse encontrado como o valor mínimo para a desfibrilação em experimentos *in vivo* e *in vitro* realizados por Luther *et. al.* em [19], além de serem inferiores aos valores aplicados atualmente na medicina, valor próximo de $5,0 \text{ Vcm}^{-1}$.

4.2.4 Configuração 3

Nesse terceiro grupo de simulações altera-se em relação ao grupo de simulações exibidas na Seção 4.2.3 a direção da fibra do tecido cardíaco que aqui será vertical, paralelo ao eixo-y. O objetivo é verificar se haverá alteração dos resultados visto que a direção da fibra agora é ortogonal a direção de aplicação do campo elétrico. Dessa maneira além de ter sido considerado a direção da fibra na vertical, considerou-se $\alpha = 6$ e $\sigma_o = 6.7 \text{ mScm}^{-1}$, com aplicação do campo elétrico E por 5ms, do tempo $T = 1 \text{ ms}$ até o tempo $T = 6 \text{ ms}$.

Além disso, a Tabela: 4.3 traz todos os valores utilizados nas simulações dessa seção, domínio (Ω), o raio da artéria (r), a discretização temporal (Δx), amplitude do campo elétrico (E), discretização temporal (Δt), início da aplicação do campo elétrico (T_{LEAP}^0), final da aplicação do campo elétrico (T_{LEAP}^f) e tempo de simulação (T).

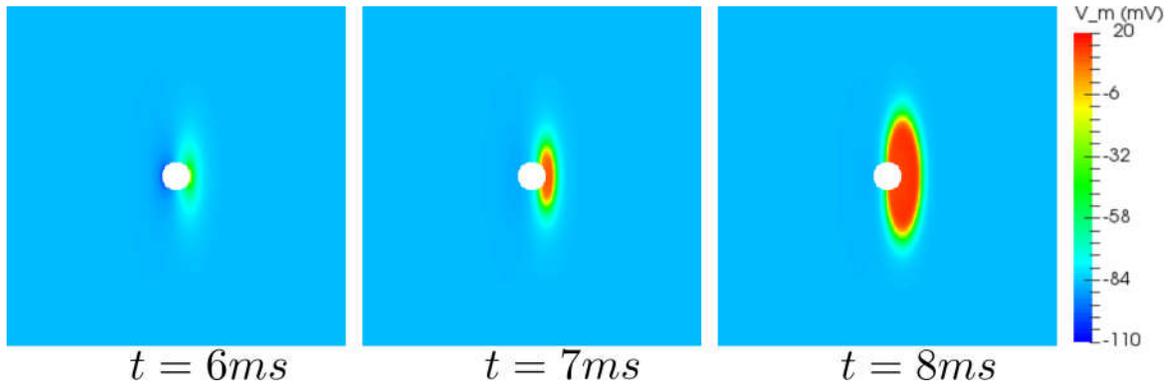


Figura 4.4: Trecho de uma das simulações expostas pelo gráfico da Figura4.2, utilizando os dados S.3 da Tabela: 4.3.

Tabela 4.3: Dados para as simulações exibidas no gráfico ilustrado pela Figura 4.5

Dados	S.1	S.2	S.3	S.4	S.5	Un
Domínio (Ω)	$[0; 1, 2]^2$	$[0; 0, 75]^2$	$[0; 0, 6]^2$	$[0; 0, 3]^2$	$[0; 0, 12]^2$	<i>cm</i>
Diâmetro da artéria (r)	0,1	0,075	0,05	0,025	0,01	<i>cm</i>
Disc. Espacial (Δx)	0,01	0,0075	0,005	0,00125	0,0005	<i>cm</i>
Campo Elétrico (E)	0,135	0,155	0,200	0,365	1,010	Vcm^{-1}
Disc. temporal (t)	0,01	0,01	0,01	0,000625	0,0001	<i>ms</i>
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	1	1	<i>ms</i>
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	6	6	6	6	6	<i>ms</i>
Tempo de Simulação (T)	10	10	10	10	10	<i>ms</i>
Numero de Volumes	14.400	14.400	14.400	57.600	57.600	-
Tempo gasto simulando	26,67	26,67	26,84	1.617,74	9.788,77	<i>s</i>

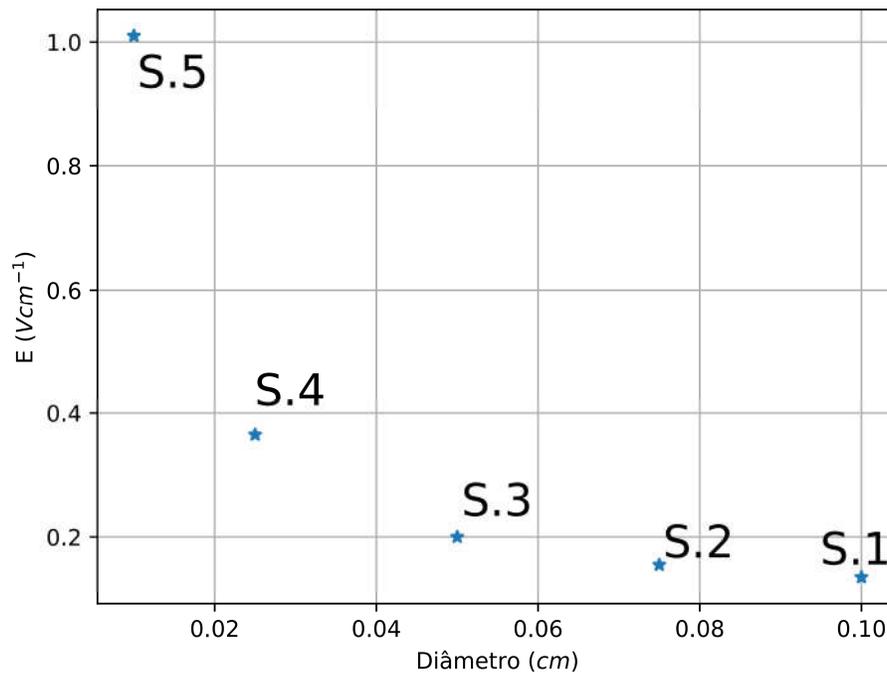


Figura 4.5: Gráfico da Amplitude do Campo Elétrico x Diâmetro em simulações alterando os dados conforme a Tabela: 4.3.

O gráfico na Figura 4.5, mostra que a pesar dos valores de aplicação do campo elétrico, E , serem diferentes das simulações realizadas na Seção 4.2.3 o comportamento observado

permanece, assim conforme se reduz o diâmetro da vaso sanguíneo nas simulações é necessário aumentar a amplitude do campo elétrico aplicado ao domínio para estimular o tecido completamente. Além disso, as simulações (S.3), (S.4) e (S.5) tem os valores da amplitude do campo elétrico, E , entre $0,2 \text{ Vcm}^{-1}$ e $5,0 \text{ Vcm}^{-1}$, mostrando que a alteração na direção da fibra do tecido em relação a direção de aplicação do campo elétrico não alterou o comportamento da simulação.

4.3 Comparação do LEAP usando MVF com o LEAP usando MVF com MPF

O MPF é utilizado nesse trabalho na simulação da aplicação da técnica LEAP, onde seu uso permite a solução do problema sem a necessidade de um alto refinamento da malha de volumes finitos, como descrito na Seção 3.4. Dessa forma apresenta-se nessa seção simulações da aplicação da técnica LEAP comparando a utilização do MVF com o MPF+MVF.

- **Considerações aplicadas a todas as simulações nessa seção:**

As simulações apresentadas nessa seção consideraram um pedaço de tecido cardíaco com um vaso sanguíneo como domínio de estudo. Todas as simulações tiveram os seguintes parâmetros em comum: $V_m^0 = -86,2 \text{ mVcm}^{-1}$, $\beta = 2.000,0 \text{ cm}^{-1}$, $C_m = 1,0 \text{ }\mu\text{Fcm}^{-1}$, $\sigma_l = 2,0 \text{ mScm}^{-1}$, $\sigma_t = 0,21 \text{ mScm}^{-1}$, $\frac{\alpha}{1+\alpha}\sigma_o = 1,0 \text{ mScm}^{-1}$, com fibra na direção horizontal e com aplicação do campo elétrico na direção horizontal, ou seja, a direção da aplicação do campo elétrico é a mesma direção da fibra do tecido, paralelo ao eixo-x. Todas as simulações tiveram uma duração de $T = 5,0 \text{ ms}$, onde a aplicação do campo elétrico foi realizada durante $1,0 \text{ ms}$, do instante $t = 1,0 \text{ ms}$ ao instante $t = 2,0 \text{ ms}$.

As simulações apresentadas nessa seção tem como base simulações realizadas na Sub-seção 4.2.2, dessa maneira já tem-se previamente o valor mínimo necessário de aplicação da amplitude do campo elétrico E para gerar uma estimulação elétrica em todo o domínio simulado, considerando uma malha mais refinada e uma mais grosseira.

Em todas as sub-seções, dessa seção, serão apresentadas três simulações para comparação, onde a primeira apresenta uma simulação considerando o uso do MVF refinado, a segunda apresenta uma simulação em que é considerado o uso do MVF grosseiro

e a terceira uma simulação considerando o uso do MVF+MPF, com a mesma discretização espacial utilizada na segunda simulação. As três simulações considerarão um domínio com as mesmas dimensões e todas com o mesmo raio na representação do vaso sanguíneo, com os valores exibidos em uma tabela. Como explicado na Seção 3.4, o MPF não tem a representação física da geometria complexa, já que a equação da condição de contorno dessa geometria é incorporada a EDP de difusão do potencial elétrico, entretanto para facilitar as comparações dos resultados obtidos pelo método foi sobreposto artificialmente a representação da geometria que representa o vaso sanguíneo considerando a mesma discretização utilizada na simulação.

Utilizar o valor correto de ξ para resolver a equação (3.41) é imprescindível para obtenção do campo de fase φ . Fenton *et. al.* [28] mostrou que um perfil com 3 a 4 volumes dentro de cada lado da interface suavizada pelo MPF é necessário. Fixando o tempo final da solução numérica da equação (3.41) em 0.1 *ms* em todas as simulações exibidas nessa seção obteve-se um perfil com 3 pontos em todas as simulações, como exibido na Figura (4.7).

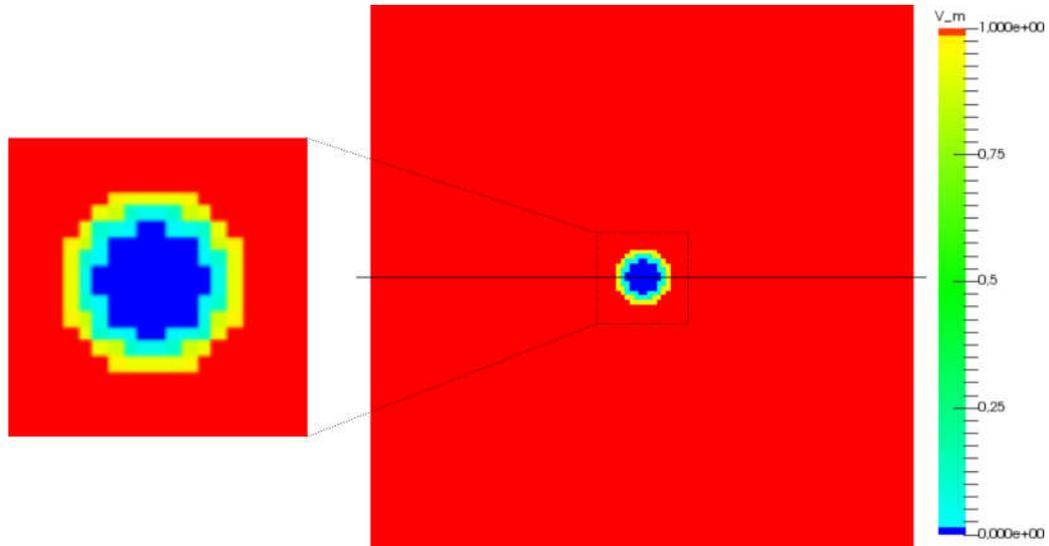


Figura 4.6: Mapa de cores de um campo de fase φ em um domínio $\Omega = [0; 0, 3]^2$ com um círculo no centro de raio $r = 0,025 \text{ cm}$ com discretização espacial $\Delta x = 0,0025 \text{ cm}$.

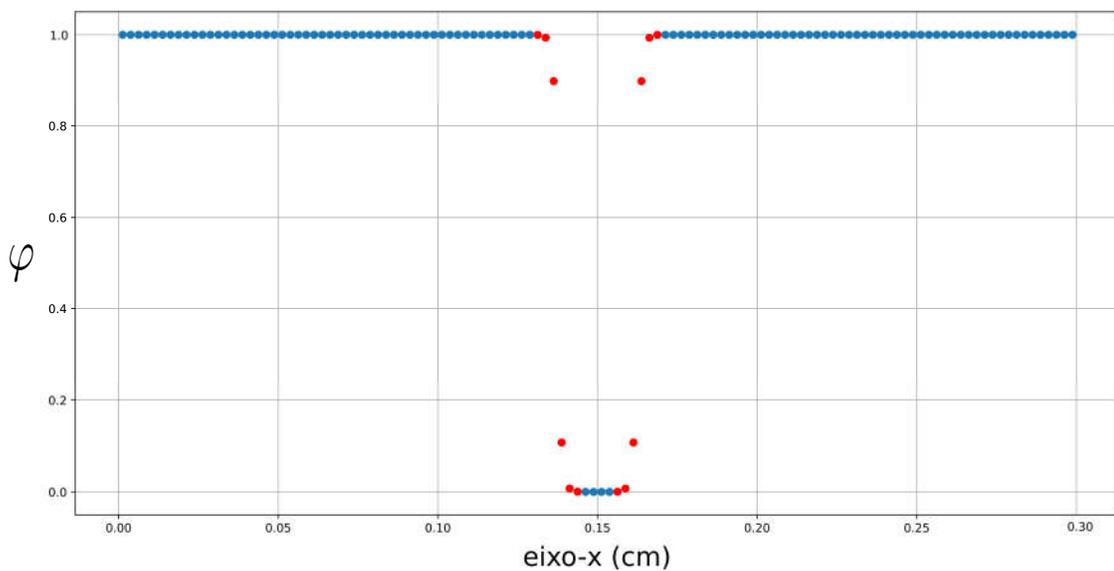


Figura 4.7: Corte horizontal no campo de fase φ , como exibido na Figura 4.6.

4.3.1 Comparação 1

Como exposto na Seção 3.4 o objetivo de incorporar o MPF ao MVF nesse trabalho é recuperar as informações corretas da condição de contorno impostas em geometrias complexas em malhas de volumes finitos fixos mais grosseiras, tirando assim a necessidade de um alto refinamento para a resultado correto da simulação usando apenas o MVF. Entretanto, se o MVF já consegue informações corretas com a malha de volumes finitos

grosseira a aplicação do MPF não deveria trazer nenhuma alteração nos resultados obtidos. É o que será exposto através dos resultados obtidos nessa primeira sequência de simulações.

Tabela 4.4: **Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.8**

Dados	(a)	(b)	(c)	Unidade
Domínio (Ω)	$[0; 1, 2]^2$	$[0; 1, 2]^2$	$[0; 1, 2]^2$	<i>cm</i>
Diâmetro da artéria (r)	0,1	0,1	0,1	<i>cm</i>
Discretização Espacial (Δx)	0,005	0,01	0,01	<i>cm</i>
Amplitude do Campo Elétrico (E)	2,3	2,3	2,3	Vcm^{-1}
Discretização temporal (Δt)	0,01	0,01	4×10^{-6}	<i>ms</i>
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	<i>ms</i>
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	2	2	2	<i>ms</i>
Tempo de Simulação (T)	5	5	5	<i>ms</i>
Número de Volumes	57.600	14.400	14.400	-
Parâmetro do MPF (ξ)	-	-	0,003	<i>cm</i>
Tempo gasto simulando	53,15	13,46	38.116,45	<i>s</i>

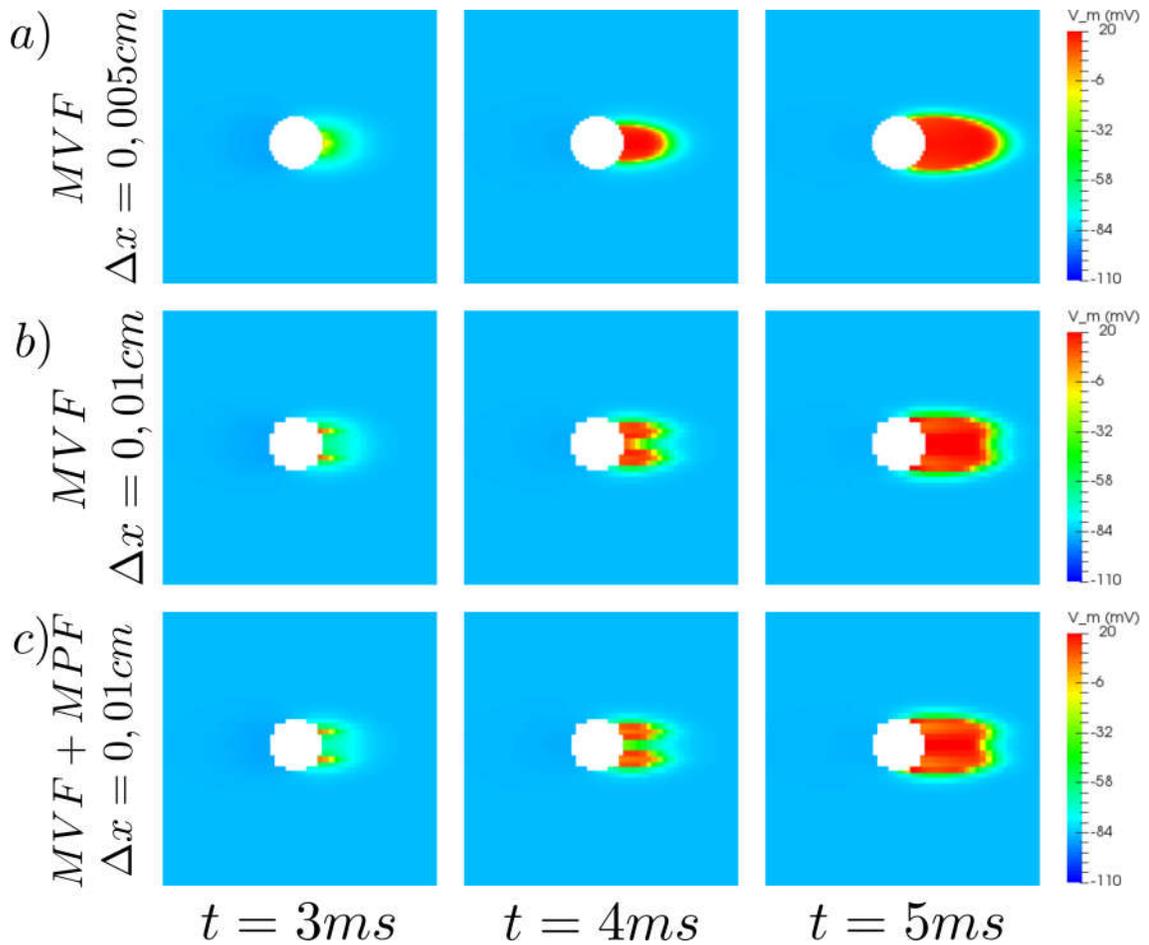


Figura 4.8: Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,005\text{ cm}$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,01\text{ cm}$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF com $\Delta x = 0,01\text{ cm}$

Cada simulação exibida na Figura 4.8 é uma ampliação da simulação original, essa ampliação foi realizada para permitir uma melhor comparação entre as simulações.

Observa-se que a simulação (c) que teve o uso do MPF não alterou o valor mínimo necessário da amplitude do campo elétrico E utilizados nas simulações (a) e (b), como pode ser visto na Tabela: 4.4. Além disso, a simulação que utilizou o MPF exibida na Figura 4.8c) ficou qualitativamente semelhante a simulação sem o uso do MPF com a mesma discretização espacial exibida na Figura 4.8b). Assim considera-se que a aplicação do MPF não modificou a atividade elétrica no tecido cardíaco.

4.3.2 Comparação 2

Na Sub-seção 4.3.1 a incorporação do MPF ao MVF não alterou o valor mínimo de aplicação da amplitude do campo elétrico, o que é um bom resultado tendo em vista que o MVF já apresentava o mesmo valor com a mesma discretização. Entretanto há casos onde o uso do MVF com uma malha mais grosseira altera o valor mínimo da amplitude do campo elétrico. A aplicação do MPF neste trabalho deverá retomar o valor corr.eto para essa malha. A Tabela: 4.5 expõe as variáveis usadas nas três simulações exibidas pela Figura 4.9.

Tabela 4.5: **Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.9.**

Dados	(a)	(b)	(c)	Unidade
Domínio (Ω)	$[0; 0, 3]^2$	$[0; 0, 3]^2$	$[0; 0, 3]^2$	<i>cm</i>
Diâmetro da artéria (r)	0,025	0,025	0,025	<i>cm</i>
Discretização Espacial (Δx)	0,00125	0,0025	0,0025	<i>cm</i>
Amplitude do Campo Elétrico (E)	3,2	3,1	3,2	Vcm^{-1}
Discretização temporal (Δt)	0,000625	0,0025	$2,5 \times 10^{-7}$	<i>ms</i>
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	<i>ms</i>
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	2	2	2	<i>ms</i>
Tempo de Simulação (T)	5	5	5	<i>ms</i>
Número de Volumes	57.600	14.400	14.400	-
Parâmetro do MPF (ξ)	-	-	0,0003	<i>cm</i>
Tempo gasto simulando	818,84	51,76	598.549	<i>s</i>

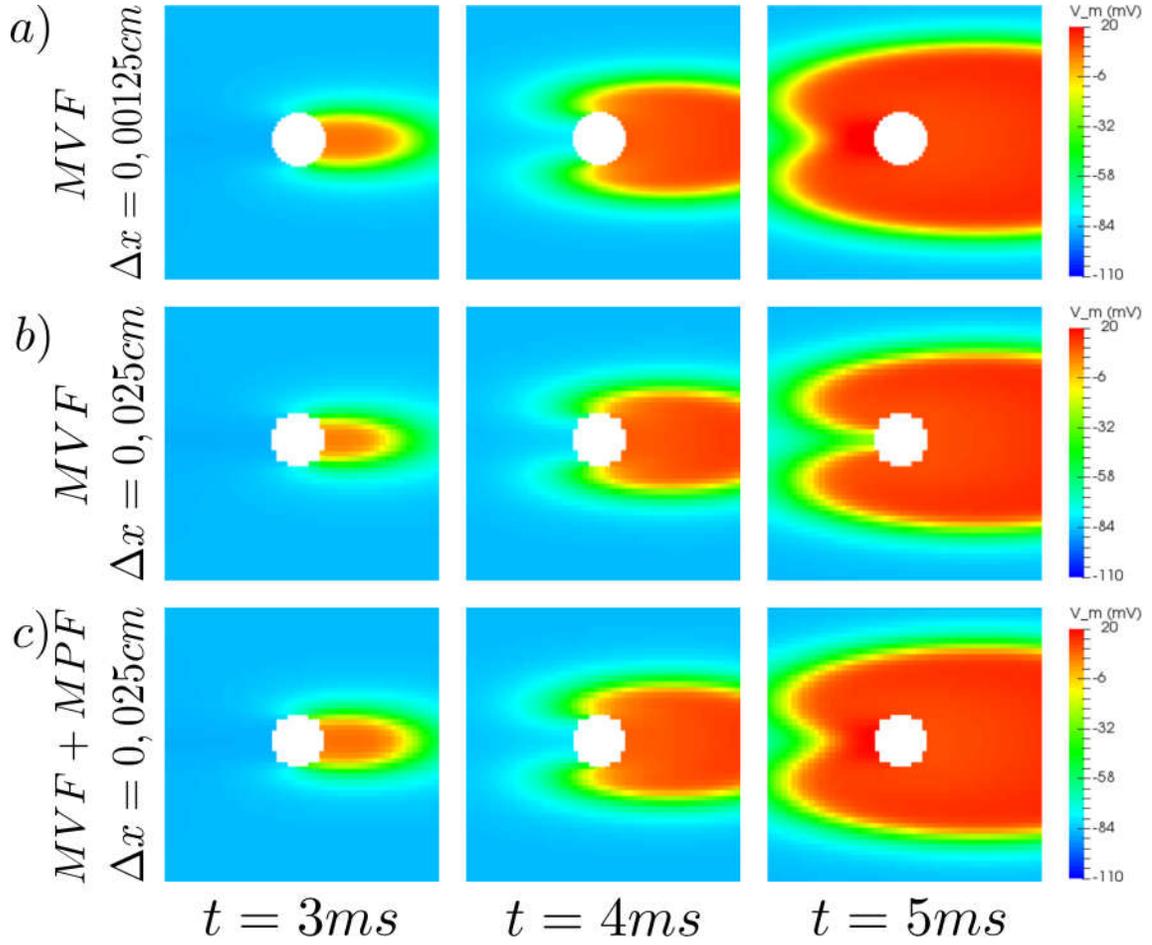


Figura 4.9: Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,00125 cm$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,0025 cm$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF, com $\Delta x = 0,0025 cm$ e $\xi = 0,0003 cm$

As simulações exibidas na Figura 4.9 são uma ampliação da simulação original, essa ampliação foi realizada para permitir uma melhor comparação entre as simulações.

Observa-se que a simulação (c) que teve o uso do MPF corrigiu a pequena alteração no valor mínimo necessário da amplitude do campo elétrico E utilizada nas simulações (b) passando de $3,1 V cm^{-1}$ para $3,2 V cm^{-1}$, como pode ser visto na Tabela: 4.5. Além disso, a simulação que utilizou o MPF exibida na Figura 4.9c) ficou qualitativamente semelhante à simulação sem o uso do MPF porém com a discretização espacial refinada exibida na Figura 4.9a). Assim considera-se que o MPF corrigiu a pequena divergência de aplicação da amplitude do campo elétrico E da simulação (a) para (b) e corrigiu consideravelmente o perfil da simulação (a) para (b).

4.3.3 Comparação 3

Considerando que a correção da amplitude do campo elétrico feita pelo MPF na Subseção 4.3.2 não foi grande, essa seção mostra um conjunto de simulações em que o MPF corrige consideravelmente o valor da amplitude do campo elétrico. A Tabela: 4.6, exhibe os valores utilizados nas simulações.

Tabela 4.6: **Dados para as simulações exibidas pela Figura 4.10.**

Dados	(a)	(b)	(c)	Unidade
Domínio (Ω)	$[0; 0, 12]^2$	$[0; 0, 12]^2$	$[0; 0, 12]^2$	<i>cm</i>
Diâmetro da artéria (r)	0,01	0,01	0,01	<i>cm</i>
Discretização Espacial (Δx)	0,0005	0,001	0,001	<i>cm</i>
Amplitude do Campo Elétrico (E)	7,1	6,6	7,1	Vcm^{-1}
Discretização temporal (Δt)	0,0004	0,0001	4×10^{-8}	<i>ms</i>
Início da ACE (T_{LEAP}^0)	1	1	1	<i>ms</i>
Final da ACE (T_{LEAP}^f)	2	2	2	<i>ms</i>
Tempo de Simulação (T)	5	5	5	<i>ms</i>
Número de Volumes	57.600	14.400	14.400	-
Parâmetro do MPF (ξ)	-	-	0,00008	<i>cm</i>
Tempo gasto simulando	5.060,16	1.271,20	1.016.435	<i>s</i>

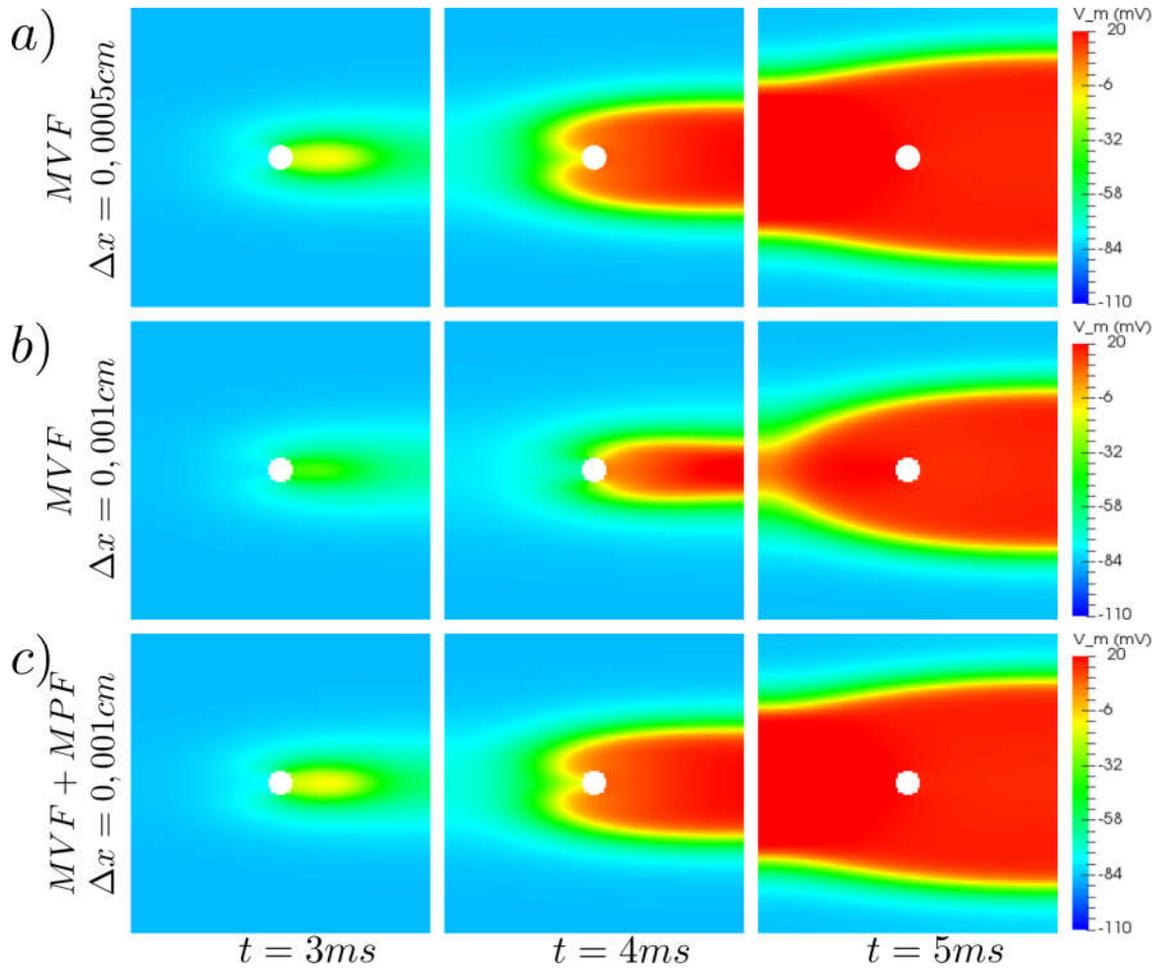


Figura 4.10: Simulações da aplicação da técnica LEAP considerando na sequência (a) o uso do MVF com $\Delta x = 0,0005\text{ cm}$, na sequência (b) o uso do MVF com $\Delta x = 0,001\text{ cm}$ e na sequência (c) o uso do MPF incorporado ao MVF com $\Delta x = 0,001\text{ cm}$ com $\xi = 0,00008\text{ cm}$

Primeiramente nesse conjunto de simulações não houve a necessidade de ampliação da simulação, tendo em vista que a correção do perfil de propagação elétrica feita pelo MPF foi alta, como pode ser observado na Figura 4.10. Além disso o MPF foi capaz de corrigir o erro superior a 7% no valor mínimo de aplicação da amplitude do campo elétrico E por conta da discretização espacial mais grosseira considerada na simulação (b).

Dessa maneira, o MPF mostrou-se capaz de retomar as informações geradas por uma malha mais refinada em uma malha mais grosseira, além de aproximar o perfil da propagação elétrica no domínio considerando uma discretização espacial mais grosseira ao perfil da propagação elétrica considerando uma discretização mais refinada.

4.4 Discussões

Após todos os experimentos realizados, foi possível observar que o uso do MVF+MPF obteve alguns resultados promissores. Nas Seções 4.3.2 e 4.3.3 o método foi capaz de reproduzir o experimento apenas com o uso do MVF com uma malha menos grosseira e usando o mesmo valor mínimo de campo elétrico necessário para o estímulo. Entretanto o método apresentou algumas limitações e dificuldades que é apresentada nas seções a seguir.

4.4.1 Limitações

Embora o MVF+MPF tenha apresentado resultados promissores, o método apresentou alguns obstáculos. Não conseguiu-se encontrar nenhuma relação linear do parâmetro do método (ξ) e a discretização espacial (ver Figura 4.11), tendo que ser testado exaustivamente valores de ξ até se encontrar o valor ideal. Além disso, em condições que a representação do vaso sanguíneo com a malha de volumes finitos regulares ficasse quadrangular, o método não foi capaz de corrigir o valor de aplicação da amplitude de campo elétrico.

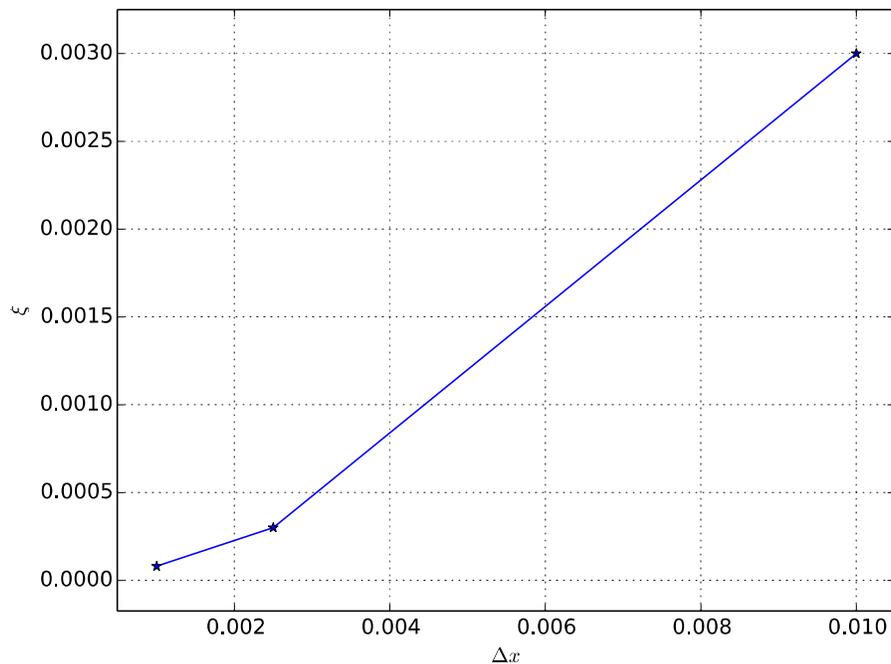


Figura 4.11: Gráfico da discretização espacial (Δx) x Parâmetro (ξ) do MPF.

4.4.2 *Trabalhos Futuros*

Como previsões de trabalhos futuros nessa linha de pesquisa, pode-se considerar os seguintes tópicos:

- Encontrar alguma relação entre o valor do parâmetro ξ , associado ao MPF, e alguma variável do problema;
- Contornar os problemas gerados pela representação do vaso sanguíneo por meio de um quadrado, aplicando no campo φ uma discretização mais refinada e no campo V_m uma discretização menos refinada;
- O emprego de vasos mais complexas como elipses e também uma quantidade maior de vasos sanguíneos;
- O uso de adaptatividade da malha do MVF+MPF através de métodos como o AGL descrito por Oliveira em [3].

5 Conclusões

Neste trabalho abordou-se a modelagem matemática da estimulação elétrica no tecido cardíaco para sua desfibrilação através da técnica LEAP.

Atualmente a desfibrilação cardíaca é realizada utilizando o aparelho desfibrilador que dispara choques de alta energia para encerrar o estado de fibrilação do paciente. Apresentou-se nesse trabalho a técnica LEAP que em experiências *in vivo* e *in vitro* se mostrou eficiente. A técnica se aproveita da estrutura vascular do coração para assim criar “eletrodos virtuais” no contorno desses vasos proporcionando a desfibrilação com aplicação de baixa energia.

A modelagem computacional abordada neste trabalho para descrever o processo de estimulação elétrica com a técnica LEAP foi tratada utilizando o método de volumes finitos em alguns casos e o método de volumes finitos com o método de *phase-field* acoplado em outros. O método de volumes finitos é responsável pelo tratamento espacial da equação diferencial parcial parabólica a cada passo de tempo computacional. Entretanto, em domínios com geometrias complexas o método de volumes finitos apresenta dificuldade em sua representação. Por isso, o método de *phase-field* foi acoplado ao método de volumes finitos. Empregou-se o método de Euler explícito para o avanço temporal da equação diferencial parcial. A equação matemática conta ainda com um sistema de equações diferencial ordinárias que foram resolvidas por meio do método de Rush Larsen.

Foram realizadas diversas simulações da aplicação do LEAP sendo que na aplicação da técnica considerando a condutividade elétrica do vaso sanguíneo, obteve-se resultados para o valor de aplicação da amplitude do campo elétrico em concordância com o descrito por Luther *et. al.* [19], alguns deles acima do valor mínimo encontrado nas experiências *in vivo* e *in vitro* da aplicação da técnica. Em algumas simulações foram necessárias um alto refinamento para se obter o valor mínimo de aplicação da amplitude do campo elétrico capaz de gerar uma desfibrilação. Esse problema ocorre pelo fato das malhas regulares do MVF não serem ideais na obtenção de resultados em geometrias complexas. Sendo assim, para contornar essa limitação aplicou-se o MVF+MPF, que possibilitou simular valores corretos de aplicação mínima de amplitude do campo elétrico sem a necessidade de uma malha de discretização muito refinada.

Desta forma mostrou-se que o MVF+MFP é capaz de reproduzir geometrias complexas, sem a necessidade do alto refinamento da malha de volumes finitos. Esses resultados sugerem que os métodos usados (MVF+MPF) são adequados para o estudo de protocolo para desfibrilação cardíaca.

REFERÊNCIAS

- [1] PLANK, G., LIEBMANN, M., DOS SANTOS, R. W., VIGMOND, E. J., HAASE, G., “Algebraic multigrid preconditioner for the cardiac bidomain model”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 54, n. 4, pp. 585–596, 2007.
- [2] “Desfibrilador”, *Disponível em: <http://www.anacosta.com.br/espacosauade/desfibrilador>*, Acessado em: 18/08/2017.
- [3] OLIVEIRA, R. S., *Algoritmos paralelos e adaptativos no tempo e no espaço para simulação numérica da eletrofisiologia do coração*, Ph.D. Thesis, UFMG, 2013.
- [4] CAMPOS, J. O., *Método de lattice Boltzmann para simulação da eletrofisiologia cardíaca em paralelo usando GPU*, Master’s Thesis, UFJF, 2015.
- [5] “The top 10 causes of death”, *Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>*, Acessado em: 17-08-2017.
- [6] MARCHAL, T., “IN VIVO, IN VITRO, IN SILICO!” *Ansys Advantage*, v. IX, 2015.
- [7] HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F., “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, *The Journal of Physiology*, v. 117, n. 4, pp. 500, 1952.
- [8] NOBLE, D., “A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials”, *The Journal of Physiology*, v. 160, n. 2, pp. 317, 1962.
- [9] FITZHUGH, R., “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”, *Biophysical journal*, v. 1, n. 6, pp. 445, 1961.
- [10] NAGUMO, J., ARIMOTO, S., YOSHIZAWA, S., “An active pulse transmission line simulating nerve axon”, *Proceedings of the IRE*, v. 50, n. 10, pp. 2061–2070, 1962.
- [11] FENTON, F., KARMA, A., “Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: filament instability and fibrillation”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 8, n. 1, pp. 20–47, 1998.

- [12] ALIEV, R. R., PANFILOV, A. V., “A simple two-variable model of cardiac excitation”, *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 7, n. 3, pp. 293–301, 1996.
- [13] TEN TUSSCHER, K. H., PANFILOV, A. V., “Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model”, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 291, n. 3, pp. H1088–H1100, 2006.
- [14] COUDIERE, Y., HENRY, J., LABARTHE, S., “An asymptotic two-layer monodomain model of cardiac electrophysiology in the atria: derivation and convergence”, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, v. 77, n. 2, pp. 409–429, 2017.
- [15] CAMPOS, J., OLIVEIRA, R. S., DOS SANTOS, R. W., ROCHA, B. M., “Lattice Boltzmann method for parallel simulations of cardiac electrophysiology using GPUs”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, pp. 70–82, 2016.
- [16] GOUVÊA DE BARROS, B., SACHETTO OLIVEIRA, R., MEIRA, W., LOBOSCO, M., WEBER DOS SANTOS, R., “Simulations of complex and microscopic models of cardiac electrophysiology powered by Multi-GPU platforms”, *Computational and mathematical methods in medicine*, v. 2012, 2012.
- [17] HERLITZ, J., BÂNG, A., AXELSSON, Å., GRAVES, J. R., LINDQVIST, J., “Experience with the use of automated external defibrillators in out of hospital cardiac arrest”, *Resuscitation*, v. 37, n. 1, pp. 3–7, 1998.
- [18] SOAR, J., MCKAY, U., “A revised role for the hospital cardiac arrest team?” *Resuscitation*, v. 38, n. 3, pp. 145–149, 1998.
- [19] LUTHER, S., FENTON, F. H., KORNREICH, B. G., SQUIRES, A., BITTIHN, P., HORNING, D., ZABEL, M., FLANDERS, J., GLADULI, A., CAMPOY, L., “Low-energy control of electrical turbulence in the heart”, *Nature*, v. 475, n. 7355, pp. 235–239, 2011.
- [20] FENTON, F. H., LUTHER, S., CHERRY, E. M., OTANI, N. F., KRINSKY, V., PUMIR, A., BODENSCHATZ, E., GILMOUR, R. F., “Termination of atrial

- fibrillation using pulsed low-energy far-field stimulation”, *Circulation*, v. 120, n. 6, pp. 467–476, 2009.
- [21] BITTIHN, P., HÖRNING, M., LUTHER, S., “Negative curvature boundaries as wave emitting sites for the control of biological excitable media”, *Physical review letters*, v. 109, n. 11, pp. 118106, 2012.
- [22] KEENER, J. P., SNEYD, J., *Mathematical physiology*. v. 1. Springer, 2009.
- [23] SUNDNES, J., NIELSEN, B. F., MARDAL, K. A., CAI, X., LINES, G. T., TVEITO, A., “On the computational complexity of the bidomain and the monodomain models of electrophysiology”, *Annals of biomedical engineering*, v. 34, n. 7, pp. 1088–1097, 2006.
- [24] DAVIDENKO, J. M., PERTSOV, A. V., SALOMONSZ, R., BAXTER, W., JALIFE, J., “Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle”, *Nature*, v. 355, n. 6358, pp. 349–351, 1992.
- [25] WALCOTT, G. P., KILLINGSWORTH, C. R., IDEKER, R. E., “Do clinically relevant transthoracic defibrillation energies cause myocardial damage and dysfunction?” *Resuscitation*, v. 59, n. 1, pp. 59–70, 2003.
- [26] LEVEQUE, R. J., *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems*. SIAM, 2007.
- [27] RUSH, S., LARSEN, H., “A practical algorithm for solving dynamic membrane equations”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, , n. 4, pp. 389–392, 1978.
- [28] FENTON, F. H., CHERRY, E. M., KARMA, A., RAPPEL, W.-J., “Modeling wave propagation in realistic heart geometries using the phase-field method”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 15, n. 1, pp. 013502, 2005.
- [29] COURANT, R., FRIEDRICHS, K., LEWY, H., “ON THE PARTIAL DIFFERENCE EQUATIONS OP MATHEMATICAL PHYSICS”, *Mathematische Annalen*, v. 100, 1928.

- [30] TEN TUSSCHER, K., PANFILOV, A., “Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions”, *Physics in medicine and biology*, v. 51, n. 23, pp. 6141, 2006.
- [31] GOMES, J. M., ALVARENGA, A., CAMPOS, R. S., ROCHA, B. M., DA SILVA, A. P. C., DOS SANTOS, R. W., “Uniformization method for solving cardiac electrophysiology models based on the markov-chain formulation”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 62, n. 2, pp. 600–608, 2015.
- [32] LARSON, M. G., BENGZON, F., *The finite element method: Theory, implementation, and applications*. v. 10. Springer Science & Business Media, 2013.
- [33] EYMARD, R., GALLOUËT, T., HERBIN, R., “Finite volume methods”, *Handbook of numerical analysis*, v. 7, pp. 713–1018, 2000.
- [34] FERZIGER, J. H., PERIĆ, M., “Solution of the Navier-Stokes Equations”, In: *Computational Methods for Fluid Dynamics*, pp. 157–216, Springer, 2002.
- [35] REIS, R. F., DOS SANTOS LOUREIRO, F., LOBOSCO, M., “3D numerical simulations on GPUs of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, pp. 35–47, 2016.
- [36] BOETTINGER, W. J., WARREN, J. A., BECKERMANN, C., KARMA, A., “Phase-field simulation of solidification”, *Annual review of materials research*, v. 32, n. 1, pp. 163–194, 2002.
- [37] KARMA, A., KESSLER, D. A., LEVINE, H., “Phase-field model of mode III dynamic fracture”, *Physical Review Letters*, v. 87, n. 4, pp. 045501, 2001.
- [38] FOLCH, R., CASADEMUNT, J., HERNÁNDEZ-MACHADO, A., RAMÍREZ-PISCINA, L., “Phase-field model for Hele-Shaw flows with arbitrary viscosity contrast. II. Numerical study”, *Physical Review E*, v. 60, n. 2, pp. 1734, 1999.
- [39] XUE, S., LIM, H., GLIMM, J., FENTON, F. H., CHERRY, E. M., “Sharp boundary electrocardiac simulations”, *SIAM Journal on Scientific Computing*, v. 38, n. 1, pp. B100–B117, 2016.

- [40] JOHNSTON, B. M., JOHNSTON, P. R., “The sensitivity of the passive bidomain equation to variations in six conductivity values”. In: *Proc. 10th IASTED Int. Conf. Biomed. Eng.*, pp. 538–545, 2013.
- [41] BRONZINO, J. D., *Medical devices and systems*. CRC Press, 2006.