

Laboratório Nacional de Computação Científica  
Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional

**Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os  
efeitos da deformação na repolarização**

Por

**Bernardo Martins Rocha**

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL

OUTUBRO DE 2014

MODELAGEM DA ATIVIDADE ELETROMECCÂNICA DO  
CORAÇÃO E OS EFEITOS DA DEFORMAÇÃO NA  
REPOLARIZAÇÃO

**Bernardo Martins Rocha**

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO LABORATÓRIO NACIONAL  
DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA COMO PARTE DOS REQUISITOS NE-  
CESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS  
EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

Aprovada por:

---

Prof. Elson Magalhães Toledo, D.Sc.  
(Presidente)

---

Prof. Abimael Fernando Dourado Loula, D.Sc.

---

Prof. Alvaro Luiz Gayoso de Azeredo Coutinho, D.Sc.

---

Prof. Antônio José Natali, Ph.D.

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL  
OUTUBRO DE 2014

Rocha, Bernardo Martins

R672m            Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização / Bernardo Martins Rocha. Petrópolis, RJ. : Laboratório Nacional de Computação Científica, 2014.

xxix, 285 p. : il.; 29 cm

Orientador: Elson Magalhães Toledo; Co-orientadores: Rodrigo Weber dos Santos ; Luis Paulo da Silva Barra

Tese (Doutorado) – Laboratório Nacional de Computação Científica, 2014.

1. Coração - Propriedades mecânicas - Simulação por computador. 2. Eletrofisiologia do coração. I. Toledo, Elson Magalhães II. Santos, Rodrigo Weber dos III. Barra, Luis Paulo da Silva IV. MCT/LNCC; V. Título.

CDD 612.171

*You can fight*  
*Without ever winning*  
*But never ever win*  
*Without a fight*  
*(Fonte: Rush, Resist)*

## **Dedicatória**

Para Giovanna, Débora e meus pais.

# Agradecimentos

Agradeço a minha família por todo amor, apoio e incentivo que sempre me proporcionaram. Em especial a minha esposa Débora, minha filha Giovanna e meus pais pelo amor, carinho, alegria, motivação e sobretudo pela paciência durante toda essa jornada.

Aos meus orientadores Elson Magalhães Toledo, Rodrigo Weber dos Santos e Luis Paulo da Silva Barra, por toda a atenção, dedicação e conhecimento compartilhado comigo ao longo desses anos. Agradeço também pela amizade e por transformar todo esse período de trabalho duro em momentos prazerosos.

Agradeço aos membros da banca examinadora Abimael Loula, Alvaro Coutinho e Antônio José Natali, pelos valiosos comentários, sugestões e críticas ao trabalho que muito contribuíram para o seu desenvolvimento e para a sua forma final. Agradeço também ao professor José Karam Filho pela participação desde o início na qualificação e seminário e suas valiosas sugestões.

Aos meus colegas de trabalho e colaboradores: Rafael Sachetto, Fernando Campos, Ricardo Campos, Bernardo Lino e Rafael Bonfim com os quais sempre compartilhei ideias e experiências.

Agradeço também aqueles que fizeram parte do início dessa jornada: Gernot Plank, Ernst Hofer e Anton Prassl. Um agradecimento especial ao meu tio Antônio Norberto Martins pelo estímulo, incentivo e apoio e também para aqueles que sempre estiveram presentes: Hélio e Edith.

À equipe do LNCC por tornar tudo isso possível e, em especial, à Ana Neri pelo apoio e sobretudo pela imensa atenção, profissionalismo e competência.

Ao Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC) por essa oportu-

tunidade única e aos professores com os quais tive aula e que tanto contribuíram para minha formação acadêmica.

Resumo da Tese apresentada ao LNCC/MCT como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

**MODELAGEM DA ATIVIDADE ELETROMECCÂNICA DO  
CORAÇÃO E OS EFEITOS DA DEFORMAÇÃO NA  
REPOLARIZAÇÃO**

Bernardo Martins Rocha

Outubro, 2014

**Orientador:** Elson Magalhães Toledo, D.Sc.

**Co-orientadores:** Rodrigo Weber dos Santos, D.Sc.

Luis Paulo da Silva Barra, D.Sc.

A modelagem do comportamento eletromecânico do coração tem sido foco de um crescente interesse médico-científico devido a sua grande importância para a compreensão de diversos fenômenos associados ao comportamento fisiológico do coração sob circunstâncias normais e patológicas, ao estudo de novas terapias de tratamento de distúrbios cardíacos e ao desenvolvimento de novos medicamentos. O fenômeno de interesse apresenta uma grande complexidade devido a suas características multi-escala, multi-física e exige a interação de diferentes modelos.

O presente trabalho teve como objetivo apresentar o desenvolvimento de um modelo computacional para descrever a atividade elétrica e mecânica, de forma acoplada, do coração. Além disso, através desse modelo estudaram-se os efeitos da deformação do tecido cardíaco no comportamento da eletrofisiologia cardíaca.

O modelo desenvolvido acopla os efeitos da propagação da onda elétrica no tecido cardíaco ao problema mecânico que descreve o movimento e deformação do tecido. Para representar a dinâmica da eletrofisiologia e a geração de força em miócitos cardíacos, utilizaram-se equações diferenciais ordinárias para descrever o comportamento de células do ventrículo esquerdo humano, acopladas a um sis-

tema de equações diferenciais parciais que descreve a atividade elétrica do tecido. A força ativa gerada pelas células cardíacas é utilizada como entrada para o modelo mecânico que descreve a deformação no tecido. Este modelo mecânico trata o tecido cardíaco como um sólido hiperelástico não-linear, ortotrópico e incompressível. Os modelos estão acoplados de tal forma que a deformação obtida pelo problema mecânico afeta o comportamento da eletrofisiologia. Por fim, obtém-se um modelo matemático acoplado, multiescala, cuja discretização foi feita pelo método dos elementos finitos e cuja solução computacional foi realizada através de métodos numéricos robustos e eficientes juntamente com o uso de técnicas de computação paralela.

Diversas simulações que descrevem as atividades elétricas e mecânicas, separadas e acopladas, são apresentadas. Além disso, um modelo simplificado do ventrículo esquerdo humano, que incorpora diferentes células cardíacas, como as do epicárdio, células-M e as do endocárdio foi utilizado para se estudar os efeitos da deformação em parâmetros da eletrofisiologia, como por exemplo a repolarização e a duração do potencial de ação. A partir dos resultados das simulações realizadas, eletrogramas computacionais foram determinados a fim de se analisar o efeito da deformação nestes em comparação com aqueles que se obtêm com um modelo onde não considera-se a deformação. Os resultados deste trabalho mostraram que a deformação afeta consideravelmente a repolarização, assim como a duração do potencial de ação. E além disto, dentro do contexto das simulações de uma fatia do ventrículo esquerdo apresentadas, observou-se que a deformação causa um aumento na amplitude da onda-T de acordo com os eletrogramas simulados.

Abstract of Thesis presented to LNCC/MCT as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Sciences (D.Sc.)

**COMPUTATIONAL MODELING OF THE  
ELECTROMECHANICAL ACTIVITY OF THE HEART AND THE  
EFFECTS OF DEFORMATION ON REPOLARIZATION**

Bernardo Martins Rocha

October, 2014

**Advisor:** Elson Magalhães Toledo, D.Sc.

**Co-advisors:** Rodrigo Weber dos Santos, D.Sc.

Luis Paulo da Silva Barra, D.Sc.

Computational modelling of the heart has been focus of a growing interest from the medical and scientific community due to its importance for the comprehension of several phenomena associated with the physiological behaviour of the heart under normal and pathological conditions, for the study of new treatment therapies and the development of new drugs. The phenomena of interest presents a great complexity due to its multiscale and multiphysics characteristics and requires the interaction of different mathematical models.

The objective of the present work is the develop a computer model to describe the coupled electrical and mechanical activities of the heart. This model is then used to study and understand the effects of cardiac tissue deformation on electrophysiological parameters.

The mathematical model developed here couples the effects of the electrical propagation on cardiac tissue to the mechanical problem that describes the movement and deformation of the tissue. To describe the dynamics of electrophysiology and the generation of active force in cardiac myocytes of the left ventricle, ordinary differential equations are coupled to a system of partial differential equations

that models the electrical activity at tissue level. The active force generated by cardiac myocytes is then used as input to the mechanical model to describe the deformation of the tissue. The mechanical model considers the cardiac tissue as a non-linear hyperelastic, orthotropic and incompressible material. The models are coupled such that the deformation obtained from the mechanical problem affects the electrophysiological model. The numerical solution of the complex multiscale and multiphysics model is performed using the finite element method and other robust and efficient numerical methods. We also incorporate some parallel computing techniques for accelerating the solution in some parts of the problem.

Several numerical simulations were carried out to characterize the electrical and mechanical activities of the cardiac tissue. In this context we present a simplified model of the human left ventricle, which considers the presence of different cardiac myocytes within the ventricular wall, to study the effects of deformation on some important electrophysiological parameters, such as repolarization time and action potential duration. From the results of the simulations, we computed electrograms to assess the effects of deformation on them when compared to simulations without deformation. The results of this work show that deformation of cardiac tissue considerably affects repolarization and action potential duration in a wedge of the human left ventricle. We also show that the deformation causes an increase in the amplitude of the T-wave measured in the simulated electrograms.

# Sumário

<b>1</b>	Introdução	1
1.1	Motivação . . . . .	1
1.2	Conceitos básicos de fisiologia . . . . .	3
1.2.1	Estrutura e função do coração . . . . .	3
1.2.2	Atividade elétrica celular . . . . .	3
1.2.3	Propagação elétrica e contração do tecido . . . . .	4
1.2.4	Eletrocardiograma . . . . .	6
1.2.5	Doenças cardíacas . . . . .	10
1.2.6	Modelagem computacional . . . . .	12
1.3	Objetivos e contribuições do presente trabalho . . . . .	14
1.4	Organização do texto . . . . .	16
<b>2</b>	Eletrofisiologia e contração em células cardíacas	18
2.1	Eletrofisiologia celular . . . . .	18
2.1.1	Membrana celular . . . . .	18
2.1.2	Difusão e a Lei de Fick . . . . .	19
2.1.3	Potencial de Nernst . . . . .	20
2.2	Circuito elétrico da membrana . . . . .	21
2.3	Corrente iônica . . . . .	23
2.4	Canais iônicos . . . . .	24
2.5	Modelos celulares para eletrofisiologia . . . . .	27
2.5.1	Modelo celular de Hodgkin-Huxley . . . . .	27

2.5.2	Modelo celular de Luo-Rudy . . . . .	30
2.5.3	Modelo celular do ventrículo humano . . . . .	32
2.6	Parâmetros e propriedades do potencial de ação . . . . .	34
2.6.1	Variações regionais nas propriedades do tecido . . . . .	35
2.7	Acoplamento excitação-contração . . . . .	36
2.8	Modelos celulares para contração . . . . .	39
2.8.1	Modelo de Rice <i>et. al.</i> . . . . .	41
2.8.2	Modelo simplificado de Nash-Panfilov . . . . .	43
2.9	Modelo celular eletromecânico acoplado . . . . .	44
<b>3</b>	<b>Propagação elétrica no tecido cardíaco</b>	<b>47</b>
3.1	Introdução . . . . .	47
3.2	Modelagem da propagação elétrica no tecido cardíaco . . . . .	48
3.3	Modelo bidomínio . . . . .	49
3.3.1	Formulação $(v, u_e)$ . . . . .	52
3.3.2	Modelo com tecido extracardíaco . . . . .	54
3.4	Modelo monodomínio . . . . .	55
3.5	Microestrutura do tecido cardíaco . . . . .	56
3.6	Condutividade . . . . .	58
<b>4</b>	<b>Biomecânica cardíaca</b>	<b>61</b>
4.1	Cinemática . . . . .	61
4.1.1	Descrição material e espacial . . . . .	63
4.1.2	Deslocamento, velocidade e aceleração . . . . .	64
4.1.3	Derivadas materiais e espaciais . . . . .	65
4.1.4	Gradiente de deformação . . . . .	67
4.1.5	Tensores de deformação . . . . .	67
4.1.6	Mudança de volume . . . . .	69
4.1.7	Mudança de área . . . . .	69
4.1.8	Velocidade e derivada material . . . . .	70

4.2	Tensão . . . . .	71
4.2.1	Tensão de Cauchy . . . . .	71
4.2.2	Primeiro tensor de Piola-Kirchhoff . . . . .	73
4.2.3	Segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff . . . . .	74
4.3	Princípios de conservação . . . . .	75
4.3.1	Teorema de transporte de Reynolds . . . . .	75
4.3.2	Princípio de conservação de massa . . . . .	76
4.3.3	Princípio de conservação do momento linear e angular . . . . .	77
4.4	Equação de equilíbrio . . . . .	77
4.5	Equações constitutivas . . . . .	79
4.6	Incompressibilidade . . . . .	82
4.6.1	Quase incompressibilidade . . . . .	82
4.6.2	Tensor de elasticidade . . . . .	84
4.7	Invariantes . . . . .	85
4.8	Materiais hiperelásticos isotrópicos . . . . .	88
4.8.1	Exemplos de materiais isotrópicos . . . . .	89
4.9	Modelos constitutivos para o miocárdio . . . . .	89
4.9.1	Modelo do tipo Fung . . . . .	90
4.9.2	Modelo <i>pole-zero</i> . . . . .	91
4.9.3	Modelo Holzapfel-Ogden . . . . .	92
<b>5</b>	<b>Solução numérica do problema eletromecânico</b>	<b>98</b>
5.1	Solução dos problemas da eletrofisiologia cardíaca . . . . .	98
5.1.1	Métodos separadores . . . . .	99
5.1.2	Problema do monodomínio . . . . .	102
5.1.3	Problema do bidomínio . . . . .	109
5.1.4	Métodos para solução dos sistemas lineares . . . . .	112
5.1.5	Solução numérica de sistemas de EDOs dos modelos celulares	115
5.2	Formulações variacionais para o problema mecânico . . . . .	124
5.2.1	Princípio do trabalho virtual . . . . .	125

5.2.2	Princípio da energia potencial estacionária . . . . .	128
5.2.3	Método da penalidade . . . . .	130
5.2.4	Formulação variacional de Simo-Taylor-Pister . . . . .	132
5.2.5	Discretização . . . . .	136
5.2.6	Linearização . . . . .	142
5.2.7	Método de Newton . . . . .	150
5.2.8	Cálculo da tensão e do tensor de elasticidade . . . . .	151
<b>6</b>	<b>Acoplamento eletromecânico</b>	<b>155</b>
6.1	Monodomínio com deformação . . . . .	155
6.1.1	Monodomínio com deformação na configuração atual . . . . .	156
6.1.2	Monodomínio com deformação na configuração de referência	157
6.2	Condutividade . . . . .	161
6.3	Bidomínio com deformação . . . . .	161
6.4	Tensão ativa . . . . .	162
6.5	Solução numérica do problema eletromecânico acoplado . . . . .	163
6.5.1	Representação das malhas . . . . .	163
6.5.2	Algoritmo da solução . . . . .	164
<b>7</b>	<b>Experimentos computacionais</b>	<b>168</b>
7.1	Detalhes da implementação computacional . . . . .	168
7.2	Validação . . . . .	172
7.2.1	Problemas com solução analítica para elasticidade não-linear	174
7.2.2	Problemas benchmark para elasticidade não-linear . . . . .	181
7.2.3	Problema benchmark para eletrofisiologia cardíaca . . . . .	185
7.3	Exemplos de simulações . . . . .	191
7.3.1	Ondas espirais e arritmia cardíaca . . . . .	191
7.3.2	Ventrículo esquerdo do coelho . . . . .	194
7.3.3	Simulações eletromecânicas em um cubo . . . . .	195
7.3.4	Ventrículo esquerdo simplificado . . . . .	199

7.4	Aceleração das simulações usando GPUs . . . . .	204
7.4.1	Implementação usando OpenMP . . . . .	206
7.4.2	Implementação usando CUDA . . . . .	207
7.4.3	Experimentos . . . . .	209
7.4.4	Resultados . . . . .	210
<b>8</b>	<b>Efeitos da deformação na repolarização no tecido do ventrículo esquerdo humano</b>	<b>217</b>
8.1	Introdução . . . . .	217
8.1.1	Eletrograma simulado . . . . .	220
8.1.2	Origem da onda-T . . . . .	221
8.2	Experimentos numéricos . . . . .	223
8.2.1	Eletrogramas simulados . . . . .	225
8.3	Resultados das simulações . . . . .	225
8.3.1	Efeito eletrotônico . . . . .	226
8.3.2	Simulação sem deformação - dispersão de repolarização e DPA	227
8.3.3	Simulação com deformação - dispersão de repolarização e DPA	230
8.3.4	Eletrogramas simulados sem deformação . . . . .	232
8.3.5	Eletrogramas simulados com deformação . . . . .	233
8.3.6	Hipertrofia do ventrículo esquerdo . . . . .	236
8.3.7	Insuficiência cardíaca . . . . .	237
<b>9</b>	<b>Conclusões</b>	<b>251</b>
9.1	Conclusões . . . . .	251
9.2	Trabalhos publicados . . . . .	254
9.3	Trabalhos futuros . . . . .	256
9.3.1	Implementações paralelas . . . . .	256
9.3.2	Representação das malhas . . . . .	257
9.3.3	Efeitos hemodinâmicos . . . . .	257
9.3.4	Efeitos da deformação na repolarização no ventrículo esquerdo	258

9.3.5 Aspectos de eletrofisiologia e mecânica nos modelos celulares 258

**Referências Bibliográficas** 259

# Lista de Figuras

## Figura

1.1	Potencial de ação de uma célula do ventrículo. . . . .	4
1.2	Propagação da onda elétrica. Adaptado de Klabunde (2011). . . . .	5
1.3	Histórico do ECG. Em (a) a famosa demonstração de Augustus D. Waller gravando o eletrocardiograma em seu cachorro Jimmy e em (b) o eletrocardiograma desenvolvido por Willem Einthoven. . . . .	7
1.4	Representação esquemática de um eletrocardiograma típico durante um ciclo cardíaco. Os rótulos P, Q, R, S e T representam as diferentes fases do ciclo cardíaco. . . . .	9
1.5	Eletrocardiograma normal de 12 derivações de um paciente jovem saudável. Figura adaptada de Kusumoto (2009). . . . .	9
1.6	Exemplos de onda de reentrada espiral. Figura adaptada de ten Tusscher (2004). . . . .	11
1.7	Torsade de Pointes. Figura adaptada de Eckardt et al. (1998). . . . .	11
2.1	Ilustração da membrana celular, meios intracelular e extracelular, e uma representação esquemática de um canal iônico e de um fluxo de íons através do mesmo. . . . .	19
2.2	Circuito elétrico do modelo da membrana celular, onde $I_C$ representa a corrente capacitiva e $I_{ion}$ é a corrente iônica total através dos canais iônicos. . . . .	22

2.3	Dados experimentais (pontos) e condutâncias do modelo de Hodgkin-Huxley (linha sólida) para diferentes níveis de voltagem aplicada, representado pelas letras de A a L. Figura adaptada de Keener e Sneyd (1998). . . . .	29
2.4	Modelo de Hodgkin-Huxley: potencial transmembrânico e as variáveis de <i>gating</i> $m$ , $h$ e $n$ que controlam a abertura e fechamento dos canais iônicos ao longo do tempo. . . . .	30
2.5	Representação esquemática do modelo celular LRI. A figura ilustra a membrana celular e os canais iônicos que representam os seis tipos de corrente do modelo. . . . .	31
2.6	Representação esquemática do modelo celular TNNP. . . . .	33
2.7	Potencial de ação do modelo TNNP para células do epicárdio (epi), endocárdio (endo) e células-M (mid). . . . .	33
2.8	Parâmetros do potencial de ação. . . . .	35
2.9	Forma do potencial de ação de diferentes tipos de células cardíacas e o seu período de influência no eletrocardiograma durante um batimento cardíaco. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995). . . . .	36
2.10	Estrutura do miócito. Adaptado de Klabunde (2011). . . . .	37
2.11	Detalhes das moléculas de miosina e suas duas cabeças globulares, da actina e do complexo troponina-tropomiosiona. Adaptado de Klabunde (2011). . . . .	38
2.12	Dinâmica do cálcio e acoplamento excitação-contração. A figura ilustra a entrada de cálcio pelos canais de cálcio do tipo-L, seguida do CICR pelo RS, ligação do cálcio à troponina-C, formação de pontes cruzadas e contração celular. Adaptado de Klabunde (2011). . . . .	40
2.13	Geometria do sarcômero, comprimento dos filamentos finos e grossos e região de sobreposição dos filamentos em diferentes configurações. . . . .	42
2.14	Diagrama de estados do modelo de Rice et al. Rice et al. (2008). . . . .	43

2.15	Modelo celular eletromecânico acoplado: (a) concentração de cálcio intracelular e (b) força ativa normalizada do modelo acoplado. . . .	45
2.16	Modelo celular eletromecânico acoplado: potencial transmembrânico e força ativa. . . . .	46
3.1	Estrutura do tecido cardíaco. Adaptado de Guyton e Hall (1996). .	47
3.2	Junção Gap. . . . .	48
3.3	Imagem histológica da arquitetura celular do músculo cardíaco. . .	57
3.4	Sequência de fotomicrografias mostrando a orientação das fibras em seções sucessivas paralelas ao plano do epicárdio. O ângulo das fibras varia de $+90^\circ$ no endocárdio até $0^\circ$ no miocárdio e atingindo $-90^\circ$ no epicárdio. Adaptado de Streeter et al. (1969). . . . .	57
3.5	Microestrutura do tecido cardíaco. Um pequeno bloco de tecido que mostra a orientação local da fibras, folha e a direção normal. . . .	59
4.1	Deformação e movimento de um corpo da configuração indeformada para a configuração deformada. A ilustração mostra ainda a posição dos pontos $P$ e $Q$ que definem um vetor $\mathbf{a}_0$ na configuração indeformada e o seu mapeamento em $\mathbf{a}$ na configuração deformada.	62
4.2	Vetor tensão. . . . .	72
4.3	Relação tensão-deformação para as direções da fibra, folha e normal à folha para o modelo constitutivo ortotrópico <i>pole-zero</i> . Os valores $a_1$ , $a_2$ e $a_3$ representam os limites de deformação axial. Figura adaptada de Nash e Hunter (2000). . . . .	92
4.4	Dados dos experimentos que foram utilizados para se estimar os parâmetros do modelo de Holzapfel-Ogden. . . . .	97
5.1	Autovalores dos modelos celulares TNNP e TNNP+Rice ao longo do tempo durante uma simulação de 500 ms com estímulo elétrico aplicado em $t=50$ ms. . . . .	119
5.2	Mapeamento. . . . .	137

7.1	Módulos do código. . . . .	170
7.2	Comparação da solução analítica com a solução obtida pelo MEF para o caso de deformação biaxial do modelo constitutivo Holzapfel-Ogden. . . . .	178
7.3	Diferentes possibilidades de cisalhamento simples em um cubo do tecido ventricular. As linhas no topo do cubo representam a orientação das fibras. . . . .	180
7.4	Tensões de cisalhamento para os casos de cisalhamento de um cubo do tecido cardíaco. Comparações entre a solução analítica e a solução numérica obtida pelo MEF. . . . .	180
7.5	Configuração do problema da membrana de Cook. . . . .	182
7.6	Teste de convergência para o problema da membrana de Cook. . . . .	183
7.7	Bloco sob compressão. . . . .	184
7.8	Deslocamento vertical $u_y$ sobreposto na configuração deformada com carregamento $p/p_0 = 80$ do bloco sob compressão vertical para as malhas com 8 e 16 elementos por lado. Devido à simetria do problema, apenas 1/4 da geometria é exibida. . . . .	184
7.9	Estudo de convergência do bloco sob compressão para diferentes níveis de carga $p/p_0$ . . . . .	185
7.10	(a) Representação esquemática das dimensões do domínio do problema. O estímulo foi aplicado na região marcada com S. (b) Pontos onde o tempo de ativação foi avaliado. Figura adaptada de Niederer et al. (2011). . . . .	186
7.11	Tempo de ativação ao longo da linha diagonal no problema benchmark obtido pelos 11 códigos computacionais discutidos em Niederer et al. (2011). . . . .	188

7.12	Propagação da onda elétrica na malha usada no problema benchmark em diferentes instantes de tempo da simulação. O potencial transmembrânico está representado em uma escala de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho).	189
7.13	Tempo de ativação ACT, em milisegundos, ao longo da linha diagonal no problema benchmark obtido pelo código desenvolvido nesse trabalho.	190
7.14	Potencial de ação nos pontos P1, P9 (centro) e P8.	190
7.15	Simulação da formação de uma onda de reentrada no tecido cardíaco.	193
7.16	(a) Malha biventricular do coelho formada por hexaedros regulares. (b) Orientação das fibras nos ventrículos. Os vetores que definem a direção da fibra foram coloridos pela sua primeira componente, que corresponde à direção do eixo longo dos ventrículos.	194
7.17	Distribuição do potencial transmembrânico $v$ em diferentes instantes de tempo na geometria biventricular. A escala de cores varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho).	195
7.18	Distribuição do potencial transmembrânico $v$ em diferentes instantes de tempo em uma fatia no eixo curto da geometria biventricular. A escala de cores varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho).	196
7.19	Atividade eletromecânica de um cubo de tecido cardíaca onde as fibras são paralelas e estão orientadas na direção $x$ . A escala de cores varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho).	197
7.20	Atividade eletromecânica de um cubo de tecido cardíaco onde as fibras são paralelas a direção $y$ . A escala de cores varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho).	198
7.21	Volume total do cubo (normalizado) ao longo do tempo da simulação do cubo eletromecânico com a orientação das fibras paralelas ao eixo $x$ .	199

7.22 (a) Descrição da geometria do ventrículo esquerdo simplificado e definição da superfície do epicárdio e endocárdio, definição da região da base e do ápex e definição dos raios interno e externo. Em (b) a malha de elementos finitos gerada. . . . .	200
7.23 Orientação das fibras (a) e folhas (b) na geometria simplificada do VE. O vetor unitário que define a direção da fibra foi colorido de acordo com a componente do eixo longo do VE (vermelho no epicárdio e azul no endocárdio). . . . .	202
7.24 Simulação da atividade eletromecânica do VE. As imagens mostram a distribuição espacial do potencial transmembrânico $v$ em uma escala de -90 mV (azul) a 40 mV (vermelho). Em preto, os nós da configuração indeformada são exibidos com o objetivo de enfatizar a deformação do tecido. . . . .	203
7.25 Simulação da atividade eletromecânica do VE. As imagens mostram a distribuição espacial do potencial transmembrânico $v$ em uma escala de -90 mV (azul) a 40 mV (vermelho). . . . .	203
7.26 Resultados da simulação usada para testar a aceleração usando GPUs. (a) Distribuição espacial do potencial transmembrânico $V$ no tecido de dimensão $6.4 \times 6.4$ cm usando o modelo Luo-Rudy, 50 ms depois do estímulo. (b) Potencial de ação no ponto marcado em (a). . . . .	206
7.27 Tempo total para solução das EDOs e EDP nas simulações usando OpenMP com 1, 2 e 4 cores. . . . .	207
7.28 (a)-(b) Aceleração obtida para a solução das EDOs e da EDP parabólica. (c)-(d) Tempo total das simulações com CUDA normalizados pelo tempo da simulação usando CPU com 4 cores. . . . .	213
7.29 Acelerações obtidas pela implementação CUDA na etapa de solução dos sistemas de EDOs associados a diferentes modelos celulares com diferentes níveis de complexidade e número de variáveis. . . . .	214

7.30	Tempos (em segundos) para solução das (a) EDOs e (b) EDP parabólica nas diferentes implementações usando GPUs para diferentes tamanhos de malha. . . . .	216
8.1	Preparação do experimento de uma fatia do ventrículo esquerdo humano ( <i>left ventricle wedge preparation</i> ). Adaptado de Glukhov et al. (2010). . . . .	218
8.2	Eletrograma obtido a partir da solução numérica das equações do modelo bidomínio. O gráfico mostra as regiões do eletrograma conhecidas como complexo QRS e onda-T, as quais estão associadas com a fase de despolarização e repolarização ventricular, respectivamente. . . . .	221
8.3	Origem da onda-T. A figura mostra na parte superior o PA das células do endocárdio, M e epicárdio, e no meio o eletrograma transmural e na parte inferior as diferenças de voltagem entre os PAs. Adaptado de Antzelevitch (2001b). . . . .	222
8.4	Representação esquemática do domínio: cubo transmural com a distribuição das células do endocárdio, células-M e células do epicárdio e os seus respectivos potenciais de ação. . . . .	224
8.5	Exemplo da obtenção do eletrograma transmural em um domínio bidimensional. O campo escalar apresentado na figura corresponde ao potencial transmembrânico $v$ após alguns milisegundos da aplicação de estímulo no endocárdio usado para iniciar a simulação. . . . .	226
8.6	Duração do potencial de ação em células do endocárdio, células-M e epicárdio acopladas no tecido (azul) ou isoladas (vermelho). . . . .	228
8.7	Potencial transmembrânico em diferentes instantes de tempo de uma simulação de um cubo com heterogeneidade transmural do potencial de ação das células do endocárdio, miocárdio e epicárdio. A cor do potencial transmembrânico varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho). . . . .	229

8.8	(a) Tempo de ativação, (b) tempo de repolarização e (c) duração do potencial de ação na direção transmural (no sentido endocárdio para epicárdio) no centro do cubo (sem deformação). . . . .	229
8.9	Potencial transmembrânico em diferentes instantes de tempo de uma simulação eletromecânica acoplada de um cubo com heterogeneidade transmural do potencial de ação das células do endocárdio, miocárdio e epicárdio. A cor do potencial transmembrânico varia de $-90$ mV (azul) a $20$ mV (vermelho). . . . .	231
8.10	Comparação gráfica entre (a) o tempo de repolarização e (b) a duração do potencial de ação para os casos sem deformação e com deformação. Em (b) a linha vermelha mostra a DPA das células isoladas. . . . .	232
8.11	Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação. O gráfico apresenta o eletrograma completo mostrando o complexo QRS e a onda-T. Em destaque um zoom na região da onda-T mostrando que a amplitude da onda-T é maior na simulação que considera a deformação do tecido cardíaco. . . . .	234
8.12	Relação entre a deformação e a amplitude da onda-T em simulações 2D e 3D de uma fatia do ventrículo esquerdo humano. Para as simulações em 3D o modelo constitutivo do tipo Fung foi utilizando, enquanto que nas simulações 2D o modelo Neo-Hookeano foi utilizado.	235
8.13	Coração normal (esquerda) e um coração com hipertrofia do ventrículo esquerdo (direita). . . . .	236
8.14	Transiente de cálcio do modelo celular eletromecânico TNNP+Rice em condições normais (linha azul) e após as modificações no modelo celular para representar a insuficiência cardíaca (linha vermelha). . . . .	242
8.15	Potencial de ação de células do endocárdio (endo), células-M (mid) e epicárdio (epi) em caso de insuficiência cardíaca. . . . .	243

8.16	Potencial de ação, transiente de cálcio e força ativa de células do endocárdio (endo), células-M (mid) e epicárdio (epi) em condições normais (linha azul sólida) e durante insuficiência cardíaca (linha vermelha tracejada). . . . .	245
8.17	Potencial transmembrânico em uma fatia do ventrículo esquerdo hipertrófico. As imagens (a-d) correspondem à simulação sem deformação, enquanto as imagens (e-h) correspondem à simulação eletromecânica considerando a deformação. . . . .	246
8.18	Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação no caso do VE hipertrófico com insuficiência cardíaca. . . . .	248
8.19	Comparação da DPA na direção transmural a partir do centro da face do endocárdio até a face do epicárdio para o modelo de insuficiência cardíaca completo sem deformação, com deformação e mudanças na rigidez (1) e com deformação sem mudanças na rigidez (2). . . . .	249
8.20	Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação no caso do VE hipertrófico com insuficiência cardíaca sem aumento da rigidez (com deformação 1) e com o aumento da rigidez (com deformação 2). . . . .	250

# Lista de Tabelas

## Tabela

2.1	Valores dos parâmetros obtidos no ajuste. . . . .	46
3.1	Conduktividades intracelulares e extracelulares do tecido cardíaco. . .	60
4.1	Valores dos parâmetros usados para o material do tipo Fung. . . . .	91
4.2	Valores dos parâmetros obtidos no ajuste para os experimentos de tensão biaxial e cisalhamento simples utilizando os dados disponíveis em Dokos et al. (2002) e Yin et al. (1987). Os parâmetros $a$ , $a_f$ , $a_s$ e $a_{fs}$ são dados em $kPa$ , enquanto os demais são adimensionais. . .	97
5.1	Desempenho de diferentes preconditionadores para o modelo monodomínio em termos do número médio de iterações usando o método PCG. O critério de parada utilizado foi a norma do resíduo relativo com uma tolerância de $10^{-12}$ . . . . .	114
5.2	Desempenho de diferentes preconditionadores para o modelo bidomínio em termos do número médio de iterações usando o método PCG. O critério de parada utilizado foi a norma do resíduo relativo com uma tolerância de $10^{-8}$ . . . . .	115
5.3	Maior passo de tempo permitido pelo método de Euler explícito (FE) e pelo método de Rush-Larsen (RL) para diferentes modelos celulares. . . . .	124
7.1	Parâmetros utilizados no problema benchmark para eletrofisiologia.	187

7.2	Dimensões do tecido usado nas simulações, número de nós, número de elementos e número de valores não-zero na matriz esparsa. . . . .	210
7.3	Comparação do tempo de solução (a) dos sistemas de EDOs e (b) do sistema de equações lineares associado à EDP parabólica. . . . .	211
7.4	Modelos celulares utilizados e suas propriedades. . . . .	214
8.1	Parâmetros utilizados nas simulações eletromecânicas. . . . .	225
8.2	Mínimo (min), máximo (max) e dispersão (disp) de ACT, REP e DPA calculado nas simulações. . . . .	231
8.3	Propriedades dos miócitos do endocárdio, miocárdio e epicárdio em situações de insuficiência cardíaca (HF). Todas essas modificações foram extraídas de Trenor et al. (2012). . . . .	240
8.4	Propriedades heterogêneas dos miócitos do endocárdio, miocárdio e epicárdio em situações de insuficiência cardíaca (HF). As alterações são apresentadas em porcentagens (%). O símbolo $\leftrightarrow$ indica que não houveram alterações. . . . .	241

# Lista de Siglas e Abreviaturas

- ACT: tempo de ativação
- DPA: duração do potencial de ação
- ECG: eletrocardiograma
- EDO: equação diferencial ordinária
- EDP: equação diferencial parcia
- ENDO: endocárdio ou célula do endocárdio
- EPI: epicárdio ou célula do epicárdio
- FE: método de Euler explícito
- GC: método dos gradientes conjugados
- GCP: método dos gradientes conjugados preconditionado
- HO: modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden
- HF: insuficiência cardíaca (*Heart Failure*)
- LRI: modelo celular de Luo-Rudy I
- M-cell: célula-M
- MEF: método dos elementos finitos
- PA: potencial de ação
- QRS: complexo QRS do eletrocardiograma
- REP: tempo de repolarização
- RL: método de Rush-Larsen
- TNNP: modelo celular de ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov
- TNNP+Rice: modelo celular eletromecânico acoplado
- VE: ventrículo esquerdo

# Capítulo 1

## Introdução

O objetivo deste capítulo é apresentar os conceitos fisiológicos fundamentais para o estudo da atividade eletromecânica cardíaca que será apresentado nesse trabalho. O capítulo está dividido em duas partes. Na primeira, apresenta-se uma introdução rápida e as principais motivações desse trabalho e diversos conceitos básicos da fisiologia cardíaca. Na segunda parte, a proposta da tese, as suas contribuições e a organização do texto são apresentadas.

### 1.1 Motivação

Nosso conhecimento sobre o coração é antigo e desde a época do filósofo grego Aristóteles e seu livro “*On the Motion of Animals*” (350 a.C.) a sua importância como órgão já era reconhecida. O interesse no conhecimento sobre o funcionamento do coração é grande e motivado não só pelo interesse em entender esse órgão complexo e vital, mas também devido a sua grande relevância clínica. As doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de um terço do total de mortes no mundo (Go et al., 2014). Em 2005, no Brasil a taxa de mortalidade associada a doenças cardiovasculares chegou a 28.2% dentre todas as causas de mortalidade (Avezum et al., 2009).

Os gastos financeiros associados com doenças cardiovasculares são altíssimos. Em 2010, nos Estados Unidos da América, estima-se que U\$ 315 bilhões de dólares (R\$ 693 bilhões de reais) foram gastos em procedimentos associados a doenças

cardiovasculares (Go et al., 2014). Em comparação com os gastos do Brasil para sediar a Copa do Mundo de 2014, previstos em aproximadamente R\$ 25 bilhões de reais (Portal da Transparência Governo Federal Brasileiro, 2014), esse gasto com doenças cardiovasculares em um único ano seria o equivalente a 27 vezes o valor investido na Copa do Mundo de 2014 no Brasil.

A necessidade de melhorias na identificação, entendimento e tratamento de doenças cardíacas é portanto de extrema importância. Isso serve de motivação para as inúmeras pesquisas cujo foco é o coração, como o presente trabalho.

As atividades elétrica e mecânica do coração são processos bem estudados, tanto em uma escala menor a nível celular, quanto em uma escala maior a nível do órgão. Entretanto, ainda existem diversos mecanismos que não são completamente conhecidos. A atividade cardíaca a nível do órgão é resultado de diversos processos físicos complexos ocorrendo a nível celular e informações sobre a interação desses processos e as suas consequências na escala do órgão são limitadas.

Nesse sentido, uma ferramenta que tem sido muito utilizada para ampliar nosso conhecimento no assunto é o uso de modelagem matemática e de simulações computacionais. A formulação de modelos apropriados para os diversos fenômenos a nível celular pode ser combinada com modelos do tecido e órgão para se estudar as complexas interações e funcionamento do sistema como um todo. Além disso, o funcionamento do coração envolve fenômenos de diferentes naturezas físicas, como a atividade elétrica e a atividade mecânica, a qual responde à ativação elétrica com a contração do tecido para bombear o sangue. O uso de modelos matemáticos adequados para a parte elétrica e mecânica do coração, associados a simulações computacionais, pode ser de grande valor no estudo e entendimento da interação desses fenômenos e de suas consequências eletrofisiológicas.

O presente trabalho teve como foco simulações computacionais da atividade eletromecânica acoplada do coração. Em particular, é de interesse compreender melhor determinados aspectos relacionados à interação da atividade mecânica com a elétrica e as suas implicações eletrofisiológicas, como por exemplo, seus efeitos

em eletrocardiogramas.

## **1.2 Conceitos básicos de fisiologia**

Tendo em vista o objetivo, e para motivar e contextualizar melhor os modelos matemáticos desenvolvidos, apresenta-se aqui uma breve descrição dos conceitos fisiológicos necessários. Uma discussão mais detalhada pode ser encontrada na literatura especializada sobre fisiologia cardíaca (Katz, 2010; Klabunde, 2011).

### **1.2.1 Estrutura e função do coração**

A função do coração é bombear o sangue pela contração de suas paredes para o corpo e para os pulmões através do sistema arterial. Anatomicamente o coração pode ser dividido em duas metades, a esquerda e a direita, responsáveis pela circulação do sangue. Cada metade é dividida entre outras duas partes, o átrio, por onde o sangue chega, e o ventrículo, responsável por bombear o sangue para fora do coração.

O átrio direito recebe o sangue desoxigenado do corpo, bombeia-o para o ventrículo direito que o bombeia para os pulmões, onde será oxigenado. Depois de ser oxigenado pelos pulmões o sangue volta ao coração através do átrio esquerdo, que impulsiona o sangue para o ventrículo esquerdo para, finalmente, ser bombeado para o corpo.

### **1.2.2 Atividade elétrica celular**

As células musculares que compõem o tecido cardíaco, chamadas de miócitos, pertencem a uma classe de células denominadas de células excitáveis, por possuírem a capacidade de responder a um estímulo elétrico e produzir um potencial de ação. A propagação do sinal elétrico no tecido cardíaco ocorre devido a excitação das células. Quando a célula está no estado de repouso, existe uma diferença de potencial através da membrana celular, de tal forma que o potencial no meio intracelular é mais negativo do que o potencial no meio extracelular. Quando

as células excitáveis são estimuladas o potencial transmembrânico se torna mais positivo ou quase zero em um processo extremamente rápido chamado de despolarização. Em seguida, acontece a repolarização, etapa que restaura a diferença de potencial transmembrânico ao seu valor de repouso. O ciclo completo de despolarização e repolarização é chamado de potencial de ação e na Figura 1.1 mostra-se um gráfico típico do potencial de ação de um miócito ventricular.

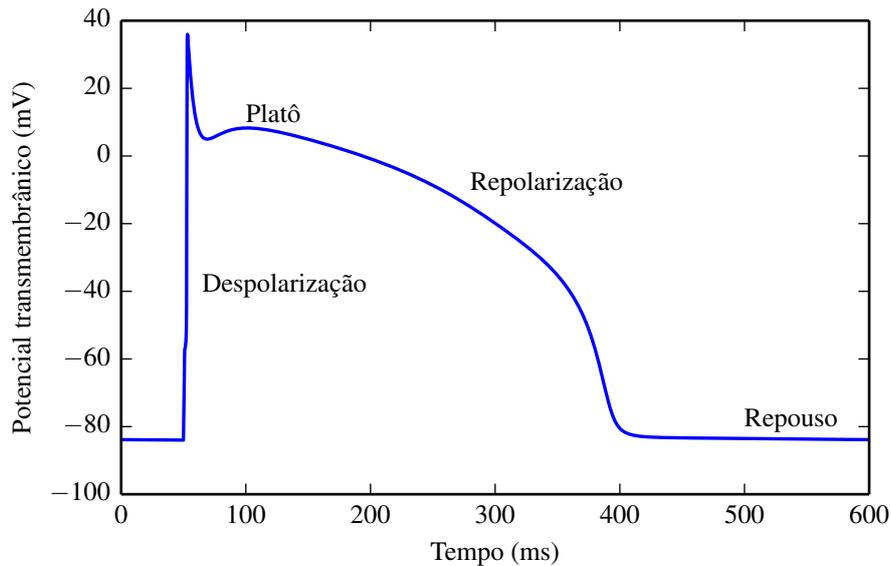


Figura 1.1: Potencial de ação de uma célula do ventrículo.

Além de excitáveis, os miócitos cardíacos são capazes de se contrair e esta atividade mecânica de contração é relacionada à excitação elétrica do miócito. Quando uma célula é estimulada, ela propaga o potencial de ação para as células vizinhas e, através dessa propagação as células cardíacas são capazes de estimular todo o coração fazendo, assim, com que este se contraia e bombeie o sangue do seu interior.

### 1.2.3 Propagação elétrica e contração do tecido

A função de bombeamento do sangue pelo coração depende coletivamente e de forma sistemática da contração de milhões de miócitos e essa operação não pode ser realizada sem a comunicação e sincronização entre as células. Para garantir que cada parte do coração contraia no tempo correto, a ativação é controlada por um

sistema de condução complexo. O entedimento do sistema de condução elétrica no coração é crucial para compreender características da atividade eletromecânica do coração e de medidas clínicas como o eletrocardiograma (ECG).

A Figura 1.2 ilustra a propagação da onda elétrica que dá origem a contração do coração. A atividade elétrica que inicia a contração do coração começa em um conjunto de células especializadas conhecidas como nó sinoatrial, localizado abaixo da veia cava no átrio direito (AD). As células do nó sinoatrial são conhecidas como células marcapasso, pois possuem a capacidade de produzirem um potencial de ação de forma espontânea, sem depender de estímulos externos.

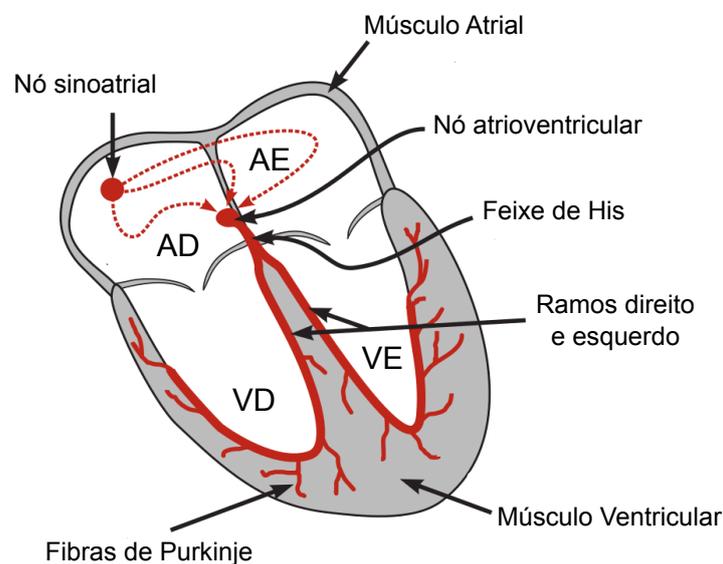


Figura 1.2: Propagação da onda elétrica. Adaptado de Klabunde (2011).

A ativação elétrica do nó sinoatrial estimula as células do átrio e como as células estão conectadas entre si, a ativação de uma célula afeta a sua vizinhança o que resulta na propagação de uma onda elétrica nos átrios causando, assim, a sua contração. Os átrios são separados dos ventrículos por uma camada que não conduz o sinal elétrico e o único caminho para o sinal elétrico se propagar é através do nó atrioventricular, exibido na Figura 1.2. As células do nó atrioventricular conduzem de forma mais lenta o sinal elétrico até os ventrículos, provendo, assim, um sincronismo que garante que os átrios bombeiem o sangue para os ventrículos

antes da contração ventricular.

Do nó atrioventricular o sinal chega ao feixe de His que se ramifica em uma estrutura parecida com uma árvore composta pelas fibras de Purkinje, de grande condutividade, as quais conduzem o sinal elétrico rapidamente até o interior dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD). As células do músculo ventricular estão conectadas entre si (como as dos átrios) e, portanto, o estímulo elétrico que chega ao músculo ventricular se propaga em uma onda elétrica que ativa toda a massa ventricular e estimula a contração dos ventrículos.

Como exibido na Figura 1.1, a despolarização de uma célula é um processo muito rápido. A nível do tecido isso representa uma onda elétrica de despolarização muito brusca, com uma variação no potencial transmembrânico de aproximadamente 100 mV em um espaço de menos de 1 mm. A movimentação desse gradiente acentuado representa uma fonte de corrente elétrica significativa e ainda, devido às propriedades de volume condutor do corpo, essa onda resulta em correntes e variações de potencial que podem ser medidas na superfície do corpo através de ferramentas como o ECG.

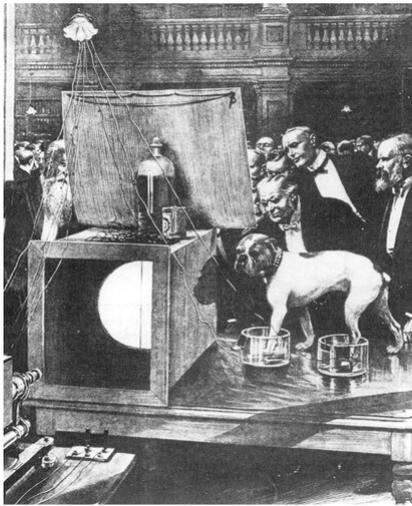
#### **1.2.4 Eletrocardiograma**

Uma das ferramentas clínicas mais antigas de diagnóstico não-invasivo da condição cardíaca, e até hoje a mais utilizada, é o ECG. O eletrocardiograma consiste de gravações de diferença de potencial elétrico obtidos a partir da superfície do corpo. Essas diferenças de potencial são resultado do processo de ativação elétrica no músculo cardíaco e a sua forma padrão muda quando a atividade elétrica do coração é perturbada por alguma patologia.

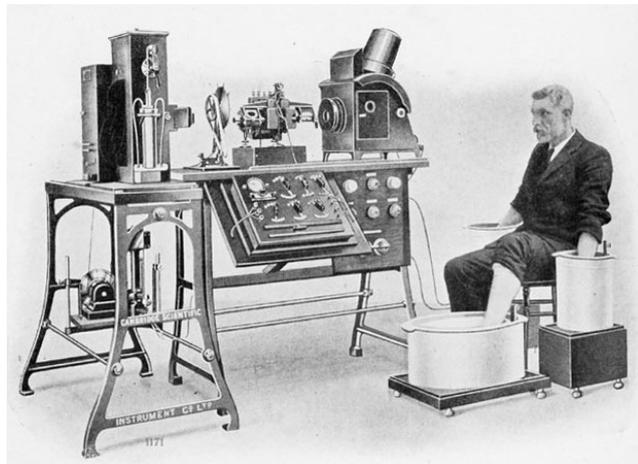
O eletrocardiograma pode ser usado para identificar uma variedade de condições patológicas como distúrbios no ritmo cardíaco causados por anomalias no sistema de condução, infarto e isquemias (Klabunde, 2011).

A primeira medida de um ECG humano foi feita em 1887 por Augustus D. Waller (Besterman e Creese, 1979), que desenvolveu sua técnica e fez diversas

demonstrações usando o seu cachorro bulldog Jimmy, colocando com suas patas dentro de baldes com solução salina, conforme mostra a Figura 1.3(a). As soluções condutoras nos baldes atuavam como eletrodos e eram conectadas a um dispositivo que gravava a diferença de potencial entre os dois eletrodos, e esta apresentava um ritmo similar ao do pulso cardíaco de Jimmy. Waller apresentou diversas evidências para provar que a diferença de potencial era resultante da atividade elétrica cardíaca.



(a)



(b)

Figura 1.3: Histórico do ECG. Em (a) a famosa demonstração de Augustus D. Waller gravando o eletrocardiograma em seu cachorro Jimmy e em (b) o eletrocardiograma desenvolvido por Willem Einthoven.

Posteriormente, o holandês Willem Einthoven aperfeiçoou a técnica de Waller e desenvolveu um dispositivo mais robusto e sensível para gravar as diferenças de potencial. Para gravar o eletrocardiograma em humanos Einthoven usou 3 eletrodos, fixados nos braços e na perna esquerda, como mostra a Figura 1.3(b). Inicialmente, baldes com solução salina foram utilizados e depois substituídos por eletrodos mais apropriados. Assim, Einthoven usou os três eletrodos para gravar diferenças de potencial que foram chamadas de derivação *I*, *II* e *III*. Se usarmos a notação  $\phi_{LA}$ ,  $\phi_{RA}$  e  $\phi_{LL}$  para representar os eletrodos no braço esquerdo, braço

direito e perna esquerda, respectivamente, essas as derivações são calculadas como:

$$I = \phi_{LA} - \phi_{RA},$$

$$II = \phi_{LL} - \phi_{RA},$$

$$III = \phi_{LL} - \phi_{LA}.$$

A Figura 1.4 mostra uma ilustração de um ECG típico. O gráfico mostra como a diferença de potencial obtida de uma derivação muda ao longo do tempo durante um ciclo cardíaco completo. A linha horizontal no gráfico representa intervalos do ciclo cardíaco em que não há nenhuma fonte de corrente elétrica. As curvas no gráfico são resultados de fontes de corrente que surgem no coração durante a ativação e foram denotadas por Einthoven como  $P$ ,  $Q$ ,  $R$ ,  $S$  e  $T$ .

Posteriormente, o eletrocardiograma foi aprimorado e outras derivações  $V1 - V6$  e  $aVR$ ,  $aVL$  e  $aVF$  foram adicionadas ao ECG utilizando dez eletrodos no total: seis eletrodos na parte frontal do torso e os quatro eletrodos dos membros. Esse é o eletrocardiograma tradicional de 12 derivações utilizado na maioria dos exames clínicos.

O primeiro sinal do ECG da Figura 1.4 é a onda  $P$ , que representa a onda elétrica de despolarização que vai do nó sinoatrial para os átrios. Não existe uma onda visível que representa a repolarização dos átrios no ECG. A curva formada por  $Q$ ,  $R$  e  $S$  é usualmente chamada de complexo  $QRS$  e representa a despolarização ventricular, que como pode ser observado no gráfico ocorre rapidamente. Por fim, a onda  $T$  representa a fase de repolarização ventricular que possui uma duração maior do que a despolarização.

Na Figura 1.5 exibimos um eletrocardiograma de um coração saudável. As três primeiras linhas mostram as 12 derivações do ECG, enquanto as três linhas abaixo mostram as derivações  $V1$ ,  $II$  e  $V5$  durante vários ciclos cardíacos.

Muitas vezes, o termo eletrograma é usado para se referir à diferenças de potencial medidas a partir de uma superfície, como é o caso, por exemplo, de muitos

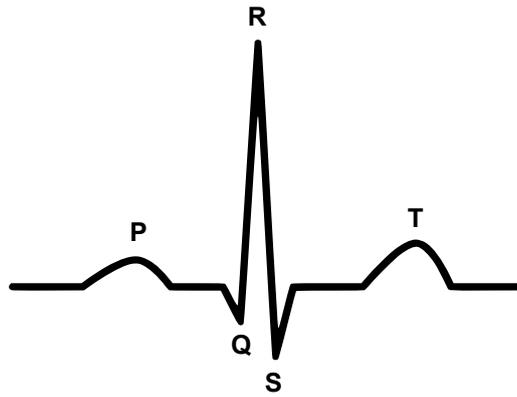


Figura 1.4: Representação esquemática de um eletrocardiograma típico durante um ciclo cardíaco. Os rótulos P, Q, R, S e T representam as diferentes fases do ciclo cardíaco.

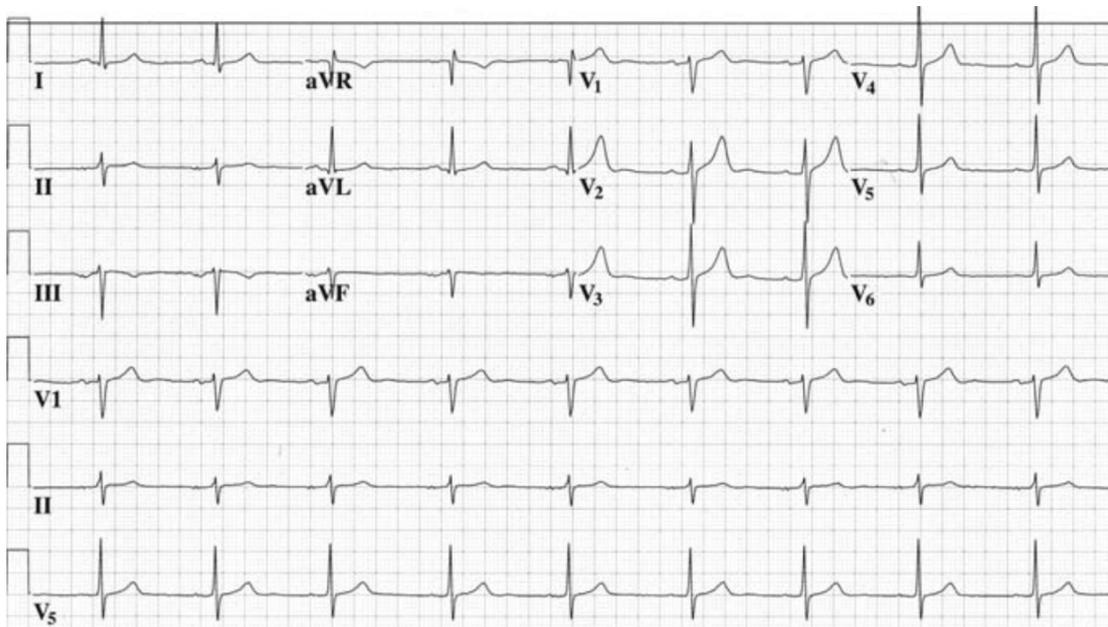


Figura 1.5: Eletrocardiograma normal de 12 derivações de um paciente jovem saudável. Figura adaptada de Kusumoto (2009).

experimentos (Glukhov et al., 2010; Yan e Antzelevitch, 1998) onde uma fatia da parede do ventrículo esquerdo é removida e usada para se obter a diferença de potencial entre medidas do potencial na superfície do endocárdio e do epicárdio. Essa diferença de potencial costuma ser chamada de eletrograma, eletrograma transmural ou até mesmo pseudo-ECG e será abordada posteriormente nesse trabalho no contexto de simulações computacionais.

### 1.2.5 Doenças cardíacas

Um dos distúrbios cardíacos mais estudados e com diversas consequências são as arritmias cardíacas, que são disfunções do padrão de excitação normal do coração e que podem levar à morte súbita por falha do coração. Existem diversos tipos de arritmias e podem ser classificadas com relação ao local onde se originam (átrio, ventrículo) e também com relação ao tipo de alteração no ritmo cardíaco. Taquicardia é o termo usado para o ritmo cardíaco acelerado, enquanto bradicardia é o termo usado para um ritmo cardíaco lento.

Como exemplos de arritmias pode-se citar a fibrilação dos átrios ou ventrículos, que corresponde ao batimento caótico e totalmente desordenado dos átrios ou ventrículos. No caso de, por exemplo, fibrilação ventricular, os ventrículos são incapazes de se contrair de forma apropriada e bombear sangue suficiente para o corpo, o que pode resultar na morte em pouco tempo devido à falta de oxigênio nos órgãos.

Muitos estudos, como aquele feito por Jalife (2000), sugerem que as arritmias cardíacas são resultado de ondas de reentrada, as quais podem rotacionar ininterruptamente de uma forma auto sustentável nos ventrículos. O início dessa atividade pode ocorrer devido a interação de uma onda se propagando através de um obstáculo anatômico ou funcional. Um obstáculo funcional pode ser caracterizado, por exemplo, por uma região onde a condução elétrica sofre uma redução significativa em sua velocidade de propagação ou até mesmo, um bloqueio. Essa atividade arritmica pode ser iniciada também devido a um pulso prematuro espontâneo.

A Figura 1.6 mostra exemplos de onda de reentrada espiral em simulações computacionais do tecido cardíaco em duas dimensões. A simulação em (a) mostra a atividade de uma onda de reentrada ao redor de um obstáculo, enquanto em (b) tem-se uma onda de reentrada livre. Em (c) tem-se o momento em que a onda quebra, e em (d) após a quebra de várias ondas, o início de outras espirais resultando em uma atividade turbulenta.

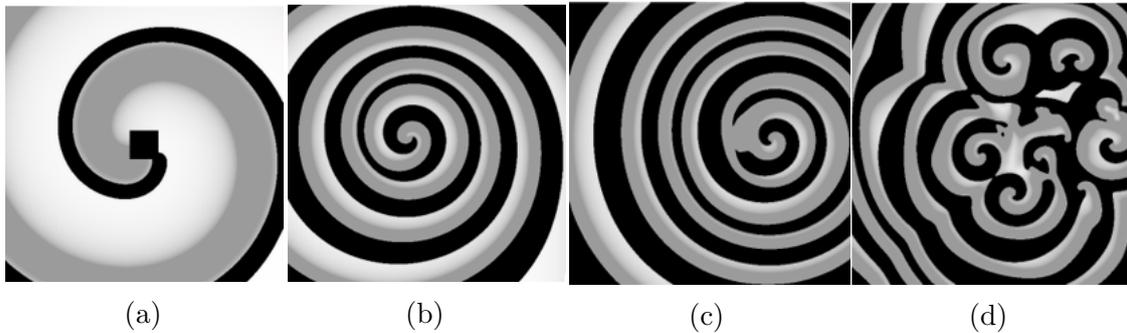


Figura 1.6: Exemplos de onda de reentrada espiral. Figura adaptada de ten Tusscher (2004).

Nesse contexto, a duração do potencial de ação e o tempo de repolarização (descritos em mais detalhes na Seção 2.6) são parâmetros eletrofisiológicos importantes de relevância clínica e existem estudos (Clayton e Holden, 2005) que mostram que, em alguns casos, o início de uma onda de reentrada está associado à dispersão da duração do potencial de ação e repolarização no tecido.

Outros estudos (Antzelevitch, 2001a) relacionam a elevada heterogeneidade da duração do potencial de ação e repolarização com arritmias do tipo *Torsades de Pointes* (TdP). A TdP, normalmente, termina espontaneamente, mas em alguns casos pode degenerar em uma fibrilação ventricular. A Figura 1.7 mostra o sinal eletrocardiográfico de um caso de TdP. Note a diferença do sinal com relação ao caso normal apresentado na Figura 1.5.



Figura 1.7: Torsade de Pointes. Figura adaptada de Eckardt et al. (1998).

De forma geral, um tecido cardíaco com alta heterogeneidade na duração do potencial de ação é mais vulnerável a ondas de reentrada. Portanto, o entendimento de mecanismos que possam afetar a repolarização e a duração do potencial de ação no tecido cardíaco, assim como provocar alterações no eletrocardiograma, são de grande importância. Em particular, nesse trabalho será analisado como a atividade

mecânica afeta esses parâmetros em modelos do ventrículo humano.

### 1.2.6 Modelagem computacional

Durante as últimas décadas houve um grande avanço no estudo de diversos mecanismos do coração e técnicas capazes de observar processos desde os níveis molecular e celular foram desenvolvidas e aprimoradas. Outras ferramentas de diagnóstico além do ECG se estabeleceram, como o uso de imagens de ultrassom e ressonância magnética (RM). Apesar desse grande avanço na compreensão de diversos fenômenos da atividade cardíaca, ainda existem muitas questões não resolvidas e processos que precisam ser melhor compreendidos para que melhorias no tratamento de doenças cardíacas possam ser feitas.

Uma ferramenta importante que tem recebido cada vez mais atenção da comunidade científica e médica é o uso de modelos matemáticos e simulações computacionais para descrever o funcionamento do coração, que também tem sido muito utilizado no estudo de diversos processos biológicos.

Em particular, através de modelos matemáticos que incorporam detalhes de diferentes escalas pode-se estudar a interação entre esses processos e entre diferentes comportamentos do coração, como por exemplo a complexa interação entre atividade elétrica e mecânica, que é o foco do presente trabalho.

Além de possibilitar um melhor entendimento de fenômenos multifísicos e multiescala do coração, a modelagem computacional do coração pode ser utilizada no desenvolvimento e testes de novas drogas (Brennan et al., 2009; Zeng et al., 1995), auxiliar na detecção e diagnóstico de doenças (del Álamo et al., 2009; Nataraj et al., 2012) e no desenvolvimento e aperfeiçoamento de terapias e tratamentos de distúrbios cardíacos (Constantino et al., 2011; Trayanova et al., 2012).

Modelos matemáticos para simulações computacionais da eletrofisiologia cardíaca existem desde 1952, quando Hodgkin-Huxley publicaram um modelo baseado em equações diferenciais ordinárias para descrever o potencial de ação do axônio gigante da lula (Hodgkin e Huxley, 1952). Desde então, diversos modelos para

células cardíacas surgiram, incorporando cada vez mais detalhes biofísicos. Muitos modelos ainda usam a mesma abordagem matemática introduzida por Hodgkin-Huxley.

Em termos de modelos matemáticos para a atividade elétrica no tecido cardíaco, o modelo mais completo, conhecido como modelo bidomínio, foi proposto em 1978 por Tung (1978). Desde então, inúmeros trabalhos envolvendo a simulação computacional da eletrofisiologia do tecido cardíaco foram realizados com base nesse modelo, ou em modelos mais simples. Esses estudos incluem simulações realistas da atividade elétrica nos ventrículos, simulações da formação de arritmias, simulação de desfibrilação através da aplicação de choques elétricos para quebrar ondas de reentrada, simulação de isquemias e insuficiência cardíaca (Trayanova et al., 2012). Nos últimos anos, a modelagem matemática e as simulações computacionais da parte elétrica da atividade cardíaca se desenvolveram muito e diversos estudos foram realizados. Entretanto, a atividade mecânica acoplada à elétrica ainda foi pouco estudada.

Os modelos matemáticos para descrever a contração e a força em miócitos são relativamente antigos, com as primeiras contribuições nos trabalhos de Hill (1938). Pode-se citar também o trabalho de Fung (1970), pioneiro da biomecânica, que propôs o modelo de Hill de três elementos para o músculo cardíaco. Um dos modelos mais recentes nesse contexto, proposto por Rice et al. (2008), é baseado em equações diferenciais ordinárias para descrever a geração de força e o ciclo de cálcio durante a contração de miócitos cardíacos e será discutido em mais detalhes em seguida.

O comportamento mecânico do músculo cardíaco exibe diversas características gerais dos tecidos biológicos, como por exemplo a relação não-linear entre a tensão e deformação e a presença de histerese em experimentos de carregamento cíclico (Humphrey, 2002). Em termos de modelos constitutivos para o comportamento passivo do tecido cardíaco, os primeiros modelos foram propostos por Yin (1981) e Humphrey e Yin (1987) e já abordavam a anisotropia do tecido ao con-

siderar a estrutura das fibras. Outros trabalhos, como o de Huyghe et al. (1991) caracterizam o comportamento passivo do miocárdio como viscoelástico e o tratam como um material poroso bifásico. Novos modelos constitutivos com base em novos dados experimentais foram propostos, como é o caso do modelo de Holzapfel e Ogden (2009), que será abordado posteriormente.

O estudo da atividade eletromecânica acoplada usando modelos matemáticos e simulações computacionais é recente. Um dos primeiros trabalhos a considerar o comportamento eletromecânico acoplado em simulações computacionais foi o de Nash e Panfilov (2004) que estudou o efeito da deformação em ondas espirais de reentrada no tecido cardíaco. Outro trabalho foi publicado por Cherubini et al. (2008), onde um modelo eletromecânico acoplado foi proposto e utilizado para estudar o comportamento cardíaco sob diversas condições, ainda nesse contexto, pode-se citar também os trabalhos de Smith et al. (2003) e Usyk et al. (2002).

### **1.3 Objetivos e contribuições do presente trabalho**

O objetivo geral do presente trabalho foi o desenvolvimento de um modelo eletromecânico acoplado para simulações computacionais da atividade eletromecânica cardíaca para o estudo das complexas interações entre a atividade elétrica e mecânica e suas consequências em parâmetros importantes da eletrofisiologia cardíaca.

Para alcançar esse objetivo, o primeiro passo foi o estabelecimento do modelo matemático para descrever a atividade eletromecânica do coração. Os modelos que formam o modelo eletromecânico acoplado são o modelo da eletrofisiologia e o modelo para a deformação e contração do tecido cardíaco. De forma geral, pode-se dizer que o modelo eletromecânico acoplado é composto dos seguintes componentes:

- Modelo a nível celular da eletrofisiologia
- Modelo a nível celular para descrever a contração e geração de força
- Modelo a nível do tecido para a atividade elétrica
- Modelo a nível do tecido para a atividade mecânica

Os modelos a nível celular são usualmente acoplados formando um único modelo denominado de modelo celular eletromecânico. Esse modelo fornece o potencial elétrico da membrana celular que inicia a ativação elétrica no tecido, assim como a tensão ativa que inicia a contração do tecido.

A implementação computacional do modelo eletromecânico acoplado completo foi feita através de métodos numéricos adequados e eficientes para a sua solução. A implementação foi verificada e validada através de uma série de experimentos computacionais conhecidos e através de comparações com dados e exemplos da literatura. Além disso, simulações computacionais da atividade elétrica de fatias do tecido cardíaco, assim como uma simulação simplificada do ventrículo esquerdo completo foram realizadas. Os resultados de deformação do tecido foram satisfatórios e em particular a simulação do ventrículo esquerdo apresentou um comportamento consistente com observações fisiológicas.

Uma das principais contribuições desse trabalho, publicada em Rocha et al. (2013), foi o estudo dos efeitos da deformação do tecido cardíaco em propriedades da eletrofisiologia cardíaca. Através de estudos computacionais em fatias transmuralis do ventrículo esquerdo observou-se o efeito da deformação no acoplamento elétrico entre as células do tecido, na repolarização e, por consequência, na duração do potencial de ação. Em seguida, foi analisado o impacto da deformação em eletrogramas obtidos a partir de simulações. Observaram-se alterações na amplitude da onda-T obtida no eletrograma da simulação com deformação quando comparada com o eletrograma de simulações sem deformação.

Estuda-se ainda um caso patológico de hipertrofia e insuficiência cardíaca do ventrículo esquerdo. Para esse objetivo específico, modificou-se o modelo celular eletromecânico acoplado do ventrículo esquerdo humano usado nesse trabalho de forma a reproduzir as principais características desse distúrbio observadas experimentalmente. A hipertrofia do tecido cardíaco resulta em um espessamento da parede ventricular, enquanto a insuficiência cardíaca provoca uma redução na contratilidade dos miócitos. Ainda assim, nesse cenário foram observados os efeitos da

deformação na repolarização e o aumento da amplitude da onda-T no eletrograma obtido.

Uma outra contribuição deste trabalho, cujos resultados foram publicados em Rocha et al. (2011), refere-se ao desempenho computacional da solução numérica do modelo da eletrofisiologia cardíaca. Assim, uma implementação paralela utilizando os recursos das recentes unidades de processamento gráfico (*Graphics Processing Units* - GPU), capazes de realizar processamentos genéricos para computação científica, foi realizada e o seu desempenho analisado.

#### 1.4 Organização do texto

Esta tese é composta por um total de nove capítulos que abrangem os aspectos multidisciplinares, matemáticos e computacionais considerados no trabalho. O Capítulo 2 apresenta os conceitos de eletrofisiologia e mecânica e, a partir dos quais, descrevem-se os modelos matemáticos para miócitos cardíacos isolados. O Capítulo 3 apresenta alguns modelos matemáticos que descrevem a propagação elétrica no tecido cardíaco, assim como algumas propriedades da microestrutura do tecido e a condutividade do mesmo. No Capítulo 4 a teoria da mecânica do contínuo, as equações governantes da atividade mecânica do coração e as equações constitutivas para representar o comportamento passivo do tecido cardíaco são apresentadas. Tendo em vista os modelos matemáticos apresentados, o Capítulo 5 discute os métodos numéricos utilizados para realizar as simulações computacionais do modelo eletromecânico acoplado. O Capítulo 6 apresenta algumas questões relacionadas ao acoplamento entre os modelos da atividade elétrica e mecânica do tecido cardíaco.

Em seguida, apresentam-se os resultados desse trabalho através de uma série de experimentos computacionais. No Capítulo 7 discute-se detalhes da implementação computacional do simulador eletromecânico cardíaco, e ainda apresenta diversos exemplos numéricos com o objetivo de validar a implementação e elucidar alguns aspectos do comportamento do tecido cardíaco. Este capítulo também apre-

senda uma das contribuições desse trabalho que é o uso do poder computacional das GPUs para acelerar de forma significativa as simulações da eletrofisiologia cardíaca. No Capítulo 8 apresenta-se a principal contribuição desse trabalho que é o estudo dos efeitos da deformação do tecido cardíaco em propriedades eletrofisiológicas, como ocorre na repolarização, na duração do potencial de ação, assim como em eletrogramas obtidos a partir de simulações. Esse estudo foi realizado considerando tanto o tecido cardíaco em condição normal, quanto em uma situação patológica de hipertrofia e insuficiência cardíaca. Por fim, o Capítulo 9 apresenta as conclusões desse trabalho, assim como algumas limitações e sugestões para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Eletrofisiologia e contração em células cardíacas

O objetivo deste capítulo é introduzir de forma mais detalhada os conceitos fundamentais de eletrofisiologia e contração de células cardíacas. Em seguida, descrevem-se diversos modelos matemáticos utilizados para realizar simulações computacionais da eletrofisiologia e contração de miócitos cardíacos. Os modelos discutidos nesse capítulo descrevem a atividade de células isoladas e serão, posteriormente, acoplados a modelos para descrever a atividade eletromecânica a nível do tecido e órgão.

### 2.1 Eletrofisiologia celular

#### 2.1.1 Membrana celular

As células são envoltas por uma membrana celular que serve como uma barreira separando o meio intracelular do meio extracelular. Esta membrana é constituída de uma bicamada fosfolipídica, na qual cada lipídio contém duas caudas hidrofóbicas ligadas a uma cabeça hidrofílica. Em um meio aquoso as caudas estão alinhadas para dentro, repelidas pela água, enquanto a cabeça se encontra na superfície da bicamada, formando uma barreira para moléculas eletricamente carregadas.

Aderidas à membrana celular existem proteínas que formam os chamados ca-

nais iônicos, que são responsáveis pelo mecanismo de transferência de determinados tipos de íons para dentro e para fora da célula. A Figura 2.1 ilustra a membrana celular e um exemplo de canal iônico qualquer. Tanto o meio intracelular quanto o meio extracelular são constituídos de uma solução aquosa de sais, composta principalmente de  $NaCl$  e  $KCl$ , que se dissociam em íons de sódio ( $Na^+$ ), potássio ( $K^+$ ) e cloro ( $Cl^-$ ).

A membrana celular impede o fluxo destes íons para dentro e para fora da célula, mantendo assim uma diferença de concentração de íons. Esta diferença de concentração gera uma diferença de potencial através da membrana celular.

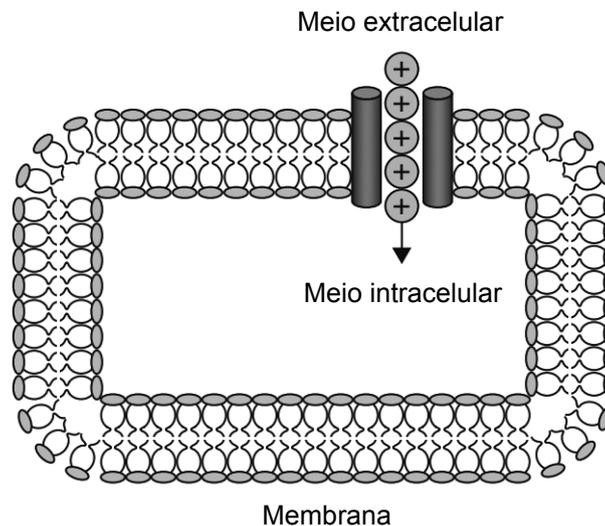


Figura 2.1: Ilustração da membrana celular, meios intracelular e extracelular, e uma representação esquemática de um canal iônico e de um fluxo de íons através do mesmo.

### 2.1.2 Difusão e a Lei de Fick

A diferença de concentração de íons entre o meio intracelular e extracelular gera um gradiente de concentração para cada tipo de íon através da membrana celular. Esse gradiente de concentração induz a movimentação de partículas de uma região com alta concentração para uma região com baixa concentração, isto é, o fluxo tem sentido oposto ao do gradiente de concentração. Esse fenômeno é conhecido como difusão e pode ser representado pela lei de Fick, descrita pela

seguinte equação diferencial:

$$J_F = -D\nabla C, \quad (2.1)$$

onde  $\nabla C$  é o gradiente de concentração de um determinado íon  $C$ ,  $D$  é o seu coeficiente de difusão e  $J_F$  o fluxo de íons.

### 2.1.3 Potencial de Nernst

O fluxo de íons através da membrana celular gera uma diferença de potencial elétrico. Para descrever esse fenômeno, suponha que uma membrana celular separe o meio intracelular do extracelular com diferentes concentrações de um determinado íon  $S_1$ . Considere ainda que a solução esteja eletricamente neutra, ou seja, está balanceada por um outro íon de sinal contrário ao de  $S_1$ , que será denotado por  $S_2$ .

Se a membrana é permeável a somente um dos íons, por exemplo, aos íons  $S_1$ , de acordo com a lei de Fick, devido à diferença de concentração haverá um fluxo desses íons de um lado para o outro. Desta forma, como a membrana só é permeável aos íons  $S_1$ , os íons  $S_2$  não irão se difundir pela membrana. Assim, a difusão de  $S_1$  cria um desbalanço de cargas entre os meios. Essa diferença de cargas entre os meios gera um campo elétrico com sentido oposto ao da difusão devido a diferença de concentração.

Sendo assim, a força exercida pelo campo elétrico direciona os íons na direção contrária à da difusão. O equilíbrio acontece quando o fluxo de íons devido a diferença de concentração é igual em magnitude e oposto em sinal ao fluxo devido à diferença de potencial.

Sejam  $J_F$  e  $J_P$  o fluxo devido à difusão e o fluxo devido à ação das forças elétricas, respectivamente. O equilíbrio é obtido quando o fluxo total  $J$  for igual a zero, isto é:

$$J = J_F + J_P = 0. \quad (2.2)$$

O fluxo de íons devido às forças elétricas é dada pela equação de Planck:

$$J_P = -m \frac{z}{|z|} C \nabla v, \quad (2.3)$$

onde  $m$  é a mobilidade do íon no líquido,  $z$  e  $|z|$  representam a carga e a valência do íon, respectivamente, de tal forma que  $z/|z|$  é o sinal da força no íon,  $C$  a concentração do íon e  $v$  o potencial elétrico.

A relação entre a mobilidade  $m$  do íon e o coeficiente de difusão  $D$  foi determinada por Albert Einstein e é dada por:

$$m = D \frac{|z|F}{RT},$$

onde  $F$  é a constante de Faraday,  $R$  é a constante ideal dos gases e  $T$  a temperatura absoluta. Utilizando as equações anteriores pode-se escrever o fluxo total como

$$J = J_F + J_P = -D \nabla C - D \frac{zF}{RT} C \nabla v = -D \left( \nabla C + \frac{zF}{RT} C \nabla v \right)$$

Em equilíbrio, quando o fluxo total é nulo, pode-se mostrar (Keener e Sneyd, 1998) que o potencial elétrico é dado por:

$$V_{eq} = \frac{RT}{zF} \log \left( \frac{C_e}{C_i} \right), \quad (2.4)$$

onde  $C_e$  e  $C_i$  são as concentrações extracelular e intracelular do íon. Este potencial é chamado de potencial de equilíbrio de Nernst.

## 2.2 Circuito elétrico da membrana

Um capacitor é formado quando dois materiais condutores são separados por uma fina camada de um material não-condutor, um isolante (ou dielétrico). A membrana celular pode ser representada como um capacitor, já que é capaz de separar cargas entre os meios intra e extracelular.

O potencial elétrico  $v$  através de um capacitor é proporcional à carga  $Q$

separada por ele. Logo o potencial elétrico através da membrana é dado por:

$$v = \frac{Q}{C_m}, \quad (2.5)$$

onde  $C_m$  é a capacitância da membrana celular.

Como os canais iônicos são proteínas que atravessam a membrana e permitem o fluxo de determinados íons, eles são usualmente representados no modelo elétrico da membrana como um resistor. Logo, para completar o modelo do circuito elétrico da membrana, um resistor é colocado em paralelo a um capacitor de forma a representar o fluxo de íons através dos canais iônicos. A Figura 2.2 ilustra o circuito elétrico do modelo da membrana.

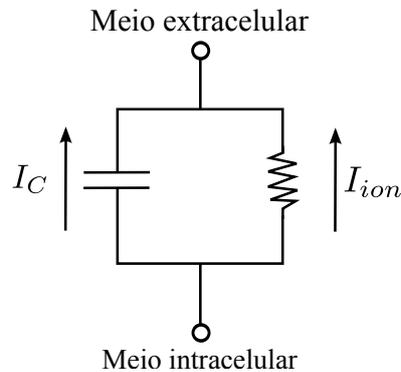


Figura 2.2: Circuito elétrico do modelo da membrana celular, onde  $I_C$  representa a corrente capacitiva e  $I_{ion}$  é a corrente iônica total através dos canais iônicos.

O fluxo de íons irá causar uma mudança na carga  $Q$  e portanto em  $v$ , como demonstra a equação (2.5). A variação temporal do potencial da membrana é dada por:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{C_m} \frac{dQ}{dt}. \quad (2.6)$$

O termo  $dQ/dt$  é a variação de carga no tempo, que corresponde à corrente capacitiva e será denotada por  $I_c$ . A corrente total através da membrana celular  $I_m$  é definida como a soma da corrente capacitiva com a corrente iônica que atravessa os canais

$$I_m = I_{ion} + I_c. \quad (2.7)$$

Substituindo as correntes em (2.7) segue que

$$I_m = I_{ion} + C_m \frac{dv}{dt}, \quad (2.8)$$

e ainda, se o circuito da Figura 2.2 for fechado, isto é, se não houver transporte de íons para dentro ou fora da área, pela conservação de cargas, a soma das correntes capacitiva  $I_c$  e iônica  $I_{ion}$  deve ser igual a zero:

$$I_m = 0 \quad \Rightarrow \quad I_{ion} + C_m \frac{dv}{dt} = 0. \quad (2.9)$$

Neste caso os íons que passam pela membrana se acumulam do outro lado alterando assim o potencial transmembrânico  $v$ , o qual é definido como a diferença entre o potencial do meio intracelular  $u_i$  pelo potencial do meio extracelular  $u_e$ , isto é,  $v = u_i - u_e$ .

### 2.3 Corrente iônica

Um fluxo de íons irá passar pelos canais iônicos sempre que o potencial através da membrana for diferente do potencial de Nernst, definido pela equação (2.4). Portanto é necessário estabelecer como esta corrente se relaciona com o potencial transmembrânico, e para isso serão apresentados dois modelos: o modelo linear e o modelo de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) Keener e Sneyd (1998).

O modelo linear estabelece uma relação linear entre a corrente e a voltagem

$$I = G(v - V_{eq}), \quad (2.10)$$

onde  $G$  é a condutância e  $v_{eq}$  o potencial de Nernst. Dependendo do tipo de canal iônico, a condutância  $G$  pode ser constante, função do tempo, do potencial elétrico ou até mesmo da concentração iônica.

O outro modelo é deduzido a partir da hipótese de que o campo elétrico é constante na membrana, para mais detalhes veja Keener e Sneyd (1998). Também

conhecido como equação de GHK, considera-se uma relação não-linear entre o potencial transmembrânico e a corrente, definida por

$$I = P_S \frac{z^2 F^2}{RT} v \frac{C_i - C_e \exp\left(\frac{-zFv}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{-zFv}{RT}\right)}$$

onde  $P_S = \frac{D}{L}$  é a permeabilidade da membrana ao íon considerado e  $C_i$  e  $C_e$  são as concentrações intracelular e extracelular deste íon, respectivamente.

Note que em ambos modelos, quando o potencial transmembrânico é igual ao potencial de Nernst, não há fluxo, pois a força difusiva e elétrica estão em equilíbrio. Para o modelo linear quando  $v = V_{eq}$ , é fácil ver que a corrente é zero, enquanto que para o modelo GHK pode-se verificar esse fato tomando  $v = V_{eq}$  e usando a definição do potencial de Nernst.

## 2.4 Canais iônicos

A atividade elétrica cardíaca depende do movimento de íons, principalmente de sódio, potássio, cálcio e cloro, através da membrana de células cardíacas. A tarefa de movimentar esses íons pela membrana é realizada por um conjunto de proteínas especializadas, que podem ser classificadas em canais iônicos, bombas e trocadores (Jalife et al., 2009).

Os canais iônicos são poros preenchidos de água presentes na bicamada lipídica através dos quais o transporte de íons ocorre de forma passiva. Por outro lado, as bombas iônicas dependem de energia metabólica na forma de ATP (adenosina trifosfato) para realizar o transporte de íons de forma ativa. Por sua vez, os trocadores iônicos usam o gradiente eletroquímico de uma espécie de íon para transportar outra espécie de íon pela membrana.

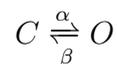
Os canais iônicos possuem duas propriedades fundamentais. Quando são estimulados apropriadamente, os canais iônicos abrem ou se fecham. Essa propriedade é chamada de *gating*. A segunda propriedade, conhecida como seletividade iônica, controla, à medida que o canal se abre, a seleção de qual espécie de íon poderá se transportar através de cada um desses canais.

Existem diversos mecanismos que controlam a abertura e fechamento dos canais iônicos. Em geral, os canais iônicos são classificados de acordo com esse mecanismo. Os canais podem ser ativados pela voltagem, por algum ligante ou por um estímulo mecânico. Um canal é dito depender da voltagem quando a abertura ou fechamento do poro depende da voltagem da membrana.

A condutância destes canais aos íons depende do potencial transmembrânico, já que mudanças neste potencial geram alterações na conformação das proteínas que os compõem e mudam a permeabilidade do canal. A seguir algumas maneiras de representar matematicamente a relação entre as correntes iônicas e o potencial transmembrânico serão apresentadas.

Quando os canais iônicos são descritos por condutâncias constantes, o fluxo de íons pode ser descrito por um modelo linear para a corrente, de acordo com a equação (2.10), onde  $G$  é a condutância constante. Entretanto, a condutância dos canais iônicos pode variar no tempo em resposta a mudanças no potencial transmembrânico. Isso ocorre pois determinadas partes do canal que estão carregadas fazem as moléculas mudarem de forma quando o potencial da membrana muda.

Do ponto de vista da modelagem os canais iônicos são representados como um conjunto de sub-unidades, as quais podem estar abertas ou fechadas. A passagem de íons só ocorre quando todas as subunidades estão abertas. Denotando a concentração de canais no estado aberto e fechado por  $[O]$  e  $[C]$ , respectivamente, e tendo em vista que a concentração total de canais  $[O] + [C]$  é constante, as mudanças entre os estados aberto e fechado podem ser descritas por



onde  $\alpha$  é taxa com que os canais se abrem e  $\beta$  a taxa com que os canais se fecham. Ambas as taxas dependem do potencial transmembrânico  $v$ , isto é  $\alpha = \alpha(v)$  e  $\beta = \beta(v)$ .

A taxa com a qual os canais abertos se fecham é proporcional à concentração de canais abertos, e analogamente, a taxa com a qual os canais fechados se abrem é

proporcional à concentração de canais fechados. Isto pode ser descrito pela seguinte equação diferencial ordinária (EDO):

$$\frac{d[O]}{dt} = \alpha(v)[C] - \beta(v)[O].$$

Seja  $[C] + [O]$  a concentração total de canais e  $g = [O]/([O] + [C])$  a fração de canais abertos. Para um simples canal,  $g$  representa a probabilidade deste canal iônico estar aberto. Dividindo a equação anterior pela concentração total, resulta em

$$\frac{dg}{dt} = \alpha(v)(1 - g) - \beta(v)g. \quad (2.11)$$

A maioria dos canais iônicos são compostos por várias subunidades, que podem estar abertas ou fechadas. Assim a equação (2.11) pode ser vista como a probabilidade de cada uma destas subunidades estar aberta. Logo, para um canal com  $n$  subunidades iguais, as quais se abrem e fecham independentes umas das outras, a probabilidade  $O$  do canal estar aberto é  $O = g^n$ .

Entretanto, muitas vezes os canais iônicos são formados por diferentes subunidades, que tem a sua dinâmica governada por (2.11), porém com diferentes taxas de abertura e fechamento  $\alpha$  e  $\beta$ . Por exemplo, um canal com uma subunidade  $g$  e outra  $h$  tem as taxas definidas por  $\alpha_g$ ,  $\beta_g$ ,  $\alpha_h$  e  $\beta_h$ . Finalmente, se o canal tem  $m$  subunidades  $g$  e  $n$  subunidades do tipo  $h$ , a probabilidade do canal estar aberto é definida por

$$O = g^m h^n.$$

Por fim a condutividade pode ser calculada pelo produto da condutividade máxima (quando todos os canais estão abertos) pela proporção de canais abertos. Logo, a corrente iônica é da forma:

$$I = G_{max}O(v - V_{eq}), \quad (2.12)$$

onde  $G_{max}$  é a condutância máxima.

## 2.5 Modelos celulares para eletrofisiologia

Existem centenas de modelos matemáticos que foram desenvolvidos para descrever a eletrofisiologia em células cardíaca. Esses modelos diferem com relação à espécie, ao tipo de célula cardíaca (átrio, ventrículo, etc) e também diferem quanto ao nível de complexidade para descrever os detalhes biofísicos envolvidos. Para uma lista completa e representativa dos modelos e ferramentas computacionais, consulte o repositório online CellML (Garny et al., 2008).

Os modelos celulares para eletrofisiologia podem ser classificados basicamente nos modelos simplificados e nos modelos biofísicos detalhados. Os modelos simplificados (Fitzhugh, 1961; Mitchell e Schaeffer, 2003; Nash e Panfilov, 2004), usam um pequeno número de variáveis e equações para descrever a geração do potencial de ação e outras características importantes através de uma abordagem fenomenológica.

Por outro lado, os modelos biofísicos detalhados Bondarenko et al. (2004); Luo e Rudy (1991); Nygren et al. (1998); ten Tusscher et al. (2004), incluem cada vez mais informações sobre os canais iônicos, bombas, trocadores e concentrações intracelulares, e ainda buscam reproduzir relações e dados experimentais. Os modelos biofísicos detalhados usam um maior número de variáveis de estado, logo a simulação computacional desses modelos é mais custosa.

A seguir alguns modelos celulares são apresentados. Devido à sua importância histórica e sua influência nos demais modelos, o modelo de Hodgkin-Huxley para células do axônio gigante de lula é apresentado inicialmente. Em seguida, os modelos usados neste trabalho são apresentados.

### 2.5.1 Modelo celular de Hodgkin-Huxley

Um modelo para a corrente iônica total através da membrana pode ser elaborado utilizando o modelo linear para a corrente de cada tipo de íon. O primeiro modelo deste tipo foi proposto por Hodgkin e Huxley em 1952 e logo depois em 1963, os autores receberam o Prêmio Nobel de Medicina por este trabalho.

O modelo foi proposto com o objetivo de explicar o mecanismo de geração do potencial de ação em células do axônio gigante de lula, que embora inadequado para estudos com o coração, tem sido utilizado como base para muitos outros modelos de células nervosas e cardíacas.

No axônio da lula a relação corrente-voltagem para os íons de  $Na^+$  e  $K^+$  é aproximadamente linear. Logo a corrente iônica é

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L,$$

onde  $I_{Na}$ ,  $I_K$  e  $I_L$  representam as correntes dos canais de sódio, potássio e uma corrente de fuga, respectivamente. Adotando os modelos lineares para as correntes iônicas tem-se

$$I_{Na} = g_{Na}(v - V_{Na}), \quad I_K = g_K(v - V_K), \quad I_L = g_L(v - V_L),$$

onde  $g_{Na}$ ,  $g_K$  e  $g_L$  são as condutâncias dos canais iônicos e  $V_{Na}$ ,  $V_K$  e  $V_L$  os potenciais de equilíbrio de Nernst para os respectivos íons. Assim o modelo da membrana celular toma a seguinte forma

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(v - V_{Na}) - g_K(v - V_K) - g_L(v - V_L) + I_{app},$$

onde  $I_{app}$  é uma corrente de estímulo aplicada.

A condutância  $g_L$  é considerada constante, isto é, não depende do potencial da membrana. Entretanto as demais condutâncias podem variar no tempo em resposta a mudanças no potencial transmembrânico. No modelo de Hodgkin-Huxley (HH) a condutância dos canais de sódio e potássio dependem do tempo e da voltagem. Essa dependência é representada por EDOs do tipo (2.11), as quais descrevem como os canais iônicos se abrem e fecham. A Figura 2.3 ilustra medidas experimentais da condutância dos canais de sódio e potássio obtidas por Hodgkin e Huxley.

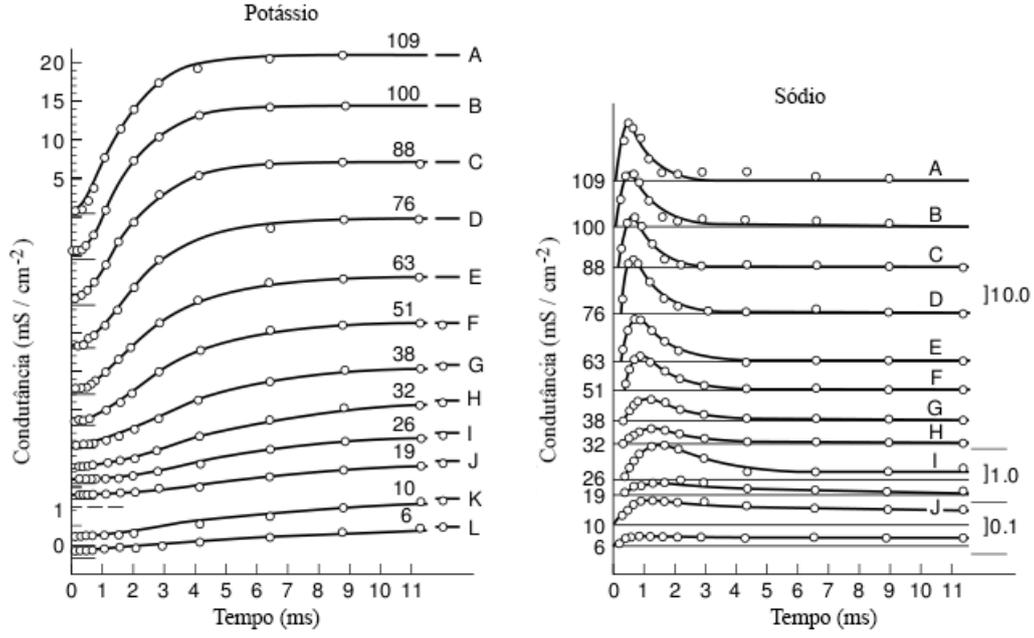


Figura 2.3: Dados experimentais (pontos) e condutâncias do modelo de Hodgkin-Huxley (linha sólida) para diferentes níveis de voltagem aplicada, representado pelas letras de A a L. Figura adaptada de Keener e Sneyd (1998).

No modelo, o canal de sódio é considerado ser formado por quatro subunidades, três das quais são iguais, enquanto o canal de potássio é formado por quatro subunidades idênticas. Desta forma, como discutido anteriormente, pode-se escrever as correntes iônicas como

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (v - V_{Na}), \quad I_K = \bar{g}_K n^4 (v - V_K), \quad I_L = g_L (v - V_L),$$

onde  $\bar{g}_{Na}$  e  $\bar{g}_K$  representam os valores máximos da condutância dos canais de sódio e potássio, respectivamente. As variáveis  $m$  e  $h$  representam as subunidades do canal de sódio, enquanto a variável  $n$  representa as subunidades do canal de potássio. A dinâmica dessas variáveis é governada por equações do tipo (2.11), isto é

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h, \end{aligned}$$

onde os  $\alpha$ 's e  $\beta$ 's representam as taxas de transição entre os estados aberto e fechado. A Figura 2.4 ilustra o potencial de ação e a evolução temporal das variáveis do modelo.

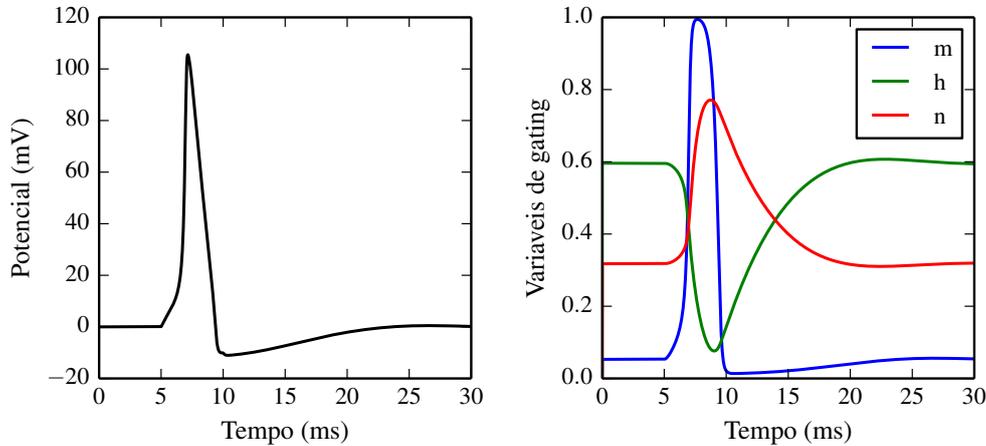


Figura 2.4: Modelo de Hodgkin-Huxley: potencial transmembrânico e as variáveis de *gating*  $m$ ,  $h$  e  $n$  que controlam a abertura e fechamento dos canais iônicos ao longo do tempo.

### 2.5.2 Modelo celular de Luo-Rudy

Um modelo matemático para o potencial de ação de células ventriculares de mamíferos foi desenvolvido por Luo e Rudy (1991). O modelo de Luo-Rudy (LRI) inclui diversas correntes importantes como a corrente de sódio rápida  $I_{Na}$ , cuja atividade é importante para a despolarização, a corrente de entrada lenta  $I_{si}$ , responsável pelo platô do potencial de ação e ainda uma corrente de fundo  $I_b$ . Ainda considera diferentes correntes de potássio como a corrente de potássio dependente do tempo  $I_K$ , a corrente de potássio independente do tempo  $I_{K1}$  e a corrente de potássio do platô  $I_{Kp}$ . A Figura 2.5 apresenta um esquema com a membrana celular e as correntes do modelo LRI.

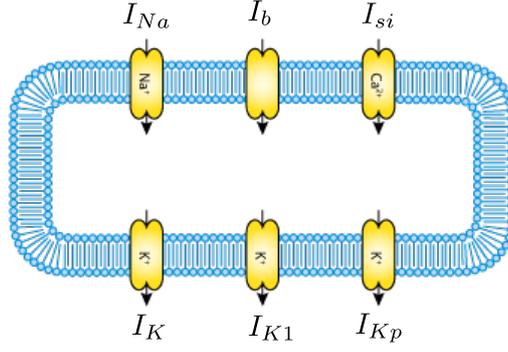


Figura 2.5: Representação esquemática do modelo celular LRI. A figura ilustra a membrana celular e os canais iônicos que representam os seis tipos de corrente do modelo.

Assim, a corrente iônica total  $I_{ion}$  é definida como

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b.$$

As correntes  $I_{Na}$ ,  $I_{si}$  e  $I_K$  são definidas pelo formalismo de Hodgkin-Huxley, isto é, por equações do tipo (2.12). Essas correntes são definidas por:

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h j (v - E_{Na}),$$

$$I_{si} = \bar{G}_{si} d f (v - E_{si}),$$

$$I_K = \bar{G}_K X X_i (v - E_K),$$

onde  $m$ ,  $h$ ,  $j$ ,  $d$ ,  $f$  e  $X$  são variáveis do tipo *gating* que obedecem a EDOs da forma (2.11) e  $X_i$  é uma função de  $v$  independente do tempo. As demais correntes são dadas por:

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} K_1 (v - E_{K1}),$$

$$I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} K_p (v - E_{Kp}),$$

$$I_b = \bar{G}_b (v - E_b).$$

Além das EDOs para o potencial transmembrânico  $v$  e para as variáveis  $m$ ,  $h$ ,  $j$ ,  $d$ ,  $f$  e  $X$  de *gating* dos canais, o modelo inclui uma EDO para a concentração intracelular de cálcio  $[Ca^{2+}]_i$ :

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -10^{-4}I_{si} + 0.07(10^{-4} - [Ca^{2+}]_i).$$

Em resumo, o modelo é baseado em um conjunto de 8 EDOs que descrevem as correntes iônicas e a concentração intracelular de cálcio. Para uma definição completa das variáveis e constantes do modelo consulte a publicação original (Luo e Rudy, 1991).

### 2.5.3 Modelo celular do ventrículo humano

Um dos modelos matemáticos mais utilizados em simulações computacionais para representar a eletrofisiologia de células do ventrículo humano foi proposto por ten Tusscher et al. (2004). Aqui esse modelo será denotado por TNNP (ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov).

Esse modelo possui um total de 19 variáveis de estado representadas por EDOs e ainda diversos parâmetros como concentrações intracelulares e extracelulares, e condutâncias dos canais iônicos. A corrente iônica total deste modelo é composta de diversas correntes, como mostra a Figura 2.6.

A corrente iônica total  $I_{ion}$  é definida como a soma das seguintes correntes:

$$\begin{aligned} I_{ion} = & I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} \\ & + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}, \end{aligned} \quad (2.13)$$

onde  $I_{Na}$  é a corrente rápida de sódio,  $I_{K1}$  é a corrente de potássio retificadora de entrada,  $I_{to}$  é a corrente transiente rápida de saída de potássio,  $I_{Kr}$  é a corrente de potássio retificadora tardia,  $I_{Ks}$  é a corrente de potássio lenta,  $I_{CaL}$  é a corrente de cálcio do tipo L,  $I_{NaCa}$  é a corrente de troca de cálcio e sódio,  $I_{NaK}$  é a corrente da bomba de sódio e potássio,  $I_{pCa}$  e  $I_{pK}$  são correntes de platô cálcio e potássio,

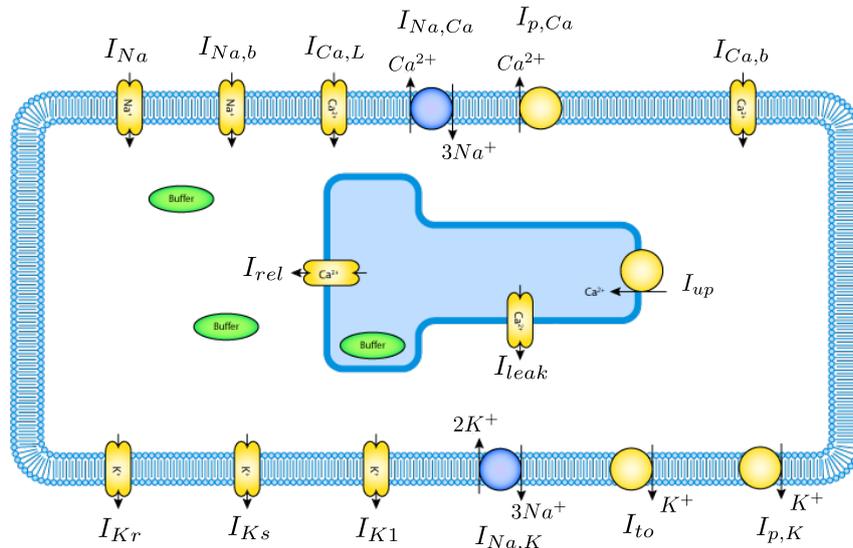


Figura 2.6: Representação esquemática do modelo celular TNNP.

$I_{bCa}$  e  $I_{bNa}$  são as correntes de fundo de cálcio e sódio, respectivamente.

Uma das principais características do modelo TNNP é que este é capaz de descrever a forma e a duração do potencial de ação de diferentes tipos de miócitos ventriculares, como as células do endocárdio, células do miocárdio (ou células-M) e do epicárdio. A Figura 2.7 apresenta o potencial de ação gerado pelos diferentes fenótipos do modelo TNNP.

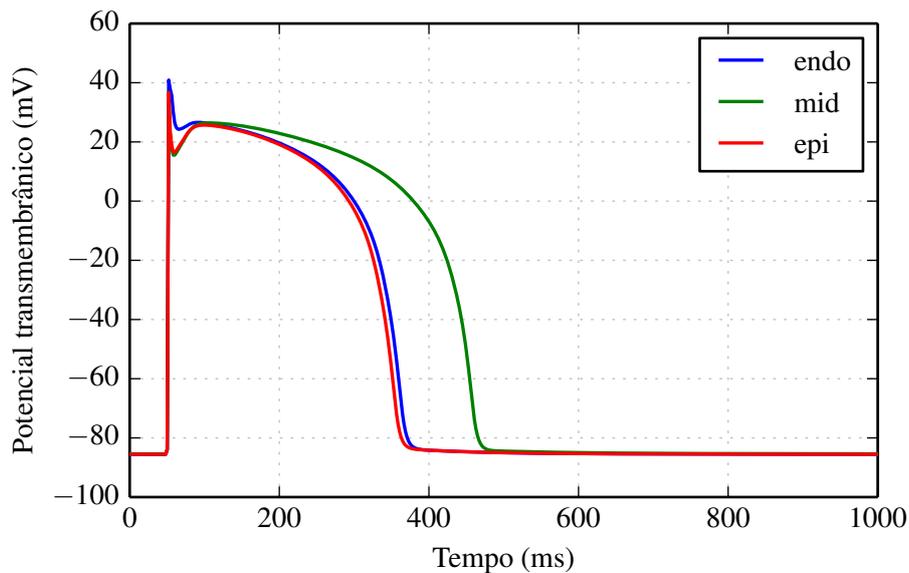


Figura 2.7: Potencial de ação do modelo TNNP para células do epicárdio (epi), endocárdio (endo) e células-M (mid).

A forma do potencial de ação para diferentes tipos de células pode ser obtido através de simples modificações nos parâmetros de algumas correntes. As células do endocárdio e epicárdio diferem quanto à intensidade da corrente  $I_{to}$ , enquanto que as células-M diferem das demais pois nessa a corrente  $I_{Ks}$  possui uma intensidade menor. Para representar essa variação no fenótipo das células, o modelo TNNP usa os seguintes valores para as condutâncias das correntes  $I_{to}$  e  $I_{Ks}$ , respectivamente:

$$G_{to} = \begin{cases} 0.073 \text{ nS/pF}, & \text{para células do endocárdio;} \\ 0.294 \text{ nS/pF}, & \text{para células do epicárdio e células-M,} \end{cases} \quad (2.14)$$

e

$$G_{Ks} = \begin{cases} 0.062 \text{ nS/pF}, & \text{para células-M;} \\ 0.245 \text{ nS/pF}, & \text{para células do epicárdio e endocárdio.} \end{cases} \quad (2.15)$$

Para mais detalhes e uma especificação completa das variáveis, equações e parâmetros deste modelo consulte (ten Tusscher et al., 2004).

## 2.6 Parâmetros e propriedades do potencial de ação

Diversos parâmetros são usualmente utilizados para quantificar mudanças temporais ou na magnitude do potencial de ação como resultado de mudanças na frequência de ativação, concentração iônica, temperatura, efeitos de drogas e situações patológicas. Alguns desses parâmetros são ilustrados na Figura 2.8 e discutidos a seguir.

A amplitude do potencial de ação (APA) é medida a partir do potencial de repouso ao pico da despolarização do potencial de ação. Um dos parâmetros mais importantes é a duração do potencial de ação (DPA). A DPA é usualmente medida como sendo o tempo entre a subida do potencial de ação e o ponto no qual a célula se repolariza a uma certa fração do máximo.

Como a Figura 2.8 mostra, a DPA pode ser calculada a diferentes níveis da fase de repolarização. Por exemplo, a  $DPA_{90}$ , isto é, a duração do potencial de

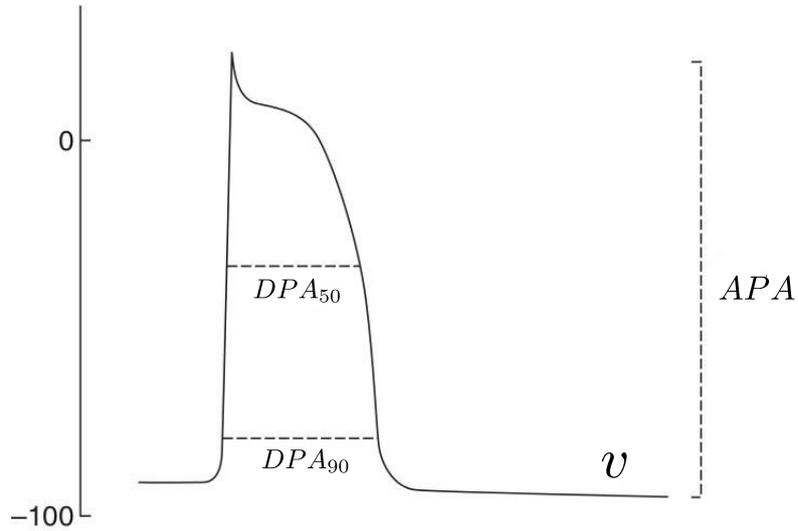


Figura 2.8: Parâmetros do potencial de ação.

ação a 90% da fase de repolarização, é calculada como

$$DPA_{90}(\mathbf{x}) = t_r(\mathbf{x}) - t_a(\mathbf{x}), \quad (2.16)$$

onde  $t_r$  é o tempo de repolarização,  $t_a$  é o tempo de ativação e  $\mathbf{x}$  a posição no espaço. O tempo de ativação  $t_a$  é considerado como o instante de tempo cuja derivada do potencial  $dv/dt$  atinge o seu valor máximo  $v_{max}$ . No caso da  $DPA_{90}$ , o tempo de repolarização  $t_r$  é o instante de tempo em que o potencial atinge o nível correspondente a 10% da amplitude do potencial de ação após a ativação.

### 2.6.1 Variações regionais nas propriedades do tecido

A forma e a organização dos miócitos dependem do tipo de tecido e, portanto, varia de acordo com a região do coração. Por exemplo, existem grandes diferenças nas propriedades do tecido dos átrios e o tecido dos ventrículos.

Além disso, a expressão e a distribuição de canais iônicos, trocadores e bombas nos miócitos é heterogênea. Isso resulta em diferenças regionais na forma e duração do potencial de ação, assim como na velocidade de propagação da onda elétrica. A Figura 2.9 ilustra as variações na forma do potencial de ação para

diferentes tipos de células do coração e a sua respectiva contribuição para o eletrocardiograma.

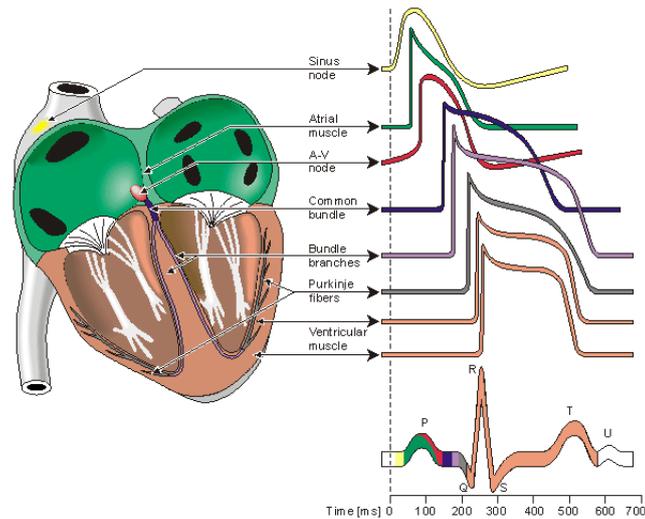


Figura 2.9: Forma do potencial de ação de diferentes tipos de células cardíacas e o seu período de influência no eletrocardiograma durante um batimento cardíaco. Adaptado de Malmivuo e Plonsey (1995).

## 2.7 Acoplamento excitação-contração

Para entender a dinâmica da contração e relaxamento da célula muscular cardíaca alguns detalhes da organização e estrutura dos miócitos cardíacos serão discutidos antes.

O músculo cardíaco é formado por feixes de miócitos. Os miócitos cardíacos possuem geralmente apenas um núcleo e tem um diâmetro de aproximadamente  $25 \mu m$  e um comprimento de  $100 \mu m$  nos ventrículos, nos átrios o comprimento é menor (Klabunde, 2011). Os miócitos cardíacos possuem um padrão estriado devido a disposição organizada de arranjos de miofibrilas, as quais por sua vez possuem diversos miofilamentos, como mostra a Figura 2.10. O segmento entre duas linhas Z representa a unidade básica de contração do miócito e é chamada de sarcômero. Sob condições fisiológicas normais, o comprimento de cada sarcômero varia entre  $1.6$  a  $2.2 \mu m$  em corações humanos. O comprimento do sarcômero é uma característica importante na força gerada para a contração.

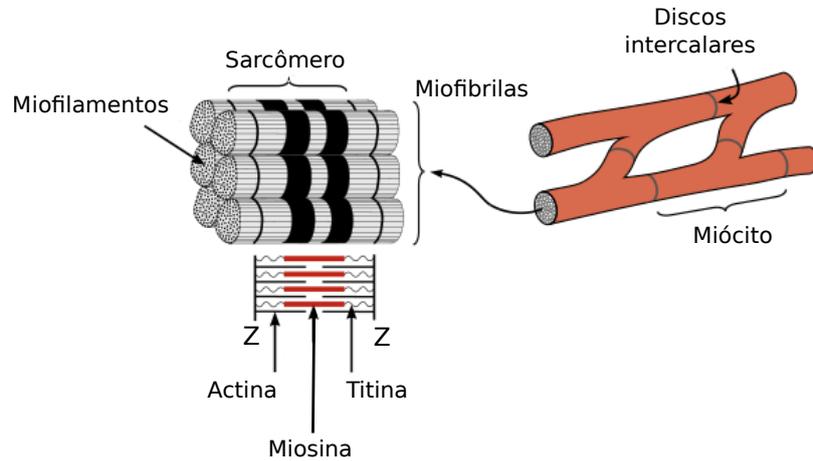


Figura 2.10: Estrutura do miócito. Adaptado de Klabunde (2011).

O sarcômero possui filamentos finos e grossos que representam cerca de 50% do volume celular. Os filamentos grossos possuem uma proteína chamada miosina, enquanto os filamentos finos possuem actina e outras proteínas. Interações químicas entre os filamentos de actina e miosina durante o acoplamento excitação-contracção fazem com que o sarcômero encurte à medida que actina e miosina deslizam uma sobre a outra encurtando, assim, a distância entre as linhas Z. O encurtamento da célula cardíaca é obtido como resultado do encurtamento de muitos sarcômeros associados em série.

A Figura 2.11 ilustra a estrutura da actina e da miosina. A miosina é uma proteína que possui duas cabeças globulares articuladas com uma cauda (Figura 2.11). A cabeça globular possui um sítio que permite a interação entre a miosina e a actina, a qual é denominada de ponte cruzada (*Cross-bridges* ou XB). Energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) é necessária para a formação de pontes cruzadas entre os filamentos finos e grossos.

Cada filamento grosso é cercado por um arranjo hexagonal de seis filamentos finos. Os filamentos finos são compostos de actina, tropomiosina e troponina. A actina é uma proteína organizada em uma cadeia que possui uma forma helicoidal. Entrelaçadas entre a cadeia de actina ficam as proteínas chamadas de tropomiosina. Cada tropomiosina está associada a sete moléculas de actina. Aderida à tropomiosina em intervalos regulares existe o complexo da troponina, constituído

de três subunidades classificadas de acordo com sua afinidade por diferentes ligantes. A troponina-T (TnT) com afinidade pela tropomiosina, a troponina-C (TnC) com afinidade pelo cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e a troponina-I (TnI), uma subunidade que inibe a ligação da miosina à actina.

O complexo da troponina está aderido à tropomiosina de forma a prevenir a ligação das cabeças de miosina à actina. Entretanto, quando  $Ca^{2+}$  se liga à TnC, o complexo troponina-tropomiosina sofre uma mudança de conformação tornando a actina acessível para se ligar à cabeça da miosina. Quando o cálcio é removido da TnC, o complexo da troponina-tropomiosina volta à sua configuração que inibe a ligação de miosina com actina.

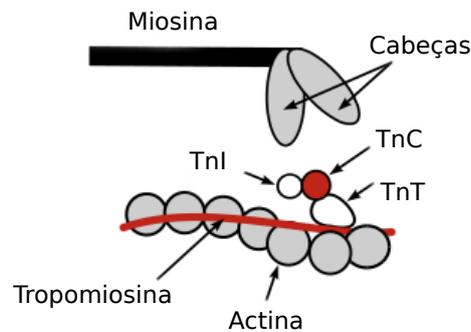


Figura 2.11: Detalhes das moléculas de miosina e suas duas cabeças globulares, da actina e do complexo troponina-tropomiosina. Adaptado de Klabunde (2011).

A membrana dos miócitos circunda todo o arranjo de miofibrilas e possui invaginações chamadas túbulos-T transversais, especialmente em miócitos ventriculares. No interior da célula e próximo aos túbulos-T, existe uma rede tubular que circunda os miofilamentos conhecida como retículo sarcoplasmático (RS). A principal função dessa estrutura celular é regular a concentração intracelular de cálcio  $[Ca^{2+}]_i$  que está envolvida na contração e relaxamento.

Quando um potencial de ação causa a despolarização do miócito, íons de cálcio entram na célula através dos canais iônicos de cálcio do tipo-L, localizados nos túbulos-T. É importante observar que apenas uma pequena quantidade de  $Ca^{2+}$  entra na célula durante a despolarização. Essa entrada inicial de cálcio é percebida pelos canais de liberação de  $Ca^{2+}$ , chamados de receptores de rianodina

(RyR), o que ativa uma subsequente liberação de uma grande quantidade de cálcio armazenado no RS. Esse processo é conhecido como liberação de cálcio induzida pelo cálcio (*Calcium-Induced Calcium Release*) ou simplesmente CICR. Após essa liberação a concentração intracelular de cálcio aumenta de aproximadamente  $10^{-7}$  para  $10^{-5}$  M.

No interior da célula o cálcio livre se liga à TnC e isso induz uma mudança de conformação no complexo troponina-tropomiosina expondo, assim, o sítio de ligação da miosina na molécula de actina. A ligação da cabeça da miosina à actina resulta na hidrólise de ATP, fornecendo, assim, energia para a mudança de conformação no complexo troponina-tropomiosina.

Isso resulta em um movimento entre a cabeça de miosina e a actina. A miosina e a actina deslizam uma sobre a outra, encurtando o comprimento do sarcômero. Ciclos desse movimento irão ocorrer enquanto a concentração intracelular de cálcio for elevada.

Próximo do final do potencial de ação, a entrada de  $Ca^{2+}$  na célula diminui e o RS *sequestra* o cálcio através de uma bomba de cálcio, dependente de ATP, conhecida como SERCA (*Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase*). À medida que a concentração de cálcio intracelular diminui, o cálcio se dissocia da troponina-C (requer o uso de ATP), restaurando a posição do complexo troponina-tropomiosina que inibe a ligação entre miosina e actina. A Figura 2.12 ilustra toda a dinâmica do acoplamento excitação-contração. Mais detalhes podem ser encontrados na literatura (Boron e Boulpaep, 2012; Klabunde, 2011; Jalife et al., 2009).

## 2.8 Modelos celulares para contração

Um trabalho pioneiro na descrição matemática do processo de geração de força ativa em miócitos foi desenvolvido por Huxley (1957). Para representar a dinâmica dos filamentos finos e grossos, o modelo de Huxley utiliza apenas dois estados. Um estado para representar os filamentos ligados e outro para os filamentos desligados. As taxas de transição entre os estados são funções da posição relativa

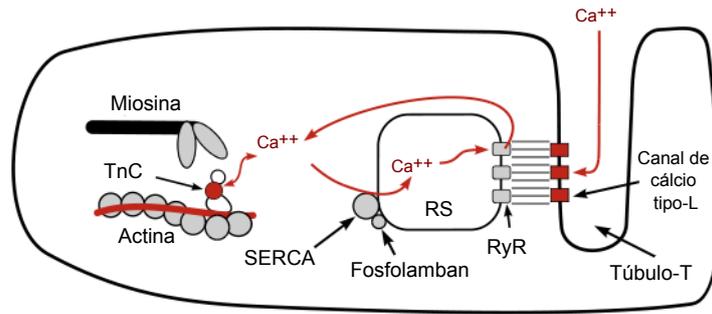


Figura 2.12: Dinâmica do cálcio e acoplamento excitação-contração. A figura ilustra a entrada de cálcio pelos canais de cálcio do tipo-L, seguida do CICR pelo RS, ligação do cálcio à troponina-C, formação de pontes cruzadas e contração celular. Adaptado de Klabunde (2011).

dos sítios de ligação de actina e da posição de equilíbrio da ponte cruzada mais próxima. Nesse modelo, a força ativa que é gerada quando uma ponte cruzada é formada, é considerada uma função linear do deslocamento da cabeça de miosina com relação a posição de equilíbrio.

Algumas observações experimentais podem ser reproduzidas com esse modelo, como por exemplo a relação entre força ativa e velocidade de encurtamento do sarcômero. Nessa relação, o aumento da velocidade de encurtamento resulta em uma diminuição da força ativa gerada devida à redução da fração de XBs formadas e redução do deslocamento médio das XBs formadas.

Entretanto, o modelo de Huxley não reproduz alguns comportamentos tais como a ativação dos filamentos controlada pela concentração de  $Ca^{2+}$  e o consumo de ATP. Como o modelo possui apenas dois estados, não é possível diferenciar uma transição de ligado para desligado que consome energia, de uma que não consome. Sendo assim, o modelo fornece um grande consumo de ATP de forma não realística. Modelos mais recentes como o modelo de Razumova et al. (1999) utilizam 3 estados e possuem uma melhor representação do consumo de ATP entre outros fenômenos.

O modelo eletromecânico que descreve a geração de força ativa em miócitos utilizado neste trabalho acopla um modelo de eletrofisiologia ao modelo de miofilamentos de Rice et al. (2008), que é descrito de forma sucinta a seguir. Uma revisão

completa dos modelos de geração de força ativa pode ser encontrada em Trayanova e Rice (2011).

### 2.8.1 Modelo de Rice *et. al.*

Em Rice et al. (2008) um modelo para descrever a contração e a geração de força ativa em miócitos cardíacos usando EDOs foi desenvolvido. Sua proposta é reproduzir uma série de relações e protocolos experimentais, tais como as relações força ativa-cálcio (F-Ca), força ativa-comprimento do sarcômero (F-SL), comprimento do sarcômero-cálcio (SL-Ca), entre outras.

As principais características do modelo incluem a descrição detalhada da geometria do sarcômero e da sobreposição dos filamentos, a dinâmica de ativação baseada no cálcio, o ciclo das pontes cruzadas e o cálculo da força ativa. A seguir uma descrição sucinta desses mecanismos é apresentada.

A inclusão de informações sobre os comprimentos dos filamentos finos e grossos, assim como a sobreposição simples destes, é importante para descrever a relação entre a força gerada e comprimento do sarcômero. Sabe-se que a força de contração e o comprimento da fibra muscular em repouso possuem uma correlação positiva. Isto é, quanto maior o SL em repouso, maior será a força gerada. A Figura 2.13 ilustra a relação entre os filamentos finos e grossos do sarcômero em diferentes configurações.

Uma das explicações para esta correlação positiva é o número de pontos de contato entre os miofilamentos de actina e miosina. Quando o sarcômero está pouco estirado ( $SL \leq 1.9 \mu m$ ), as extremidades centrais de ambos discos Z sobrepõem-se no centro (*double overlap*), de forma que o filamento de actina de uma extremidade se interponha entre o filamento de actina e miosina adjacentes, interferindo na interação actina-miosina. À medida que o sarcômero é estirado até  $2 \mu m$  essa interferência é reduzida e ocorre um aumento no número de XB disponíveis. A interação máxima, correspondente à máxima força ativa gerada, ocorre para  $2 \leq SL \leq 2.3 \mu m$ . Acima de  $2.4 \mu m$ , o número de sítios de interação reduz.

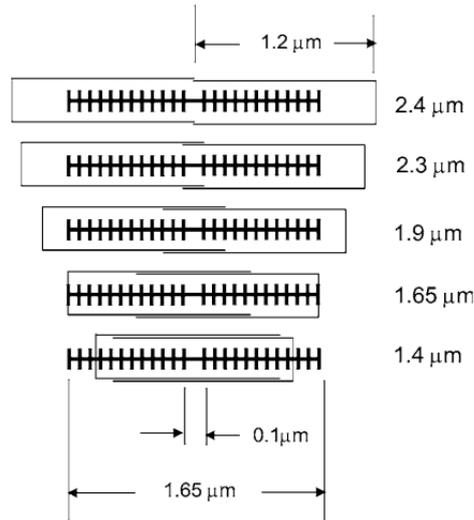


Figura 2.13: Geometria do sarcômero, comprimento dos filamentos finos e grossos e região de sobreposição dos filamentos em diferentes configurações.

A presença de XBs fortemente ligadas aumenta a afinidade de unidades regulatórias vizinhas ao cálcio. No modelo, isso é tratado considerando uma população de unidades regulatórias de troponina de alta afinidade e uma de baixa afinidade. As variáveis  $CaTrop_H$  e  $CaTrop_L$  são frações dessas unidades que contém cálcio ligado a elas e sua dinâmica é governada por EDOs.

O diagrama de estados (cadeia de Markov) do modelo de Rice et. al. é apresentado na Figura 2.14, a qual mostra os 4 estados do modelo. O estado  $N_{XB}$  representa um estado não-permissivo, que previne a formação das pontes-cruzadas, enquanto o estado  $P_{XB}$  representa uma conformação permissiva das proteínas e a miosina mais próxima é assumida no estado fracamente acoplado.  $XB_{PreR}$  é o estado fortemente ligado, antes da rotação da cabeça da miosina, e  $XB_{PostR}$  é o estado fortemente ligado, com a cabeça da miosina rotacionada causando distorção e geração de força. O restante da figura mostra que as taxas de transição dos estados depende da ligação do cálcio à troponina.

Detalhes sobre o cálculo da força ativa, assim como mais detalhes sobre a derivação detalhada do modelo e suas equações pode ser encontrada na publicação original Rice et al. (2008).

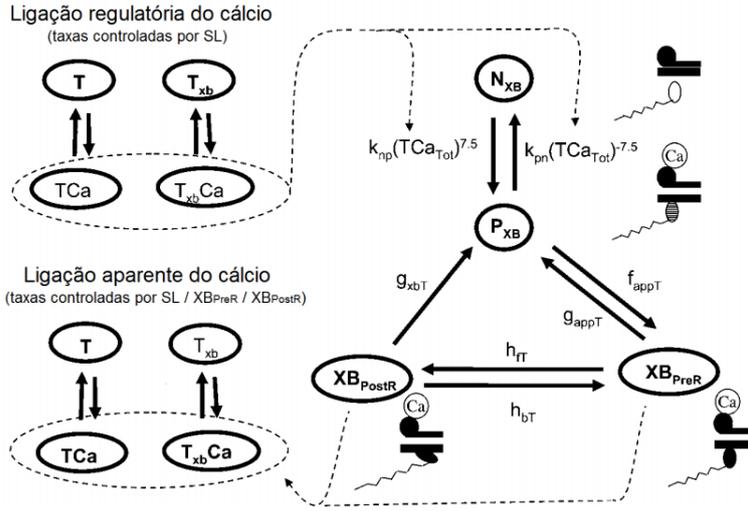


Figura 2.14: Diagrama de estados do modelo de Rice et al. Rice et al. (2008).

### 2.8.2 Modelo simplificado de Nash-Panfilov

Um modelo qualitativo da geração da tensão ativa em miócitos cardíacos foi introduzida em Nash e Panfilov (2004) e consiste basicamente na introdução de mais uma EDO ao modelo celular. Esta EDO depende do potencial transmembrânico  $v$  e descreve quando a tensão ativa é gerada de forma simples através de uma função de ativação  $\epsilon$  que depende apenas de  $v$ . Sua equação é dada por:

$$\frac{\partial T_a}{\partial t} = \epsilon(v)(k_{T_a}v - T_a), \quad (2.17)$$

onde  $k_{T_a}$  controla a amplitude da tensão ativa e a função de ativação  $\epsilon(v)$  é dada por

$$\epsilon(v) = \begin{cases} \epsilon_0, & \text{para } v < 0.05, \\ 10\epsilon_0, & \text{para } v \geq 0.05. \end{cases} \quad (2.18)$$

Variações dessa equação foram propostas por Goektepe e Kuhl (2010) e Eriksson et al. (2013) com o objetivo de tornar a função de transição  $\epsilon(v)$  mais suave.

## 2.9 Modelo celular eletromecânico acoplado

Um novo modelo celular eletromecânico foi desenvolvido em de Oliveira et al. (2010) através do acoplamento de dois modelos existentes: o modelo celular que descreve a eletrofisiologia de células do ventrículo humano proposto por ten Tusscher et al. (2004) e o modelo de geração de força ativa de Rice et al. (2008).

Para realizar o acoplamento, alguns ajustes tiveram que ser realizados nos modelos publicados para acoplar eletrofisiologia e a contração. Em primeiro lugar, o modelo TNNP não possui uma representação detalhada da ligação de  $Ca^{2+}$  à troponina. O modelo apenas considera uma equação estacionária para representar o armazenamento de troponina e calmodulina no citoplasma.

A abordagem utilizada em (de Oliveira et al., 2010) foi dividir o buffer de cálcio no citoplasma em dois termos, um termo para a calmodulina e outro para a troponina. Uma aproximação estacionária foi mantida para o termo da calmodulina, enquanto que para tratar o buffering de troponina EDOs foram utilizadas da mesma forma como no modelo de Rice *et al.* Rice et al. (2008).

A dinâmica de cálcio no citoplasma é descrita pelo seguinte conjunto de equações:

$$Ca_{tot} = Ca_i + Ca_{buf} + TropApparent \quad (2.19)$$

$$Ca_{buf} = Calmod_c \cdot \frac{Ca_i}{Kbuf_{calmod} + Ca_i} \quad (2.20)$$

$$\frac{dCa_{tot}}{dt} = \left( (I_{leak} - I_{up}) \frac{V_{sr}}{V_c} + I_{xfer} \right) - C_m \frac{(I_{bCa} + I_{pCa} - 2I_{NaCa})}{2V_c F} \quad (2.21)$$

onde  $Ca_{tot}$  é o cálcio total no citoplasma,  $Ca_i$  é o cálcio livre no citoplasma,  $Ca_{buf}$  é o cálcio calmodulina (*calmodulin buffered calcium*) e  $TropApparent$  é o cálcio aparente ligado à troponina, conforme descrito pelo modelo de Rice *et al.* Rice et al. (2008). As outras equações do modelo não foram modificadas no modelo acoplado. Para uma definição detalhada dos termos e uma descrição das equações consultar os trabalhos de Rice et al. (2008), de Oliveira et al. (2010) e ten Tusscher et al. (2004).

As principais variáveis do modelo de Oliveira *et al.* de interesse nesse trabalho são o potencial transmembrânico, a concentração intracelular de cálcio  $Ca_i$  e a força ativa. A Figura 2.15 apresenta a força ativa normalizada e a concentração intracelular de cálcio do modelo celular acoplado desenvolvido por de Oliveira et al. (2010).

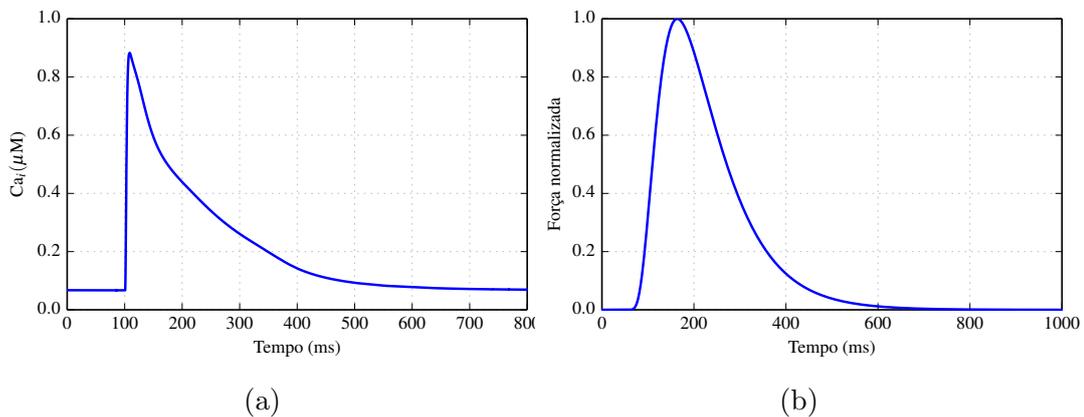


Figura 2.15: Modelo celular eletromecânico acoplado: (a) concentração de cálcio intracelular e (b) força ativa normalizada do modelo acoplado.

O potencial transmembrânico  $v$  e a força ativa do modelo celular eletromecânico acoplado são exibidos juntos em um mesmo gráfico na Figura 2.16, de forma a evidenciar a relação temporal entre a ativação elétrica e a ativação mecânica nos miócitos cardíacos. O gráfico deixa claro que a contração (devido à geração da força ativa) tem o seu início aproximadamente 30 ms após a ativação elétrica (despolarização) da célula cardíaca.

O modelo celular TNNP foi desenvolvido para descrever a eletrofisiologia de células ventriculares de humanos, enquanto por outro lado o modelo de Rice et al. é um modelo de miofilamentos genérico cujos parâmetros foram originalmente configurados para representar dados de contração de ratos e coelhos. Para se ter um modelo celular eletromecânico capaz de representar dados de humanos alguns parâmetros tiveram que ser ajustados. Nesse trabalho limita-se a discussão e apenas os parâmetros utilizados nos ajustes e os valores obtidos são reportados. Mais detalhes sobre o procedimento de ajuste dos parâmetros, protocolos e dados expe-

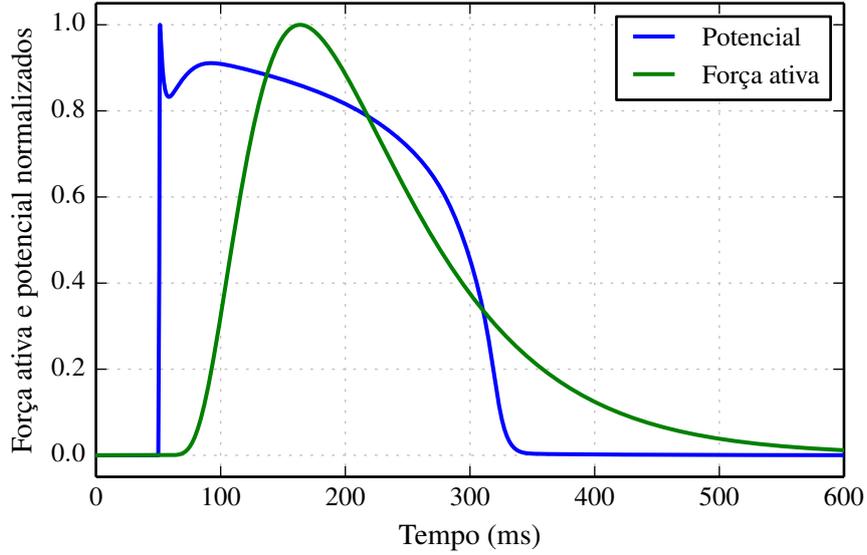


Figura 2.16: Modelo celular eletromecânico acoplado: potencial transmembrânico e força ativa.

rimentais utilizados podem ser encontrados em Rocha et al. (2013) e de Oliveira et al. (2010).

Os seguintes parâmetros foram utilizados no ajuste:

$$\{Calmod_c, k_{np}, k_{pn}, f_{app}, g_{app}, hf, hb, gxb\},$$

onde  $Calmod_c$  é a concentração de calmodulina no citoplasma. Os outros parâmetros são taxas de transição do modelo de Rice et al. (2008). Os valores obtidos no ajuste (de Oliveira et al., 2010) e usados neste trabalho são apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Valores dos parâmetros obtidos no ajuste.

Parâmetro	Unidade	Valor
$Calmod_c$	mM	0.13
$k_{np}$	$ms^{-1}$	0.61
$k_{pn}$	$ms^{-1}$	0.016
$f_{app}$	$ms^{-1}$	4.8
$g_{app}$	$ms^{-1}$	0.093
$hf$	$ms^{-1}$	0.010
$hb$	$ms^{-1}$	0.034
$gxb$	$ms^{-1}$	0.030

# Capítulo 3

## Propagação elétrica no tecido cardíaco

Este capítulo apresenta, inicialmente, como os miócitos cardíacos estão conectados entre si e possibilitam a propagação de uma onda elétrica no tecido. Em seguida, os modelos matemáticos baseados em equações diferenciais que descrevem a atividade elétrica cardíaca a nível do tecido são apresentados.

### 3.1 Introdução

As células que compõem o tecido cardíaco possuem um formato aproximadamente cilíndrico, com  $100\mu\text{m}$  de altura e  $15\mu\text{m}$  de diâmetro, e são revestidas pela membrana celular. A Figura 3.1 ilustra a estrutura do tecido cardíaco e mostra que as células são acopladas umas as outras, extremidade a extremidade, através dos discos intercalares formando blocos irregulares contendo pequenos espaços extracelulares (Keener e Sneyd, 1998).

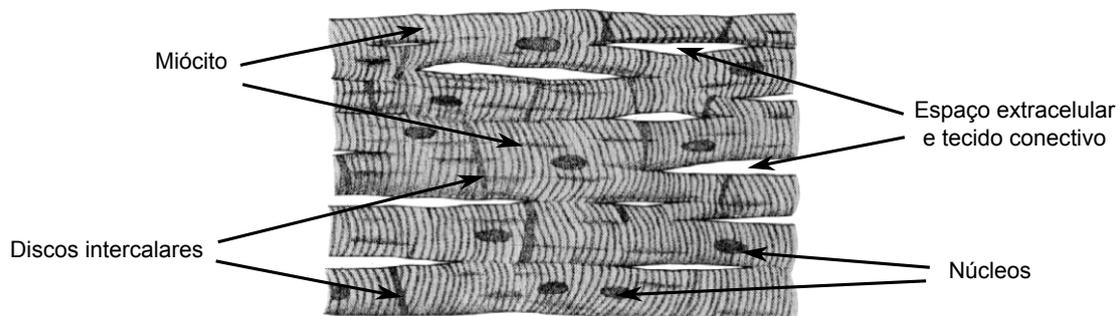


Figura 3.1: Estrutura do tecido cardíaco. Adaptado de Guyton e Hall (1996).

Os miócitos são acoplados entre si através das junções gap (*gap junctions*),

que são pequenos canais protéicos não seletivos formados pela junção de conexinas, como na Figura 3.2. Elas possuem um formato cilíndrico com diâmetro de 2 nm e comprimento de aproximadamente 2 – 12 nm. São as junções gap que permitem a comunicação intercelular e a propagação do potencial de ação.

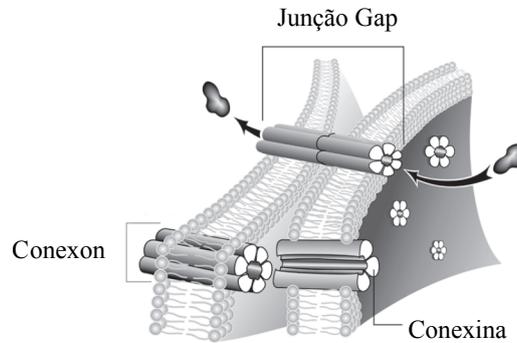


Figura 3.2: Junção Gap.

As junções gap são encontradas em várias partes do sarcolema, mas a maioria fica localizada nas extremidades das células, nos chamados discos intercalares. Elas ficam acopladas longitudinalmente nas células, assim como transversalmente na lateral da membrana. A distribuição de junções gap no sarcolema depende do tipo de tecido. No tecido ventricular as junções gap longitudinais são mais abundantes do que as transversais, o que resulta, macroscopicamente, em um acoplamento elétrico anisotrópico.

Essa organização garante que a geração do potencial de ação em uma parte da membrana celular resulte na despolarização de regiões vizinhas. Essa despolarização resulta na abertura de canais iônicos de  $Na^+$  sensíveis ao potencial transmembrânico, que permite o fluxo de íons entre pares de células e resulta na propagação do potencial de ação.

### 3.2 Modelagem da propagação elétrica no tecido cardíaco

Existem diferentes abordagens matemáticas para se modelar o fenômeno da propagação da onda elétrica responsável pela contração do músculo cardíaco. Uma possibilidade é o uso de autômatos celulares, que através de um conjunto de regras

simples é capaz de descrever a geração e a propagação do potencial de ação (Campos et al., 2013; Ye et al., 2005). Apesar de simples, esses modelos são capazes de representar de forma qualitativa diversas características de interesse. Entretanto, se o interesse é o estudo de comportamentos biofísicos mais complexos outros modelos devem ser utilizados.

Os modelos mais utilizados para representar a propagação elétrica no tecido são os modelos baseados em equações diferenciais parciais, os quais foram utilizados nesse trabalho. Nesse contexto os modelos que mais se destacam são os modelos do bidomínio e monodomínio, que serão apresentados a seguir.

O foco do presente trabalho foi o estudo de modelos eletromecânicos acoplados, entretanto, a descrição dos modelos do bidomínio e monodomínio apresentada a seguir não considera o deslocamento do domínio de interesse. Isto é, o domínio  $\Omega$  sobre o qual as equações a seguir são descritas é estático. A questão do movimento do tecido cardíaco será tratada posteriormente nesse trabalho, no Capítulo 6.

### **3.3 Modelo bidomínio**

O modelo matemático mais completo para a descrição da atividade elétrica cardíaca é chamado de modelo bidomínio. Trata-se de um modelo contínuo baseado em equações diferenciais parciais para a propagação do potencial de ação no tecido cardíaco. As equações deste modelo podem ser obtidas a partir da técnica de homogenização seguindo um formalismo matemático rigoroso, como demonstrado em diversos trabalhos (Hand et al., 2009; Neu e Krassowska, 1993; Pennacchio et al., 2005; Richardson e Chapman, 2011).

Para derivar as equações do modelo do bidomínio segue-se a mesma abordagem apresentada em Keener e Sneyd (1998). Nessa abordagem considera-se que o potencial intracelular está definido apenas no espaço intracelular, enquanto o potencial extracelular está definido apenas no espaço extracelular. Assume-se que ambos os domínios intracelular e extracelular coexistem em cada ponto do domínio cardíaco  $\Omega \in \mathbb{R}^3$ , mas que estão separados entre si pela membrana celular.

As quantidades definidas no espaço extracelular serão denotadas pelo subscrito  $e$ , enquanto aquelas definidas no espaço intracelular serão denotadas pelo subscrito  $i$ .

No modelo do bidomínio  $\mathbf{D}_i$  e  $\mathbf{D}_e$  representam os tensores de condutividade do meio intracelular e extracelular, respectivamente, e quantificam a habilidade de condução iônica nos dois meios. Esses tensores dependem da posição no domínio e serão definidos de forma apropriada posteriormente.

Seja  $u_i$  o potencial intracelular,  $u_e$  o potencial extracelular e  $v = u_i - u_e$  o potencial transmembrânico. Considera-se que em ambos domínios, a lei de Ohm define a relação entre os potenciais elétricos  $u_{i,e}$ , as correntes elétricas  $\mathbf{J}_{i,e}$  e os tensores de condutividades  $\mathbf{D}_{i,e}$  como:

$$\mathbf{J}_{i,e} = -\mathbf{D}_{i,e} \nabla u_{i,e}. \quad (3.1)$$

Se não existe nenhuma fonte de carga nos espaços intracelular e extracelular, então o fluxo de corrente total entre os domínios é zero, como consequência da conservação de carga, o que resulta em

$$\int_{\Gamma_m} \mathbf{J}_i \cdot \mathbf{n} d\Gamma_m = - \int_{\Gamma_m} \mathbf{J}_e \cdot \mathbf{n} d\Gamma_m, \quad (3.2)$$

onde  $\Gamma_m$  denota a membrana celular e  $\mathbf{n}$  o vetor unitário normal à superfície  $\Gamma_m$ , com sentido para fora do meio intracelular. A corrente que deixa o meio intracelular é igual a corrente  $I_m$  que flui pela membrana celular através de  $\Gamma_m$ . Pelo teorema do divergente, tem-se que

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i) = \chi I_m, \quad (3.3)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla u_e) = -\chi I_m, \quad (3.4)$$

onde  $\chi$  é definido como a razão entre a área da membrana celular e o volume da

célula. Lembrando que a corrente transmembrânica  $I_m$  é

$$I_m = C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion},$$

e sem considerar a presença de estímulos externos, chega-se às equações do modelo bidomínio

$$\begin{cases} \chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i), \\ \chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion} \right) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla u_e). \end{cases} \quad (3.5)$$

Ainda é preciso completar o modelo com condições de contorno apropriadas e condições iniciais. Em geral, assume-se que o tecido cardíaco está isolado, o que corresponde às seguintes condições de contorno homogêneas

$$\begin{cases} \mathbf{D}_i \nabla u_i \cdot \mathbf{n} = 0, \\ \mathbf{D}_e \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = 0. \end{cases} \quad (3.6)$$

As condições iniciais podem ser expressas como

$$v(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}),$$

onde  $u_0$  é uma função constante no domínio, cujos valores dependem do modelo celular escolhido.

Se correntes de estímulo são aplicadas no meio intracelular ou extracelular, o modelo (3.5) deve ser modificado, para introduzir as correntes  $I_{i,e}^{app}$  na formulação.

Assim o modelo do bidomínio completo é

$$\left\{ \begin{array}{ll} \chi C_m \partial_t v - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i) + \chi I_{ion} = I_i^{app}, & \text{em } \Omega \\ \chi C_m \partial_t v + \nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla u_e) + \chi I_{ion} = I_e^{app}, & \text{em } \Omega \\ v(\mathbf{x}, 0) = u_i(\mathbf{x}, 0) - u_e(\mathbf{x}, 0) = u_0, & \text{em } \Omega \\ \mathbf{D}_i \nabla u_i \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega \\ \mathbf{D}_e \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega \end{array} \right. \quad (3.7)$$

onde a notação  $\partial_t v = \frac{\partial v}{\partial t}$  foi usada.

O sistema de equações diferenciais parciais (3.7) é chamado de formulação  $(u_i, u_e)$  do modelo bidomínio por estar em termos dos potenciais intracelular e extracelular. Trata-se de um sistema de equações de reação-difusão (RD), caracterizado por duas equações parabólicas não-lineares acopladas através do termo de reação  $I_{ion}$ , o qual é determinado através de um modelo celular como aqueles descritos no Capítulo 2. E ainda, se condições de contorno de Neumann homogêneas forem usadas, as correntes intracelular e extracelular aplicadas precisam satisfazer a seguinte condição de compatibilidade

$$\int_{\Omega} I_i^{app} d\mathbf{x} = \int_{\Omega} I_e^{app} d\mathbf{x}.$$

Para uma corrente aplicada que satisfaz a condição de compatibilidade acima, o sistema (3.7) determina unicamente o potencial transmembrânico  $v$ , enquanto que os potenciais  $u_i$  e  $u_e$  são definidos a menos de uma constante. Para se obter a unicidade, basta impor, por exemplo, que  $u_e$  tenha média zero em  $\Omega$ . Do ponto de vista matemático, uma discussão mais rigorosa sobre a solução do modelo bidomínio pode ser encontrada em Franzone e Savaré (2002) e Veneroni (2006).

### 3.3.1 Formulação $(v, u_e)$

O sistema de equações de reação-difusão do bidomínio pode ser escrito de várias formas envolvendo diferentes combinações das variáveis  $v$ ,  $u_i$  e  $u_e$ . Uma for-

mulação muito utilizada para simulações computacionais, que será utilizada neste trabalho, conta com uma equação parabólica para o potencial  $v$  acoplada a uma equação elíptica para o potencial extracelular  $u_e$ .

A partir das equações (3.3) e (3.4), pode-se escrever

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla u_e) = 0,$$

e ainda, substituindo  $u_i = v + u_e$  na primeira equação de (3.5) e na equação anterior, é possível reescrever as equações como

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t) \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e), \quad (3.8)$$

$$\nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla u_e) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) = 0. \quad (3.9)$$

O sistema acima difere daquele descrito em (3.7), pois a mudança de variável permite substituir a segunda equação parabólica por uma equação elíptica. Em termos computacionais, essa formulação tem sido muito utilizada pois permite que as duas equações possam ser resolvidas em sequência, uma após a outra, como em Vigmond et al. (2008).

Para simplificar a notação, define-se o seguinte tensor de condutividade  $\mathbf{D} = \mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e$ . Assim, o modelo bidomínio completo tem a seguinte forma

$$\left\{ \begin{array}{ll} \chi C_m \partial_t v - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) + \chi I_{ion}(v, \mathbf{s}) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e), & \text{em } \Omega \\ -\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u_e) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v), & \text{em } \Omega \\ \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}), & \text{em } \Omega \\ v(\mathbf{x}, 0) = v_0, & \text{em } \Omega \\ \mathbf{D}_i \nabla v \cdot \mathbf{n} = -\mathbf{D}_i \nabla u_e \cdot \mathbf{n}, & \text{sobre } \partial\Omega \\ -\mathbf{D} \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = \mathbf{D} \nabla v \cdot \mathbf{n}, & \text{sobre } \partial\Omega. \end{array} \right. \quad (3.10)$$

a qual é conhecida como formulação  $(v, u_e)$  do modelo bidomínio (Pennacchio e Simoncini, 2009).

### 3.3.2 Modelo com tecido extracardíaco

O tecido cardíaco está cercado por um meio condutor, seja ele as cavidades preenchidas de sangue, o volume condutor do torso ou um fluido de perfusão utilizado em preparações experimentais. Do ponto de vista da modelagem matemática, esse volume condutor em geral é descrito por uma condutividade isotrópica  $\sigma_o$ .

A região além do tecido cardíaco  $\Omega_o$  é tratada como um volume condutor passivo (pois não é excitável), onde é definido o potencial extracardíaco  $u_o$ . A equação que governa o potencial em  $\Omega_o$  é a equação de Laplace, isto é

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_o \nabla u_o) = 0,$$

onde  $\mathbf{D}_o$  é o tensor de condutividade da região extracardíaca. Assumindo que essa região está isolada, tem-se a seguinte condição de contorno

$$(\mathbf{D}_o \nabla u_o) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \text{sobre } \partial\Omega_o.$$

É preciso ainda estabelecer condições de interface entre o coração e a região extracardíaca envolvendo o potencial extracelular  $u_e$  e o potencial extracardíaco  $u_o$ . Tais condições devem garantir a continuidade do potencial assim como do seu fluxo. As condições de interface podem ser definidas por

$$\begin{cases} u_e = u_o, & \text{sobre } \partial\Omega, \\ (\mathbf{D}_e \nabla u_e) \cdot \mathbf{n} = (\mathbf{D}_o \nabla u_o) \cdot \mathbf{n}, & \text{sobre } \partial\Omega. \end{cases}$$

Juntando as equações anteriores, pode-se escrever o sistema completo do modelo bidomínio na presença de uma região extracardíaca, como o torso por exemplo.

Assim, obtêm-se o seguinte problema:

$$\left\{ \begin{array}{ll}
 \chi (C_m \partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t)) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e), & \text{em } \Omega \\
 \nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla u_e) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) & \text{em } \Omega \\
 \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}), & \text{em } \Omega \\
 v(\mathbf{x}, 0) = u_i(\mathbf{x}, 0) - u_e(\mathbf{x}, 0) = u_0, & \text{em } \Omega \\
 (\mathbf{D}_i \nabla v + \mathbf{D}_i \nabla u_e) \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega \\
 -\mathbf{D} \nabla u_e \cdot \mathbf{n} = \mathbf{D} \nabla v \cdot \mathbf{n}, & \text{sobre } \partial\Omega \\
 \nabla \cdot (\mathbf{D}_o \nabla u_o) = 0, & \text{em } \Omega_o \\
 u_e = u_o, & \text{sobre } \partial\Omega \\
 (\mathbf{D}_e \nabla u_e) \cdot \mathbf{n} = (\mathbf{D}_o \nabla u_o) \cdot \mathbf{n}, & \text{sobre } \partial\Omega \\
 (\mathbf{D}_o \nabla u_o) \cdot \mathbf{n} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega_o.
 \end{array} \right. \quad (3.11)$$

### 3.4 Modelo monodomínio

Em geral o modelo do bidomínio é utilizado quando o interesse é estudar aplicações de choque no tratamento de desfibrilação ou simulações computacionais para gerar eletrocardiogramas como apresentado nos trabalhos de Trayanova et al. (2006), Boulakia et al. (2010) e Potse et al. (2003).

Apesar do modelo do bidomínio ser a descrição matemática mais completa da atividade elétrica no coração, a solução numérica deste modelo é muito custosa do ponto de vista computacional. Nesse sentido, diversos estudos foram realizados com o objetivo de se obter métodos numéricos robustos e eficientes para este problema (dos Santos et al., 2004; Pennacchio e Simoncini, 2009).

Entretanto, em muitas ocasiões hipóteses simplificadoras podem ser adotadas para se reduzir o modelo do bidomínio a um modelo mais simples, chamado de modelo monodomínio. Uma forma de simplificar o modelo do bidomínio (Potse et al., 2006) é assumindo a hipótese de que a condutividade no espaço extracelular é proporcional à condutividade do intracelular:

$$\mathbf{D}_e = \lambda \mathbf{D}_i,$$

onde  $\lambda$  é um escalar. Assim, substituindo essa relação na equação (3.8), chega-se à seguinte equação

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t) \right) = \nabla \cdot \left( \frac{\lambda}{1 + \lambda} \mathbf{D}_i \nabla v \right),$$

e introduzindo um tensor de condutividade efetiva  $\mathbf{D} = \lambda/(1 + \lambda)\mathbf{D}_i$ , o modelo do monodomínio é obtido como

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t) \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v),$$

onde  $I_{ion}$  é o termo de reação que descreve a dinâmica da membrana celular. Ainda é preciso especificar as condições iniciais e condições de contorno apropriadas para o potencial transmembrânico  $v$ . O modelo monodomínio completo é descrito por:

$$\begin{cases} \chi (C_m \partial_t v + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t)) = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v), & \text{em } \Omega \\ \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}), & \text{em } \Omega \\ v(\mathbf{x}, 0) = v_0(\mathbf{x}) & \text{em } \Omega \\ (\mathbf{D} \nabla v) \cdot \mathbf{n} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega. \end{cases} \quad (3.12)$$

Antes de descrever a representação dos tensores de condutividade  $\mathbf{D}_i$  e  $\mathbf{D}_e$  do modelo do bidomínio ou do tensor  $\mathbf{D}$  para o modelo monodomínio, a organização da microestrutura do tecido cardíaco será discutida.

### 3.5 Microestrutura do tecido cardíaco

Uma característica importante da microestrutura do tecido cardíaco é o alinhamento preferencial dos miócitos ao longo do seu eixo principal e o seu acoplamento fim-a-fim. Como visto, as junções gap são localizadas preferencialmente perto dos discos intercalares, os quais estão localizados nas extremidades dos miócitos, onde a membrana de células vizinhas são próximas. Os miócitos são organizados em fibras musculares e eles são alinhados preferencialmente com a direção macroscópica da fibra. A orientação local da fibra é definida ao longo do eixo

principal dos miócitos. A arquitetura celular do músculo cardíaco é exibida na Figura 3.3.

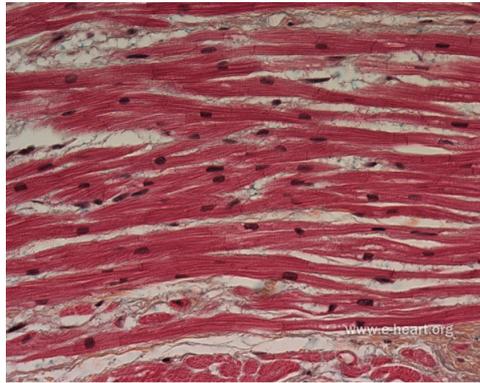


Figura 3.3: Imagem histológica da arquitetura celular do músculo cardíaco.

Um estudo realizado por Streeter et al. (1969) mostrou que nos ventrículos a orientação das fibras varia suavemente entre o endocárdio e o epicárdio, como mostra a Figura 3.4. Diversos estudos anatômicos comparativos mostraram que essas características da organização e orientação das fibras na parede ventricular se mantêm entre diferentes espécies (Clayton et al., 2011).

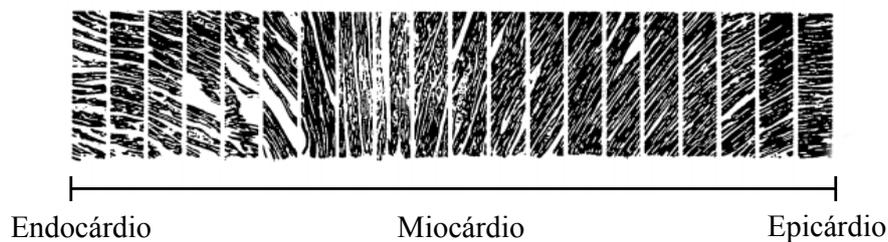


Figura 3.4: Sequência de fotomicrografias mostrando a orientação das fibras em seções sucessivas paralelas ao plano do epicárdio. O ângulo das fibras varia de  $+90^{\circ}$  no endocárdio até  $0^{\circ}$  no miocárdio e atingindo  $-90^{\circ}$  no epicárdio. Adaptado de Streeter et al. (1969).

Além da estrutura fibrosa, estudos anatômicos (LeGrice et al., 1995) mostraram que o tecido cardíaco é composto de camadas discretas de fibras fortemente acopladas por colágeno. Essas folhas são acopladas entre si e podem deslizar umas sobre as outras com relativa facilidade. Em geral, essas folhas são compostas por 4 a 6 miócitos e são separadas por tecido conectivo. A orientação das folhas é

geralmente normal à superfície ventricular, exceto na região subendocardial e subepicardial, onde as folham aparentam estar mais alinhadas com a superfície da parede ventricular.

A propagação da onda elétrica de excitação no tecido cardíaco depende do acoplamento intercelular através das junções gap, assim como das condutividades dos meios intracelular e extracelular. Tanto o meio intracelular quanto o meio extracelular são preenchidos por um fluido condutor e portanto se comportam como um volume condutor. As junções gap possuem uma baixa resistência e conectam os espaços intracelulares de células adjacentes.

Logo, as propriedades elétricas macroscópicas do tecido dependem das condutividades dos espaços intracelular e extracelular. Em geral, ambas condutividades são anisotrópicas, e ainda dependem do volume de miócitos e espaço extracelular, fluxo sanguíneo na região, forma e orientação dos miócitos e distribuição de junções gap.

Sendo assim, medir e estimar essas condutividades representa um grande desafio (Stinstra et al., 2005) e isso justifica o fato de existir um grande espectro de valores reportados na literatura para as condutividades intracelular e extracelular (Roth, 1997).

### 3.6 Condutividade

As propriedades da estrutura das fibras e as propriedades anisotrópicas do tecido cardíaco são representadas pelos tensores de condutividade intracelular e extracelular  $\mathbf{D}_i$  e  $\mathbf{D}_e$ , os quais foram introduzidos nos modelos contínuos anteriores sem uma descrição detalhada de como representá-los.

Os tensores de condutividade intracelular e extracelular dependem da posição  $\mathbf{x}$  no domínio e da orientação local da fibra cardíaca. Para definir esses tensores, define-se um sistema de coordenadas local  $\{\mathbf{f}, \mathbf{s}, \mathbf{n}\}$  em cada ponto, onde  $\mathbf{f}$  é o vetor unitário que define a direção local da fibra,  $\mathbf{s}$  define a direção da folha, no plano da fibra mas ortogonal a esta e  $\mathbf{n}$  é a direção normal, ortogonal às duas direções

anteriores.

A Figura 3.5 ilustra um pequeno bloco do tecido cardíaco e a orientação local desses vetores. Associadas a cada uma dessas direções, definem-se os valores das condutividades do meio intra- ou extracelular, as quais são denotadas por  $\sigma_{i,e}^f$  na direção  $\mathbf{f}$ ,  $\sigma_{i,e}^s$  na direção  $\mathbf{s}$  e  $\sigma_{i,e}^n$  na direção normal  $\mathbf{n}$ .

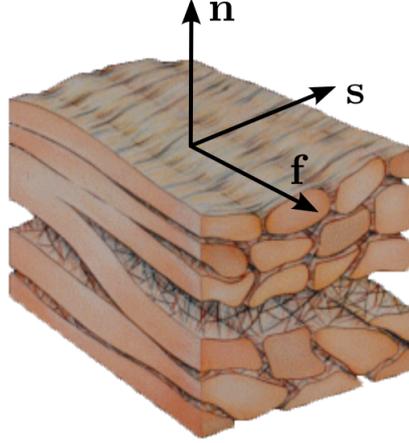


Figura 3.5: Microestrutura do tecido cardíaco. Um pequeno bloco de tecido que mostra a orientação local da fibras, folha e a direção normal.

Assim, no caso mais geral, onde o tecido cardíaco é considerado como ortotrópico, os tensores de condutividades podem ser expressos como

$$\mathbf{D}_{i,e}(\mathbf{x}) = \sigma_{i,e}^f \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} + \sigma_{i,e}^s \mathbf{s} \otimes \mathbf{s} + \sigma_{i,e}^n \mathbf{n} \otimes \mathbf{n}, \quad (3.13)$$

sendo que para simplificar a notação a dependência espacial de  $\mathbf{f}$ ,  $\mathbf{s}$ ,  $\mathbf{n}$  e  $\sigma_{i,e}^{f,s,n}$  foi omitida. Pode-se ainda assumir que o tecido é transversalmente isotrópico, isto é, os valores da condutividade transversa e normal são iguais:  $\sigma^s = \sigma^n$ . Nesse caso, a expressão para  $\mathbf{D}_{i,e}$  pode ser simplificada para

$$\mathbf{D}_{i,e}(\mathbf{x}) = \sigma_{i,e}^s \mathbf{I} + (\sigma_{i,e}^f - \sigma_{i,e}^s) \mathbf{f} \otimes \mathbf{f}. \quad (3.14)$$

É possível simplificar ainda mais e considerar que a condutividade no tecido cardíaco é isotrópica, e assim, o tensor de condutividade pode ser expresso por  $\mathbf{D}_{i,e}(\mathbf{x}) = \sigma_{i,e} \mathbf{I}$ .

No tecido cardíaco a velocidade de propagação elétrica é maior na direção das fibras e menor nas demais. Em alguns estudos, como em Rocha et al. (2010), os seguintes valores são reportados para as velocidades de condução: 0.6 m/s na direção das fibras, 0.4 m/s na direção das folhas e 0.2 m/s na direção normal. Assim, os valores das condutividades são tais que  $\sigma_k^f > \sigma_k^s > \sigma_k^n$ , para  $k \in \{i, e\}$ , o que caracteriza o tecido cardíaco como ortotrópico. A Tabela 3.1 apresenta um conjunto de valores para as condutividades dos meio intracelular e extracelular extraídos da literatura (Muzikant e Henriquez, 1998),

Tabela 3.1: Condutividades intracelulares e extracelulares do tecido cardíaco.

Condutividade	Valor (mS/cm)
$\sigma_i^f$	3.0000
$\sigma_i^s$	1.0000
$\sigma_i^n$	0.3152
$\sigma_e^f$	2.0000
$\sigma_e^s$	1.6500
$\sigma_e^n$	1.3514

# Capítulo 4

## Biomecânica cardíaca

Nesse capítulo os conceitos fundamentais da teoria da mecânica do contínuo necessários para o estudo da deformação do tecido cardíaco serão discutidos. Em particular, as relações cinemáticas, tensões, equações constitutivas para o músculo cardíaco, incompressibilidade e o problema de valor de contorno serão abordados. Apenas os conceitos indispensáveis para a apresentação deste trabalho serão discutidos, para uma abordagem completa pode-se citar os trabalhos de Bonet e Wood (2008), Fung (1993), Holzapfel (2000) e Humphrey (2002).

### 4.1 Cinemática

O estudo do movimento de um corpo sem se preocupar com as causas de sua origem é abordado pela cinemática. Nesta seção, para descrever o movimento de um corpo deformável, busca-se definir e identificar as variáveis de interesse para esse estudo.

A posição do conjunto de partículas  $\{P_k\}$  que constituem um corpo  $\mathcal{B}$ , em um dado instante de tempo, é chamada de configuração. No instante  $t_0$  é chamada de configuração indeformada ou configuração de referência, enquanto que no instante de tempo  $t$  é chamada de configuração atual ou deformada. As configurações indeformada e deformada são denotadas por  $\Omega_0$  e  $\Omega$ , respectivamente.

No instante de tempo  $t_0$  um ponto  $P$  na configuração de referência  $\Omega_0$  pode ser descrito pelo vetor posição  $\mathbf{X}(P, t_0)$ . Em um instante de tempo qualquer  $t >$

$t_0$ , o corpo  $\mathcal{B}$  que ocupava a configuração  $\Omega_0$  se transforma e passa a ocupar a configuração deformada  $\Omega$ . A posição do ponto  $P$  na configuração deformada é descrita pelo vetor posição  $\mathbf{x}(P, t) = \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)$ , onde  $\boldsymbol{\chi}$  denota o movimento do corpo. A Figura 4.1 apresenta a configuração indeformada e deformada, assim como o movimento de um corpo.

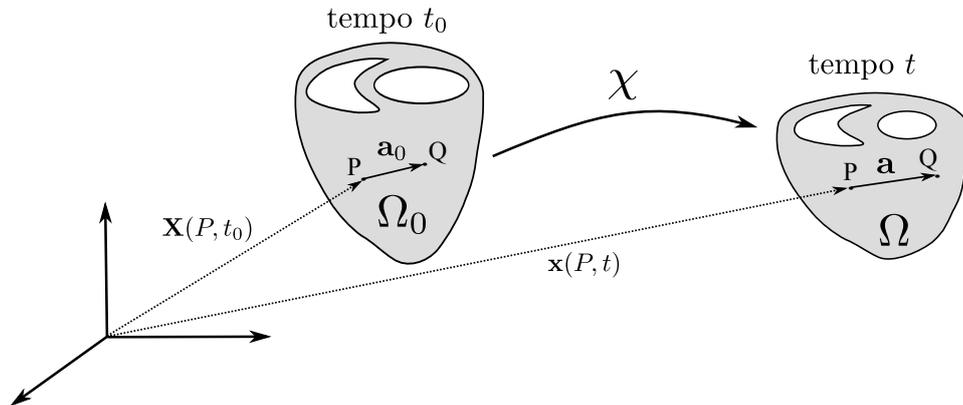


Figura 4.1: Deformação e movimento de um corpo da configuração indeformada para a configuração deformada. A ilustração mostra ainda a posição dos pontos  $P$  e  $Q$  que definem um vetor  $\mathbf{a}_0$  na configuração indeformada e o seu mapeamento em  $\mathbf{a}$  na configuração deformada.

O movimento é descrito pelo mapeamento  $\boldsymbol{\chi}$  que especifica a posição  $\mathbf{x}$  com relação a posição inicial  $\mathbf{X}$  das partículas, ou seja

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

para cada instante de tempo  $t$ . O movimento  $\boldsymbol{\chi}$  é suficientemente regular e transforma os pontos  $\mathbf{X}$  localizados em  $\Omega_0$  nas posições definidas por  $\mathbf{x}$  na configuração  $\Omega$ . Isto é, para um instante de tempo  $t$  fixo, a equação (4.1) representa um mapeamento entre o corpo indeformado e o corpo deformado. Considera-se que o movimento  $\boldsymbol{\chi}$  possui derivadas contínuas com relação à posição e ao tempo.

Assim, o movimento  $\boldsymbol{\chi}$  é considerado invertível e portanto é possível escrever

$$\mathbf{X} = \boldsymbol{\chi}^{-1}(\mathbf{x}, t), \quad (4.2)$$

onde as coordenadas  $\mathbf{X}$  da posição inicial são dadas em relação à posição  $\mathbf{x}$  que

as partículas ocupam no instante atual. Isto é, para um tempo  $t$  o movimento inverso (4.2) carrega pontos localizados em  $\Omega$  em pontos na configuração de referência  $\Omega_0$ .

As componentes  $X_i$  do vetor  $\mathbf{X} = X_i \mathbf{E}_i$  são chamadas de coordenadas materiais e as componentes  $x_i$  do vetor  $\mathbf{x} = x_i \mathbf{e}_i$  são chamadas de coordenadas espaciais. Os vetores  $\mathbf{E}_i$  e  $\mathbf{e}_i$  são as bases do espaço Euclidiano tridimensional nas configurações  $\Omega_0$  e  $\Omega$ , respectivamente, cuja origem coincide.

#### 4.1.1 Descrição material e espacial

Existem duas possibilidades para a definição das variáveis envolvidas na abordagem do problema: a descrição material e a descrição espacial (Holzapfel, 2000).

A descrição material utiliza as coordenadas materiais ( $X_1, X_2, X_3$ ) e o tempo  $t$  para descrever o movimento ou outras quantidades. Neste caso o foco da atenção é o que acontece à partícula que inicialmente ocupava a posição  $\mathbf{X}$  à medida que esta se movimenta.

Por outro lado, a descrição espacial utiliza como variável as coordenadas espaciais ( $x_1, x_2, x_3$ ) e o tempo  $t$  para descrever o movimento e outras quantidades. Ao contrário da descrição material, fixa-se a atenção em um ponto do espaço e estuda-se o que ocorre nesse ponto com o decorrer do tempo.

Assim, os problemas na mecânica do contínuo podem ser formulados por uma descrição material utilizando como variáveis independentes as coordenadas  $X_i$  ou por uma descrição espacial com as coordenadas  $x_i$ . Os termos descrição material e descrição espacial também são usualmente chamados de descrição *lagrangiana* ou *euleriana*, respectivamente.

Em algumas situações é necessário expressar uma quantidade escrita na descrição espacial na descrição material e vice-versa. Por exemplo, considere a densidade  $\rho$  na descrição espacial, isto é,  $\rho = \rho(\mathbf{x})$ . Pode-se escrever essa quantidade na descrição material através da equação (4.1), como

$$\rho(\mathbf{x}, t) = \rho(\chi(\mathbf{X}, t), t) = \rho(\mathbf{X}, t).$$

#### 4.1.2 Deslocamento, velocidade e aceleração

O campo de deslocamentos, na descrição material, é definido por

$$\mathbf{U}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) - \mathbf{X}, \quad (4.3)$$

e diz-se que este relaciona a posição de uma partícula  $\mathbf{X}$  na configuração indeformada com sua posição atual  $\mathbf{x}$  no instante de tempo  $t$ . Também pode-se escrever o campo de deslocamentos na descrição espacial. Nesse caso

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{x} - \mathbf{X}(\mathbf{x}, t), \quad (4.4)$$

e, portanto, tem-se que essa equação especifica a posição  $\mathbf{x}$  de uma partícula no tempo  $t$  que resulta da sua posição referencial  $\mathbf{X}$  mais o seu deslocamento  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ . Essas representações podem ser relacionadas através do movimento pelas equações (4.1) e (4.2), isto é

$$\mathbf{U}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{U}(\boldsymbol{\chi}^{-1}(\mathbf{x}, t), t) = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t). \quad (4.5)$$

Note que  $\mathbf{U}$  e  $\mathbf{u}$  possuem os mesmos valores, embora sejam funções com argumentos diferentes.

A primeira e a segunda derivada do movimento  $\boldsymbol{\chi}$  com relação ao tempo  $t$ , realizadas com  $\mathbf{X}$  fixo, resultam em

$$\mathbf{V}(\mathbf{X}, t) = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)}{\partial t}, \quad \mathbf{A}(\mathbf{X}, t) = \frac{\partial \mathbf{V}(\mathbf{X}, t)}{\partial t} = \frac{\partial^2 \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)}{\partial t^2}, \quad (4.6)$$

onde  $\mathbf{V}$  e  $\mathbf{A}$  representam os campos de velocidade e aceleração, respectivamente, na descrição material. São funções das coordenadas materiais  $(X_1, X_2, X_3)$  e do tempo  $t$  e representam taxas de variação com relação ao tempo da posição e da velocidade de uma partícula  $\mathbf{X}$  no tempo  $t$ .

Quantidades expressas na descrição material podem ser escritas na descrição

especial através do movimento  $\chi$ . A velocidade e aceleração também podem ser expressas em termos de  $\mathbf{x}$  e  $t$ . Através da equação (4.2), tem-se

$$\mathbf{V}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{V}(\chi^{-1}(\mathbf{x}, t), t) = \mathbf{v}(\mathbf{x}, t), \quad (4.7)$$

$$\mathbf{A}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{A}(\chi^{-1}(\mathbf{x}, t), t) = \mathbf{a}(\mathbf{x}, t), \quad (4.8)$$

onde  $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$  e  $\mathbf{a}(\mathbf{x}, t)$  representam os campos de velocidade e aceleração na descrição espacial.

### 4.1.3 Derivadas materiais e espaciais

Seja um campo material  $\mathcal{F}(\mathbf{X}, t)$  e um campo espacial denotado por  $f(\mathbf{x}, t)$ . Alguns operadores diferenciais com relação a  $\mathcal{F}$  e  $f$ , como por exemplo os operadores gradiente e divergente, serão introduzidos.

A derivada de  $\mathcal{F}(\mathbf{X}, t)$  com relação ao tempo é usualmente denotada por  $D\mathcal{F}(\mathbf{X}, t)/Dt$  ou simplesmente  $\dot{\mathcal{F}}$ , e é dada por

$$\dot{\mathcal{F}}(\mathbf{X}, t) = \frac{D\mathcal{F}(\mathbf{X}, t)}{Dt} = \left( \frac{\partial \mathcal{F}(\mathbf{X}, t)}{\partial t} \right)_{\mathbf{X}}, \quad (4.9)$$

onde o subscrito  $\mathbf{X}$  indica a variável que é considerada constante no cálculo da derivada parcial de  $\mathcal{F}$ . Note que  $\dot{\mathcal{F}}$  representa a taxa de variação no tempo da variável  $\mathcal{F}$  para a partícula que na configuração de referência se encontrava em  $\mathbf{X}$ .

O gradiente de um campo material  $\mathcal{F}(\mathbf{X}, t)$  é obtido derivando  $\mathcal{F}$  com relação a  $\mathbf{X}$ , em um instante de tempo  $t$  fixo, isto é:

$$\text{Grad}\mathcal{F}(\mathbf{X}, t) = \frac{\partial \mathcal{F}(\mathbf{X}, t)}{\partial \mathbf{X}}. \quad (4.10)$$

A mesma notação para denotar o operador divergente de um campo material  $\text{Div } \mathcal{F}$  será utilizada.

Para um campo espacial  $f$ , denota-se a sua derivada com relação ao tempo por  $\partial f(\mathbf{x}, t)/\partial t$ , a qual representa a taxa de variação de  $f$  com o tempo na posição

$\mathbf{x}$ . O gradiente espacial é denotado por

$$\text{grad}f(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial f(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{x}}, \quad (4.11)$$

ou seja,  $\text{grad} f$  é a derivada de  $f$  com relação a posição atual  $\mathbf{x}$  em um tempo  $t$  fixo. A seguinte notação  $\nabla_0$  ou  $\nabla$  também pode ser utilizada para representar o gradiente com relação a  $\mathbf{X}$  ou  $\mathbf{x}$ , respectivamente.

Por fim, introduzimos uma operação muito importante que considera a derivada material de um campo espacial. A derivada material de um campo espacial é mais complexa que a derivada material de um campo material dada em (4.9). A complicação surge pois a medida que o tempo passa a partícula específica em consideração muda a sua posição espacial. Assim, através da regra da cadeia e da equação (4.6) a derivada material de  $f(\mathbf{x}, t)$  é dada por

$$\begin{aligned} \dot{f}(\mathbf{x}, t) &= \frac{Df(\mathbf{x}, t)}{Dt} = \frac{\partial f(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \frac{\partial f(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{x}} \cdot \frac{\partial \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)}{\partial t} \\ &= \frac{\partial f(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \text{grad}f(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x}, t). \end{aligned} \quad (4.12)$$

Esta equação mostra claramente que a variação de  $f$  no tempo decorre da mudança no tempo com a partícula fixa em sua posição (primeiro termo) e da mudança da posição espacial da partícula (segundo termo).

Para um campo vetorial  $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$  na descrição espacial, tendo em vista a equação (4.12), tem-se

$$\dot{\mathbf{v}}(\mathbf{x}, t) = \frac{D\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)}{Dt} = \frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \text{grad}\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)\mathbf{v}(\mathbf{x}, t), \quad (4.13)$$

e assim, se considerarmos que  $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$  representa o campo de velocidades na descrição espacial, conclui-se que a aceleração na descrição espacial é dada por

$$\mathbf{a}(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\text{grad}\mathbf{v})\mathbf{v}. \quad (4.14)$$

#### 4.1.4 Gradiente de deformação

Em qualquer instante de tempo  $t > t_0$  o corpo  $\mathcal{B}$  pode ter se deformado e ocupar a configuração atual (deformada)  $\Omega$ . A posição de um ponto  $P$  na configuração atual pode ser descrita pelo vetor posição  $\mathbf{x} = \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)$ , onde como visto  $\boldsymbol{\chi}$  denota o movimento do corpo  $\mathcal{B}$ . Então, o gradiente de deformação

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)}{\partial \mathbf{X}} = \text{Grad} \mathbf{x}, \quad (4.15)$$

é usado para descrever a deformação que o corpo  $\mathcal{B}$  sofreu. Considerando um segmento material  $d\mathbf{X}$  na configuração indeformada, o gradiente de deformação transforma-o em um segmento  $d\mathbf{x}$ , através da operação  $d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X}$ . De forma inversa, o segmento material  $d\mathbf{X}$  pode ser obtido a partir de  $d\mathbf{x}$  como  $d\mathbf{X} = \mathbf{F}^{-1}d\mathbf{x}$ .

#### 4.1.5 Tensores de deformação

Embora o tensor gradiente de deformação apresentado seja importante na análise de deformação, este não é uma medida de deformação apropriada, já que as suas componentes não são iguais a zero quando o corpo está sujeito a um movimento de corpo rígido. Desta forma, é necessário, ao se definir tensores de deformação, verificar se estes satisfazem essa propriedade. Considere dois segmentos  $d\mathbf{X}_1$  e  $d\mathbf{X}_2$  que se deformam em  $d\mathbf{x}_1$  e  $d\mathbf{x}_2$ , isto é

$$d\mathbf{x}_1 = \mathbf{F}d\mathbf{X}_1, \quad d\mathbf{x}_2 = \mathbf{F}d\mathbf{X}_2.$$

Calculando o produto escalar dos segmentos deformados tem-se

$$d\mathbf{x}_1 \cdot d\mathbf{x}_2 = \mathbf{F}d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{F}d\mathbf{X}_2 = d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{F}^T \mathbf{F} d\mathbf{X}_2 = d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{C} d\mathbf{X}_2.$$

Define-se então o tensor direito de Cauchy-Green como  $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$ . De forma análoga define-se o tensor esquerdo de Cauchy-Green  $\mathbf{b} = \mathbf{F} \mathbf{F}^T$ , a partir do produto escalar dos segmentos indeformados  $d\mathbf{X}_1$  e  $d\mathbf{X}_2$ , isto é,  $d\mathbf{X}_1 \cdot d\mathbf{X}_2 = d\mathbf{x}_1 \cdot \mathbf{b}^{-1}d\mathbf{x}_2$ .

Como medida de deformação pode-se considerar a mudança do produto escalar destes vetores quando eles se transformam de  $d\mathbf{X}_1$  e  $d\mathbf{X}_2$  para  $d\mathbf{x}_1$  e  $d\mathbf{x}_2$ , respectivamente. Isto é

$$\begin{aligned}\frac{1}{2}(d\mathbf{x}_1 \cdot d\mathbf{x}_2 - d\mathbf{X}_1 \cdot d\mathbf{X}_2) &= d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{C} d\mathbf{X}_2 - d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{I} d\mathbf{X}_2 \\ &= d\mathbf{X}_1 \cdot (\mathbf{C} - \mathbf{I}) d\mathbf{X}_2 \\ &= d\mathbf{X}_1 \cdot \mathbf{E} d\mathbf{X}_2.\end{aligned}$$

Assim define-se o tensor de deformação de Green-Lagrange denotado por  $\mathbf{E}$  como

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}). \quad (4.16)$$

Uma outra medida de deformação possível é o tensor de deformação de Euler-Almansi, definido por  $\mathbf{e}$ . A mesma mudança no produto escalar dos vetores pode ser escrita utilizando este tensor, como

$$d\mathbf{x}_1 \cdot d\mathbf{x}_2 - d\mathbf{X}_1 \cdot d\mathbf{X}_2 = 2d\mathbf{x}_1 \cdot \mathbf{e} d\mathbf{x}_2,$$

sendo o tensor de deformação de Euler-Almansi  $\mathbf{e}$  dado por

$$\mathbf{e} = \frac{1}{2}(\mathbf{I} - \mathbf{b}^{-1}). \quad (4.17)$$

Note que durante um movimento de corpo rígido  $\mathbf{F} = \mathbf{I}$  e assim tem-se que  $\mathbf{C} = \mathbf{b} = \mathbf{I}$ , o que implica em  $\mathbf{E} = \mathbf{e} = \mathbf{0}$ . Ou seja, para movimentos sem deformação estes tensores são nulos, portanto, estes tensores são medidas adequadas de deformação.

#### 4.1.6 Mudança de volume

A mudança de volume entre a configuração de referência e a configuração atual no tempo  $t$  é dada por

$$dv = J(\mathbf{X}, t)dV, \quad (4.18)$$

$$J(\mathbf{X}, t) = \det(\mathbf{F}) > 0, \quad (4.19)$$

onde  $J$  é o determinante do gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  e  $dv$  e  $dV$  representam os volumes de elementos infinitesimais na configuração de referência e atual, respectivamente. Como  $\mathbf{F}$  é invertível, tem-se que  $J = \det(\mathbf{F}) \neq 0$ , e ainda devido à impenetrabilidade da matéria, o caso  $J < 0$  é rejeitado. Logo, a mudança de volume  $J > 0$  deve ser respeitada para todo  $\mathbf{X} \in \Omega_0$  em todos os instantes de tempo  $t$ .

#### 4.1.7 Mudança de área

Com o intuito de descrever a mudança de área considere um elemento de área  $d\mathbf{A} = dA \mathbf{N}$ , na configuração indeformada. Após o movimento esse elemento de área se transforma em  $d\mathbf{a} = da \mathbf{n}$ . Seja ainda um vetor arbitrário  $d\mathbf{L}$  que se deforma em  $d\mathbf{l}$ . Os volumes iniciais e finais do elemento são dados por

$$dV = d\mathbf{L} \cdot d\mathbf{A}, \quad dv = d\mathbf{l} \cdot d\mathbf{a}.$$

Usando a equação (4.18) tem-se que  $Jd\mathbf{L} \cdot d\mathbf{A} = d\mathbf{l} \cdot d\mathbf{a}$  e como  $d\mathbf{l} = \mathbf{F}d\mathbf{L}$ , pode-se reescrever a equação anterior como

$$Jd\mathbf{L} \cdot d\mathbf{A} - (\mathbf{F}d\mathbf{L}) \cdot d\mathbf{a} = 0.$$

Utilizando a definição do transposto de um tensor de segunda ordem, tem-se

$$Jd\mathbf{L} \cdot d\mathbf{A} - d\mathbf{L} \cdot \mathbf{F}^T d\mathbf{a} = 0 \quad \Rightarrow \quad d\mathbf{L} \cdot (Jd\mathbf{A} - \mathbf{F}^T d\mathbf{a}) = 0,$$

e como a relação anterior é válida para qualquer vetor  $d\mathbf{L}$ , tem-se a seguinte relação

$$d\mathbf{a} = J \mathbf{F}^{-T} d\mathbf{A}, \quad (4.20)$$

que estabelece a mudança de área dos elementos e é conhecida como fórmula de Nanson.

#### 4.1.8 Velocidade e derivada material

Nesta seção os conceitos de velocidade e derivada material no tempo são definidos tendo em vista o seu uso no princípio dos trabalhos virtuais, o qual é obtido em termos da velocidade virtual. Com este propósito, derivando a equação (4.1) com relação ao tempo, obtém-se a velocidade  $\mathbf{v}$  como

$$\mathbf{v}(\mathbf{X}, t) = \frac{\partial \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)}{\partial t}. \quad (4.21)$$

A equação anterior também pode ser definida como função da posição  $\mathbf{x}$  usando a relação (4.2), isto é

$$\mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{v}(\boldsymbol{\chi}^{-1}(\mathbf{x}, t), t).$$

O tensor gradiente de velocidade é definido como a derivada da velocidade na descrição espacial com relação às coordenadas espaciais, isto é

$$\mathbf{l} = \frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{x}} = \nabla \mathbf{v}. \quad (4.22)$$

A taxa de variação do gradiente de deformação pode ser escrita como

$$\dot{\mathbf{F}} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial \mathbf{X}} \right) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} \left( \frac{\partial \boldsymbol{\chi}}{\partial t} \right) = \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{X}} = \nabla_0 \mathbf{v},$$

onde  $\nabla_0(\bullet) = \partial(\bullet)/\partial\mathbf{X}$  representa o gradiente com relação às coordenadas iniciais. Através da regra da cadeia chega-se na seguinte relação

$$\dot{\mathbf{F}} = \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{X}} = \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{x}} \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \mathbf{lF}. \quad (4.23)$$

## 4.2 Tensão

Devido ao movimento e deformação de um corpo, interações mecânicas entre suas partes ocorrem e uma medida dessas interações é a tensão, que na configuração de equilíbrio, após a deformação, é definida como a razão entre força e unidade de área.

No estudo da elasticidade não-linear várias medidas de tensão são possíveis. Sendo assim, define-se nesta seção além da tensão de Cauchy, tensores de tensão alternativos como o primeiro e o segundo tensores de Piola-Kirchhoff, que permitem expressar a tensão com relação a configuração indeformada.

### 4.2.1 Tensão de Cauchy

Considere um corpo na sua configuração deformada, como mostra a Figura 4.2. Suponha que o corpo foi dividido nas regiões  $R_1$  e  $R_2$  para se estudar a ação das forças de uma região sobre outra. Sendo assim, considere o ponto  $p$  contido na superfície de  $R_1$ , no elemento de área  $\Delta a$  cujo vetor normal é  $\mathbf{n}$ .

Se  $\Delta \mathbf{p}$  é a força resultante nesta área, então o vetor de tensão  $\mathbf{t}$  correspondente à normal  $\mathbf{n}$  no ponto  $p$  é definido por

$$\mathbf{t}(\mathbf{n}) = \lim_{\Delta a \rightarrow 0} \frac{\Delta \mathbf{p}}{\Delta a}. \quad (4.24)$$

No ponto  $p$  existe um vetor  $\mathbf{t}(\mathbf{n})$  associado a cada plano de separação do corpo que passa por  $p$ . Dado um sistema de coordenadas cartesianas retangulares, cujos vetores base são formados por  $\mathbf{e}_i$ , tem-se um vetor de tensão associado a cada vetor base. Isto é,  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_1)$  é o vetor tensão associado a direção  $\mathbf{e}_1$ , assim como  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_2)$  e  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_3)$  estão associados às direções  $\mathbf{e}_2$  e  $\mathbf{e}_3$ , respectivamente.

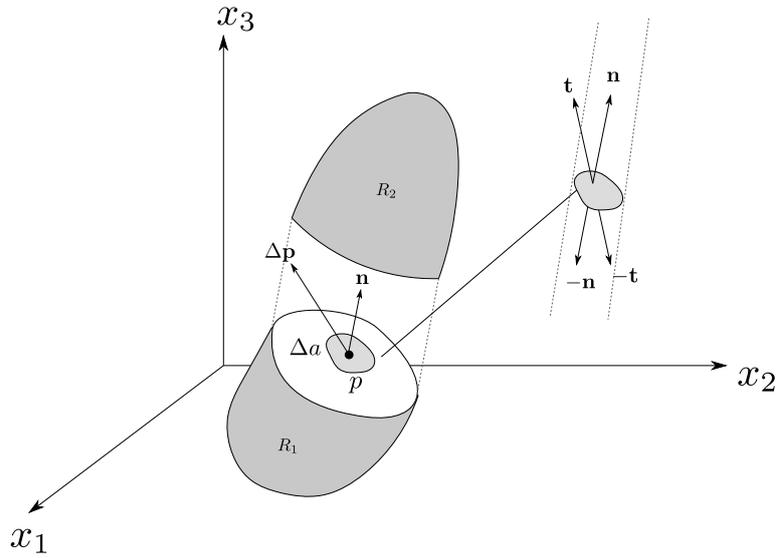


Figura 4.2: Vetor tensão.

Escrevendo os vetores  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_1)$ ,  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_2)$  e  $\mathbf{t}(\mathbf{e}_3)$  em componentes no sistema de coordenadas  $\mathbf{e}_i$ , tem-se

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

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

$$\mathbf{t}(\mathbf{e}_3) = \sigma_{31}\mathbf{e}_1 + \sigma_{32}\mathbf{e}_2 + \sigma_{33}\mathbf{e}_3.$$

Pode-se reescrever esta equação da seguinte forma

$$\mathbf{t}(\mathbf{n}) = \boldsymbol{\sigma}\mathbf{n}, \quad (4.25)$$

onde  $\boldsymbol{\sigma}$  é um tensor de segunda ordem, conhecido como tensor de tensão de Cauchy, que relaciona forças por unidade de área na configuração deformada. Tendo em vista o princípio de conservação do momento angular é possível concluir que o tensor de tensão é um tensor simétrico, portanto  $\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^T$ .

As quantidades  $\sigma_{ij}$ , são as componentes do tensor de tensão, sendo  $\sigma_{11}$  a componente de  $\mathbf{t}_1$  na direção de  $\mathbf{e}_1$ , e assim por diante. As componentes  $\sigma_{11}$ ,  $\sigma_{22}$  e  $\sigma_{33}$  são chamadas de tensões normais, enquanto as demais componentes  $\sigma_{12}$ ,  $\sigma_{13}$  e  $\sigma_{23}$  são chamadas de tensões de cisalhamento.

### 4.2.2 Primeiro tensor de Piola-Kirchhoff

A relação dada na equação (4.24) estabelece que o vetor tensão  $\mathbf{t}$  relaciona força por unidade de área na configuração deformada. Pode-se estabelecer outras medidas de tensão através de um vetor de tensão e um vetor normal  $\mathbf{n}$  ou  $\mathbf{N}$ . Sendo assim, considere o vetor tensão dado por

$$\mathbf{t}_0 = \frac{da}{dA} \mathbf{t}, \quad (4.26)$$

como  $\mathbf{t} da$  descreve a força  $d\mathbf{p}$  atuando na superfície deformada de área  $da$ , pode-se escrever

$$d\mathbf{p} = \mathbf{t}_0 dA = \mathbf{t} da. \quad (4.27)$$

O primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{P}$  é definido através do vetor de tensão  $\mathbf{t}_0$  como

$$\mathbf{t}_0 = \mathbf{P}\mathbf{N}. \quad (4.28)$$

A fórmula de Nanson dada na equação (4.20), pode ser escrita como  $\mathbf{n} da = J\mathbf{F}^{-T}\mathbf{N} dA$ . Assim, utilizando a fórmula de Nanson e a equação (4.25) tem-se

$$\mathbf{t}_0 = \frac{da}{dA} \mathbf{t} = \frac{da}{dA} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} = J\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}\mathbf{N}. \quad (4.29)$$

Como as equações (4.28) e (4.29) são válidas para qualquer  $\mathbf{N}$  tem-se que o primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff é dado por

$$\mathbf{P} = J\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}, \quad (4.30)$$

onde  $\mathbf{P}$  é um tensor de segunda ordem, não simétrico, que descreve forças (na configuração atual) por unidade de área da configuração indeformada. A partir da seguinte relação

$$\boldsymbol{\sigma} = J^{-1}\mathbf{P}\mathbf{F}^T, \quad (4.31)$$

pode-se obter o tensor de tensão de Cauchy a partir do primeiro tensor de tensão de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{P}$ .

### 4.2.3 Segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff

Definindo um vetor de tensão como

$$\hat{\mathbf{t}}_0 = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{t}_0,$$

o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$ , pode ser definido por

$$\hat{\mathbf{t}}_0 = \mathbf{S}\mathbf{N}, \quad (4.32)$$

onde  $\mathbf{N}$  é o vetor normal à área  $dA$  da configuração indeformada. Pode-se relacionar o tensor  $\mathbf{S}$  aos tensores  $\boldsymbol{\sigma}$  e  $\mathbf{P}$  através de

$$\hat{\mathbf{t}}_0 = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{t}_0 = \frac{da}{dA} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{t} = \frac{da}{dA} \mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} = J \mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{F}^{-T} \mathbf{N}. \quad (4.33)$$

E comparando (4.32) com (4.33) tem-se

$$\mathbf{S} = J \mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{F}^{-T} = \mathbf{F}^{-1} \mathbf{P}, \quad (4.34)$$

onde  $\mathbf{S}$  é um tensor de segunda ordem. Ao contrário de  $\mathbf{P}$ , o tensor  $\mathbf{S}$  é simétrico e descreve forças projetadas na configuração indeformada por unidade de área indeformada.

Pode-se expressar o tensor de tensão de Cauchy como o inverso da expressão para o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff, como

$$\boldsymbol{\sigma} = J^{-1} \mathbf{F} \mathbf{S} \mathbf{F}^T. \quad (4.35)$$

Da equação (4.34) pode ser observada a seguinte relação entre  $\mathbf{P}$  e o segundo

tensor de tensão de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$  dada por

$$\mathbf{P} = \mathbf{F}\mathbf{S}. \quad (4.36)$$

### 4.3 Princípios de conservação

Muitas das leis físicas podem ser escritas como princípios de balanço ou leis de conservação, que estabelecem que alguma quantidade física como por exemplo a massa, a carga elétrica ou momento linear é conservada. Descreve-se aqui alguns princípios de conservação básicos. Para formular leis de balanço, o teorema de transporte de Reynolds, que é uma ferramenta extremamente útil nesse sentido, será apresentado (Holzapfel, 2000).

#### 4.3.1 Teorema de transporte de Reynolds

Seja  $\phi = \phi(\mathbf{x}, t)$  um campo escalar, na descrição espacial, continuamente diferenciável. Seja  $\Omega$  uma região suave com contorno  $\partial\Omega$ . Deseja-se calcular a derivada no tempo da integral de  $\phi(\mathbf{x}, t)$ , isto é

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \phi(\mathbf{x}, t) dv.$$

Entretanto como a região  $\Omega$  depende do tempo, essa não é uma tarefa simples. Para isso, deve-se transformar as quantidades para a configuração de referência  $\Omega_0$  que é independente do tempo. Assim, usando as relações  $\mathbf{x} = \boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t)$  e  $dv = J(\mathbf{X}, t)dV$  tem-se

$$\begin{aligned} \frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \phi(\mathbf{x}, t) dv &= \frac{D}{Dt} \int_{\Omega_0} \phi(\boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t), t) J(\mathbf{X}, t) dV \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ \dot{\phi}(\boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t), t) J(\mathbf{X}, t) + \phi(\boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t), t) \dot{J}(\mathbf{X}, t) \right] dV \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ \dot{\phi}(\boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t), t) J(\mathbf{X}, t) + \phi(\boldsymbol{\chi}(\mathbf{X}, t), t) J(\mathbf{X}, t) \operatorname{div}(\mathbf{v}) \right] dV \\ &= \int_{\Omega} \left[ \dot{\phi}(\mathbf{x}, t) + \phi(\mathbf{x}, t) \operatorname{div}(\mathbf{v}) \right] dv, \end{aligned} \quad (4.37)$$

onde  $\dot{J} = J\text{div}(\mathbf{v})$  foi usado e  $\mathbf{v}$  representa a velocidade na descrição espacial. A equação (4.37) é chamada de teorema de transporte de Reynolds, que também pode ser reescrita de outra forma, como será mostrado a seguir.

A derivada material de  $\phi = \phi(\mathbf{x}, t)$ , denotada por  $\dot{\phi}$  é

$$\dot{\phi}(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial \phi}{\partial t} + \text{grad}\phi \cdot \mathbf{v}. \quad (4.38)$$

Assim, através da seguinte propriedade

$$\text{div}(\phi\mathbf{v}) = \phi\text{div}(\mathbf{v}) + \mathbf{v} \cdot \text{grad}\phi,$$

e do uso do teorema da divergência tem-se o teorema do transporte de Reynolds na seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \phi(\mathbf{x}, t) dv &= \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial t} + \text{grad}\phi \cdot \mathbf{v} + \phi\text{div}(\mathbf{v}) \right] dv = \int_{\Omega} \left[ \frac{\partial \phi}{\partial t} + \text{div}(\phi\mathbf{v}) \right] dv \\ &= \int_{\Omega} \frac{\partial \phi}{\partial t} dv + \int_{\partial\Omega} \phi\mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds. \end{aligned} \quad (4.39)$$

### 4.3.2 Princípio de conservação de massa

A massa  $m$  de um sistema fechado deve ser conservada, isto é, não pode se perder nem criar massa durante o movimento. Isto é

$$\dot{m} = \frac{Dm}{Dt} = \frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \rho(\mathbf{x}, t) dv = 0, \quad (4.40)$$

onde  $\rho(\mathbf{x}, t)$  é a densidade de massa na descrição espacial. Através do teorema de transporte de Reynolds, chega-se a

$$\dot{m} = \int_{\Omega} [\dot{\rho}(\mathbf{x}, t) + \text{div}(\mathbf{v})\rho(\mathbf{x}, t)] dv = 0, \quad (4.41)$$

que de forma localizada pode ser escrito como

$$\dot{\rho} + \text{div}(\mathbf{v})\rho = 0, \quad (4.42)$$

ou usando a definição de derivada material

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \text{div}(\rho \mathbf{v}) = 0. \quad (4.43)$$

### 4.3.3 Princípio de conservação do momento linear e angular

O princípio de conservação do momento linear estabelece que a mudança no momento linear para uma região fechada  $\Omega$  é igual às forças externas atuando sobre esta região, enquanto que no princípio de conservação do momento angular a mudança no momento angular é igual aos momentos externos atuando na região. Esses princípios de conservação serão apresentados na descrição espacial. O seu desenvolvimento completo pode ser encontrado em Holzapfel (2000).

Sejam  $\mathbf{b} = \mathbf{b}(\mathbf{x}, t)$  as forças de corpo e  $\mathbf{t} = \mathbf{t}(\mathbf{x}, t, \mathbf{n})$  as forças de contato atuando por unidade de área de uma superfície com normal  $\mathbf{n}$  e  $\mathbf{v} = \mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$  o campo de velocidade. O balanço de momento linear e angular são dados, respectivamente, por

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \rho \mathbf{v} dv = \int_{\partial\Omega} \mathbf{t} ds + \int_{\Omega} \mathbf{b} dv, \quad (4.44)$$

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \mathbf{r} \times \rho \mathbf{v} dv = \int_{\partial\Omega} \mathbf{r} \times \mathbf{t} ds + \int_{\Omega} \mathbf{r} \times \mathbf{b} dv, \quad (4.45)$$

onde  $\mathbf{r}$  é um vetor posição de um elemento de volume infinitesimal.

## 4.4 Equação de equilíbrio

Através do princípio da tensão de Cauchy (Holzapfel, 2000) tem-se que  $\mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n}$  e do teorema da divergência, o primeiro termo do lado direito do balanço de

momento linear pode ser reescrito como

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{t} ds = \int_{\partial\Omega} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} ds = \int_{\Omega} \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}) dv,$$

que ao ser substituído no balanço de momento linear juntamente com a seguinte relação

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega} \rho \mathbf{v} dv = \int_{\Omega} \rho \dot{\mathbf{v}} dv,$$

resulta na (primeira) equação do movimento de Cauchy, ou simplesmente, equação de equilíbrio, dada por

$$\int_{\Omega} (\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b} - \rho \dot{\mathbf{v}}) dv = 0, \quad (4.46)$$

que também pode ser expressa em sua forma pontual como

$$\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b} = \rho \dot{\mathbf{v}}. \quad (4.47)$$

Muitas vezes quando lida-se com sólidos é mais conveniente trabalhar na descrição material, ou seja, escrever as equações de equilíbrio com relação à configuração de referência (ou indeformada). Portanto, as equações (4.46) e (4.47) serão manipuladas para escrevê-las em termos de quantidades definidas na configuração indeformada. Para isso é necessário introduzir a *identidade de Piola*, definida como

$$\operatorname{Div}(J\mathbf{F}^{-T}) = \mathbf{0}, \quad (4.48)$$

cuja demonstração pode ser obtida usando a fórmula de Nanson (4.20) e o teorema da divergência duas vezes,

$$\int_{\Omega_0} \operatorname{Div}(J\mathbf{F}^{-T}) dV = \int_{\partial\Omega_0} J\mathbf{F}^{-T} \mathbf{N} dS = \int_{\partial\Omega} \mathbf{n} ds = \int_{\partial\Omega} \mathbf{I} \mathbf{n} ds = \int_{\Omega} \operatorname{div}(\mathbf{I}) dv = \mathbf{0}.$$

Assim usando a relação (4.30), a identidade de Piola e as seguintes identidades

$$\operatorname{div}(\mathbf{AB}) = \operatorname{grad}\mathbf{A} : \mathbf{B} + \mathbf{A}\operatorname{div}\mathbf{B} \quad (4.49)$$

$$\operatorname{div}(\mathbf{A}) = \operatorname{Grad}\mathbf{A} : \mathbf{F}^{-T} \quad (4.50)$$

tem-se que

$$\begin{aligned} \operatorname{Div}(\mathbf{P}) &= \operatorname{Div}(J\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}) = J\operatorname{Grad}(\boldsymbol{\sigma}) : \mathbf{F}^{-T} + \boldsymbol{\sigma}\operatorname{div}(J\mathbf{F}^{-T}) \\ &= J\operatorname{Grad}(\boldsymbol{\sigma}) : \mathbf{F}^{-T} = J\operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}) \end{aligned}$$

Usando a relação acima, a equação do princípio de conservação do momento linear na configuração indeformada pode ser escrita em termos do primeiro tensor de Piola-Kirchhoff como

$$\int_{\Omega} (\operatorname{div}\boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b} - \rho\dot{\mathbf{v}})dv = \int_{\Omega_0} (\operatorname{Div}\mathbf{P} + \mathbf{B} - \rho_0\dot{\mathbf{V}})dV = 0, \quad (4.51)$$

onde  $\rho_0$ ,  $\mathbf{B} = \mathbf{B}(\mathbf{X}, t)$  e  $\mathbf{V} = \mathbf{V}(\mathbf{X}, t)$  representam a densidade, as forças de corpo e a velocidade, respectivamente, na descrição material. De forma localizada, a equação de equilíbrio na configuração indeformada é dada por

$$\operatorname{Div}\mathbf{P} + \mathbf{B} = \rho_0\dot{\mathbf{V}}, \quad (4.52)$$

ou considerando a equação (4.36) como

$$\operatorname{Div}(\mathbf{FS}) + \mathbf{B} = \rho_0\dot{\mathbf{V}}. \quad (4.53)$$

## 4.5 Equações constitutivas

Para completar a descrição das propriedades mecânicas de um material específico é necessário o uso de equações adicionais chamadas de equações constitutivas. Estas equações são específicas para um determinado material ou para uma classe

de materiais, e descrevem, no caso de materiais elásticos, a dependência existente entre a tensão de um corpo e a deformação que o mesmo sofre. Isto é, nesse contexto, uma equação constitutiva busca relacionar a deformação, representada por  $\mathbf{F}$  ou  $\mathbf{C}$  e a tensão no material, representada por  $\boldsymbol{\sigma}$ ,  $\mathbf{P}$  ou  $\mathbf{S}$ .

Assim se um material hiperelástico é considerado, então deve existir uma função escalar chamada de função energia de deformação  $\Psi(\mathbf{F})$ . Nesse caso, a tensão para um material hiperelástico pode ser postulada como

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{F})}{\partial \mathbf{F}}, \quad \text{ou} \quad \boldsymbol{\sigma} = J^{-1} \frac{\partial \Psi(\mathbf{F})}{\partial \mathbf{F}} \mathbf{F}^T.$$

Existem muitas restrições para se definir equações constitutivas (Marsden e Hughes, 1994). Uma função energia de deformação  $\Psi$  deve satisfazer a restrição de que nenhuma energia é armazenada se não há deformação, ou seja

$$\Psi(\mathbf{F} = \mathbf{I}) = 0.$$

E ainda tem-se as seguintes restrições,

$$\Psi(\mathbf{F}) \geq 0,$$

$$\Psi(\mathbf{F}) \rightarrow +\infty \quad \text{para} \quad J \rightarrow +\infty,$$

$$\Psi(\mathbf{F}) \rightarrow +\infty \quad \text{para} \quad J \rightarrow 0+,$$

que restringe a função energia de deformação a valores positivos (ou zero), e diz que o valor de  $\Psi$  deve se aproximar de  $+\infty$  se o volume de um corpo se expandir indefinidamente ou se reduzir para zero.

Se um corpo sofre uma rotação após a deformação, o valor da sua função energia de deformação não deve mudar. Sendo assim, considere uma partícula inicialmente na posição  $\mathbf{X}$  e que após o movimento se encontra na posição  $\mathbf{x}$ . Agora suponha que a mesma partícula se mova para  $\bar{\mathbf{x}} = \mathbf{Q} \cdot \mathbf{x}$ , onde  $\mathbf{Q}$  representa um tensor ortogonal. Então  $\bar{\mathbf{F}} = \mathbf{Q} \cdot \mathbf{F}$ , desta forma, para qualquer tensor ortogonal

$\mathbf{Q}$ , a função  $\Psi$  deve obedecer a

$$\Psi(\mathbf{F}) = \Psi(\bar{\mathbf{F}}) = \Psi(\mathbf{Q} \cdot \mathbf{F}), \quad (4.54)$$

o que representa uma restrição na escolha da função  $\Psi$ .

Através do teorema da decomposição polar, que permite escrever o gradiente de deformação como  $\mathbf{F} = \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}$ , onde  $\mathbf{R}$  é um tensor ortogonal de rotação e  $\mathbf{U}$  é um tensor que representa apenas a deformação, tem-se

$$\Psi(\mathbf{F}) = \Psi(\mathbf{Q} \cdot \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}), \quad (4.55)$$

e como  $\mathbf{Q}$  é um tensor ortogonal qualquer, em particular pode-se considerar  $\mathbf{Q} = \mathbf{R}^T$ , assim

$$\Psi(\mathbf{F}) = \Psi(\mathbf{R}^T \cdot \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}) = \Psi(\mathbf{U}). \quad (4.56)$$

Desta forma  $\Psi$  depende apenas das seis componentes do tensor simétrico  $\mathbf{U}$ . Como existe uma relação única entre  $\mathbf{U}$  e  $\mathbf{C}$ , dada por  $\mathbf{C} = \mathbf{U}^2$ , pode-se escrever  $\Psi$  como uma função de  $\mathbf{C}$ . Então para que a função  $\Psi$  seja independente de uma rotação de corpo rígido é necessário que ela seja da forma

$$\Psi = \Psi(\mathbf{C}). \quad (4.57)$$

Sendo assim, as equações constitutivas escritas em termos do primeiro e segundo tensor de Piola-Kirchhoff ficam mais simples, e possuem a seguinte forma

$$\mathbf{P} = 2\mathbf{F} \frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}}, \quad \mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}}, \quad \boldsymbol{\sigma} = 2J^{-1} \mathbf{F} \frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T. \quad (4.58)$$

Note ainda que, usando a relação  $2\mathbf{E} = \mathbf{C} - \mathbf{I}$ , os tensores de tensão podem ser escritos como

$$\mathbf{P} = \mathbf{F} \frac{\partial \Psi(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{E}}, \quad \mathbf{S} = \frac{\partial \Psi(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{E}}, \quad \boldsymbol{\sigma} = J^{-1} \mathbf{F} \frac{\partial \Psi(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{E}} \mathbf{F}^T. \quad (4.59)$$

## 4.6 Incompressibilidade

Existem materiais que são capazes de sofrer grandes deformações sem apresentarem mudança de volume. Tais materiais são chamados de incompressíveis. Em particular, muitos tecidos biológicos, como é o caso do tecido cardíaco, possuem um comportamento incompressível ou quase incompressível (Humphrey, 2002). Esta restrição é caracterizada matematicamente por

$$J = \det(\mathbf{F}) = 1, \quad (4.60)$$

onde  $\mathbf{F}$  é o tensor gradiente de deformação. A função energia de deformação  $\Psi$  para um material incompressível pode ser obtida (Bonet e Wood, 2008; Holzapfel, 2000) introduzindo a pressão hidrostática  $p$  como

$$\Psi = \Psi(\mathbf{F}) - p(J - 1), \quad (4.61)$$

onde  $p$  funciona como um multiplicador de Lagrange indeterminado. A pressão  $p$  é determinada a partir da equação de equilíbrio e das condições de contorno. Nesse caso, usando  $\Psi = \Psi(\mathbf{C})$ , o tensor de Cauchy e o segundo tensor de Piola-Kirchhoff para um material incompressível são definidos, respectivamente, por

$$\boldsymbol{\sigma} = 2\mathbf{F} \frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} - p\mathbf{I}, \quad \mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} - p\mathbf{C}^{-1}. \quad (4.62)$$

### 4.6.1 Quase incompressibilidade

Por outro lado, tendo em vista a solução computacional do modelo pelo método dos elementos finitos, uma abordagem quase incompressível, onde um material incompressível é tratado como compressível de tal forma que a solução numérica permita apenas pequenas variações de volume, é mais atrativa. Para isso, a função energia de deformação  $\Psi$  é usualmente dividida em uma componente isocórica, que preserva o volume, e uma componente volumétrica, relativa a mudança de volume.

Para isso, introduz-se uma decomposição multiplicativa do gradiente de de-

formação como

$$\mathbf{F} = (J^{1/3}\mathbf{I})\bar{\mathbf{F}} \quad (4.63)$$

onde  $\bar{\mathbf{F}}$  está associado com a deformação isocórica e  $J^{1/3}\mathbf{I}$  com a deformação volumétrica. Usando essa definição, a versão isocórica dos tensores direito e esquerdo de Cauchy-Green pode ser obtida usando  $\bar{\mathbf{F}}$ , como

$$\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}} = J^{-2/3}\mathbf{C}, \quad (4.64)$$

$$\bar{\mathbf{b}} = \bar{\mathbf{F}}\bar{\mathbf{F}}^T = J^{-2/3}\mathbf{b}, \quad (4.65)$$

respectivamente. Assim, tem-se a seguinte decomposição para a função energia de deformação:

$$\Psi(\mathbf{C}) = \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}}) + \Psi_{\text{vol}}(J), \quad (4.66)$$

onde os subscritos iso e vol representam, respectivamente, a parte isocórica e volumétrica de  $\Psi$ . De forma similar tem-se a mesma decomposição do segundo tensor de Piola-Kirchhoff em uma parte puramente volumétrica e uma isocórica, conforme

$$\mathbf{S} = \mathbf{S}_{\text{vol}} + \mathbf{S}_{\text{iso}}. \quad (4.67)$$

Essa separação é baseada nas definições

$$\mathbf{S}_{\text{vol}} = 2 \frac{\partial \Psi_{\text{vol}}(J)}{\partial \mathbf{C}} = Jp\mathbf{C}^{-1}, \quad (4.68)$$

$$\mathbf{S}_{\text{iso}} = 2 \frac{\partial \Psi_{\text{vol}}(\bar{\mathbf{C}})}{\partial \mathbf{C}} = J^{-2/3} \text{Dev}(\bar{\mathbf{S}}), \quad (4.69)$$

onde a pressão hidrostática  $p$  e o segundo tensor de Piola-Kirchhoff  $\bar{\mathbf{S}}$  são definidos

por

$$p = \frac{d\Psi_{\text{vol}}(J)}{dJ}, \quad \bar{\mathbf{S}} = 2 \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}})}{\partial \bar{\mathbf{C}}}, \quad (4.70)$$

e  $\text{Dev}(\bullet)$  é o operador desviador na descrição lagrangiana definido como

$$\text{Dev}(\bullet) = (\bullet) - (1/3)[(\bullet) : \mathbf{C}]\mathbf{C}^{-1}. \quad (4.71)$$

Em (Holzapfel, 2000) é mostrado que para essa separação da função energia de deformação, o tensor de Cauchy é dado por:

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}_{\text{vol}} + \boldsymbol{\sigma}_{\text{iso}}, \quad \boldsymbol{\sigma}_{\text{vol}} = p\mathbf{I}, \quad \boldsymbol{\sigma}_{\text{iso}} = J^{-1}\bar{\mathbf{F}}(\mathbb{P} : \bar{\mathbf{S}})\bar{\mathbf{F}}^T, \quad (4.72)$$

com

$$\mathbb{P} = \mathbb{I} - \frac{1}{3}\mathbf{C}^{-1} \otimes \mathbf{C}$$

onde  $\otimes$  representa o produto diádico ou produto tensorial e  $\mathbb{I}$  é o tensor identidade de quarta ordem cujas componentes são dadas por como  $\mathbb{I}_{ijkl} = \delta_{ik}\delta_{jl}$ .

#### 4.6.2 Tensor de elasticidade

Tendo em vista a solução numérica, a qual é usualmente obtida utilizando o método de Newton, é necessário que a relação constitutiva seja linearizada. Considere o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$  em um certo instante de tempo  $t$  como uma função tensorial cujo argumento é o tensor  $\mathbf{C}$ . O seu gradiente é denotado por

$$d\mathbf{S} = \mathbb{C} : \frac{1}{2}d\mathbf{C},$$

onde definimos

$$\mathbb{C} = 2 \frac{\partial \mathbf{S}(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}}, \quad (4.73)$$

que é um tensor de quarta ordem. Assim, se o material é hiperelástico e definido por uma função energia de deformação  $\Psi$ , o tensor  $\mathbf{S}$  é obtido como  $\mathbf{S} = 2\partial\Psi/\partial\mathbf{C}$ ,

e conseqüentemente

$$\mathbb{C} = 4 \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \mathbf{C} \partial \mathbf{C}} \quad (4.74)$$

Na forma desacoplada da função energia de deformação dada pela equação (4.66), o tensor de elasticidade é escrito como  $\mathbb{C} = \mathbb{C}_{\text{vol}} + \mathbb{C}_{\text{iso}}$ , onde

$$\mathbb{C}_{\text{vol}} = 2 \frac{\partial \mathbf{S}_{\text{vol}}}{\partial \mathbf{C}}, \quad \mathbb{C}_{\text{iso}} = 2 \frac{\partial \mathbf{S}_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}}, \quad (4.75)$$

Note que o tensor de elasticidade  $\mathbb{C}$  está representado na descrição material e portanto pode ser chamado de tensor de elasticidade material. O tensor de elasticidade espacial (Holzapfel, 2000), denotado por  $\mathbb{c}$ , é obtido através da seguinte operação

$$c_{abcd} = J^{-1} F_{aA} F_{bB} F_{cC} F_{dD} C_{ABCD}. \quad (4.76)$$

É importante ressaltar que ambos tensores  $\mathbb{C}$  e  $\mathbb{c}$  como tensores de quarta ordem possuem 81 coeficientes. Entretanto as seguintes simetrias são válidas para ambos

$$C_{ABCD} = C_{BACD} = C_{ABDC},$$

que reduz para 36 o número de componentes independentes. Caso o material seja hiperelástico a seguinte simetria também é válida

$$\mathbb{C} = \mathbb{C}^T, \quad C_{ABCD} = C_{CDAB},$$

e finalmente o tensor pode ser definido com apenas 21 componentes.

## 4.7 Invariantes

Invariantes são valores escalares intrínsecos dos tensores que não variam com uma mudança de base e, portanto, são medidas importantes que ajudam a caracterizar a deformação. Para descrever o comportamento de determinados materiais, muitas vezes os invariantes dos tensores de deformação de Cauchy-Green  $\mathbf{C}$  e  $\mathbf{b}$  são usados. Descreve-se agora alguns invariantes que são usualmente adotados na

caracterização de materiais.

Para materiais isotrópicos a função energia de deformação  $\Psi$  pode ser escrita (Bonet e Wood, 2008) em termos dos invariantes principais de  $\mathbf{C}$  como

$$\Psi(\mathbf{C}) = \Psi(I_1(\mathbf{C}), I_2(\mathbf{C}), I_3(\mathbf{C})), \quad (4.77)$$

os quais são definidos como

$$I_1(\mathbf{C}) = \text{tr}(\mathbf{C}) = C_{11} + C_{22} + C_{33}, \quad (4.78)$$

$$I_2(\mathbf{C}) = \frac{1}{2} [\text{tr}(\mathbf{C})^2 - \mathbf{C} : \mathbf{C}], \quad (4.79)$$

$$I_3(\mathbf{C}) = \det(\mathbf{C}). \quad (4.80)$$

Para materiais anisotrópicos compostos por famílias de fibras em sua estrutura (Spencer, 1984) pode-se definir outros invariantes para caracterizar a deformação. Primeiro considera-se o caso de um material anisotrópico cuja estrutura é reforçada pela presença de uma família de fibras. O vetor unitário que descreve a direção dessas fibras na configuração indeformada será denotado por  $\mathbf{a}_0$ . Na configuração deformada a direção da fibra será denotada por  $\mathbf{a}$  e o estiramento (*stretch*), será denotado por  $\lambda_a = |\mathbf{F}\mathbf{a}_0|$ , isto é

$$\mathbf{a} = \frac{\mathbf{F}\mathbf{a}_0}{|\mathbf{F}\mathbf{a}_0|} \quad \text{ou} \quad \lambda_a \mathbf{a} = \mathbf{F}\mathbf{a}_0. \quad (4.81)$$

Logo, o seguinte invariante pode ser definido

$$I_4 = \mathbf{F}\mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{F}\mathbf{a}_0 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{F}^T \mathbf{F} \mathbf{a}_0 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \mathbf{a}_0 = \lambda_a^2, \quad (4.82)$$

o qual possui uma interpretação física clara pois este representa o quadrado do estiramento na direção das fibras que originalmente estavam em  $\mathbf{a}_0$ . Um outro invariante é dado por

$$I_5 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C}^2 \mathbf{a}_0, \quad (4.83)$$

porém esse invariante não possui uma interpretação física.

Por outro lado, se o material é composto por mais de uma família de fibras, diga-se  $\mathbf{a}_0$  e  $\mathbf{b}_0$ , então os invariantes associados à nova família de fibras  $\mathbf{b}_0$  são dados por

$$I_6 = \mathbf{b}_0 \cdot \mathbf{C}\mathbf{b}_0, \quad I_7 = \mathbf{b}_0 \cdot \mathbf{C}^2\mathbf{b}_0, \quad (4.84)$$

os quais são equivalentes a  $I_4$  e  $I_5$ , porém definidos para a direção  $\mathbf{b}_0$ . Nesse caso, um invariante adicional que relaciona as duas famílias de fibras pode ser usado

$$I_8 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C}\mathbf{b}_0. \quad (4.85)$$

Portanto, um material anisotrópico composto por duas famílias de fibras pode ser caracterizado por uma função energia de deformação da forma

$$\Psi(\mathbf{C}) = \Psi(I_1, \dots, I_8), \quad (4.86)$$

e assim, pela regra da cadeia, o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff é dado por

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi(I_1, \dots, I_8)}{\partial \mathbf{C}} = 2 \sum_{k=1}^8 \frac{\partial \Psi(I_1, \dots, I_8)}{\partial I_k} \frac{\partial I_k}{\partial \mathbf{C}}. \quad (4.87)$$

Considerando o gradiente de deformação isocórico  $\bar{\mathbf{F}}$  e a versão isocórica do tensor direito de Cauchy-Green  $\bar{\mathbf{C}}$  definidos em (4.63) e (4.64), pode-se definir as versões isocóricas dos invariantes, simplesmente trocando os argumentos, isto é

$$\bar{I}_1 = \text{tr}(\bar{\mathbf{C}}), \quad (4.88)$$

$$\bar{I}_2 = \frac{1}{2} [\text{tr}(\bar{\mathbf{C}})^2 - \bar{\mathbf{C}} : \bar{\mathbf{C}}], \quad (4.89)$$

$$\bar{I}_3 = \det(\bar{\mathbf{C}}), \quad (4.90)$$

$$\bar{I}_4 = \mathbf{a}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}}\mathbf{a}_0, \quad \bar{I}_5 = \mathbf{a}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}}^2\mathbf{a}_0, \quad (4.91)$$

$$\bar{I}_6 = \mathbf{b}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}}\mathbf{b}_0, \quad \bar{I}_7 = \mathbf{b}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}}^2\mathbf{b}_0, \quad (4.92)$$

$$\bar{I}_8 = \mathbf{a}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}}\mathbf{b}_0. \quad (4.93)$$

## 4.8 Materiais hiperelásticos isotrópicos

Quando um material sofre deformação e seu comportamento é idêntico em todas as direções este material é chamado de isotrópico. Neste caso é necessário restringir a função energia de deformação do material para atender essa propriedade.

Sendo assim

$$\Psi = \Psi(I_1(\mathbf{C}), I_2(\mathbf{C}), I_3(\mathbf{C})) = \Psi(I_1(\mathbf{b}), I_2(\mathbf{b}), I_3(\mathbf{b})), \quad (4.94)$$

pois, conforme mostrado por Holzapfel (2000), os tensores  $\mathbf{C}$  e  $\mathbf{b}$  possuem as seguintes propriedades

$$I_1(\mathbf{C}) = I_1(\mathbf{b}), \quad I_2(\mathbf{C}) = I_2(\mathbf{b}), \quad I_3(\mathbf{C}) = I_3(\mathbf{b}).$$

Logo para determinar a relação constitutiva para materiais isotrópicos é necessário calcular a derivada de  $\Psi$  com relação ao tensor  $\mathbf{C}$ . Utilizando a regra da cadeia, tem-se

$$\frac{\partial \Psi(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} = \frac{\partial \Psi}{\partial I_1} \frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} + \frac{\partial \Psi}{\partial I_2} \frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}} + \frac{\partial \Psi}{\partial I_3} \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}}, \quad (4.95)$$

As derivadas dos invariantes principais com relação a  $\mathbf{C}$  são

$$\frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} = \mathbf{I}, \quad \frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}} = I_1 \mathbf{I} - \mathbf{C}, \quad \frac{\partial I_3}{\partial \mathbf{C}} = I_3 \mathbf{C}^{-1}, \quad (4.96)$$

e substituindo-as na equação (4.95) tem-se

$$\mathbf{S} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}} = 2 \left[ \left( \frac{\partial \Psi}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial \Psi}{\partial I_2} \right) \mathbf{I} - \frac{\partial \Psi}{\partial I_2} \mathbf{C} + I_3 \frac{\partial \Psi}{\partial I_3} \mathbf{C}^{-1} \right]. \quad (4.97)$$

Utilizando (4.35) pode-se obter uma expressão para a tensão de Cauchy como

$$\boldsymbol{\sigma} = 2J^{-1} \left[ I_3 \frac{\partial \Psi}{\partial I_3} \mathbf{I} + \left( \frac{\partial \Psi}{\partial I_1} + I_1 \frac{\partial \Psi}{\partial I_2} \right) \mathbf{b} - \frac{\partial \Psi}{\partial I_2} \mathbf{b}^2 \right]. \quad (4.98)$$

### 4.8.1 Exemplos de materiais isotrópicos

Um exemplo de material hiperelástico com comportamento isotrópico é o material Neo-Hookeano compressível (Bonet e Wood, 2008), cuja função energia de deformação é dada por

$$\Psi = \frac{\mu}{2}(I_1 - 3) - \mu(\ln J) + \frac{\lambda}{2}(\ln J)^2, \quad (4.99)$$

onde  $\mu$  e  $\lambda$  são constantes que caracterizam o comportamento do material. Observe que quando não há deformação, isto é,  $\mathbf{C} = \mathbf{I}$ , o valor da função energia de deformação é nulo.

Através da equação (4.97) pode-se encontrar o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff para um material Neo-Hookeano compressível, o qual é dado por

$$\mathbf{S} = \mu(\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}) + \lambda(\ln J)\mathbf{C}^{-1}.$$

Pode-se, ainda, usar a equação (4.35) para escrever a tensão de Cauchy como

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{\mu}{J}(\mathbf{b} - \mathbf{I}) + \frac{\lambda}{J}(\ln J)\mathbf{I}.$$

## 4.9 Modelos constitutivos para o miocárdio

Alguns modelos constitutivos propostos na literatura para descrever o comportamento mecânico do miocárdio serão descritos aqui. Em geral, esses modelos seguem a abordagem fenomenológica, na qual as características macroscópicas do material são representadas de forma idealizada no contínuo. Nessa abordagem equações matemáticas são propostas para descrever o comportamento de um material e, assim, os parâmetros desses modelos são ajustados a partir de dados experimentais obtidos.

Nesse contexto o experimento mais simples é o ensaio de tração uniaxial. Entretanto, os dados que relacionam tensão e deformação obtidos nesse tipo de ensaio são insuficientes para caracterizar o comportamento constitutivo do miocárdio,

mesmo quando os testes são realizados segundo eixos diferentes.

Por outro lado, ensaios de tração biaxial em amostras do tecido ventricular medem força e deslocamento nas direções da fibra e transversal à elas. Esse tipo de teste foi realizado no tecido cardíaco e os resultados são descritos por Demer e Yin (1983) e Yin et al. (1987). Parâmetros estimados a partir deste tipo de ensaio experimental, sugerem que o tecido ventricular canino é de 1.5 – 3.0 vezes mais rígido na direção da fibra do que na direção transversal à fibra (Novak et al., 1994). Vale ressaltar que deformações de cisalhamento são importantes na caracterização do comportamento do tecido, entretanto, testes de tração biaxial não são capazes de avaliar este tipo de resposta com relação à direção da fibra e na direção transversal à fibra.

Em Dokos et al. (2002) um novo dispositivo para ensaios de cisalhamento, capaz de aplicar cargas cisalhantes em duas direções ortogonais, é descrito e utilizado em amostras do tecido ventricular. Um modelo constitutivo proposto para o tecido cardíaco que utiliza os dados obtidos no experimento realizado por Dokos et al. (2002) para determinar os seus parâmetros será apresentado nesse trabalho.

Outros exemplos de modelos constitutivos para o miocárdio também serão apresentados e discutidos. Nota-se que, em geral, os modelos incluem propriedades da microestrutura do tecido cardíaco são transversalmente isotrópicos ou ortotrópicos.

#### 4.9.1 Modelo do tipo Fung

Um dos modelos transversalmente isotrópicos mais utilizados são os modelos exponenciais do tipo Fung, descritos por Usyk et al. (2002) e Fung (1981). Um exemplo é o seguinte modelo para o tecido cardíaco, cuja função energia de deformação é

$$\Psi(\mathbf{E}) = \frac{1}{2}C[\exp(Q) - 1] + C_{compr}(J \ln J - J + 1), \quad (4.100)$$

$$Q = b_{ff}E_{ff}^2 + b_{xx}(E_{ss}^2 + E_{nn}^2 + E_{sn}^2 + E_{ns}^2) + b_{fx}(E_{fn}^2 + E_{nf}^2 + E_{fs}^2 + E_{sf}^2),$$

onde  $C$ ,  $C_{compr}$ ,  $b_{ff}$ ,  $b_{xx}$  e  $b_{fx}$  são parâmetros do material. Na função energia de deformação do modelo,  $E_{ij}$  para  $i, j = \{f, s, n\}$ , representam as componentes do tensor de deformação de Green-Lagrange  $\mathbf{E}$  nas direções da fibra, folha e normal à folha, respectivamente, como na Figura 3.5.

Note que o segundo termo da equação (4.100) é um termo com uma contribuição volumétrica para a energia de deformação. O parâmetro  $C_{compr}$  é utilizado para penalizar mudanças de volume durante a deformação.

Tabela 4.1: Valores dos parâmetros usados para o material do tipo Fung.

$C_1$	$b_{ff}$	$b_{xx}$	$b_{fx}$	$C$ (kPa)	$C_{compr}$ (kPa)
1.0	10.0	5.0	5.0	[1, 1000]	50000.0

Os parâmetros dessa lei constitutiva foram estimados para diversas espécies de animais, como por exemplo cachorro, coelho, rato e camundongo (Guccione et al., 1991; Omens et al., 1993; Vetter e McCulloch, 2000). Em alguns experimentos computacionais apresentados no presente trabalho, publicados em Rocha et al. (2013), esse modelo constitutivo foi utilizado. Os parâmetros usados nesse caso são descritos na Tabela 4.1. Observe que um valor muito alto para  $C_{compr}$  foi usado com o objetivo de restringir mudanças de volume.

#### 4.9.2 Modelo *pole-zero*

O modelo *pole-zero* proposto por Nash e Hunter (2000) foi desenvolvido com base em experimentos de tensão biaxial e é capaz de capturar o comportamento ortotrópico do tecido cardíaco. Testes experimentais de tensão biaxial em fatias do ventrículo revelaram o comportamento altamente não-linear e anisotrópico da relação tensão-deformação. As propriedades de tensão-deformação em cada uma das direções relevantes do tecido são bastante distintas.

A Figura 4.3 ilustra esse comportamento quando o tecido é esticado ao longo de cada um dos eixos microestruturais. Quando o tecido é esticado na direção da fibra, o limite de deformação é aproximadamente  $a_1 = 1.3$ , enquanto o limite

de deformação na direção da folha é de aproximadamente  $a_2 = 1.5$ . Na direção normal à folha, quando a extensão é até  $a_3 = 1.5$  a tensão gerada é muito pequena, mas esta aumenta rapidamente depois desse limite.

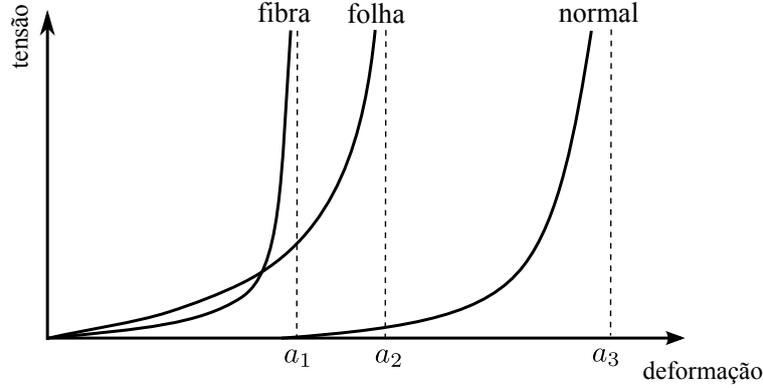


Figura 4.3: Relação tensão-deformação para as direções da fibra, folha e normal à folha para o modelo constitutivo ortotrópico *pole-zero*. Os valores  $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$  representam os limites de deformação axial. Figura adaptada de Nash e Hunter (2000).

Com base nas observações sobre a relação tensão-deformação, informações microestruturais e ensaios biaxiais, a seguinte função energia de deformação foi proposta:

$$\begin{aligned} \Psi(\mathbf{E}) = & k_{ff} \frac{E_{ff}^2}{|a_{ff} - |E_{ff}||^{b_{ff}}} + k_{ss} \frac{E_{ss}^2}{|a_{ss} - |E_{ss}||^{b_{ss}}} + k_{nn} \frac{E_{nn}^2}{|a_{nn} - |E_{nn}||^{b_{nn}}} \\ & + k_{fs} \frac{E_{fs}^2}{|a_{fs} - |E_{fs}||^{b_{fs}}} + k_{fn} \frac{E_{fn}^2}{|a_{fn} - |E_{fn}||^{b_{fn}}} + k_{ns} \frac{E_{ns}^2}{|a_{ns} - |E_{23}||^{b_{ns}}}, \end{aligned} \quad (4.101)$$

onde  $k_{ij}$ ,  $a_{ij}$  e  $b_{ij}$ , com  $i, j = \{f, s, n\}$  são parâmetros do material. Nesse modelo alguns dos parâmetros possuem uma interpretação física clara, entretanto, uma grande desvantagem desse modelo é exatamente a necessidade de utilizar 18 parâmetros.

#### 4.9.3 Modelo Holzapfel-Ogden

Um modelo ortotrópico recente baseado na microestrutura do tecido cardíaco foi desenvolvido por Holzapfel e Ogden (2009). Esse modelo possui apenas

8 parâmetros e é definido em função dos invariantes  $I_1$ ,  $I_4$  e  $I_8$  do tensor  $\mathbf{C}$  vistos anteriormente.

A função energia de deformação proposta por Holzapfel-Ogden (HO) possui a seguinte forma

$$\begin{aligned} \Psi(I_1, I_{4f}, I_{4s}, I_{8fs}) = & \frac{a}{2b} \{ \exp [b(I_1 - 3)] - 1 \} + \sum_{i=f,s} \frac{a_i}{2b_i} \{ \exp [b_i(I_{4i} - 1)^2] - 1 \} \\ & + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} [ \exp (b_{fs} I_{8fs}^2) - 1 ], \end{aligned} \quad (4.102)$$

onde  $a$ ,  $a_f$ ,  $a_s$ ,  $a_{fs}$ ,  $b$ ,  $b_f$ ,  $b_s$  e  $b_{fs}$  são parâmetros do material. As direções da fibra e da folha na configuração indeformada são denotadas aqui por  $\mathbf{f}_0$  e  $\mathbf{s}_0$ .

Por questões relacionadas à convexidade da função energia de deformação  $\Psi$  e o seu papel em garantir um comportamento físico apropriado do material (Holzapfel e Ogden, 2009), é preciso que sejam atendidas as seguintes restrições:  $a, b, a_k, b_k \geq 0$  para  $k \in \{f, s, fs\}$ . Ainda é preciso que os invariantes satisfaçam a  $I_{4f}, I_{4s} \geq 1$ , e caso algum desses invariantes seja menor do que um, o termo contendo esse invariante é descartado da equação (4.102).

O primeiro termo da função energia de deformação do modelo de Holzapfel-Ogden representa um termo isotrópico que pode ser associado com a matriz não-muscular do tecido cardíaco que inclui fluidos. Os outros termos correspondem a contribuições das fibras embutidas no tecido. Em particular, o segundo e terceiro termos são funções exponenciais dos invariantes  $I_{4f}$  e  $I_{4s}$  e refletem, respectivamente, o comportamento de enrijecimento na direção das fibras e folhas quando estão submetidos à tração. Entretanto, quando estão sobre compressão sua contribuição é mínima, e portanto estes termos são desprezados. O objetivo do último termo é capturar e contribuir com detalhes do cisalhamento das fibras, como observado nos experimentos de Dokos et al. (2002).

As contribuições de cada termo no modelo é clara. Se necessário, pode-se simplificar este modelo para o caso transversalmente isotrópico, onde apenas a orientação das fibras é conhecida e o comportamento em planos ortogonais a

direção da fibra é o mesmo. Para isso, basta desprezar o segundo termo com  $i = s$  e o último termo da equação (4.102).

Tendo em vista o tratamento numérico desse modelo constitutivo, considera-se a abordagem quase incompressível. Sendo assim, a função energia de deformação é considerada de forma desacoplada, onde  $\Psi$  é definida como

$$\Psi = \Psi_{\text{vol}} + \Psi_{\text{iso}},$$

onde  $\Psi_{\text{vol}}$  é a parte volumétrica e  $\Psi_{\text{iso}}$  é a parte isocórica. A função  $\Psi_{\text{vol}}$  é considerada uma função de penalização para forçar a restrição de incompressibilidade  $J = 1$ . Nesse caso a seguinte forma é adotada

$$\Psi_{\text{vol}} = \frac{\kappa}{2}(J - 1)^2,$$

onde  $\kappa$  é o parâmetro usado para a penalização da violação da restrição de mudança de volume.

A forma da função  $\Psi_{\text{iso}}$  é a mesma apresentada na equação (4.102), porém dentro desse contexto de quase incompressibilidade, deve-se considerar que  $\Psi_{\text{iso}} = \Psi_{\text{iso}}(\bar{I}_1, \bar{I}_{4f}, \bar{I}_{4s}, \bar{I}_{8fs})$ , onde  $\bar{I}_1, \bar{I}_{4f}, \bar{I}_{4s}$  e  $\bar{I}_{8fs}$  são os invariantes definidos em termos da versão isocórica do tensor direito de Cauchy-Green  $\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}$ .

Como vimos, para um dado material hiperelástico definido pela função energia de deformação  $\Psi$  tem-se que a tensão é dada por

$$\mathbf{S} = \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{E}} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}},$$

isto é, a tensão é dada pela derivada da função  $\Psi$  com relação a medida de deformação do tensor  $\mathbf{E}$  ou  $\mathbf{C}$ . Para o modelo Holzapfel-Ogden, considera-se que  $\mathbf{S}$  é escrito de forma desacoplada, de forma similar à função energia de deformação  $\Psi$ ,

isto é,  $\mathbf{S} = \mathbf{S}_{\text{vol}} + \mathbf{S}_{\text{iso}}$  onde a parte volumétrica é dada por

$$\mathbf{S}_{\text{vol}} = Jp\mathbf{C}^{-1}, \quad p = \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{dJ} = \kappa(J - 1).$$

A parte isocórica do segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff do material HO é obtida considerando a regra da cadeia e lembrando que para a lei constitutiva de Holzapfel-Ogden tem-se que  $\mathbf{S}_{\text{iso}} = \mathbf{S}_{\text{iso}}(\bar{I}_1, \bar{I}_{4f}, \bar{I}_{4s}, \bar{I}_{8fs})$ , isto é

$$\mathbf{S}_{\text{iso}} = 2 \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}} = 2 \left( \bar{\Psi}_1 \frac{\partial \bar{I}_1}{\partial \mathbf{C}} + \bar{\Psi}_{4f} \frac{\partial \bar{I}_{4f}}{\partial \mathbf{C}} + \bar{\Psi}_{4s} \frac{\partial \bar{I}_{4s}}{\partial \mathbf{C}} + \bar{\Psi}_{8fs} \frac{\partial \bar{I}_{8fs}}{\partial \mathbf{C}} \right), \quad (4.103)$$

onde

$$\bar{\Psi}_1 = \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_1} = \frac{a}{2} \exp[b(\bar{I}_1 - 3)] \quad (4.104)$$

$$\bar{\Psi}_{4i} = \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{4i}} = a_i(\bar{I}_{4i} - 1) \exp[b_i(\bar{I}_{4i} - 1)^2], \quad \text{para } i = f, s \quad (4.105)$$

$$\bar{\Psi}_{8fs} = \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \bar{I}_{8fs}} = a_{fs} \bar{I}_{8fs} \exp(b_{fs} \bar{I}_{8fs}^2). \quad (4.106)$$

Ainda é preciso especificar na equação (4.103) as derivadas dos invariantes modificados  $\bar{I}_1$ ,  $\bar{I}_{4f}$ ,  $\bar{I}_{4s}$  e  $\bar{I}_{8fs}$  com relação a  $\mathbf{C}$ , as quais serão omitidas aqui mas podem ser encontradas em Holzapfel (2000). Para o modelo constitutivo de Holzapfel e Ogden (2009) tem-se a seguinte forma para o segundo tensor de Piola-Kirchhoff

$$\mathbf{S} = Jp\mathbf{C}^{-1} + 2J^{-2/3} \left[ \bar{\Psi}_1 \text{Dev}(\mathbf{I}) + \bar{\Psi}_{4f} \text{Dev}(\mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0) + \bar{\Psi}_{4s} \text{Dev}(\mathbf{s}_0 \otimes \mathbf{s}_0) + \bar{\Psi}_{8fs} \text{Dev}(\mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{s}_0 + \mathbf{s}_0 \otimes \mathbf{f}_0) \right], \quad (4.107)$$

onde  $\text{Dev}(\bullet)$  é o operador desviador definido anteriormente em (4.71) e  $\mathbf{I}$  é o tensor identidade. Usando a relação entre a tensão de Cauchy e o segundo tensor de Piola-Kirchhoff  $\boldsymbol{\sigma} = J^{-1} \mathbf{F}(\mathbf{S}_{\text{vol}} + \mathbf{S}_{\text{iso}}) \mathbf{F}^T$  pode-se chegar a seguinte equação para a tensão de Cauchy:

$$\boldsymbol{\sigma} = p\mathbf{I} + 2J^{-1} \left[ \bar{\Psi}_1 \text{dev}(\bar{\mathbf{b}}) + \bar{\Psi}_{4f} \text{dev}(\bar{\mathbf{f}} \otimes \bar{\mathbf{f}}) + \bar{\Psi}_{4s} \text{dev}(\bar{\mathbf{s}} \otimes \bar{\mathbf{s}}) + \bar{\Psi}_{8fs} \right], \quad (4.108)$$

onde  $\bar{\mathbf{f}} = \mathbf{F}\mathbf{f}_0$  e  $\bar{\mathbf{s}} = \mathbf{F}\mathbf{s}_0$  e o seguinte operador foi utilizado

$$\text{dev}(\bullet) = (\bullet) - (1/3)[(\bullet) : \mathbf{I}]\mathbf{I}.$$

#### 4.9.3.1 Parâmetros do modelo

Os valores dos parâmetros do modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden foram estimados com base em dados experimentais obtidos por Dokos et al. (2002). Os experimentos consistiram de ensaios de cisalhamento simples em diferentes planos de amostras do tecido cardíaco. Para descrever os dados obtidos no experimento, um caso de cisalhamento simples será introduzido para simplificar o tratamento.

Considere o cisalhamento do plano  $X_2$  na direção de  $X_1$ , ou seja, cisalhamento no plano-21, sendo que os vetores que definem as direções da fibra e folha são dados por  $\mathbf{f}_0 = [1, 0, 0]^T$  e  $\mathbf{s}_0 = [0, 1, 0]^T$ , respectivamente. Assim, o gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  é

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 1 & \gamma & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

onde  $\gamma$  é o parâmetro que define a quantidade de cisalhamento aplicado na direção  $X_1$ .

A Figura 4.4 mostra a relação entre a quantidade de cisalhamento aplicado e a tensão de cisalhamento correspondente, obtida em um experimento que será descrito em mais detalhes adiante. Os dados do gráfico mostram claramente a diferença na resposta do material com relação aos três planos e conseqüentemente a característica anisotrópica do material. Para os planos com a direção  $\mathbf{f}$ , as respostas de cisalhamento ( $fs$ ) e ( $fn$ ) nas direções de  $\mathbf{s}$  e  $\mathbf{n}$  são distintas; para os planos contendo a direção  $\mathbf{s}$ , as respostas ( $sf$ ) e ( $sn$ ) nas direções  $\mathbf{f}$  e  $\mathbf{s}$  também são diferentes; as respostas de cisalhamento ( $nf$ ) e ( $ns$ ) nos planos contendo a direção  $\mathbf{n}$  são a mesma. A figura ilustra ainda o comportamento não-linear e o efeito

viscoelástico evidenciado pela histerese entre o carregamento e descarregamento, o qual não é considerado no modelo de Holzapfel e Ogden (2009).

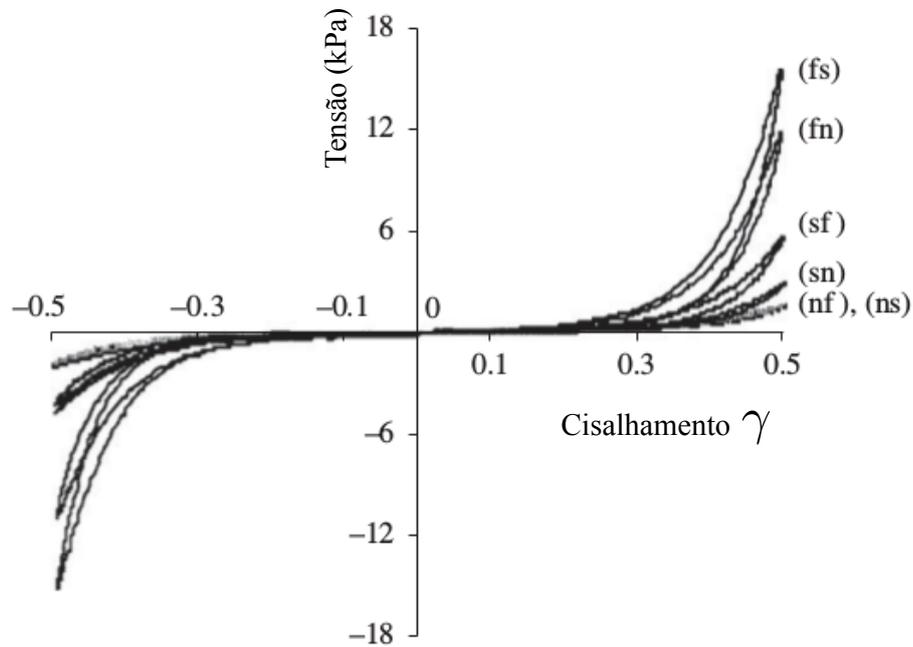


Figura 4.4: Dados dos experimentos que foram utilizados para se estimar os parâmetros do modelo de Holzapfel-Ogden.

A Tabela 4.2 apresenta os valores dos parâmetros obtidos após um ajuste realizado por Holzapfel e Ogden (2009) aos dados experimentais de Dokos et al. (2002). Em todos os experimentos computacionais realizados nesse trabalho usando essa lei constitutiva, foi utilizado este conjunto de parâmetros que também é utilizado em Eriksson et al. (2013).

Tabela 4.2: Valores dos parâmetros obtidos no ajuste para os experimentos de tensão biaxial e cisalhamento simples utilizando os dados disponíveis em Dokos et al. (2002) e Yin et al. (1987). Os parâmetros  $a$ ,  $a_f$ ,  $a_s$  e  $a_{fs}$  são dados em  $kPa$ , enquanto os demais são adimensionais.

Caso	$a$	$b$	$a_f$	$b_f$	$a_s$	$b_s$	$a_{fs}$	$b_{fs}$
Cisalhamento	0.330	9.242	15.535	15.972	2.564	10.446	0.417	11.602
Biaxial	2.280	9.726	1.685	15.779	0.0	0.0	-	-

# Capítulo 5

## Solução numérica do problema eletromecânico

Neste capítulo são apresentados os métodos numéricos utilizados para a solução dos modelos matemáticos da atividade eletromecânica cardíaca. Como o problema de interesse é um problema complexo multiescala e multifísico, para facilitar a discussão, apresentam-se os métodos numéricos de forma isolada para cada subproblema. Inicia-se com a descrição da solução numérica dos modelos da eletrofisiologia cardíaca usados nesse trabalho. Primeiramente, são descritos os modelos do bidomínio e monodomínio, para a propagação elétrica no tecido cardíaco, e em seguida os modelos que descrevem a atividade das células cardíacas. Na sequência, descreve-se a formulação variacional e os métodos numéricos para a solução do modelo usado para descrever a atividade mecânica do tecido cardíaco. No próximo capítulo será apresentado o acoplamento do problema, isto é, como os diferentes modelos são integrados para formar o modelo eletromecânico completo, e por fim o algoritmo de solução como um todo.

### 5.1 Solução dos problemas da eletrofisiologia cardíaca

Aqui a estratégia de solução numérica usada para a solução dos problemas da eletrofisiologia cardíaca, isto é, dos modelos do monodomínio e do bidomínio será apresentada. Como o modelo do monodomínio é mais simples, sua solução numérica será abordada primeiro, e em seguida apresenta-se os métodos para o modelo

bidomínio. Para ambos os problemas a discretização espacial é feita através do método dos elementos finitos (MEF), enquanto a discretização temporal utilizada é discutida para cada caso.

### 5.1.1 Métodos separadores

Muitas vezes na solução de EDPs o uso de um único método numérico para a solução de todo o problema pode ser ineficiente. Por exemplo, alguns componentes do sistema podem ser resolvidos de forma mais eficiente por um determinado método, enquanto outros podem ser resolvidos por outros métodos mais adequados. Sendo assim, muitas vezes um método separador (*operator splitting*) (Hundsdorfer e Verwer, 2003; LeVeque, 2002) é utilizado e o problema é dividido em partes menores que podem ser resolvidas de forma mais eficiente por métodos específicos.

No contexto da solução numérica das equações da eletrofisiologia cardíaca essa abordagem tem sido muito utilizada para separar o sistema de EDOs do termo de difusão (dos Santos et al., 2004; Qu e Garfinkel, 1999; Plank et al., 2007; Sundnes et al., 2005). Os métodos separadores mais usados são o método separador de Godunov e o separador de Strang, descritos em detalhes por LeVeque (2002) e Strang (1968). O esquema básico de métodos separadores será introduzido através de um exemplo genérico, para em seguida ser aplicado aos modelos da eletrofisiologia cardíaca.

Considere então uma EDP escrita da seguinte forma geral:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = (\mathcal{A} + \mathcal{B})u \quad (5.1)$$

onde  $\mathcal{A}$  e  $\mathcal{B}$  são operadores, que será assumido não dependerem do tempo  $t$  explicitamente. A título de ilustração do método separador de Godunov, considera-se, por hora, a seguinte EDP como exemplo:

$$u_t + au_x = -\lambda u, \quad (5.2)$$

onde os operadores são dados por  $\mathcal{A} = -a\partial_x$  e  $\mathcal{B} = \lambda$ . Aplicado a esse problema, a idéia fundamental do método separador é dividir (5.2) em dois subproblemas que podem ser resolvidos independentemente, isto é:

$$\text{Problema A: } u_t + au_x = 0, \quad (5.3)$$

$$\text{Problema B: } u_t = -\lambda u. \quad (5.4)$$

Assim, para resolver o problema, métodos numéricos distintos e apropriados podem ser utilizados em cada subproblema. Considere nesse exemplo o método *upwind*, descrito em LeVeque (2002), para o passo A e o método de Euler explícito para o passo B. Logo, em um passo de tempo  $\Delta t$ , o problema consiste de:

$$\text{Problema A: } u_i^* = u_i^n - a \frac{\Delta t}{\Delta x} (u_i^n - u_{i-1}^n), \quad (5.5)$$

$$\text{Problema B: } u_i^{n+1} = u_i^* - \Delta t \lambda u_i^*. \quad (5.6)$$

Dessa forma, inicialmente o problema A é resolvido com um passo  $\Delta t$  através do método *upwind*, com dados iniciais  $u^n$  para obter a solução intermediária  $u^*$ . Em seguida, resolve-se o problema B com um passo  $\Delta t$  através do método de Euler, usando como dados iniciais a aproximação intermediária  $u^*$ , que foi obtida anteriormente no problema A.

Em geral, quando separa-se uma equação em duas partes introduz-se um erro que depende do tamanho do passo de tempo  $\Delta t$  e é independente de quão bem cada subproblema é aproximado. Para verificar o erro do método separador utilizado no exemplo acima, deriva-se a equação (5.1), e assim tem-se que

$$u_{tt} = (\mathcal{A} + \mathcal{B})u_t = (\mathcal{A} + \mathcal{B})(\mathcal{A} + \mathcal{B})u = (\mathcal{A} + \mathcal{B})^2u,$$

e para as derivadas de ordem alta, tem-se que

$$u^{(j)} = \frac{d^j u}{dt^j} = (\mathcal{A} + \mathcal{B})^j u.$$

Através da expansão em série de Taylor de  $u$  em torno de  $t = 0$ , pode-se escrever  $u$  em  $t = \Delta t$  como

$$\begin{aligned}
u(\mathbf{x}, \Delta t) &= u(\mathbf{x}, 0) + \Delta t u_t + \frac{1}{2} \Delta t^2 u_{tt} + \dots \\
&= u(\mathbf{x}, 0) + \Delta t (\mathcal{A} + \mathcal{B}) u(\mathbf{x}, 0) + \frac{1}{2} \Delta t^2 (\mathcal{A} + \mathcal{B})^2 u(\mathbf{x}, 0) + \dots \\
&= (\mathcal{I} + \Delta t (\mathcal{A} + \mathcal{B}) + \frac{1}{2} \Delta t^2 (\mathcal{A} + \mathcal{B})^2 + \dots) u(\mathbf{x}, 0), \tag{5.7}
\end{aligned}$$

que pode ser escrito como

$$u(\mathbf{x}, \Delta t) = e^{\Delta t (\mathcal{A} + \mathcal{B})} u(\mathbf{x}, 0).$$

Assim, após os passos do método separador tem-se

$$\begin{aligned}
u^*(\mathbf{x}, \Delta t) &= e^{\Delta t \mathcal{A}} u(\mathbf{x}, 0), \\
u^{**}(\mathbf{x}, \Delta t) &= e^{\Delta t \mathcal{B}} u^*(\mathbf{x}, \Delta t) = e^{\Delta t \mathcal{B}} e^{\Delta t \mathcal{A}} u(\mathbf{x}, 0),
\end{aligned}$$

onde  $u^{**}$  é o resultado após o passo B. Portanto, o erro após um passo  $\Delta t$  é dado por

$$u(\mathbf{x}, \Delta t) - u^{**}(\mathbf{x}, \Delta t) = [e^{\Delta t (\mathcal{A} + \mathcal{B})} - e^{\Delta t \mathcal{B}} e^{\Delta t \mathcal{A}}] u(\mathbf{x}, 0).$$

Para calcular o erro local, tendo em vista a equação (5.7), a expansão em série de Taylor de  $u^{**}$  será usada, a qual é dada por

$$\begin{aligned}
u^{**}(\mathbf{x}, \Delta t) &= (\mathcal{I} + \Delta t \mathcal{B} + \frac{1}{2} \Delta t^2 \mathcal{B}^2 + \dots) (\mathcal{I} + \Delta t \mathcal{A} + \frac{1}{2} \Delta t^2 \mathcal{A}^2 + \dots) u(\mathbf{x}, 0), \\
&= [\mathcal{I} + \Delta t (\mathcal{A} + \mathcal{B}) + \frac{1}{2} \Delta t^2 (\mathcal{A}^2 + 2\mathcal{B}\mathcal{A} + \mathcal{B}^2) + \dots] u(\mathbf{x}, 0), \tag{5.8}
\end{aligned}$$

e assim, comparando as equações (5.7) e (5.8), encontra-se que o erro local, é de segunda ordem e dado por

$$u(\mathbf{x}, \Delta t) - u^{**}(\mathbf{x}, \Delta t) = \frac{1}{2} \Delta t^2 (\mathcal{A}\mathcal{B} - \mathcal{B}\mathcal{A}) u(\mathbf{x}, 0) + \mathcal{O}(\Delta t^3). \tag{5.9}$$

Pode-se verificar que o erro global no método separador de Godunov é de primeira ordem. Uma discussão mais detalhada sobre métodos separadores pode ser encontrada nos trabalhos de Hundsdorfer e Verwer (2003) e LeVeque (1998). Apresenta-se na seção seguinte o uso do método separador de Godunov para os problemas do monodomínio (3.12) e do bidomínio (3.10).

### 5.1.2 Problema do monodomínio

Para começar, as equações do modelo monodomínio são repetidas por conveniência:

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t) \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v), \quad (5.10)$$

$$\frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}, t), \quad (5.11)$$

$$(\mathbf{D}\nabla v) \cdot \mathbf{n} = 0. \quad (5.12)$$

O método separador de Godunov será utilizado na equação (5.10). Logo, para separar os termos de reação  $I_{ion}$  e o de difusão, os operadores  $\mathcal{A}$  e  $\mathcal{B}$  são definidos por

$$\mathcal{A} = -I_{ion},$$

$$\mathcal{B} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v),$$

de forma a separar a equação (5.10) em uma etapa com a solução do sistema de EDOs e outra com um problema envolvendo uma EDP parabólica linear.

Considere que no instante de tempo  $t = t_n$ , os valores aproximados  $v^n$  e  $\mathbf{s}^n$  sejam conhecidos e deseja-se encontrar seus valores no próximo passo de tempo, denotados por  $v^{n+1}$  e  $\mathbf{s}^{n+1}$ . A solução do problema pode ser feita em dois passos.

O primeiro passo consiste em resolver o seguinte sistema de EDOs

$$\text{Passo A: } \frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{1}{C_m} I_{ion}(v, \mathbf{s}, t), \quad v(t_n) = v^n, \quad (5.13)$$

$$\frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}, t), \quad \mathbf{s}(t_n) = \mathbf{s}^n, \quad (5.14)$$

para  $t_n < t < t_n + \Delta t$ . A solução aproximada desse passo será denotada por  $v^{n*}$ .

O próximo passo consiste em resolver a seguinte EDP

$$\text{Passo B: } \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v), \quad v(t_n) = v^{n*}, \quad (5.15)$$

para  $t_n < t < t_n + \Delta t$ . Isto é, o passo B consiste em resolver a EDP parabólica linear usando a solução intermediária  $v^{n*}$  obtida no passo A como condição inicial para encontrar a solução em  $t_n + \Delta t$  que será denotada por  $v^{n+1}$ .

### 5.1.2.1 Discretização no tempo

O próximo passo na solução do problema monodomínio é a discretização no tempo da EDP parabólica (5.15), que será feita através do método- $\theta$  (Quarteroni et al., 2000). Aplicando o método- $\theta$  em (5.15) tem-se a seguinte equação

$$\chi C_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\Delta t} = \theta [\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v^{n+1})] + (1 - \theta) [\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v^n)], \quad (5.16)$$

que através de escolhas adequadas para o parâmetro  $\theta$  nos permite escolher entre os métodos de Euler explícito, Euler implícito ou o método de Crank-Nicolson. Note, por exemplo, que se  $\theta = 0$ , tem-se

$$\chi C_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\Delta t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v^n), \quad (5.17)$$

que representa o método explícito de Euler, onde é possível avançar no tempo usando apenas a aproximação da solução no passo anterior. Por outro lado, se  $\theta = 1$  ou  $\theta = 0.5$ , obtém-se os métodos de Euler implícito e Crank-Nicolson, dados

por

$$\chi C_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\Delta t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v^{n+1}), \quad (5.18)$$

e

$$\chi C_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\Delta t} = \frac{1}{2} \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v^{n+1}) + \frac{1}{2} \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v^n), \quad (5.19)$$

respectivamente. Como será visto adiante, em ambos os casos, como os métodos são implícitos é sempre preciso resolver um sistema de equações lineares para encontrar a aproximação  $v^{n+1}$  da solução.

### 5.1.2.2 Formulação variacional e o método dos elementos finitos

Nesse trabalho, a discretização espacial da equação (5.15) é feita através do método dos elementos finitos de Galerkin. A base método dos elementos finitos é a forma fraca ou formulação variacional da equação (5.15) que será discutida a seguir. Para obter a formulação variacional da EDP será introduzido um espaço de funções  $V$ , o qual é definido como

$$V = \{v : \|v\|_{L_2} + \|\nabla v\|_{L_2} < \infty\}, \quad (5.20)$$

onde a solução  $v$  da equação (5.15) é procurada. Uma discussão mais detalhada sobre espaços de funções pode ser encontrada em Hughes (2000) e Johnson (2009). A forma variacional do modelo do monodomínio discretizado no tempo com o método- $\theta$  será discutida agora.

Seja então  $w$  uma função arbitrária, suficientemente regular, tal que  $w \in V$ . Multiplicando a equação (5.16) pela função teste  $w$  e integrando no domínio  $\Omega$ , tem-se

$$\int_{\Omega} v^{n+1} w dx = \int_{\Omega} v^n w dx + \frac{\Delta t}{\chi C_m} \int_{\Omega} \theta [\nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v^{n+1})] w + (1 - \theta) [\nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v^n)] w dx,$$

que pode ser reescrito como

$$\int_{\Omega} v^{n+1} w dx - \theta \eta \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v^{n+1}) w dx = \int_{\Omega} v^n w dx + (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v^n) w dx, \quad (5.21)$$

onde  $\eta = \frac{\Delta t}{\chi C_m}$  foi introduzido para simplificar a notação. A formulação variacional do problema consiste em encontrar  $v \in V$  que satisfaz (5.21) para qualquer  $w \in V$ .

Usando a identidade de Green na equação (5.21), tem-se

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} v^{n+1} w dx + \theta \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^{n+1} \cdot \nabla w dx - \theta \eta \int_{\partial \Omega} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{D} \nabla v^{n+1}) w ds \\ = \int_{\Omega} v^n w dx - (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^n \cdot \nabla w dx + (1 - \theta) \eta \int_{\partial \Omega} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{D} \nabla v^n) w ds, \end{aligned}$$

onde  $\partial \Omega$  representa o contorno de  $\Omega$ . Note que as integrais em  $\partial \Omega$  são nulas devido à condição de contorno de fluxo nulo (5.12) e portanto chega-se ao seguinte problema variacional: encontrar  $v \in V$  tal que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} v^{n+1} w dx + \theta \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^{n+1} \cdot \nabla w dx \\ = \int_{\Omega} v^n w dx - (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^n \cdot \nabla w dx, \quad \forall w \in V. \quad (5.22) \end{aligned}$$

A formulação variacional dada pela equação (5.22) é um problema matemático contínuo e portanto o espaço de funções  $V$  possui dimensão infinita. Para se obter uma solução numérica aproximada, um espaço de dimensão finita  $V_h \subset V$  será introduzido, isto é, o problema será discretizado no espaço. Portanto, é preciso definir agora esse espaço  $V_h$ . Para isso, considera-se que o domínio  $\Omega$  é dividido em domínios poligonais  $\tau_k$  de tal forma que a sua união forma  $\Omega_h$ , o domínio discretizado.

Existem muitas possibilidades para se definir  $V_h$ , mas uma escolha comum é definir  $V_h$  como o espaço de funções polinomiais por partes definidas em  $\Omega_h$ . Seja  $N$  o número de nós (ou vértices) da discretização  $\Omega_h$  do domínio e  $\mathbf{x}_i$ ,  $i = 1, \dots, N$ , as suas posições. O espaço  $V_h$  é definido como o espaço gerado pelas funções base

$\phi_j$ ,  $j = 1, \dots, N$ , tal que

$$\phi_j(\mathbf{x}_i) = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

isto é, as funções base possuem suporte compacto. Por definição, qualquer função  $w_h \in V_h$  pode ser escrita como uma combinação linear das funções base, que é dada por

$$w_h = \sum_{i=1}^N \alpha_i \phi_i, \quad (5.23)$$

onde  $\alpha_i$  são escalares. Se substituirmos (5.23) na equação (5.22), a equação será satisfeita para todo  $w_h \in V_h$ , se for satisfeita para todas as funções base  $\{\phi_i\}$ .

Assim tem-se

$$\int_{\Omega} v^{n+1} \phi_i dx + \theta \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^{n+1} \cdot \nabla \phi_i dx = \int_{\Omega} v^n \phi_i dx - (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^n \cdot \nabla \phi_i dx, \quad (5.24)$$

para  $i = 1, \dots, N$ . Introduzindo a solução aproximada  $v_h^{n+1} \in V_h$  escrita como

$$v_h^{n+1} = \sum_{j=1}^N v_j^{n+1} \phi_j,$$

na equação (5.24), tem-se

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^N v_j^{n+1} \int_{\Omega} \phi_i \phi_j dx + \theta \eta \sum_{j=1}^N v_j^{n+1} \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dx \\ = \int_{\Omega} v^n \phi_i dx - (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^n \cdot \nabla \phi_i dx, \quad \text{para } i = 1, \dots, N, \end{aligned}$$

onde  $v_j^{n+1}$  denota o valor de  $v_h$  no nó  $j$  do próximo instante de tempo  $t_n + \Delta t$ .

Introduzindo a notação

$$A_{ij} = \int_{\Omega} \phi_i \phi_j dx + \theta \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dx,$$

$$b_i = \int_{\Omega} v^n \phi_i dx - (1 - \theta) \eta \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla v^n \cdot \nabla \phi_i dx,$$

tem-se

$$\sum_{j=1}^N A_{ij} v_j^{n+1} = b_i, \quad \text{para } i = 1, \dots, N,$$

que é um sistema de equações lineares, e pode ser escrito de forma matricial como

$$\mathbf{A} \mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{b},$$

cuja solução  $\mathbf{v}^{n+1}$  fornece os valores do potencial transmembrânico  $v$  em cada nó da malha de elementos finitos. A seguinte notação costuma ser utilizada

$$M_{ij} = \int_{\Omega} \phi_i \phi_j dx, \tag{5.25}$$

$$K_{ij} = \int_{\Omega} \mathbf{D} \nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i dx, \tag{5.26}$$

onde  $M_{ij}$  e  $K_{ij}$  são as componentes  $(i, j)$  da matriz de massa  $\mathbf{M}$  e da matriz de rigidez  $\mathbf{K}$ , cujos nomes vêm da analogia com o problema mecânico. Dessa forma, a versão discreta do método- $\theta$  pode ser escrita de forma matricial como

$$(\mathbf{M} + \theta \eta \mathbf{K}) \mathbf{v}^{n+1} = [\mathbf{M} - (1 - \theta) \eta \mathbf{K}] \mathbf{v}^n, \tag{5.27}$$

onde  $\mathbf{v}^n$  e  $\mathbf{v}^{n+1}$  são vetores que representam a solução nos instantes de tempo  $t_n$  e  $t_n + \Delta t$ , respectivamente.

Observe que mesmo para o caso  $\theta = 0$ , que corresponde ao método de Euler explícito  $\mathbf{M} \mathbf{v}^{n+1} = (\mathbf{M} - \eta \mathbf{K}) \mathbf{v}^n$ , é preciso resolver um sistema de equações lineares a cada passo de tempo. Uma técnica para evitar a solução desse sistema de equações é o uso da chamada matriz de massa concentrada (*mass lumping*), a qual é descrita em Niederer et al. (2011) e Quarteroni et al. (2000). Nesse caso, a matriz

$\mathbf{M}$  é aproximada por uma matriz diagonal  $\mathbf{M}_L$  obtida pela soma dos elementos de cada linha da matriz.

Através do *lumping*, a matriz de massa diagonal pode ser invertida facilmente, permitindo assim que o método explícito seja usado sem a necessidade de se resolver um sistema de equações lineares a cada passo de tempo, tornando-o muito atrativo do ponto de vista computacional. Entretanto, o método de Euler explícito é condicionalmente estável (Johnson, 2009). Portanto, o método de Crank-Nicolson foi utilizado nesse trabalho.

Em resumo, a solução do problema monodomínio apresentado em (3.12) é feita através dos passos (5.13) e (5.15), que envolve a solução de um sistema de EDOs e uma EDP parabólica linear. A EDP é discretizada no tempo usando o método- $\theta$  e no espaço utilizando o método dos elementos finitos, resultando em (5.27). Os métodos numéricos para solução das EDOs serão discutidos adiante na Seção 5.1.5.

### 5.1.2.3 Discussão sobre a solução dos modelos celulares

A solução numérica do modelo monodomínio (3.12) tem sido feita por diversos métodos numéricos como o método dos elementos finitos (Plank et al., 2007; Sundnes et al., 2006; Pathmanathan et al., 2011; Rocha et al., 2010), o método das diferenças finitas (Buist et al., 2003; Nash e Panfilov, 2004) e o método dos volumes finitos (Trew et al., 2005; Oliveira et al., 2012b). Tendo em vista o interesse em realizar simulações com geometrias anatomicamente detalhadas, o MEF é bastante atrativo devido a sua facilidade de lidar com geometrias irregulares e no tratamento de condições de contorno.

No caso do método das diferenças finitas é natural resolver os sistemas de EDOs associados aos modelos celulares em cada um dos nós da malha computacional. Por outro lado, no MEF a corrente iônica  $I_{ion}$  em (3.12) é necessária no interior dos elementos nos pontos de integração numérica.

Nesse sentido, uma opção seria usar um modelo celular em cada ponto de

integração numérica dos elementos. Entretanto, tendo em vista as características desses modelos discutidas anteriormente no Capítulo 2, essa opção pode ser inviável devido ao alto custo computacional envolvido. Para ilustrar a situação, considere a discretização de um domínio cúbico utilizando 100 elementos hexaédricos em cada direção, resultando em uma malha com um total de  $N_{elem} = 1000000$  elementos. Usando uma regra de integração numérica com  $2 \times 2 \times 2$  pontos, a solução das EDOs nos pontos de integração resulta em 8000000 modelos celulares, ao invés de 1000000 modelos celulares associados aos nós da malha.

Entretanto, como visto anteriormente, quando um método separador é utilizado, a EDP de reação-difusão do modelo monodomínio é dividida em um conjunto de EDOs a serem resolvidas em cada nó (5.13) e uma EDP de difusão (5.15). Portanto, a solução das EDOs dos modelos celulares é realizada nodalmente e o seu valor intermediário  $v^{n*}$  é usado em seguida para a solução da EDP, como visto na equação (5.15).

Quando a separação de operadores não é usada, para evitar a solução dos modelos celulares em cada ponto de integração algumas técnicas foram propostas por Pathmanathan et al. (2011). Uma possibilidade, denominada ICI (*Ionic Current Interpolation*), trata a solução das EDOs nos nós da malha e realiza interpolação dos valores nodais de  $I_{ion}$  para os pontos de integração numérica. Outra técnica proposta, denominada de SVI (*State Variables Interpolation*), realiza a interpolação de  $v$  e das variáveis de estado  $\mathbf{s}$  para os pontos de integração onde o termo  $I_{ion}$  é então calculado. Mais detalhes sobre essas técnicas podem ser encontradas em Pathmanathan et al. (2011).

### 5.1.3 Problema do bidomínio

Antes de discutir a solução numérica do problema do bidomínio (3.10), as equações são apresentadas novamente, omitindo as condições iniciais e de contorno,

com o objetivo de facilitar a discussão:

$$\chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) + \chi I_{ion} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e) \quad \text{em } \Omega \quad (5.28)$$

$$-\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u_e) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) \quad \text{em } \Omega \quad (5.29)$$

$$\frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}), \quad \text{em } \Omega. \quad (5.30)$$

O esquema de solução do problema bidomínio adotado nesse trabalho é similar ao do monodomínio. Inicialmente o método separador de Godunov é aplicado para separar o termo de reação  $I_{ion}$  do termo de difusão na equação (5.28). Assim, novamente, o problema é dividido em dois passos, onde no primeiro passo um sistema de EDOs em cada nó deve ser resolvido e no outro passo é preciso resolver um sistema de EDPs.

Aplicando o método separador de Godunov nas equações do bidomínio definidas em (5.28)-(5.30), tem-se que o primeiro passo é dado por:

$$\text{Passo A: } \frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{1}{C_m} I_{ion}(v, \mathbf{s}, t), \quad v(t_n) = v^n, \quad (5.31)$$

$$\frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}, t), \quad \mathbf{s}(t_n) = \mathbf{s}^n, \quad (5.32)$$

para  $t_n < t < t_n + \Delta t$ . A solução dessa etapa será denotada por  $v^{n*}$  e será utilizada como condição inicial do próximo passo, o qual é definido da seguinte forma:

$$\text{Passo B: } \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e), \quad (5.33)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u_e) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v), \quad (5.34)$$

$$v(t_n) = v^{n*}, \quad (5.35)$$

$$u_e(t_n) = u_e^n, \quad (5.36)$$

para  $t_n < t < t_n + \Delta t$  e sujeito às condições de contorno especificadas anteriormente em (3.10). A solução desse passo será denotada por  $v^{n+1}$  e  $u_e^{n+1}$ . Isto é, nesse passo usa-se como condição inicial o valor da solução intermediária  $v^{n*}$  para determinar

o valor de  $v^{n+1}$ . Nota-se que a diferença com relação à solução do problema do monodomínio é no passo B, onde um sistema de EDPs envolvendo as variáveis  $v$  e  $u_e$  deve ser resolvido a cada passo de tempo.

Em particular para a solução do sistema de EDPs definido por (5.33)-(5.34) duas abordagens tem sido utilizadas na literatura (Southern et al., 2009). Uma abordagem resolve o sistema de EDPs de forma acoplada, como apresentado por (Penacchio e Simoncini, 2002), enquanto a outra abordagem resolve as duas equações de forma desacopladas, uma após a outra, tendo em vista que a solução de sistemas menores requer menos memória. A solução desacoplada das equações do bidomínio tem sido muito utilizada na literatura (dos Santos et al., 2004; Plank et al., 2007). Tal abordagem separa o sistema em uma EDP parabólica (5.33) e uma EDP elíptica (5.34), as quais são resolvidas sequencialmente uma após a outra e pode ser vista como um esquema de Gauss-Seidel em bloco para o sistema acoplado.

A discretização no tempo é feita aplicando o método- $\theta$  na equação (5.33), que resulta em

$$\chi C_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\Delta t} = \theta[\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v^{n+1})] + (1 - \theta)[\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla v^n)] + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_e^n). \quad (5.37)$$

Na forma desacoplada, a solução aproximada  $v^{n+1}$  da equação parabólica (5.37) é usada para determinar a solução  $u_e^{n+1}$  da equação elíptica do próximo passo de tempo  $t_n + \Delta t$ . Logo, dado  $v^{n+1}$ , calcula-se  $u_e^{n+1}$  resolvendo o seguinte problema:

$$\nabla \cdot \mathbf{D} \nabla u_e^{n+1} = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_i v^{n+1}), \quad (5.38)$$

onde  $\mathbf{D} = \mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e$ . Usando a definição das matrizes de massa  $\mathbf{M}$  e de rigidez  $\mathbf{K}$ , introduzidas anteriormente, a discretização espacial através do método dos elementos finitos resulta no seguinte esquema:

$$(\mathbf{M} + \theta \eta \mathbf{K}_i) \mathbf{v}^{n+1} = [\mathbf{M} - (1 - \theta) \eta \mathbf{K}_i] \mathbf{v}^n + \mathbf{K}_i \mathbf{u}_e^n, \quad (5.39)$$

$$(\mathbf{K}_i + \mathbf{K}_e) \mathbf{u}_e^{n+1} = -\mathbf{K}_i \mathbf{v}^{n+1}, \quad (5.40)$$

onde  $\mathbf{K}_i$  e  $\mathbf{K}_e$  representam a matriz de rigidez dada na equação (5.26) calculada com os tensores de condutividades do meio intracelular e extracelular  $\mathbf{D}_i$  e  $\mathbf{D}_e$ , respectivamente. Nesse esquema, as equações são resolvidas separadamente uma após a outra de tal forma que a solução  $\mathbf{v}^{n+1}$  da equação (5.39) é usada para se obter a solução da equação (5.40).

Em resumo, a solução do modelo bidomínio envolve três passos: (i) a solução do sistema de EDOs associado aos modelos celulares em cada nó, (ii) a solução de um problema parabólico e (iii) a solução de um problema elíptico, os quais são resolvidos separadamente um após o outro.

As condições de contorno do modelo bidomínio (3.11) são automaticamente satisfeitas dentro da formulação variacional do problema. Note ainda que, as equações do bidomínio (3.11) determinam o potencial extracelular  $u_e$  a menos de uma constante, isto é, o sistema de equações (5.40) é singular. Para recuperar a unicidade de  $u_e$  prescreve-se o valor do potencial extracelular em um nó do domínio, o que resulta em um sistema não-singular. Uma outra possibilidade, é usar um método iterativo como o método dos gradientes conjugados de tal forma que as componentes no núcleo da matriz do sistema sejam removidos dos vetores calculados durante a solução, como descrito por van der Vorst (2003).

#### 5.1.4 Métodos para solução dos sistemas lineares

Como discutido, independente do modelo utilizado para a eletrofisiologia (monodomínio ou bidomínio), após a discretização temporal e espacial das equações governantes, chega-se a um sistema de equações lineares  $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$  que precisa ser resolvido a cada passo de tempo. Existem diversos métodos numéricos que podem ser usados na solução de sistemas lineares (Golub e Loan, 2012). Sendo assim, é importante considerar as características do problema em questão para que um método adequado seja usado levando em consideração a eficiência e robustez.

As matrizes resultantes da discretização espacial pelo método dos elementos finitos para o presente problema são esparsas e simétricas, e em geral, devido à alta

resolução espacial exigida nas simulações, por conta de geometrias anatomicamente detalhadas como as da Figura 7.16, os sistemas lineares são de grande porte. Nesse sentido, devido ao alto nível de memória exigido por métodos diretos para solução de sistemas lineares, como por exemplo as decomposições LU e de Cholesky, esses métodos tem sido pouco utilizados nesse contexto (Vigmond et al., 2008).

Levando em consideração essas questões, métodos iterativos como o método dos gradientes conjugados ou *conjugate gradient method* (CG) e o *generalized minimal residual method* (GMRES) tem sido muito utilizados por diversos grupos (Bernabeu et al., 2009; Oliveira et al., 2012c; Potse et al., 2006; Vigmond et al., 2008). Em particular como a matriz do sistema é simétrica, o método dos gradientes conjugados preconditionado (PCG) é a escolha padrão para a solução dos sistemas lineares dentro do contexto da eletrofisiologia cardíaca. Tendo em vista que o desempenho de métodos iterativos depende muito do uso de um preconditionador (PC), a escolha de um PC adequado é crucial para um bom desempenho.

Alguns estudos, como aquele realizado por Sundnes et al. (2006), mostraram que como as propriedades espectrais das matrizes dos modelos monodomínio e bidomínio são diferentes. Como o modelo bidomínio é mais complexo, a sua solução é muito mais custosa do que a do monodomínio e portanto exige que preconditionadores mais eficientes sejam utilizados.

Para a solução numérica do modelo monodomínio, o método CG com preconditionadores clássicos e baratos como os preconditionadores de Jacobi, SOR (*Symmetric Successive Over-Relaxation*) e fatoração LU incompleta sem preenchimento (ILU(0)), mostram um desempenho satisfatório. Para ilustrar o desempenho desses preconditionadores um problema bidimensional com uma onda plana de excitação elétrica usando o modelo monodomínio foi resolvido utilizando diferentes discretizações. Para mais detalhes sobre essa simulação veja a Seção 7.4 do Capítulo 7. A Tabela 5.1 mostra, para cada nível de discretização, o número de graus de liberdade do sistema (ndofs), a média do número de iterações do método dos gradientes conjugados sem preconditionador e para diferentes preconditionadores

analisados durante 5 ms de simulação.

Tabela 5.1: Desempenho de diferentes preconditionadores para o modelo monodomínio em termos do número médio de iterações usando o método PCG. O critério de parada utilizado foi a norma do resíduo relativo com uma tolerância de  $10^{-12}$ .

$\Delta x$ ( $\mu\text{m}$ )	ndofs	sem PC	Jacobi	SOR	ILU(0)
100	40000	27	16	7	6
50	160000	44	34	12	11
25	640000	81	70	24	19

Os dados da Tabela 5.1 deixam claro que o preconditionador ILU(0) possui um bom desempenho em comparação com os outros preconditionadores testados. Portanto, nesse trabalho o método PCG com ILU(0) foi utilizado como preconditionador em todas as simulações do modelo monodomínio, escolha consistente com a de outros trabalhos da literatura como em dos Santos et al. (2004). Esse preconditionador também foi usado para solução da EDP parabólica em simulações do modelo bidomínio.

Como o modelo bidomínio é mais complexo, sua discretização resulta em uma matriz mal-condicionada e assim sua solução numérica através de métodos iterativos exige um maior esforço computacional (Pennacchio e Simoncini, 2002). Nesse contexto, a escolha de um preconditionador eficiente para o modelo bidomínio foi analisada em diversos estudos (dos Santos et al., 2004; Giorda et al., 2009; Pavarino e Scacchi, 2008; Pennacchio e Simoncini, 2009). Preconditionadores do tipo multigrid (Briggs et al., 2000) tem sido bastante utilizados para o problema do bidomínio devido ao seu bom desempenho, sobretudo em implementações paralelas usando clusters de computadores, como apresentado por dos Santos et al. (2004).

A Tabela 5.2 mostra um estudo computacional realizado com o modelo bidomínio e diferentes preconditionadores como Jacobi, o método de Schwarz aditivo (ASM) e um preconditionador do tipo multigrid. A tabela mostra apenas a média do número de iterações necessárias na solução do sistema de equações lineares do problema elíptico associado ao modelo bidomínio.

Como a matriz do sistema de equações lineares do problema elíptico é mal

condicionada, não foi possível resolver o sistema de equações lineares com o CG sem preconditionador. Assim, para comparar o desempenho dos outros preconditionadores, o preconditionador de Jacobi foi utilizado como base para as comparações.

Tabela 5.2: Desempenho de diferentes preconditionadores para o modelo bidomínio em termos do número médio de iterações usando o método PCG. O critério de parada utilizado foi a norma do resíduo relativo com uma tolerância de  $10^{-8}$ .

$\Delta x$ ( $\mu\text{m}$ )	ndofs	Jacobi	ASM	Multigrid
100	40000	960	267	17
50	160000	1931	535	17
25	640000	3798	1070	23

Os dados da Tabela 5.2 mostram, de forma clara, que o preconditionador multigrid apresenta um bom desempenho na solução do sistema de equações do problema elíptico associado ao modelo bidomínio. Logo, esse preconditionador foi utilizado em todas as simulações computacionais do modelo bidomínio deste trabalho, assim como reportado por Plank et al. (2007) e Vigmond et al. (2008).

Os métodos iterativos e os preconditionadores utilizados na implementação computacional desse trabalho são da biblioteca de álgebra linear computacional PETSc (*Portable, Extensible Toolkit for Scientific Computation*). Mais detalhes sobre a integração da biblioteca PETSc nesse trabalho podem ser encontrados adiante no Capítulo 7, enquanto mais detalhes sobre a implementação dos resolvidores e preconditionares são encontrados em Balay et al. (2013).

### 5.1.5 Solução numérica de sistemas de EDOs dos modelos celulares

Como visto anteriormente, a atividade eletromecânica a nível celular é normalmente modelada através de sistemas de EDOs. Tais sistemas são complexos, não-lineares e descrevem fenômenos em diversas escalas de tempo.

Em geral a simulação computacional da atividade de uma única célula, isto é, a solução de um único sistema de EDOs, não é muito custosa. Entretanto quando simulações usando os modelos de propagação da onda elétrica a nível do tecido são usados em geometrias anatomicamente detalhadas, o tempo gasto na solução dos

sistemas de EDOs em todo o problema contribui significativamente para o tempo total, como mostrado em Plank et al. (2008); Sundnes et al. (2001).

Portanto, o uso de métodos numéricos eficientes e robustos para a integração dos sistemas de EDOs deve ser considerado. Embora existam diversos métodos sofisticados que tem sido utilizados nesse contexto, apenas alguns métodos simples, mas suficientemente robustos, serão apresentados. Existe uma grande literatura especializada na solução de EDOs tanto de forma geral (Hairer e Wanner, 2010; Iserles, 2008), quanto no contexto da eletrofisiologia cardíaca, onde outros métodos específicos podem ser encontrados (Maclachlan et al., 2007; Perego e Veneziani, 2009; Rush e Larsen, 1978; Sundnes. et al., 2009).

#### 5.1.5.1 Problema de valor inicial

Os sistemas de EDOs que governam o comportamento eletrofisiológico e da geração de força e contração de miócitos cardíacos são formulados como um problema de valor inicial (PVI) da forma

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}), \quad \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}_0, \quad (5.41)$$

para todo  $t \in (0, T]$ , onde  $\mathbf{y}$  representa um vetor com as variáveis do problema,  $\mathbf{f}$  uma função vetorial,  $\mathbf{y}_0$  a condição inicial e  $T$  um instante de tempo final. A função  $\mathbf{f}$  ou *lado-direito* da equação (5.41) é não-linear e descreve diversos processos biofísicos complexos, portanto para a grande maioria dos modelos celulares não é possível encontrar uma solução exata, sendo preciso recorrer ao uso de métodos numéricos.

#### 5.1.5.2 Método de Euler explícito

O método numérico mais simples para a solução do problema (5.41) é o método de Euler explícito. Considere que em um instante de tempo  $t_n$  a solução aproximada  $\mathbf{y}_n$  para  $\mathbf{y}(t_n)$  é conhecida. No método de Euler explícito a solução no

instante de tempo  $t_{n+1}$  é dada por

$$\mathbf{y}_{n+1} = \mathbf{y}_n + \Delta t \mathbf{f}(t_n, \mathbf{y}_n), \quad \text{para } n = 0, 1, \dots, \quad (5.42)$$

$$t_{n+1} = t_n + \Delta t, \quad (5.43)$$

onde  $\Delta t$  é o passo de tempo entre  $t_n$  e  $t_{n+1}$ .

No método de Euler explícito os valores das variáveis  $\mathbf{y}$  são atualizados no instante de tempo  $t_{n+1}$  usando apenas os valores do passo anterior  $\mathbf{y}_n$ , por isso o método é dito ser de passo único. A medida que  $\Delta t \rightarrow 0$  a aproximação numérica obtida pelo método de Euler se aproxima da solução exata. Porém, na prática o tamanho do passo de tempo é limitado pela precisão aritmética do computador e também é preciso considerar o esforço computacional associado ao se utilizar um passo de tempo extremamente pequeno.

É possível demonstrar que o erro ao aproximar  $y(t_n + \Delta t)$  por  $y_{n+1}$  através do método de Euler explícito é da ordem de  $\Delta t$ , isto é,  $\mathcal{O}(\Delta t)$ . Além disso, pode-se verificar que o método possui uma estabilidade limitada ao passo de tempo e às características das EDOs, sendo considerado um método condicionalmente estável, como descrito por Iserles (2008). Embora o método ainda seja muito utilizado em simulações da eletrofisiologia cardíaca, sobretudo devido à sua facilidade de implementação, quando o problema de interesse envolve modelos celulares complexos e uma malha computacional muito refinada, o uso do método de Euler se torna inviável.

### 5.1.5.3 Equações diferenciais ordinárias *stiff*

Existe uma classe de equações diferenciais ordinárias chamadas de *stiff*, para as quais alguns métodos numéricos para solução são instáveis, a menos que passos de tempo muito pequenos sejam usados (Dahlquist e Björck, 2003). Em geral, problemas *stiff* são caracterizados por processos no sistema que envolvem escalas de tempo significativamente diferentes. Isso faz com que alguns métodos numéricos como o método de Euler explícito tenham que usar passos de tempo tão pequenos

quanto a escala de tempo do processo mais rápido do sistema.

Outra forma de caracterizar um problema *stiff* é através dos autovalores da matriz Jacobiana dada por

$$\mathbf{J} = \frac{\partial \mathbf{f}(t, \mathbf{y})}{\partial \mathbf{y}}. \quad (5.44)$$

Em um problema *stiff*, a magnitude dos autovalores  $\lambda_i$  da matriz Jacobiana variam muito entre si, e portanto podem ser usados para caracterizar esses problemas. Em particular, problemas *stiff* são caracterizados por valores negativos grandes para a parte real dos autovalores, que correspondem a componentes fortemente amortecidas na solução, e valores grandes para a parte imaginária, que correspondem a componentes oscilando rapidamente na solução (Spiteri e Dean, 2010).

De acordo com Clayton e Panfilov (2008), os modelos celulares baseados em EDOs podem ser classificados como: modelos de primeira geração, como por exemplo os modelos de Fitzhugh (1961) e Luo e Rudy (1991), e como modelos de segunda geração, como por exemplo os modelos mais recentes para células ventriculares de humanos de Grandi et al. (2010) e o modelo proposto por ten Tusscher et al. (2004) que foi usado nesse trabalho. Os modelos de segunda geração são mais complexos e incluem cada vez mais informações biofísicas em diferentes escalas, e portanto, em sua maioria, são baseados em sistemas de EDOs *stiff*.

Para ilustrar essa característica dos modelos celulares usados nesse trabalho, como o modelo TNNP e o modelo celular eletromecânico acoplado TNNP+Rice, discutidos no Capítulo 2, os autovalores ao longo do tempo em uma simulação, iniciada com um estímulo aplicado no instante  $t = 50$  ms, foram calculados a cada passo de tempo. A Figura 5.1(a) apresenta a parte real e imaginária dos autovalores extremos (mínimo e máximo) ao longo do tempo de uma simulação para o modelo TNNP, enquanto a Figura 5.1(b) apresenta os mesmos dados para o modelo acoplado TNNP+Rice. Os gráficos deixam claro a presença de valores negativos grandes para a parte real, caracterizando assim as EDOs desses modelos como *stiff*.

Existe uma grande variedade de métodos numéricos para o tratamento de

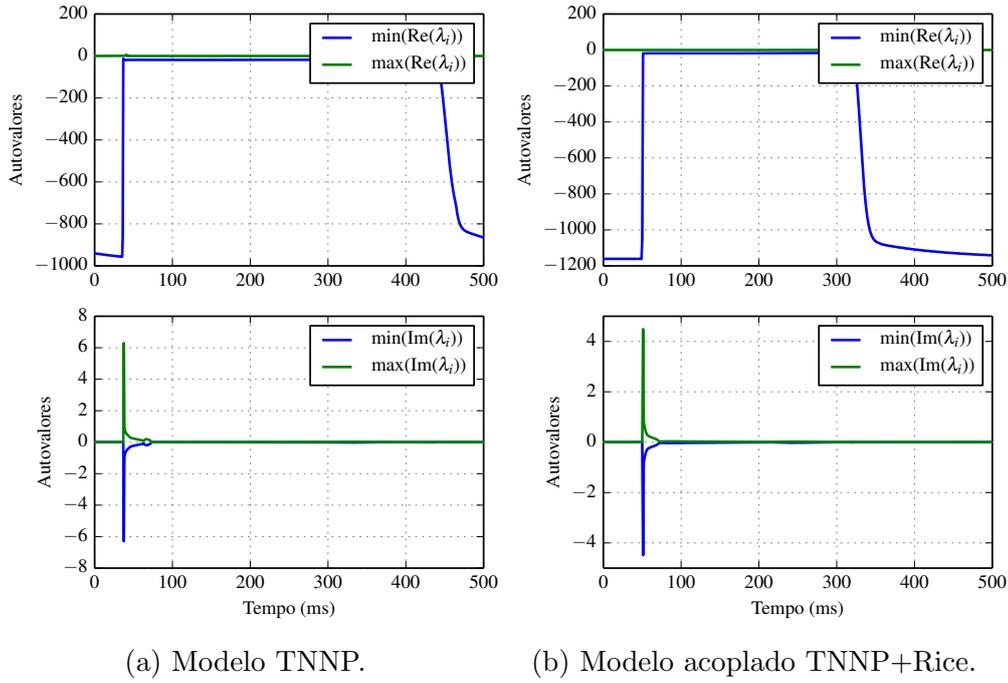


Figura 5.1: Autovalores dos modelos celulares TNNP e TNNP+Rice ao longo do tempo durante uma simulação de 500 ms com estímulo elétrico aplicado em  $t=50$  ms.

problemas *stiff* na literatura, alguns exemplos são apresentados por Hairer e Wanner (2010). De forma geral, os métodos mais utilizados com sucesso são os métodos implícitos, como o método de Euler implícito discutido em seguida.

#### 5.1.5.4 Método de Euler implícito

O método de Euler implícito é obtido avaliando a função  $\mathbf{f}$  em  $t_{n+1}$  e  $\mathbf{y}_{n+1}$ , isto é

$$\mathbf{y}_{n+1} = \mathbf{y}_n + \Delta t \mathbf{f}(t_{n+1}, \mathbf{y}_{n+1}). \quad (5.45)$$

Note que como as funções do lado direito  $\mathbf{f}$  dos modelos celulares são não-lineares, então como a equação (5.45) depende de  $\mathbf{y}_{n+1}$ , tem-se um conjunto de equações não-lineares que precisa ser resolvido para encontrar a aproximação  $\mathbf{y}_{n+1}$ . Para resolver essas equações não-lineares o método de Newton será usado. Portanto, o

problema é escrito na seguinte forma:

$$\mathbf{r}(\mathbf{y}_{n+1}) = \mathbf{y}_{n+1} - \mathbf{y}_n - \Delta t \mathbf{f}(t_{n+1}, \mathbf{y}_{n+1}) = 0, \quad (5.46)$$

onde  $\mathbf{r}$  é o vetor resíduo. Na solução através do método de Newton, o gradiente do resíduo  $\nabla \mathbf{r}$  será necessário, o qual é dado pelas derivadas parciais de  $\mathbf{r}$  com relação a  $\mathbf{y}_{n+1}$ , isto é

$$\nabla \mathbf{r} = (\mathbf{I} - \Delta t \mathbf{J}), \quad (5.47)$$

onde  $\mathbf{J}$  representa a matriz Jacobiana dada por

$$\mathbf{J} = \frac{\partial \mathbf{f}(t_{n+1}, \mathbf{y}_{n+1})}{\partial \mathbf{y}_{n+1}}.$$

Define-se então o incremento  $\Delta \mathbf{y}_{n+1}$  da solução no passo  $k$  de tal forma que a nova aproximação para  $\mathbf{y}_{n+1}$  em  $k + 1$  é dada por

$$\mathbf{y}_{n+1}^{(k+1)} = \mathbf{y}_{n+1}^{(k)} + \Delta \mathbf{y}_{n+1}^{(k)}.$$

Assim o passo do método de Newton é definido em termos do seguinte sistema de equações lineares

$$\nabla \mathbf{r}_{n+1}^{(k)} \Delta \mathbf{y}_{n+1}^{(k)} = -\mathbf{r}_{n+1}^{(k)},$$

onde  $\mathbf{r}_{n+1}^{(k)} = \mathbf{r}(\mathbf{y}_{n+1}^{(k)})$ . Pode-se reescrever a equação anterior usando o gradiente do resíduo avaliado em  $\mathbf{y}_{n+1}^{(k)}$ , isto é

$$\nabla \mathbf{r}_{n+1}^{(k)} = (\mathbf{I} - \Delta t \mathbf{J}(\mathbf{y}_{n+1}^{(k)})),$$

e assim o sistema de equações é dado por

$$(\mathbf{I} - \Delta t \mathbf{J}) \Delta \mathbf{y}_{n+1}^{(k)} = -\mathbf{r}_{n+1}^{(k)}.$$

Logo, a cada passo de tempo, dada a aproximação  $\mathbf{y}_n$ , para encontrar a

aproximação no próximo instante de tempo  $\mathbf{y}_{n+1}$ , resolve-se um sistema de equações não-lineares usando o método de Newton. Sendo  $\mathbf{y}_{n+1}^{(k)}$  a aproximação para  $\mathbf{y}_{n+1}$  no passo  $k$  do método de Newton, para  $k = 0, 1, \dots$ , resolve-se

$$(\mathbf{I} - \Delta t \mathbf{J}) \Delta \mathbf{y}_{n+1}^{(k)} = -\mathbf{y}_{n+1}^{(k)} + \mathbf{y}_n + \Delta t \mathbf{f}(t_{n+1}, \mathbf{y}_{n+1}^{(k)}), \quad (5.48)$$

$$\mathbf{y}_{n+1}^{(k+1)} = \mathbf{y}_{n+1}^{(k)} + \Delta \mathbf{y}_{n+1}^{(k)}, \quad (5.49)$$

até que um critério de parada definido seja atendido.

Note que, o método de Euler implícito precisa resolver um sistema de equações não-lineares a cada passo, sendo preciso calcular (ou aproximar) a matriz jacobiana e avaliar a função  $\mathbf{f}$  diversas vezes. Nesse trabalho, para o cálculo da matriz jacobiana  $\mathbf{J}$  o método das diferenças finitas foi utilizado, como detalhado em Dennis e Schnabel (1987).

Fica claro que o método de Euler implícito é muito mais custoso do que o método de Euler explícito. A cada passo o método de Euler explícito avalia a função  $\mathbf{f}$  uma vez para obter a solução no próximo instante de tempo. Entretanto, apesar do maior custo computacional por passo, a região de estabilidade do método de Euler implícito é maior e permite que passos de tempo  $\Delta t$  maiores sejam usados. Assim espera-se que, apesar de possuir um custo computacional maior por passo, ao usar um  $\Delta t$  maior o esforço computacional total seja compensado.

#### 5.1.5.5 Método de Rush-Larsen para modelos celulares

Uma alternativa ao alto custo computacional de métodos implícitos e às limitações impostas no passo de tempo pelo método de Euler explícito para EDOs *stiff*, como as dos modelos celulares, é o método de Rush-Larsen (RL). Esse método foi desenvolvido por Rush e Larsen (1978) especificamente para a solução numérica de sistemas de EDOs de modelos celulares que possuem uma determinada estrutura. Em particular, o método RL é muito popular no contexto da eletrofisiologia cardíaca devido a melhorias em suas propriedades de estabilidade quando comparado com o método de Euler explícito.

O método de Rush-Larsen particiona as EDOs em dois conjuntos. Um conjunto para as variáveis do tipo *gating* que seguem o formalismo de Hodgkin-Huxley, como na equação (2.11), que são tratadas por um integrador exponencial. O outro conjunto reúne as demais variáveis que são tratadas através do método de Euler explícito.

Para a solução do PVI (5.41) pelo método RL, as EDOs dos modelos celulares são escritas da seguinte forma:

$$\frac{dv}{dt} = -\frac{1}{C_m} \sum_{i=1}^{n_{ion}} I_i(v, \mathbf{c}, \mathbf{m}, t), \quad (5.50)$$

$$\frac{dc_j}{dt} = g_j(c_j, \mathbf{m}, v, t), \quad j = 1, 2, \dots, n_c, \quad (5.51)$$

$$\frac{dm_k}{dt} = \alpha_k(1 - m_k) - \beta_k m_k, \quad k = 1, 2, \dots, n_m. \quad (5.52)$$

A equação (5.50) descreve a evolução do potencial transmembrânico  $v$  onde  $I_i$  é a corrente iônica do íon  $i$  de um total de  $n_{ion}$  correntes e  $C_m$  é a capacitância da membrana celular por unidade de área. A equação (5.51) descreve a dinâmica de  $n_c$  concentrações intracelulares, como por exemplo a concentração intracelular de cálcio  $Ca_i$  entre outras. A equação (5.52) descreve a abertura e fechamento de canais iônicos da membrana celular expressos em termos de um vetor de variáveis de *gating*  $\mathbf{m}$  com  $n_m$  componentes, denotadas por  $m_k$ . Tem-se ainda que  $\alpha_k = \alpha_k(v)$  e  $\beta_k = \beta_k(v)$ .

As EDOs nas equações (5.50) e (5.51) são em geral não-lineares. Em (5.52) as funções  $\alpha_k$  e  $\beta_k$  são não-lineares mas dependem apenas do potencial transmembrânico  $v$ . O método RL consiste em aplicar o método de Euler explícito para as equações (5.50) e (5.51) com o uso de uma técnica distinta para as variáveis  $m_k$  em (5.52).

Seja  $y$  uma variável de *gating* qualquer. Sua equação pode ser reformulada como

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y}, \quad (5.53)$$

onde

$$y_\infty = \frac{\alpha_k}{\alpha_k + \beta_k}, \quad \tau_y = \frac{1}{\alpha_k + \beta_k}. \quad (5.54)$$

O método RL assume então que o potencial transmembrânico  $v$  é constante em cada passo de tempo, permitindo que a equação (5.53) seja tratada como uma EDO linear. Dessa forma como a solução exata dessa EDO é conhecida, pode-se atualizar o valor de  $y$  no passo  $n + 1$  da seguinte forma

$$y_{n+1} = y_\infty + (y_n - y_\infty) \exp(-\Delta t / \tau_y). \quad (5.55)$$

Todas as variáveis de *gating*  $m_k$  são atualizadas usando a equação (5.55). Dessa forma, tem-se um método explícito, de fácil implementação, e que possui propriedades de estabilidade para EDOs *stiff* de modelos celulares melhores do que aquela do método de Euler explícito. Logo, passos de tempo maiores podem ser utilizados sem comprometer a precisão da solução e reduzindo assim o esforço computacional da solução. Extensões, generalizações e uma análise mais detalhada sobre o método RL podem ser encontradas na literatura (Maclachlan et al., 2007; Plank et al., 2008; Sundnes. et al., 2009; Spiteri e Dean, 2010).

Na Tabela 5.3 apresenta-se alguns detalhes sobre os modelos celulares usados nesse trabalho, assim como para o modelo celular eletromecânico acoplado TNNP+Rice. A tabela mostra o maior passo de tempo permitido de forma a produzir um erro menor do que 5% na solução para cada modelo. Esses dados foram extraídos de Marsh et al. (2012). Nas simulações numéricas desse trabalho com o método RL, considerou-se as mesmas restrições no passo de tempo do modelo TNNP para o modelo acoplado TNNP+Rice, embora nenhum estudo detalhado como aquele feito em Marsden e Hughes (1994) tenha sido realizado para determinar o maior passo de tempo permitido para esse modelo.

Tabela 5.3: Maior passo de tempo permitido pelo método de Euler explícito (FE) e pelo método de Rush-Larsen (RL) para diferentes modelos celulares.

Modelo	Variáveis	Variáveis <i>gating</i>	$\Delta t_{FE}$	$\Delta t_{RL}$
Luo-Rudy	8	6	1.35E-2	1.23E-1
TNNP	17	10	1.78E-3	1.24E-1
TNNP+Rice*	27	10	1.78E-3	1.24E-1

## 5.2 Formulações variacionais para o problema mecânico

Apresenta-se aqui as formulações variacionais para que o método dos elementos finitos possa ser usado na solução do problema mecânico que determina a deformação do tecido cardíaco. Inicialmente formula-se o problema em sua forma forte (ou clássica) para, em seguida, obter uma formulação variacional do mesmo.

Desprezando o termo da aceleração na equação (4.47) que descreve a conservação de momento linear, na descrição espacial, tem-se

$$\operatorname{div} \boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b} = \mathbf{0}, \quad (5.56)$$

onde  $\mathbf{b}$  representa as forças de corpo. Da conservação do momento angular tem-se a simetria do tensor de Cauchy, isto é,  $\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}^T$ . Para descrever as condições de contorno do problema, considera-se que o contorno  $\partial\Omega$  do corpo  $\mathcal{B}$  ocupando a região  $\Omega$  é decomposto de tal forma que

$$\partial\Omega = \partial\Omega_u \cup \partial\Omega_\sigma, \quad \text{com} \quad \partial\Omega_u \cap \partial\Omega_\sigma. \quad (5.57)$$

As condições de contorno aqui utilizadas podem ser de Dirichlet ou Neumann, e são especificadas em termos do campo de deslocamentos  $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$  ou em termos do vetor tensão  $\mathbf{t} = \mathbf{t}(\mathbf{x}, t, \mathbf{n})$  que atua na superfície com normal  $\mathbf{n}$ , respectivamente.

Assim tem-se

$$\begin{aligned}\mathbf{u} &= \bar{\mathbf{u}}, & \text{sobre } \partial\Omega_u, \\ \mathbf{t} &= \boldsymbol{\sigma}\mathbf{n} = \bar{\mathbf{t}}, & \text{sobre } \partial\Omega_\sigma,\end{aligned}$$

onde  $\bar{\mathbf{u}}$  e  $\bar{\mathbf{t}}$  representam, respectivamente, o deslocamento e a força de superfície prescritos no contorno.

Assim, através das equações anteriores tem-se o problema na forma forte: dadas as forças de corpo e as condições de contorno, encontrar o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} \operatorname{div}\boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b} = \mathbf{0}, \quad \text{em } \Omega, \\ \mathbf{u} = \bar{\mathbf{u}}, \quad \text{sobre } \partial\Omega_u, \\ \mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma}\mathbf{n} = \bar{\mathbf{t}}, \quad \text{sobre } \partial\Omega_\sigma. \end{array} \right. \quad (5.58)$$

### 5.2.1 Princípio do trabalho virtual

A formulação variacional da equação (5.56), também conhecida como princípio do trabalho virtual (PTV), será apresentada. Seja  $\mathbf{w} = \mathbf{w}(\mathbf{x})$  uma função vetorial arbitrária definida em  $\Omega$  tal que  $\mathbf{w} = \mathbf{0}$  em  $\partial\Omega_u$ . Multiplicando a equação (5.56) por  $\mathbf{w}$  e integrando em  $\Omega$ , tem-se

$$\int_{\Omega} -(\operatorname{div}\boldsymbol{\sigma} + \mathbf{b}) \cdot \mathbf{w} dv = 0.$$

Usando a seguinte identidade

$$\operatorname{div}\boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{w} = \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}\mathbf{w}) - \boldsymbol{\sigma} : \operatorname{grad}\mathbf{w},$$

no primeiro termo da equação anterior, tem-se

$$\int_{\Omega} [\boldsymbol{\sigma} : \operatorname{grad}\mathbf{w} - \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}\mathbf{w}) - \mathbf{b} \cdot \mathbf{w}] dv = 0,$$

e em seguida usando o teorema da divergência, chega-se na seguinte equação

$$\int_{\Omega} [\boldsymbol{\sigma} : \text{grad} \mathbf{w} - \mathbf{b} \cdot \mathbf{w}] dv - \int_{\partial\Omega} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{w} \cdot \mathbf{n} ds = 0.$$

Como  $\mathbf{w} = \mathbf{0}$  em  $\partial\Omega_u$ , tem-se que a integral de superfície só precisa ser avaliada em  $\partial\Omega_\sigma$  tendo em vista a equação (5.57). Usando a condição de contorno de tração  $\boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} = \bar{\mathbf{t}}$  e a simetria de  $\boldsymbol{\sigma}$ , chega-se na seguinte equação para o problema variacional:

$$\int_{\Omega} [\boldsymbol{\sigma} : \text{grad} \mathbf{w} - \mathbf{b} \cdot \mathbf{w}] dv - \int_{\partial\Omega_\sigma} \bar{\mathbf{t}} \cdot \mathbf{w} ds = 0,$$

a qual deve ser válida para qualquer  $\mathbf{w}$ . Para obter o PTV,  $\mathbf{w}$  é interpretado como um campo de deslocamentos virtual  $\delta \mathbf{u}$ . Assim a equação anterior toma a seguinte forma

$$\int_{\Omega} [\boldsymbol{\sigma} : \text{grad} \delta \mathbf{u} - \mathbf{b} \cdot \delta \mathbf{u}] dv - \int_{\partial\Omega_\sigma} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta \mathbf{u} ds = 0,$$

e ainda, considerando que o tensor de Cauchy  $\boldsymbol{\sigma}$  é simétrico, tem-se que

$$\boldsymbol{\sigma} : \text{grad} \delta \mathbf{u} = \boldsymbol{\sigma} : \delta \mathbf{e},$$

onde  $\delta \mathbf{e}$  é a variação do tensor de deformação de Euler-Almansi, a qual corresponde à parte simétrica do gradiente do deslocamento virtual, isto é

$$\delta \mathbf{e} = \frac{1}{2}(\text{grad}^T \delta \mathbf{u} + \text{grad} \delta \mathbf{u}). \quad (5.59)$$

Assim, o PTV na descrição espacial é escrito como

$$\int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma} : \delta \mathbf{e} dv - \int_{\Omega} \mathbf{b} \cdot \delta \mathbf{u} dv - \int_{\partial\Omega_\sigma} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta \mathbf{u} ds = 0, \quad (5.60)$$

o qual estabelece que o trabalho virtual interno  $\boldsymbol{\sigma} : \delta \mathbf{e}$  é igual ao trabalho realizado pelas forças de corpo  $\mathbf{b}$  e tração  $\bar{\mathbf{t}}$ . Para representar o trabalho virtual  $\delta W$  as

seguintes funções são introduzidas:

$$\delta W = \delta W_{\text{int}} + \delta W_{\text{ext}}, \quad (5.61)$$

onde

$$\delta W_{\text{int}}(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) = \int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma} : \delta \mathbf{e} dv, \quad (5.62)$$

$$\delta W_{\text{ext}}(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) = - \int_{\Omega} \mathbf{b} \cdot \delta \mathbf{u} dv - \int_{\partial \Omega_{\sigma}} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta \mathbf{u} ds, \quad (5.63)$$

representam o trabalho virtual interno e externo, respectivamente.

O PTV na descrição material será descrito usando  $\mathbf{u}$  para representar o campos de deslocamentos, entretanto, deve-se notar que aqui  $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{X}, t)$ . O ponto de partida é a equação de equilíbrio na descrição material (4.52) especificada na configuração de referência  $\Omega_0$  ignorando o termo da aceleração. Junto com as condições de contorno pode-se especificar o problema de valor de contorno na descrição material como: dadas as forças de corpo  $\mathbf{B}$  e as condições de contorno, encontrar o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$ , tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Div} \mathbf{P} + \mathbf{B} = \mathbf{0}, \quad \text{em } \Omega_0, \\ \mathbf{u} = \bar{\mathbf{u}}, \quad \text{sobre } \partial \Omega_{0,u}, \\ \mathbf{T} = \mathbf{P} \mathbf{N} = \bar{\mathbf{T}}, \quad \text{sobre } \partial \Omega_{0,\sigma}, \end{array} \right. \quad (5.64)$$

onde  $\bar{\mathbf{T}}$  é o vetor tração prescrito na superfície da configuração de referência  $\Omega_0$  cujo vetor normal é dado por  $\mathbf{N}$ . Procedendo da mesma forma como no caso anterior, o PTV na descrição material é obtido como

$$\int_{\Omega_0} \mathbf{P} : \text{Grad}(\delta \mathbf{u}) dV - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u} dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS = 0, \quad (5.65)$$

onde  $\delta \mathbf{u}$  representa o deslocamento virtual definido na configuração de referência

$\Omega_0$  que satisfaz  $\delta \mathbf{u} = \mathbf{0}$  em  $\partial\Omega_{0,u}$ . Usando a notação anterior tem-se que

$$\delta W_{\text{int}}(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} \mathbf{P} : \text{Grad}(\delta \mathbf{u}) dV, \quad (5.66)$$

$$\delta W_{\text{ext}}(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) = - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u} dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS = 0. \quad (5.67)$$

Dada a relação  $\mathbf{P} = \mathbf{F}\mathbf{S}$ , note que também é possível (Bonet e Wood, 2008) escrever o trabalho virtual interno  $\delta W_{\text{int}}$  usando o segundo tensor de Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$  como

$$\delta W_{\text{int}}(\mathbf{u}, \delta \mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} dV, \quad (5.68)$$

onde  $\delta \mathbf{E}$  é a primeira variação do tensor de deformação de Green-Lagrange.

É importante ressaltar que o PTV, seja escrito na descrição espacial ou material, foi desenvolvido sem relacionar tensão e deformação, isto é, sem considerar uma lei constitutiva para um material específico. Portanto, as equações do princípio do trabalho virtual especificadas anteriormente são válidas para qualquer material.

### 5.2.2 Princípio da energia potencial estacionária

Discute-se aqui uma formulação variacional baseada na existência de um funcional de energia  $\Pi$  para as tensões e carregamentos. Formulações baseadas em funcionais de energia são muito úteis para o desenvolvimento de algoritmos numéricos robustos baseados em técnicas de otimização.

O princípio de energia potencial estacionária que será descrito considera o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  como a única variável. Considere as condições de contorno especificadas em (5.64). A energia potencial total  $\Pi$  do sistema é dada

pela soma da energia potencial interna e externa,  $\Pi_{\text{int}}$  e  $\Pi_{\text{ext}}$ , i.e.

$$\Pi(\mathbf{u}) = \Pi_{\text{int}}(\mathbf{u}) + \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}), \quad (5.69)$$

$$\Pi_{\text{int}}(\mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} \Psi(\mathbf{F}(\mathbf{u})) dV, \quad (5.70)$$

$$\Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}) = - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \mathbf{u} dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \mathbf{u} dS. \quad (5.71)$$

O objetivo é encontrar o estado de equilíbrio (a configuração deformada) para a qual o potencial  $\Pi$  é estacionário. A condição estacionária do funcional da energia potencial total é obtida ao se exigir que a sua derivada direcional com relação aos deslocamentos  $\mathbf{u}$  seja nula em todas as direções  $\delta\mathbf{u}$ . Isto é

$$\delta\Pi(\mathbf{u}, \delta\mathbf{u}) = D_{\delta\mathbf{u}}\Pi(\mathbf{u}) = \left. \frac{d}{d\varepsilon} \Pi(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u}) \right|_{\varepsilon=0} = 0. \quad (5.72)$$

A equação anterior é conhecida como princípio da energia potencial estacionária. O ponto estacionário de  $\Pi$  é obtido tomando a sua primeira variação  $\delta\Pi$  igual a zero. A condição estacionária do funcional  $\Pi$  é dada por:

$$\begin{aligned} D_{\delta\mathbf{u}}\Pi(\mathbf{u}) &= \left. \frac{d}{d\varepsilon} \Pi(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u}) \right|_{\varepsilon=0} \\ &= \left. \frac{d}{d\varepsilon} \left\{ \int_{\Omega_0} [\Psi(\mathbf{F}(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u})) - \mathbf{B} \cdot (\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u})] dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot (\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u}) dS \right\} \right|_{\varepsilon=0}. \end{aligned}$$

Trocando a ordem da integral e derivada no primeiro termo da equação anterior, já que  $\Omega_0$  é fixo, e aplicando a regra da cadeia

$$\left. \frac{d}{d\varepsilon} \left[ \int_{\Omega_0} \Psi(\mathbf{F}(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u})) dV \right] \right|_{\varepsilon=0} = \int_{\Omega_0} \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}(\mathbf{u}))}{\partial \mathbf{F}} : D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{F}(\mathbf{u}) dV,$$

e calculando a variação do gradiente de deformação  $\delta\mathbf{F}$  tem-se que

$$\delta\mathbf{F} = D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{F}(\mathbf{u}) = \left. \frac{d}{d\varepsilon} \mathbf{F}(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u}) \right|_{\varepsilon=0} = \left. \frac{d}{d\varepsilon} [\mathbf{I} + \text{Grad}(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u})] \right|_{\varepsilon=0} = \text{Grad}(\delta\mathbf{u}).$$

Como o primeiro tensor de Piola-Kirchhoff é dado por  $\mathbf{P} = \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{F}}$  com a variação do

gradiente de deformação tem-se

$$\int_{\Omega_0} \frac{\partial \Psi(\mathbf{F}(\mathbf{u}))}{\partial \mathbf{F}} : D_{\delta \mathbf{u}} \mathbf{F}(\mathbf{u}) dV = \int_{\Omega_0} \mathbf{P} : \text{Grad}(\delta \mathbf{u}) dV,$$

e assim a condição estacionária do funcional energia potencial  $\Pi$  é dada por

$$\delta \Pi = D_{\delta \mathbf{u}} \Pi(\mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} [\mathbf{P} : \text{Grad}(\delta \mathbf{u}) - \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u}] dV - \int_{\Omega_0, \sigma} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS = 0. \quad (5.73)$$

Analisando a equação (5.73), conclui-se que a condição estacionária  $\delta \Pi = 0$  do funcional de energia potencial é equivalente ao PTV dado por (5.66) e (5.67).

### 5.2.3 Método da penalidade

Apresenta-se aqui como a restrição de incompressibilidade  $J = 1$  pode ser tratada dentro do contexto da formulação variacional baseada no campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  como única variável. A ideia básica é modelar um material incompressível como um material quase incompressível que não sofre muita mudança de volume. Esse método é conhecido como método da penalidade (*penalty method*) (Bonet e Wood, 2008; Holzapfel, 2000).

A função energia de deformação é usada em sua forma desacoplada dada por  $\Psi(\mathbf{C}) = \Psi_{\text{vol}}(J) + \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}})$ . Assim, o funcional de energia tem a seguinte forma

$$\Pi_p(\mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} [\Psi_{\text{vol}}(J) + \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}})] dV + \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}). \quad (5.74)$$

Note que  $J = \det \mathbf{F} = (\det \mathbf{C})^{1/2}$  e  $\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}$ . A função  $\Psi_{\text{vol}}$  descreve a resposta volumétrica enquanto que  $\Psi_{\text{iso}}$  descreve a resposta isocórica (sem mudança de volume) do material. É preciso definir essas funções tal que se  $J = 1$  e  $\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{I}$ , então  $\Psi_{\text{vol}} = \Psi_{\text{iso}} = 0$ , de forma a garantir uma configuração de referência sem tensão.

A função  $\Psi_{\text{vol}}(J)$  é caracterizada pelo parâmetro de penalização  $\kappa > 0$  e pela

função de penalização  $U(J)$ . Uma forma muito utilizada para essa função é

$$\Psi_{\text{vol}}(J) = \kappa U(J), \quad \text{com} \quad U(J) = \frac{1}{2}(J - 1)^2.$$

A configuração correspondente ao valor estacionário do funcional de energia  $\Pi_p$  do método da penalidade é obtida tomando-se  $\delta\Pi_p = D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_p(\mathbf{u}) = 0$ , isto é

$$\begin{aligned} D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_p(\mathbf{u}) &= \frac{d}{d\varepsilon} \left[ \int_{\Omega_0} \Psi(\mathbf{C}(\mathbf{u} + \varepsilon\delta\mathbf{u})) dV \right] \Big|_{\varepsilon=0} + D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{\text{ext}} \\ &= \int_{\Omega_0} \frac{\partial\Psi(\mathbf{C}(\mathbf{u}))}{\partial\mathbf{C}} : D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{C} dV + D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{\text{ext}} \\ &= \int_{\Omega_0} \left( \frac{\partial\Psi_{\text{vol}}}{\partial\mathbf{C}} + \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}} \right) : D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{C} dV + D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{\text{ext}}, \end{aligned}$$

sendo que a última igualdade foi obtida usando  $\Psi(\mathbf{C}) = \Psi_{\text{vol}}(J) + \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}})$  e omitindo os argumentos para simplificar a notação. Note que  $D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{\text{ext}}$  já foi calculado na equação (5.73) e é dado por

$$D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{\text{ext}} = - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta\mathbf{u} dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta\mathbf{u} dS.$$

Como  $D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{C} = 2\delta\mathbf{E}$  o primeiro termo é reescrito como

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_0} \left( \frac{\partial\Psi_{\text{vol}}}{\partial\mathbf{C}} + \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}} \right) : D_{\delta\mathbf{u}}\mathbf{C} dV &= \int_{\Omega_0} \left( \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{dJ} \frac{\partial J}{\partial\mathbf{C}} + \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}} \right) : (2\delta\mathbf{E}) dV \\ &= \int_{\Omega_0} \left( \frac{J}{2} \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{dJ} \mathbf{C}^{-1} + \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}} \right) : (2\delta\mathbf{E}) dV \\ &= \int_{\Omega_0} \left( J \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{dJ} \mathbf{C}^{-1} + 2 \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}} \right) : \delta\mathbf{E} dV, \end{aligned}$$

Considerando a equação (4.62) onde o segundo tensor de Piola-Kirchhoff é dada por

$$\mathbf{S} = Jp\mathbf{C}^{-1} + 2 \frac{\partial\Psi_{\text{iso}}}{\partial\mathbf{C}},$$

e através da equação (4.70), chega-se à seguinte condição estacionária para o fun-

cional de energia

$$D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_p(\mathbf{u}) = \int_{\Omega_0} \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} dV - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u} dV - \int_{\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS = 0. \quad (5.75)$$

Note que a expressão da pressão hidrostática, dada por

$$p = \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{dJ} = \kappa \frac{dU(J)}{dJ} = \kappa(J(\mathbf{u}) - 1), \quad (5.76)$$

representa uma equação constitutiva artificial para  $p$  com o objetivo de prevenir mudanças de volume significativas (Holzapfel, 2000).

O parâmetro de penalização  $\kappa$  é usualmente especificado pelo usuário e é escolhido a partir de experimentos numéricos. Claramente, aumentando o valor de  $\kappa$  a violação da restrição de incompressibilidade é reduzida. Entretanto, é importante observar que o método da penalidade torna a matriz de rigidez de elementos finitos mal-condicionada à medida que o valor do parâmetro de penalização é aumentado (Luenberger, 2003; Simo et al., 1985).

#### 5.2.4 Formulação variacional de Simo-Taylor-Pister

Diversos tipos de materiais biológicos apresentam uma alta resistência a mudanças de volume e devido ao comportamento incompressível do tecido cardíaco, um tratamento numérico adequado nas simulações da biomecânica cardíaca é fundamental.

Apresenta-se aqui uma formulação de elementos finitos mista, apropriada e bastante utilizada na biomecânica (Brinkhues et al., 2013; Eriksson et al., 2013; Gasser et al., 2006; Holzapfel e Ogden, 2009) assim como em softwares comerciais (Zienkiewicz e Taylor, 2005) e livres (Maas et al., 2012). A formulação usada nesse trabalho consiste de uma formulação variacional mista de três campos e foi proposta por Simo-Taylor-Pister (STP) (Simo et al., 1985; Simo e Taylor, 1991). A partir do procedimento de condensação estática a nível do elemento tal formulação pode ser transformada em uma formulação baseada em deslocamentos.

Para descrever essa formulação, define-se o seguinte funcional de energia

$$\Pi_{STP} = \Pi_{\text{int}}^{STP} + \Pi_{\text{ext}} \quad (5.77)$$

onde  $\Pi_{\text{int}}^{STP}$  representa a energia interna de acordo com a formulação STP, enquanto a energia potencial externa  $\Pi_{\text{ext}}$  é a mesma definida anteriormente em (5.71). Para descrever a energia potencial interna  $\Pi_{\text{int}}^{STP}$  a mesma abordagem do método da penalidade será utilizada, isto é, a função energia de deformação é considerada em sua forma desacoplada.

A função energia de deformação é escrita como

$$\Psi = \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}}) + \Psi_{\text{vol}}(\tilde{J}), \quad \text{com} \quad \Psi_{\text{vol}}(\tilde{J}) = \frac{\kappa}{2}(\tilde{J} - 1)^2, \quad (5.78)$$

onde  $\Psi_{\text{iso}}$  é a parte isocórica e  $\Psi_{\text{vol}}(\tilde{J})$  a parte volumétrica da função energia de deformação. O princípio variacional de STP, do tipo Hu-Washizu (Bonet e Wood, 2008), considera os campos de deslocamento  $\mathbf{u}$ , a pressão  $p$  e a variável cinemática  $\tilde{J}$  como variáveis independentes. Assim, o funcional de energia da formulação variacional é dado por

$$\Pi_{STP}(\mathbf{u}, p, \tilde{J}) = \int_{\Omega_0} \left[ \Psi_{\text{iso}}(\bar{\mathbf{C}}) + \Psi_{\text{vol}}(\tilde{J}) + p(J(\mathbf{u}) - \tilde{J}) \right] dV + \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}), \quad (5.79)$$

onde a equação (5.78) foi usada e a restrição  $J = \tilde{J}$  é imposta através de  $p$ .

Além do campo de deslocamentos virtuais  $\delta\mathbf{u}$ , introduz-se também o campo de pressão virtual  $\delta p$  e o campo de dilatação ou mudança de volume virtual  $\delta\tilde{J}$ . A condição estacionária do funcional  $\Pi_{STP}$  é obtida com relação às três variáveis  $(\mathbf{u}, p, \tilde{J})$  separadamente, isto é

$$\begin{cases} D_{\delta\mathbf{u}}\Pi_{STP} = 0, \\ D_{\delta p}\Pi_{STP} = 0, \\ D_{\delta\tilde{J}}\Pi_{STP} = 0, \end{cases} \quad (5.80)$$

para todo  $\delta \mathbf{u}$  tal que  $\delta \mathbf{u} = \mathbf{0}$  em  $\partial\Omega_{0\mathbf{u}}$  e para todo  $\delta p$  e  $\delta \tilde{J}$ . As equações definidas em (5.80) serão calculadas a seguir.

O primeiro passo é determinar  $D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{STP}$  pela derivada direcional (5.72), isto é

$$D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{STP}(\mathbf{u}, p, \tilde{J}) = \left. \frac{d}{d\varepsilon} \Pi_{STP}(\mathbf{u} + \varepsilon \delta \mathbf{u}, p, \tilde{J}) \right|_{\varepsilon=0} = 0. \quad (5.81)$$

No que segue, os argumentos  $(\mathbf{u}, p, \tilde{J})$  do funcional  $\Pi_{STP}$  são omitidos por simplicidade de notação. Assim, trocando a ordem da derivada direcional e da integral, aplicando a regra da cadeia e ainda considerando as seguintes relações

$$D_{\delta \mathbf{u}} \mathbf{C} = 2\delta \mathbf{E}, \quad (5.82)$$

$$D_{\delta \mathbf{u}} J = J \operatorname{div}(\delta \mathbf{u}), \quad (5.83)$$

tem-se que a derivada de  $\Pi_{STP}$  na direção de  $\delta \mathbf{u}$  é dada por

$$\begin{aligned} D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{STP} &= \int_{\Omega_0} \left[ D_{\delta \mathbf{u}} \Psi_{\text{vol}}(\tilde{J}) + D_{\delta \mathbf{u}}(p(J(\mathbf{u}) - \tilde{J})) + D_{\delta \mathbf{u}} \Psi_{\text{iso}}(\overline{\mathbf{C}}) \right] dV + D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}) \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ p D_{\delta \mathbf{u}} J(\mathbf{u}) + \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}} : D_{\delta \mathbf{u}} \mathbf{C} \right] dV + D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}) \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ p J \operatorname{div}(\delta \mathbf{u}) + 2 \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}} : \delta \mathbf{E} \right] dV + D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}) \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ \left( p J \mathbf{C}^{-1} + 2 \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}} \right) : \delta \mathbf{E} \right] dV + D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}) \\ &= \int_{\Omega_0} \left[ (p J \mathbf{C}^{-1} + \overline{\mathbf{S}}) : \delta \mathbf{E} \right] dV + D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}}(\mathbf{u}), \end{aligned}$$

onde a seguinte identidade  $\operatorname{div}(\delta \mathbf{u}) = \mathbf{C}^{-1} : \delta \mathbf{E}$  foi usada (mais detalhes podem ser encontrados em Holzapfel (2000)). Aqui  $\overline{\mathbf{S}} = 2 \frac{\partial \Psi_{\text{iso}}}{\partial \mathbf{C}}$  representa a contribuição puramente isocórica do segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff. De acordo com a equação (5.73) a variação da energia externa é dada por

$$D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{\text{ext}} = - \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u} dV - \int_{\partial\Omega_{0,\sigma}} \overline{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS,$$

e, assim, a seguinte equação é obtida

$$D_{\delta \mathbf{u}} \Pi_{STP} = \int_{\Omega_0} [(pJ\mathbf{C}^{-1} + \bar{\mathbf{S}}) : \delta \mathbf{E} - \mathbf{B} \cdot \delta \mathbf{u}] dV - \int_{\partial \Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta \mathbf{u} dS = 0. \quad (5.84)$$

De forma similar, as seguintes equações podem ser calculadas

$$D_{\delta p} \Pi_{STP} = \int_{\Omega_0} \delta p (J(\mathbf{u}) - \tilde{J}) dV = 0, \quad (5.85)$$

$$D_{\delta \tilde{J}} \Pi_{STP} = \int_{\Omega_0} \delta \tilde{J} \left( \frac{d\Psi_{\text{vol}}(\tilde{J})}{d\tilde{J}} - p \right) dV = 0, \quad (5.86)$$

que para  $\delta p$  arbitrário resulta em  $J = \tilde{J}$  e para  $\delta \tilde{J}$  arbitrário resulta na equação constitutiva para a pressão  $p = d\Psi_{\text{vol}}/d\tilde{J}$ .

Note que as equações da formulação STP escritas até então estão em termos da configuração de referência  $\Omega_0$ , isto é, estão na descrição material. A formulação variacional em termos da descrição espacial será desenvolvida a seguir. Assim, como apresentado em Holzapfel (2000), tem-se que  $\delta \mathbf{C}$  e  $\mathbf{B}$  se transformam, respectivamente, em  $\delta \mathbf{e}$  e  $\mathbf{b}$ , onde

$$\delta \mathbf{e} = \frac{1}{2} (\text{grad}^T \delta \mathbf{u} + \text{grad} \delta \mathbf{u}), \quad (5.87)$$

representa a primeira variação do tensor de deformação de Euler-Almansi  $\mathbf{e}$ . A mudança de volume entre a configuração atual e a configuração de referência é dada por  $dv = JdV$ . Com essas relações a equação (5.84) é escrita na descrição espacial como

$$\int_{\Omega} [(p\mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}) : \delta \mathbf{e} - \mathbf{b} \cdot \delta \mathbf{u}] dv - \int_{\partial \Omega_{\sigma}} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta \mathbf{u} ds = 0, \quad (5.88)$$

onde  $\bar{\boldsymbol{\sigma}} = J^{-1} \mathbf{F} \bar{\mathbf{S}} \mathbf{F}^T$  define a parte puramente isocórica do tensor de tensão de Cauchy e  $\bar{\mathbf{t}}$  é o vetor de tensão de Cauchy prescrito em  $\partial \Omega_{\sigma}$ . Note que aqui o campo de deslocamentos virtual  $\delta \mathbf{u}$  está definido na configuração atual e que  $\delta \mathbf{u} = \mathbf{0}$  em  $\partial \Omega_u$ .

Para simplificar o tratamento, a seguinte notação será usada

$$\delta\tilde{W} = \delta\tilde{W}_{\text{int}} - \delta W_{\text{ext}} = 0 \quad (5.89)$$

onde  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}$  representa o trabalho virtual interno modificado e  $\delta W_{\text{ext}}$  o trabalho virtual externo que são dados, na configuração atual e de referência, respectivamente por

$$\delta\tilde{W}_{\text{int}} = \int_{\Omega} (p\mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}) : \delta\mathbf{e} dv = \int_{\Omega_0} (Jp\mathbf{C}^{-1} + \bar{\mathbf{S}}) : \delta\mathbf{E} dV, \quad (5.90)$$

$$\delta W_{\text{ext}} = \int_{\Omega} \mathbf{b} \cdot \delta\mathbf{u} dv + \int_{\Omega_{\sigma}} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta\mathbf{u} ds = \int_{\Omega_0} \mathbf{B} \cdot \delta\mathbf{u} + \int_{\partial\Omega_{0,\sigma}} \bar{\mathbf{T}} \cdot \delta\mathbf{u} dS. \quad (5.91)$$

A equação variacional não-linear (5.88), ou a equação (5.89), são usualmente chamadas de princípio do trabalho virtual modificado (Holzapfel, 2000).

### 5.2.5 Discretização

A discretização do problema contínuo é apresentada utilizando o método dos elementos finitos usando a descrição espacial. O primeiro passo é dividir o domínio  $\Omega$  e o seu contorno  $\partial\Omega_{\sigma} \subset \partial\Omega$  do corpo contínuo  $\mathcal{B}$  em  $n_e$  elementos com domínio  $\Omega_e$  e  $n_b$  elementos de superfície com domínio  $\partial\Omega_{\sigma,b}$  nos quais o vetor de tensão é prescrito, isto é:

$$\Omega \approx \mathbf{A} \sum_{e=1}^{n_e} \Omega_e, \quad \partial\Omega_{\sigma} \approx \mathbf{A} \sum_{b=1}^{n_b} \partial\Omega_{\sigma,b}, \quad (5.92)$$

onde  $\mathbf{A}$  denota o operador de montagem dos elementos (Hughes, 2000). Elementos isoparamétricos são usados e a interpolação da geometria da configuração atual e da configuração de referência possuem a seguinte forma

$$\mathbf{x}_h = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} N_I(\boldsymbol{\xi}) \mathbf{x}_I, \quad (5.93)$$

$$\mathbf{X}_h = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} N_I(\boldsymbol{\xi}) \mathbf{X}_I, \quad (5.94)$$

onde o subscrito  $h$  denota a versão discreta de uma quantidade,  $\mathbf{x}_I$  e  $\mathbf{X}_I$  denotam as posições do nó  $I$  nas configurações atual e de referência, respectivamente, e  $n_{\text{nos}}$  é o número de nós de um elemento. Nas equações (5.93) e (5.94),  $\boldsymbol{\xi} = \{\xi_1, \xi_2, \xi_3\} \in \Omega_{\square}$  são as coordenadas locais do elemento de referência. A Figura 5.2 mostra o mapeamento de um elemento quadrilátero na configuração atual para o seu elemento de referência no domínio  $\Omega_{\square}$ . A função de interpolação associada ao nó  $I$  é denotada por  $N_I(\boldsymbol{\xi})$  e é definida em  $\Omega_{\square}$ . Mais detalhes sobre esses conceitos podem ser encontrados na literatura básica sobre elementos finitos (Bonet e Wood, 2008; Hughes, 2000; Johnson, 2009).

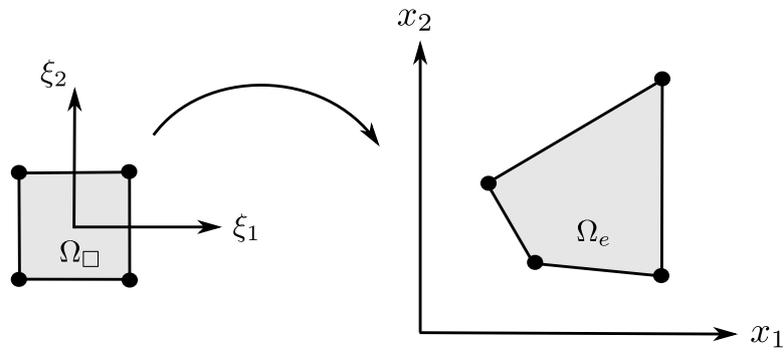


Figura 5.2: Mapeamento.

O campo de deslocamentos discreto  $\mathbf{u}_h = \mathbf{x}_h - \mathbf{X}_h$  é calculado como

$$\mathbf{u}_h = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} N_I(\boldsymbol{\xi}) \mathbf{u}_I, \quad (5.95)$$

onde o deslocamento do nó  $I$  é denotado por  $\mathbf{u}_I$ . A interpolação do campo de deslocamento virtual  $\delta \mathbf{u}$ , do seu gradiente espacial  $\text{grad}(\delta \mathbf{u})$  e do seu divergente

$\text{div}(\delta \mathbf{u})$  são dadas por

$$\delta \mathbf{u}_h = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} N_I(\boldsymbol{\xi}) \delta \mathbf{u}_I, \quad (5.96)$$

$$\text{grad}(\delta \mathbf{u}_h) = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I(\boldsymbol{\xi}), \quad (5.97)$$

$$\text{div}(\delta \mathbf{u}_h) = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \nabla_{\mathbf{x}} N_I(\boldsymbol{\xi}), \quad (5.98)$$

onde

$$\nabla_{\mathbf{x}} N_I(\boldsymbol{\xi}) = \mathbf{j}_h^{-1} \frac{\partial N_I}{\partial \boldsymbol{\xi}}, \quad \mathbf{j}_h = \frac{\partial \mathbf{x}_h}{\partial \boldsymbol{\xi}} = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \mathbf{x}_I \otimes \nabla_{\boldsymbol{\xi}} N_I. \quad (5.99)$$

Aqui,  $\nabla_{(\bullet)} N_I$  denota o gradiente das funções escalares  $N_I$  com relação às coordenadas  $\mathbf{x}$  ou  $\mathbf{X}$  e  $\mathbf{j}_h$  é o operador Jacobiano, que transforma o gradiente  $\nabla_{\boldsymbol{\xi}} N_I$  no gradiente  $\nabla_{\mathbf{x}} N_I$ . A discretização de  $\delta \mathbf{e}$  é dada pela parte simétrica de  $\text{grad}(\delta \mathbf{u})$ , isto é

$$\delta \mathbf{e}_h = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} (\delta \mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I + \nabla_{\mathbf{x}} N_I \otimes \delta \mathbf{u}_I) = \text{sim}(\text{grad} \delta \mathbf{u}). \quad (5.100)$$

Para as variáveis  $p$  e  $\tilde{J}$ , e suas respectivas variações  $\delta p$  e  $\delta \tilde{J}$ , funções de interpolação constantes por elemento (descontínuas) são usadas, da mesma forma como em Simo et al. (1985); Simo e Taylor (1991). Assim tem-se

$$p_h = \bar{p}, \quad \delta p_h = \delta \bar{p}, \quad \tilde{J} = \bar{\tilde{J}}, \quad \delta \tilde{J} = \delta \bar{\tilde{J}}, \quad (5.101)$$

onde  $(\bar{\bullet})$  foi usado para representar a função de interpolação constante. Essa formulação mista é conhecida na literatura como técnica da dilatação média (Nagtegaal et al., 1974) e resulta em um elemento finito do tipo Q1-P0-P0 ou simplesmente Q1-P0. Outras escolhas para as funções de interpolação, como por exemplo a interpolação quadrática para o deslocamento e constante para as demais variáveis que resultam no esquema Q2-P0-P0 também podem ser usadas como em Brinkhues

et al. (2013).

Além disso, essa abordagem resulta em uma formulação que evita os problemas de trancamento da solução (*locking*) associados com a restrição de preservação de volume. Vale ressaltar que o elemento finito misto Q1-P0 não satisfaz a condição de estabilidade de Babuska-Brezzi ou LBB dentro do contexto da elasticidade linear (Brezzi e Fortin, 1991). Entretanto, ainda assim esse elemento finito se mostra bastante robusto e é muito utilizado na biomecânica (Brinkhues et al., 2013; Gasser et al., 2006; Maas et al., 2012; Zienkiewicz e Taylor, 2005).

As versões discretas de  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}$  e  $\delta W_{\text{ext}}$  são descritas a seguir. As contribuições  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}^e$  e  $\delta W_{\text{ext}}^e$  de cada elemento  $e$  ao trabalho virtual interno modificado e externo são consideradas, isto é

$$\delta\tilde{W}_{\text{int}} \approx \sum_{e=1}^{n_e} \delta\tilde{W}_{\text{int}}^e, \quad \delta W_{\text{ext}} \approx \sum_{e=1}^{n_e} \delta W_{\text{ext}}^e.$$

Usando as interpolações definidas anteriormente e através da simetria de  $\boldsymbol{\sigma}$  tem-se

$$\begin{aligned} \delta\tilde{W}_{\text{int}}^e &= \int_{\Omega_e} (p_h \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) : \delta \mathbf{e}_h dv = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \int_{\Omega_e} (\bar{p} \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) : (\delta \mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I) dv \\ &= \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \int_{\Omega_e} (\bar{p} \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) \nabla_{\mathbf{x}} N_I dv, \end{aligned} \quad (5.102)$$

enquanto o trabalho virtual externo pode ser escrito como

$$\begin{aligned} \delta W_{\text{ext}}^e &= - \int_{\Omega_e} \mathbf{b} \cdot \delta \mathbf{u}_h dv - \int_{\partial\Omega_{\sigma,e}} \bar{\mathbf{t}} \cdot \delta \mathbf{u}_h ds \\ &= - \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \int_{\Omega_e} N_I \mathbf{b} dv - \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \int_{\partial\Omega_{\sigma,e}} N_I \bar{\mathbf{t}} ds. \end{aligned} \quad (5.103)$$

As equações (5.85) e (5.86) devem ser satisfeitas localmente no elemento uma vez que as funções de interpolação usadas para as variáveis  $p$  e  $\tilde{J}$  são constantes. Através da interpolação de  $p$ ,  $\tilde{J}$ ,  $\delta p$  e  $\delta \tilde{J}$ , definidas anteriormente, a nível do

elemento pode-se chegar às seguintes equações

$$\bar{J} = \frac{1}{\int_{\Omega_0^e} dV} \int_{\Omega_0^e} J_h dV = \frac{v_e}{V_e}, \quad (5.104)$$

$$\bar{p} = \frac{1}{\int_{\Omega_0^e} dV} \int_{\Omega_0^e} \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{d\bar{J}} dV = \left. \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{d\bar{J}} \right|_{\bar{J}=\frac{v_e}{V_e}}, \quad (5.105)$$

onde  $v_e$  e  $V_e$  são os volumes do elemento  $e$  na configuração atual e de referência, respectivamente. Portanto, ambas variáveis podem ser eliminadas a nível do elemento e então a equação (5.105) com  $\bar{J}$  determinado pela equação (5.104) é usado na equação (5.102).

Agora as equações serão escritas usando a notação matricial. Para isso, define-se o vetor coluna  $3 \times 1$  do campo de deslocamentos virtuais  $\delta \mathbf{u}_I$  como

$$\delta \mathbf{u}_I = [\delta u_1, \delta u_2, \delta u_3]_I^T, \quad (5.106)$$

o qual contem as componentes do campo de deslocamento virtual do nó  $I$ . De forma similar, a variação do tensor de deformação de Euler-Almansi  $\delta \mathbf{e}_h$  como um vetor coluna  $6 \times 1$  é dada por

$$\delta \mathbf{e}_h = [\delta e_{11}, \delta e_{22}, \delta e_{33}, 2\delta e_{12}, 2\delta e_{23}, 2\delta e_{13}]^T. \quad (5.107)$$

Usando essa notação a interpolação de  $\delta \mathbf{e}_h$  pode ser escrita em sua forma matricial como

$$\delta \mathbf{e}_h = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \mathbf{B}_I \delta \mathbf{u}_I, \quad (5.108)$$

onde a matriz  $\mathbf{B}_I$  é definida como

$$\mathbf{B}_I = \begin{bmatrix} \frac{\partial N_I}{\partial x_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_I}{\partial x_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial N_I}{\partial x_3} \\ \frac{\partial N_I}{\partial x_2} & \frac{\partial N_I}{\partial x_1} & 0 \\ 0 & \frac{\partial N_I}{\partial x_3} & \frac{\partial N_I}{\partial x_2} \\ \frac{\partial N_I}{\partial x_3} & 0 & \frac{\partial N_I}{\partial x_1} \end{bmatrix}. \quad (5.109)$$

De forma análoga, a parte isocórica do tensor de tensão de Cauchy é representada pelo seguinte vetor coluna

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}}_h = [\sigma_{11}, \sigma_{22}, \sigma_{33}, \sigma_{12}, \sigma_{23}, \sigma_{13}]^T. \quad (5.110)$$

Logo, o trabalho virtual interno modificado  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}$  pode ser escrito para  $\Omega \approx \mathbf{A}_{e=1}^{n_e} \Omega_e$ , como

$$\delta\tilde{W}_{\text{int}} \approx \mathbf{A}_{e=1}^{n_e} \left( \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{F}_I^{\text{int}}(\mathbf{u}_e) \right) = \delta \mathbf{u}^T \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u}), \quad (5.111)$$

com

$$\mathbf{F}_I^{\text{int}}(\mathbf{u}_e) = \int_{\Omega_e} \mathbf{B}_I^T (\bar{p} \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) dv, \quad (5.112)$$

onde  $\bar{p}$  é dado pela equação (5.105) e  $\mathbf{u}_e$  contem as componentes do vetor de deslocamentos do elemento  $e$ . Note que  $\mathbf{F}^{\text{int}}$  e  $\delta \mathbf{u}$  representam os vetores colunas globais das forças internas e deslocamentos virtuais de todos os nós da malha de elementos finitos.

O trabalho virtual externo  $\delta W_{\text{ext}}$  pode ser escrito como

$$\delta W_{\text{ext}} \approx - \mathbf{A}_{e=1}^{n_e} \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{F}_I^{\text{ext}} - \mathbf{A}_{e=1}^{n_b} \sum_{I=1}^{b_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{F}_{\sigma, I}^{\text{ext}} = \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{F}^{\text{ext}}, \quad (5.113)$$

com

$$\mathbf{F}_I^{\text{ext}} = \int_{\Omega_e} N_I \mathbf{b} dv, \quad \mathbf{F}_{\sigma, I}^{\text{ext}} = \int_{\partial\Omega_{\sigma, b}} N_I \bar{\mathbf{t}} ds, \quad (5.114)$$

onde  $\mathbf{b}$  e  $\bar{\mathbf{t}}$  são vetores colunas que representam as forças de corpo e de superfície, respectivamente. E ainda,  $n_b$  e  $b_{\text{nos}}$  representam o número de elementos de superfície e o número de nós dos elementos de superfície onde a condição de contorno em termos de  $\bar{\mathbf{t}}$  é prescrita. Note que,  $\mathbf{F}^{\text{ext}}$  é o vetor coluna global que captura as forças que atuam no corpo que ocupa a região  $\Omega$  com contorno dado por  $\partial\Omega$ .

A partir das equações (5.111) e (5.113), que definem as forças nodais internas e externas, a seguinte expressão para o trabalho virtual modificado definido na equação (5.89) é obtida

$$\delta \mathbf{u}^T \mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{0}, \quad (5.115)$$

onde  $\mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u}) - \mathbf{F}^{\text{ext}}$  representam as forças residuais que formam o vetor coluna  $\mathbf{R}$ . Nesse ponto é importante ressaltar que alguns deslocamentos nodais da malha de elementos finitos são conhecidos. Logo, para os nós  $I$  na superfície  $\partial\Omega_u \subset \partial\Omega$  o vetor  $\mathbf{u}_I$  é dado, enquanto os valores correspondentes de  $\delta \mathbf{u}_I$  nesses nós é zero.

Como a equação (5.115) deve ser válida para todo  $\delta \mathbf{u}$ , a forma discreta das equações do movimento é dada por

$$\mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u}) - \mathbf{F}^{\text{ext}} = \mathbf{0}. \quad (5.116)$$

Note que  $\mathbf{F}^{\text{int}}$  é uma função não-linear do campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$ , e portanto a equação acima representa um sistema de  $N$  equações não-lineares, onde  $N$  é número de graus de liberdade livres. As equações associadas aos graus de liberdade prescritos são ignoradas.

### 5.2.6 Linearização

Para a solução das equações não-lineares o método de Newton será utilizado com uma abordagem incremental iterativa para resolver uma sequência de proble-

mas linearizados. Portanto, é preciso linearizar o problema com relação a todas as quantidades associadas às equações não-lineares.

Para isso, as equações variacionais serão linearizadas em sua forma lagrangiana para em seguida se obter a forma euleriana. Vale lembrar que, a variação e a linearização de funções são operações equivalentes baseadas no conceito de derivada direcional definida na equação (5.72). O operador de linearização será denotado por  $\Delta(\bullet)$  e sua definição é analoga a equação (5.72) com  $\Delta(\bullet)$  ao invés de  $\delta(\bullet)$ , isto é

$$\Delta\Phi(\mathbf{x}, \Delta\mathbf{u}) = D_{\Delta\mathbf{u}}\Phi(\mathbf{x}) = \left. \frac{d}{d\varepsilon}\Phi(\mathbf{x} + \varepsilon\Delta\mathbf{u}) \right|_{\varepsilon=0}. \quad (5.117)$$

A forma discreta de  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}^e$  conforme definido em (5.90) em um elemento  $e$  é dada por

$$\delta\tilde{W}_{\text{int}}^e = \int_{\Omega_0} (J_h p_h \mathbf{C}_h^{-1} + \bar{\mathbf{S}}_h) : \frac{1}{2} \delta \mathbf{C} dV. \quad (5.118)$$

Aplicando o operador de linearização nessa equação, obtém-se a linearização de  $\delta\tilde{W}_{\text{int}}^e$  na descrição material, que em seguida pode ser escrita em termos da descrição espacial (mais detalhes podem ser encontrados em Holzapfel (2000) e Holzapfel (2003)), da seguinte forma

$$\begin{aligned} D_{\Delta\mathbf{u}}\delta\tilde{W}_{\text{int}}^e = \int_{\Omega} \{ \text{grad}\delta\mathbf{u}_h : \text{grad}\Delta\mathbf{u}_h(p_h \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) + \Delta p_h \mathbf{I} : \delta\mathbf{e}_h \\ + \delta\mathbf{e}_h : [(\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{I})p_h + \bar{\mathbf{c}}_h] : \Delta\mathbf{e}_h \} dv, \end{aligned} \quad (5.119)$$

onde

$$\Delta\mathbf{e}_h = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} (\Delta\mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I + \nabla_{\mathbf{x}} N_I \otimes \Delta\mathbf{u}_I), \quad (5.120)$$

representa a discretização do incremento do tensor de deformação de Euler-Almansi.

O tensor de quarta ordem  $\mathbb{I}$  é dado por

$$(\mathbb{I})_{ijkl} = \frac{1}{2}(\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{il}\delta_{jk}), \quad (5.121)$$

enquanto o tensor de elasticidade  $\bar{\mathbf{c}}$  na descrição espacial definido em termos do tensor de elasticidade na descrição material  $\bar{\mathbf{C}}$  é

$$\bar{c}_{abcd} = J^{-1} F_{aA} F_{bB} F_{cC} F_{dD} \bar{C}_{ABCD}, \quad \text{com} \quad \bar{\mathbf{C}} = 2 \frac{\partial \bar{\mathbf{S}}}{\partial \bar{\mathbf{C}}}. \quad (5.122)$$

Note que a equação (5.119) possui uma simetria que se reflete na matriz tangente quando discretizada e é linear com relação aos termos  $\delta \mathbf{u}$  e  $\Delta \mathbf{u}$ . É comum escrever a linearização do trabalho virtual interno modificado discreto em termos das contribuições dos diferentes termos da equação, isto é:

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta \tilde{W}_{\text{int}}^e = D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e + D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{mat}}^e + D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e, \quad (5.123)$$

onde os diferentes termos são definidos como

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e = \int_{\Omega_e} \text{grad} \delta \mathbf{u}_{\mathbf{h}} : \text{grad} \Delta \mathbf{u}_{\mathbf{h}} (p_h \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}_h) dv, \quad (5.124)$$

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{mat}}^e = \int_{\Omega_e} \delta \mathbf{e}_{\mathbf{h}} : [(\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{I}) p_h + \bar{\mathbf{c}}_h] : \Delta \mathbf{e}_{\mathbf{h}} dv, \quad (5.125)$$

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e = \int_{\Omega_e} \Delta p_h \mathbf{I} : \delta \mathbf{e}_{\mathbf{h}} dv, \quad (5.126)$$

e representam as contribuições geométrica, do material e a contribuição da formulação variacional de três campos de Simo-Taylor-Pister que envolve a pressão  $p_h$ , respectivamente.

A matriz tangente é calculada com base nas três contribuições dadas pelas equações (5.124)- (5.126). Começando com  $D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e$  e considerando as interpolações de  $\delta \mathbf{u}_{\mathbf{h}}$  e  $p_h$ , tem-se que

$$\begin{aligned} D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e &= \int_{\Omega_e} \text{grad} \delta \mathbf{u}_{\mathbf{h}} : \text{grad} \Delta \mathbf{u}_{\mathbf{h}} (p_h \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}) dv \\ &= \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \int_{\Omega_e} (\delta \mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I) : (\Delta \mathbf{u}_K \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_K) (p_h \mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}) dv. \end{aligned} \quad (5.127)$$

Através da seguinte identidade (Holzapfel, 2000)

$$(\mathbf{a} \otimes \mathbf{b}) : (\mathbf{c} \otimes \mathbf{d})\mathbf{A} = \mathbf{a} \cdot \mathbf{I}(\mathbf{b} \cdot \mathbf{A}\mathbf{d})\mathbf{c},$$

a equação anterior é reescrita de forma mais compacta como

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \mathbf{I} \int_{\Omega_e} \nabla_{\mathbf{x}} N_I \cdot (\bar{p}\mathbf{I} + \bar{\boldsymbol{\sigma}}) \nabla_{\mathbf{x}} N_K dv \Delta \mathbf{u}_K, \quad (5.128)$$

que tem a seguinte forma matricial

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{geo}}^e = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{K}_{IK}^{\text{geo}} \Delta \mathbf{u}_K, \\ \mathbf{K}_{IK}^{\text{geo}} = \mathbf{I} \int_{\Omega_e} (\nabla_{\mathbf{x}} N_I)^T \bar{\boldsymbol{\sigma}}_0 \nabla_{\mathbf{x}} N_K dv, \quad (5.129)$$

de tal forma que a matriz  $\bar{\boldsymbol{\sigma}}_0$  é definida como

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}}_0 = \begin{bmatrix} \bar{p} & & \\ & \bar{p} & \\ & & \bar{p} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \bar{\sigma}_{11} & \bar{\sigma}_{12} & \bar{\sigma}_{13} \\ & \bar{\sigma}_{22} & \bar{\sigma}_{23} \\ \text{sim.} & & \bar{\sigma}_{33} \end{bmatrix}, \quad (5.130)$$

onde  $\bar{\sigma}_{ij}$  representam as componentes da parte isocórica do tensor de tensão de Cauchy. A contribuição do termo  $D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{mat}}^e$  é dada por

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{mat}}^e = \int_{\Omega_e} \delta \mathbf{e}_{\mathbf{h}} : [(\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{I})p_h + \bar{c}_h] : \Delta \mathbf{e}_{\mathbf{h}} dv \\ = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \int_{\Omega_e} \frac{1}{2} (\delta \mathbf{u}_I \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_I + \nabla_{\mathbf{x}} N_I \otimes \delta \mathbf{u}_I) : \\ [(\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{I})\bar{p} + \bar{c}_h] : \frac{1}{2} (\Delta \mathbf{u}_K \otimes \nabla_{\mathbf{x}} N_K + \nabla_{\mathbf{x}} N_K \otimes \Delta \mathbf{u}_K),$$

ou da seguinte forma matricial

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{mat}}^e = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{K}_{IK}^{\text{mat}} \Delta \mathbf{u}_K,$$

$$\mathbf{K}_{IK}^{\text{mat}} = \int_{\Omega_e} \mathbf{B}_I^T \mathbf{D} \mathbf{B}_K dv, \quad (5.131)$$

onde  $\mathbf{K}_{IK}^{\text{mat}}$  é a contribuição constitutiva para a matriz de rigidez de um elemento.  $\mathbf{D}$  representa a matriz constitutiva, na descrição espacial, cujas entradas são dadas pelo tensor de quarta ordem  $(\mathbf{I} \otimes \mathbf{I} - 2\mathbb{I})\bar{p} + \bar{c}_h$ . Considerando as simetrias de  $\bar{c}_h$  pode-se escrever

$$\mathbf{D} = \mathbf{D}_{\bar{p}} + \mathbf{D}_{\bar{c}}, \quad (5.132)$$

onde as matrizes  $\mathbf{D}_{\bar{p}}$  e  $\mathbf{D}_{\bar{c}}$  são definidas como

$$\mathbf{D}_{\bar{p}} = \begin{bmatrix} -\bar{p} & -\bar{p} & -\bar{p} & & & \\ -\bar{p} & -\bar{p} & -\bar{p} & & & \\ -\bar{p} & -\bar{p} & -\bar{p} & & & \\ & & & -\bar{p} & & \\ & & & & -\bar{p} & \\ & & & & & -\bar{p} \end{bmatrix}, \quad (5.133)$$

e

$$\mathbf{D}_{\bar{c}} = \begin{bmatrix} \bar{c}_{1111} & \bar{c}_{1122} & \bar{c}_{1133} & \bar{c}_{1112} & \bar{c}_{1123} & \bar{c}_{1113} \\ & \bar{c}_{2222} & \bar{c}_{2233} & \bar{c}_{2212} & \bar{c}_{2223} & \bar{c}_{2213} \\ & & \bar{c}_{3333} & \bar{c}_{3312} & \bar{c}_{3323} & \bar{c}_{3313} \\ & & & \bar{c}_{1212} & \bar{c}_{1223} & \bar{c}_{1213} \\ \text{sim.} & & & & \bar{c}_{2323} & \bar{c}_{2313} \\ & & & & & \bar{c}_{1313} \end{bmatrix}. \quad (5.134)$$

Por fim, a expressão do termo da pressão  $D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e$  é calculada. Para esse termo, é preciso especificar a interpolação dos incrementos das variáveis volumé-

tricas  $p$  e  $\tilde{J}$ , o que é feito de forma análoga à equação (5.101), isto é

$$\Delta p_h = \Delta \bar{p}, \quad \Delta \tilde{J}_h = \Delta \tilde{J}. \quad (5.135)$$

Através da equação (5.100) da interpolação de  $\delta \mathbf{e}_h$ , da relação  $\mathbf{I} : \text{sim}(\text{grad} \delta \mathbf{u}_h) = \text{div} \delta \mathbf{u}_h$  e da interpolação dos incrementos  $\Delta p_h$  e  $\Delta \tilde{J}_h$ , tem-se que

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e = \int_{\Omega_e} \Delta p_h \mathbf{I} : \delta \mathbf{e}_h dv = \int_{\Omega_e} \Delta p_h \text{div} \delta \mathbf{u}_h dv = \Delta \bar{p} v_e \overline{\text{div}} \delta \mathbf{u}_h, \quad (5.136)$$

onde a seguinte notação foi usada

$$\overline{\text{div}}(\bullet) = \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \text{div}(\bullet) dv, \quad (5.137)$$

que representa a média do operador divergente de um elemento na configuração atual cujo volume é dado por  $v_e$ .

Agora é preciso determinar a mudança de pressão  $\Delta \bar{p}$  que aparece na equação (5.136). Tendo em vista a definição de  $\bar{p}$  dada anteriormente

$$\bar{p} = \left. \frac{d\Psi_{\text{vol}}}{d\tilde{J}} \right|_{\tilde{J} = \frac{v_e}{V_e}},$$

o seu incremento é

$$\Delta \bar{p} = \frac{\partial \bar{p}}{\partial \tilde{J}} \Delta \tilde{J}.$$

Para determinar  $\Delta \tilde{J}$ , como  $\tilde{J}$  é dado por

$$\tilde{J} = \frac{v_e}{V_e} = \frac{1}{V_e} \int_{\Omega_{0,e}} J_h dV,$$

a sua linearização resulta em

$$\Delta \tilde{J} = \frac{1}{V_e} \int_{\Omega_{0,e}} \Delta J_h dV. \quad (5.138)$$

Da equação (5.83) sabe-se que  $\Delta J = J \text{div} \delta \mathbf{u}$  e portanto a seguinte relação para

$\Delta J_h$  é obtida

$$\Delta J_h = J_h \operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h,$$

que ao ser substituída em (5.138) resulta na seguinte expressão

$$\Delta \bar{J} = \frac{1}{V_e} \int_{\Omega_e} \operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h dv = \bar{J} \overline{\operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h} \quad (5.139)$$

Finalmente, substituindo a expressão de  $\Delta \bar{J}$  em  $\Delta \bar{p}$ , o incremento da pressão é dado por

$$\Delta \bar{p} = \frac{\partial \bar{p}}{\partial \bar{J}} \Delta \bar{J} = \frac{d^2 \Psi_{\text{vol}}}{d\bar{J}^2} \Delta \bar{J} = \frac{d^2 \Psi_{\text{vol}}}{d\bar{J}^2} \bar{J} \overline{\operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h} \Big|_{\bar{J} = \frac{v_e}{V_e}}, \quad (5.140)$$

a qual é substituída na equação (5.136) para determinar a expressão da linearização do termo da pressão do trabalho virtual interno modificado como

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e = \bar{\kappa} \overline{\operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h} \overline{\operatorname{div} \delta \mathbf{u}_h}, \quad \bar{\kappa} = \bar{J} \frac{d^2 \Psi_{\text{vol}}}{d\bar{J}^2} v_e, \quad (5.141)$$

onde  $\bar{J} = v_e/V_e$  e  $\bar{\kappa}$  foi introduzido para simplificar a notação. Usando a definição da média do operador divergente  $\overline{\operatorname{div}(\bullet)}$  dada pela equação (5.137), a interpolação do operador divergente definida em (5.98), e após alguma manipulação algébrica, a equação (5.141) toma a seguinte forma

$$\begin{aligned} D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e &= \bar{\kappa} \overline{\operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h} \overline{\operatorname{div} \delta \mathbf{u}_h} \\ &= \bar{\kappa} \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \operatorname{div} \delta \mathbf{u}_h dv \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \operatorname{div} \Delta \mathbf{u}_h dv \\ &= \bar{\kappa} \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \left( \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot \nabla_{\mathbf{x}} N_I \right) dv \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \left( \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_K \cdot \nabla_{\mathbf{x}} N_K \right) dv \\ &= \bar{\kappa} \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I \cdot (\overline{\nabla_{\mathbf{x}} N_I} \otimes \overline{\nabla_{\mathbf{x}} N_K}) \Delta \mathbf{u}_K, \end{aligned}$$

onde

$$\overline{\nabla_{\mathbf{x}}(\bullet)} = \frac{1}{v_e} \int_{\Omega_e} \nabla_{\mathbf{x}}(\bullet) dv,$$

representa a média do operador gradiente na descrição espacial de uma função

escalar ( $\bullet$ ) no elemento com volume  $v_e$ . Assim,

$$D_{\Delta \mathbf{u}} \delta W_{\text{stp}}^e = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \delta \mathbf{u}_I^T \mathbf{K}_{IK}^{\text{stp}} \Delta \mathbf{u}_K,$$

$$\mathbf{K}_{IK}^{\text{stp}} = \bar{\kappa} (\bar{\nabla}_{\mathbf{x}} N_I)^T (\bar{\nabla}_{\mathbf{x}} N_K), \quad (5.142)$$

onde  $\mathbf{K}_{IK}^{\text{stp}}$  é a contribuição à matriz tangente associada ao termo da pressão da formulação variacional de Simo-Taylor-Pister. Nessa formulação, a matriz de rigidez (ou matriz tangente) de um elemento, denotada por  $\mathbf{K}_e$ , é composta pelas 3 submatrizes definidas nas equações (5.129), (5.131) e (5.142), isto é

$$\mathbf{K}_e = \sum_{I=1}^{n_{\text{nos}}} \sum_{K=1}^{n_{\text{nos}}} \int_{\Omega_e} [\mathbf{I}(\nabla_{\mathbf{x}} N_I)^T \bar{\boldsymbol{\sigma}}_0 \nabla_{\mathbf{x}} N_K + \mathbf{B}_I^T \mathbf{D} \mathbf{B}_K] dv + \bar{\kappa} (\bar{\nabla}_{\mathbf{x}} N_I)^T (\bar{\nabla}_{\mathbf{x}} N_K). \quad (5.143)$$

O tamanho da matriz local de rigidez  $\mathbf{K}_e$  do elemento é  $(n_{\text{nos}} \cdot n_{\text{dof}}) \times (n_{\text{nos}} \cdot n_{\text{dof}})$ , onde  $n_{\text{dof}}$  é o número de graus de liberdade por nó. Por exemplo, para um elemento hexaedro com  $n_{\text{nos}} = 8$  tem-se  $n_{\text{dof}} = 3$  e portanto a matriz local do elemento tem tamanho  $24 \times 24$ . A construção da matriz de rigidez global é feita através da soma das contribuições das matrizes locais, procedimento este que pode ser definido pelo operador de montagem, isto é

$$\mathbf{K}(\mathbf{u}) = \mathbf{A} \mathbf{K}_e(\mathbf{u}_e) \quad (5.144)$$

onde  $\mathbf{K}_e$  é dada por (5.143). E ainda, como as variáveis  $\bar{\mathcal{J}}$  e  $\bar{p}$  são determinadas a nível do elemento, essas variáveis não fazem parte do sistema de equações global, e portanto tem-se um modelo generalizado cuja única variável é o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$ . Esse procedimento é usualmente conhecido como condensação estática (Hughes, 2000).

### 5.2.7 Método de Newton

Para resolver o sistema de equações não-lineares (5.116) o método de Newton que possui uma taxa de convergência quadrática (Kelley, 1987) será utilizado. Sendo assim, a linearização de  $\mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{0}$  pode ser escrita como

$$\mathbf{R}(\mathbf{u}^{i+1}) \approx \mathbf{R}(\mathbf{u}^i) + \left( \frac{\partial \mathbf{R}(\mathbf{u})}{\partial \mathbf{u}} \right) \Bigg|_{\mathbf{u}^i} \Delta \mathbf{u} = \mathbf{0}, \quad (5.145)$$

onde  $\mathbf{u}^i$  é o campo de deslocamentos na iteração  $i$  e  $\mathbf{u}^{i+1} = \mathbf{u}^i + \Delta \mathbf{u}$ , é o novo campo de deslocamentos na iteração  $i+1$ . O último termo na equação é a derivada direcional de  $\mathbf{R}$  com relação a  $\mathbf{u}^i$  na direção do incremento de deslocamento  $\Delta \mathbf{u}$ .

O método de Newton é escrito como

$$\left( \frac{\partial \mathbf{R}(\mathbf{u})}{\partial \mathbf{u}} \right) \Bigg|_{\mathbf{u}^i} \Delta \mathbf{u} = -\mathbf{R}(\mathbf{u}^i), \quad (5.146)$$

$$\mathbf{u}^{i+1} = \mathbf{u}^i + \Delta \mathbf{u}, \quad \text{para } i = 0, 1, \dots, \quad (5.147)$$

onde o resíduo é dado por  $\mathbf{R}(\mathbf{u}) = \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u}) - \mathbf{F}^{\text{ext}}$  e a cada iteração  $i$  o incremento  $\Delta \mathbf{u}$  deve ser calculado e utilizado para atualizar o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$ . Esse procedimento é repetido até que, a magnitude da norma do resíduo  $\|\mathbf{R}(\mathbf{u}^i)\|$  seja menor do que um valor pré-estabelecido  $\varepsilon_a$  que garanta que uma solução aproximada precisa foi encontrada. Um outro critério de parada que pode ser adotado é baseado na comparação de  $\|\mathbf{R}(\mathbf{u}^i)\|$  com o resíduo inicial  $\|\mathbf{R}(\mathbf{u}^0)\|$  tal que

$$\|\mathbf{R}(\mathbf{u}^i)\| < \varepsilon_r \|\mathbf{R}(\mathbf{u}^0)\| \quad (5.148)$$

seja satisfeito, onde  $\varepsilon_r$  é um parâmetro pré-estabelecido. O critério de parada também pode ser determinado em termos da norma da energia dada por  $\|\Delta \mathbf{u}^T \mathbf{R}(\mathbf{u}^i)\|$ , como descrito em Simo e Hughes (2000).

Como só o termo das forças nodais internas  $\mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u})$  depende do campo de deslocamentos, a derivada direcional de  $\mathbf{R}$  na direção de um incremento de deslo-

camento  $\Delta \mathbf{u}$  define a matriz de rigidez  $\mathbf{K}$ , isto é

$$\mathbf{K}(\mathbf{u}^i) = \left( \frac{\partial \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u})}{\partial \mathbf{u}} \right) \Bigg|_{\mathbf{u}^i},$$

e assim, pode-se reescrever a equação (5.146) do método de Newton como uma sequência de problemas lineares da seguinte forma:

$$\mathbf{K}(\mathbf{u}^i) \Delta \mathbf{u} = -\mathbf{R}(\mathbf{u}^i) = \mathbf{F}^{\text{ext}} - \mathbf{F}^{\text{int}}(\mathbf{u}^i) \quad (5.149)$$

$$\mathbf{u}^{i+1} = \mathbf{u}^i + \Delta \mathbf{u}, \quad (5.150)$$

onde a matriz de rigidez global é calculada usando as equações (5.144) e (5.143) definidas anteriormente.

Na prática um procedimento muito comum adotado na solução de (5.149), no contexto da elasticidade não-linear, é decompor a carga externa aplicada  $\mathbf{F}^{\text{ext}}$  em uma série de incrementos de carga, como

$$\mathbf{F}^{\text{ext}} = \sum_{i=1}^{n_{\text{inc}}} \Delta \mathbf{F}_i^{\text{ext}},$$

onde  $n_{\text{inc}}$  é o total de incrementos de carga a serem aplicados. Assim, fica claro que quanto mais incrementos de carga utilizados, mais fácil o método de Newton irá convergir para uma solução naquele passo, ao custo de um maior esforço computacional total.

### 5.2.8 Cálculo da tensão e do tensor de elasticidade

Foi mostrado anteriormente que a tensão de Cauchy para o modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden é dada pela equação (4.108). Para a solução numérica usando o método de Newton é preciso calcular  $\mathbb{C}$  ou  $c$  para obter a matriz  $\mathbf{D}$  que é necessária no cálculo da matriz tangente em (5.143). Expressões fechadas (ou analíticas) para o tensor de elasticidade  $\mathbb{C}$  de um determinado material podem ser obtidas derivando  $\mathbf{S}$  com relação a  $\mathbf{C}$  de acordo com a equação (4.73), como

apresentado em Holzapfel (2000) para o material Neo-Hookeano como exemplo.

Entretanto, tendo em vista a implementação computacional do cálculo da matriz tangente uma abordagem onde o tensor  $\mathbb{C}$  é calculado de forma aproximada por diferenças finitas é utilizada, de forma similar a outras abordagens apresentadas na literatura (Miehe, 1995; Sun et al., 2008; Tanaka et al., 2014). A grande vantagem dessa abordagem é na facilidade de implementação e também da incorporação de novas leis constitutivas. Esse procedimento também será usado para calcular o tensor de tensão, ao invés de usar expressões fechadas como nas equações (4.107), (4.108). A seguir a metodologia adotada para aproximar os tensores de tensão e de elasticidade nesse trabalho é descrita.

### 5.2.8.1 Aproximação da tensão e do tensor de elasticidade

O cálculo dos tensores de tensão e de elasticidade de quarta ordem pode ser aproximado através do uso de diferenças finitas, como descrito por Urquiza (2012). Considere que a função energia de deformação  $\Psi$  de um material seja conhecida e deseja-se calcular o tensor de tensão  $\mathbf{S}$  e o tensor de elasticidade  $\mathbb{C}$ , definidos respectivamente como

$$\mathbf{S} = \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{E}} = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}}, \quad \mathbb{C} = \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{E}} = \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \mathbf{E} \partial \mathbf{E}} = 4 \frac{\partial^2 \Psi}{\partial \mathbf{C} \partial \mathbf{C}}.$$

A aproximação usando diferenças finitas consiste em avaliar  $\Psi$  para diferentes deformações  $\mathbf{E}$  e  $\mathbf{E} + \Delta \mathbf{E}$ , onde  $\mathbf{E} + \Delta \mathbf{E}$  representa uma perturbação do tensor de deformação  $\mathbf{E}$ . E ainda, como  $\mathbf{E}$  é um tensor de segunda ordem simétrico, deve-se considerar apenas perturbações simétricas.

Define-se o seguinte tensor de segunda ordem, simétrico, de perturbação,

$$(\Delta^{KL})_{ij} = \frac{1}{2}(\delta_{iK}\delta_{jL} + \delta_{iL}\delta_{jK})\varepsilon, \quad (5.151)$$

onde os índices  $(ij)$  representam as componentes do tensor,  $(KL)$  são os índices da componente perturbada e  $\varepsilon$  é um valor pequeno pré-definido. As únicas compo-

entes não nulas de  $\Delta^{KL}$  são  $(k, l)$  e  $(l, k)$ . Para facilitar a discussão, a seguinte notação será usada

$$\begin{aligned}\Psi^{(\pm KL)} &= \Psi(\mathbf{E} \pm \Delta^{KL}) \\ \Psi^{(\pm KL, \pm MN)} &= \Psi(\mathbf{E} \pm \Delta^{KL} \pm \Delta^{MN}) \\ \Psi^{(0)} &= \Psi(\mathbf{E}).\end{aligned}$$

Assim, pode-se aproximar  $\mathbf{S}$  usando uma diferença finita centrada da seguinte forma

$$S_{kl} = \frac{\partial \Psi}{\partial E_{kl}} \approx \frac{\Psi(+KL) - \Psi(-KL)}{2\varepsilon}, \quad (5.152)$$

onde  $S_{kl}$  representa a componente  $(kl)$  do segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff. Note ainda que como  $\mathbf{S}$  é um tensor simétrico, é preciso calcular apenas 6 componentes usando a expressão acima.

As componentes  $\mathbb{C}_{klkl}$ ,  $\forall k, l$  do tensor de elasticidade de quarta ordem  $\mathbb{C}$  são aproximadas por

$$\mathbb{C}_{klkl} = \frac{\partial^2 \Psi}{\partial E_{kl}^2} \approx \frac{\Psi(+KL) - 2\Psi^{(0)} + \Psi(-KL)}{\varepsilon^2}, \quad (5.153)$$

enquanto, as demais componentes com derivadas cruzadas, tais que  $k \neq m$  ou  $l \neq n$ , são aproximadas por

$$\mathbb{C}_{klmn} = \frac{\partial^2 \Psi}{\partial E_{kl} \partial E_{mn}} \approx \frac{\Psi(+KL, +MN) - [\Psi(-KL, +MN) + \Psi(+KL, -MN)] + \Psi(-KL, -MN)}{4\varepsilon^2}. \quad (5.154)$$

As aproximações por diferenças finitas fornecem a tensão  $\mathbf{S}$  e o tensor de elasticidade na descrição material  $\mathbb{C}$ . Logo, para se obter o tensor de tensão de Cauchy  $\boldsymbol{\sigma}$  e o tensor de elasticidade na descrição espacial  $\mathbf{c}$ , as equações (4.35) e (4.76) podem ser usadas para transformar  $\mathbf{S}$  em  $\boldsymbol{\sigma}$  e  $\mathbb{C}$  em  $\mathbf{c}$ , respectivamente.

É importante ressaltar que devido às simetrias do tensor de elasticidade  $\mathbb{C}$ , dadas por  $\mathbb{C}_{ABCD} = \mathbb{C}_{BACD} = \mathbb{C}_{ABDC}$  e também  $\mathbb{C}_{ABCD} = \mathbb{C}_{CDAB}$ , só é preciso

calcular 21 componentes desse tensor, uma vez que as demais são conhecidas a partir da sua simetria. Note ainda que o tensor de elasticidade espacial  $\mathbf{c}$  usado na implementação computacional é representado através da matriz  $\mathbf{D}$  conforme apresentado anteriormente na equação (5.132), a qual não deve ser confundida com o tensor de condutividades do modelo bidomínio.

# Capítulo 6

## Acoplamento eletromecânico

Neste capítulo é apresentado como o acoplamento eletromecânico a nível do tecido é feito a partir dos modelos de eletrofisiologia cardíaca (monodomínio e bido-  
mínio) e do problema de elasticidade não-linear com uma lei constitutiva adequada para o tecido cardíaco passivo, os quais foram discutidos nos capítulos anteriores. Inicialmente, é apresentada a estratégia usada para resolver os problemas de forma unificada utilizando a configuração indeformada com o modelo monodomínio por ser mais simples. Em seguida, a mesma abordagem é aplicada ao modelo do bi-  
domínio. Discute-se também como a tensão ativada é incorporada no problema da elasticidade não-linear e aspectos relacionados a solução numérica do problema eletromecânico acoplado.

### 6.1 Monodomínio com deformação

O modelo monodomínio em sua forma tradicional, dado pelas equações (3.12) não leva em consideração o movimento e a deformação do domínio, isto é, do tecido cardíaco. Portanto, essa é a versão estática do modelo monodomínio. Como é de interesse estudar o comportamento eletromecânico acoplado do tecido, é preciso levar em consideração a deformação do tecido. O movimento do tecido pode ser considerado através de duas abordagens que serão discutidas adiante.

Para considerar o movimento do tecido cardíaco, serão utilizados os conceitos de cinemática da mecânica do contínuo. A configuração de referência, ou confi-

guração indeformada, do corpo  $\mathcal{B}$  será denotada por  $\Omega_0$  e é definida pelo seguinte mapeamento

$$\phi : \Omega_0 \rightarrow \Omega, \quad \mathbf{X} \rightarrow \mathbf{x} = \chi(\mathbf{X}), \quad (6.1)$$

o qual associa cada ponto  $\mathbf{X}$  da configuração de referência a uma posição  $\mathbf{x}$  da configuração atual. O movimento de um corpo  $\mathcal{B}$  é uma família de configurações dependente do tempo, que pode ser definido como

$$\Omega_0 \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \Omega(t), \quad (\mathbf{X}, t) \rightarrow \mathbf{x} = \chi(\mathbf{X}, t). \quad (6.2)$$

A configuração atual em um instante de tempo  $t$  é denotada por  $\Omega(t) = \chi(\Omega_0, t)$ .

Como visto no Capítulo 2, o gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  transforma um segmento de reta da configuração de referência para a configuração atual. Em particular pode-se considerar o efeito de  $\mathbf{F}$  sobre o campo das fibras do tecido cardíaco. Sejam  $\mathbf{f}_0$ ,  $\mathbf{s}_0$  e  $\mathbf{n}_0$  os vetores unitários que definem as direções da fibra, folha e normal na configuração de referência. Então, a direção da fibra no tempo  $t$  denotada por  $\mathbf{f}(t)$  pode ser calculada como

$$\mathbf{f}(t) = \mathbf{F}\mathbf{f}_0, \quad (6.3)$$

e de forma similar as direções da folha e normal em  $t$  são denotadas por  $\mathbf{s}(t)$  e  $\mathbf{n}(t)$ , respectivamente, e são calculadas como

$$\mathbf{s}(t) = \mathbf{F}\mathbf{s}_0, \quad \mathbf{n}(t) = \mathbf{F}\mathbf{n}_0. \quad (6.4)$$

### 6.1.1 Monodomínio com deformação na configuração atual

A equação do modelo monodomínio na configuração atual  $\Omega(t)$  pode ser escrita considerando as direções da fibra, folha e normal no tempo  $t$  dadas por (6.3)

e (6.4), como

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \mathbf{s}, t) = \nabla \cdot (\mathbf{D}(t) \nabla v) & \text{em } \Omega(t) \\ \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial t} = \mathbf{f}(v, \mathbf{s}) & \text{em } \Omega(t) \\ (\mathbf{D}(t) \nabla v) \cdot \mathbf{n} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega(t), \end{cases} \quad (6.5)$$

onde foi enfatizado que o tensor de condutividade  $\mathbf{D} = \mathbf{D}(t)$  depende das direções  $\mathbf{f}(t)$ ,  $\mathbf{s}(t)$  e  $\mathbf{n}(t)$ . Note que, para facilitar a discussão, foram omitidas nas equações do monodomínio a capacitância  $C_m$  e a razão superfície-volume  $\chi$ .

Nessa formulação o movimento do tecido afeta as equações de diferentes formas. Como visto, o tensor de condutividades depende da deformação, pois os vetores das direções da fibra, folha e normal são transformados com o movimento. Como descrito no trabalho de Nash e Panfilov (2004), pode-se também considerar o efeito do movimento sobre a capacitância  $C_m$  e sobre a corrente iônica  $I_{ion}$  através da inclusão de canais do tipo SAC (*Stretch-Activated Ion Channels*) (Kohl e Sachs, 2001). Entretanto, esses efeitos não serão considerados nesse trabalho. É importante observar que nessa formulação é preciso que a cada instante  $t$  as fibras e o domínio  $\Omega(t)$  sejam atualizados para que a equação do monodomínio seja resolvida.

Uma outra abordagem que pode ser utilizada para se considerar os efeitos do movimento e deformação do tecido na atividade elétrica cardíaca considera a equação do modelo monodomínio escrita com relação a configuração de referência  $\Omega_0$  e será discutida a seguir.

### 6.1.2 Monodomínio com deformação na configuração de referência

O foco do presente trabalho é resolver o modelo monodomínio acoplado com as equações de equilíbrio da elasticidade não-linear dadas por (4.47) ou (4.53). A solução dessas equações determina o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  que define o movimento e deformação do tecido cardíaco. Como muitas vezes as equações do problema mecânico são resolvidas em um domínio fixo  $\Omega_0$  na configuração de re-

ferência, a equação do modelo monodomínio também pode ser mapeada para essa configuração para ser resolvida.

Assim, deseja-se encontrar a formulação lagrangiana da equação do monodomínio, isto é, a equação definida em  $\Omega_0$  em função de  $\mathbf{X}$ . Se a forma euleriana da equação é conhecida, pode-se obter a formulação lagrangiana a partir de uma mudança de coordenadas. Nesse sentido, vale ressaltar que a equação (3.12) não é o ponto de partida adequado, pois só é válida para um domínio estático, que não se deforma.

Antes de prosseguir é preciso definir a notação que será utilizada para os operadores diferenciais na descrição material e espacial a fim de se evitar confusão. A mesma notação de livros modernos sobre mecânica do contínuo, como em Holzapfel (2000), e que foi introduzida anteriormente na Seção 4.1.3 é utilizada.

A forma euleriana correta da equação de reação-difusão do modelo monodomínio, como descrita por Ambrosi et al. (2011), é dada por

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \text{div}(\dot{\mathbf{x}}v) + I_{ion} = \text{div}(\mathbf{D}\text{grad}v) \quad (6.6)$$

onde  $\dot{\mathbf{x}}$  é a derivada (material) no tempo das coordenadas espaciais, isto é

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{\partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t)}{\partial t}.$$

O vetor  $\mathbf{q}$  que descreve o fluxo elétrico, é dado por

$$\mathbf{q} = -\mathbf{D}\text{grad}v,$$

e, assim, o termo de reação da equação do monodomínio será escrito como

$$R(v) = -I_{ion}. \quad (6.7)$$

Assim, pode-se reescrever a equação de forma mais compacta como

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \operatorname{div}(\dot{\mathbf{x}}v) + \operatorname{div}(\mathbf{q}) = R(v). \quad (6.8)$$

Usando a seguinte identidade do operador divergente, para um campo escalar  $a$  e um campo vetorial  $\mathbf{b}$  quaisquer,

$$\operatorname{div}(a\mathbf{b}) = a\operatorname{div}(\mathbf{b}) + \mathbf{b} \cdot \operatorname{grad}(a), \quad (6.9)$$

no segundo termo do lado esquerdo da equação (6.8), pode-se escrever

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v\operatorname{div}(\dot{\mathbf{x}}) + \dot{\mathbf{x}} \cdot \operatorname{grad}(v) + \operatorname{div}(\mathbf{q}) = R(v). \quad (6.10)$$

Lembrando que a derivada material de um campo, na descrição espacial, é

$$\frac{D(\bullet)}{Dt} = \frac{\partial(\bullet)}{\partial t} + \dot{\mathbf{x}}\operatorname{grad}(\bullet), \quad (6.11)$$

o primeiro e o terceiro termos de (6.10) podem ser agrupados na derivada material de  $v$ , o que resulta em

$$\frac{Dv}{Dt} + v\operatorname{div}(\dot{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}(\mathbf{q}) = R(v). \quad (6.12)$$

Multiplicando a equação anterior por  $J = \det(\mathbf{F})$  e usando  $\dot{J} = J\operatorname{div}(\dot{\mathbf{x}})$ , tem-se

$$J\frac{Dv}{Dt} + v\dot{J} + J\operatorname{div}(\mathbf{q}) = JR(v), \quad (6.13)$$

e através da regra do produto chega-se na seguinte equação

$$\frac{D(Jv)}{Dt} + J\operatorname{div}(\mathbf{q}) = JR(v). \quad (6.14)$$

É importante observar que a equação (6.14) ainda está na forma Euleriana, pois as derivadas do operador divergente são realizadas com relação a  $\mathbf{x}$ , isto é, com

relação às coordenadas espaciais  $x_i$ , como discutido anteriormente.

Para reescrever a equação (6.14) em sua forma lagrangiana, serão usadas algumas relações dos operadores gradiente e divergente. Para um campo escalar  $\chi$  e um campo vetorial  $\mathbf{q}$ , ambos definidos na configuração atual do corpo, as seguintes relações são válidas

$$\text{grad}(\chi) = \mathbf{F}^{-T} \text{Grad}(\chi), \quad (6.15)$$

$$\text{div}(\mathbf{q}) = J^{-1} \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{q}), \quad (6.16)$$

que permitem relacionar os operadores gradiente e divergente em suas versões material e espacial, como descrito por Holzapfel (2000). Assim, o fluxo elétrico  $\mathbf{q}$  é escrito como

$$\mathbf{q} = -\mathbf{D}\text{grad}(v) = -\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T} \text{Grad}(v) \quad (6.17)$$

e através da relação (6.16) e do fato de que a forma lagrangiana da derivada material é simplesmente a sua derivada parcial, tem-se

$$\frac{\partial(Jv)}{\partial t} - \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T} \text{Grad}(v)) = JR(v), \quad (6.18)$$

que através da relação (6.7) permite escrever a formulação lagrangiana da equação do modelo do monodomínio como

$$\frac{\partial(Jv)}{\partial t} + JI_{ion} = \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T} \text{Grad}v) \quad \text{em } \Omega_0. \quad (6.19)$$

A equação do monodomínio escrita dessa forma está em termos da configuração indeformada (ou de referência)  $\Omega_0$ . Como dito anteriormente, a equação de equilíbrio do problema da elasticidade não-linear também é resolvida na configuração indeformada. A sua solução fornece o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  e o gradiente de deformação  $\mathbf{F}$ , o qual é usado em (6.19) para levar em consideração a deformação sofrida pelo tecido cardíaco. Note que a equação (6.19) é a mesma equação usada

nos trabalhos de Nash e Panfilov (2004) e Nobile et al. (2012).

Note ainda que  $\mathbf{D}$  na equação (6.19) representa o tensor de condutividade na descrição espacial, ou seja, em termos da configuração atual. Adiante será mostrado como representar esse tensor para o caso em que o tecido é considerado transversalmente isotrópico.

## 6.2 Condutividade

Note que o tensor de condutividade  $\mathbf{D}$  que aparece no termo do divergente da equação (6.19) é o tensor de condutividades na descrição espacial, o qual pode ser considerado transversalmente isotrópico. Quando a equação do monodomínio é escrita em sua forma lagrangiana dada pela equação (6.19), o tensor de condutividade na descrição material denotado por  $\mathbf{D}_m$  é dado por  $\mathbf{D}_m = \mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T}$ .

Pode-se mostrar (Nardinocchi e Teresi, 2013; Wong e Kuhl, 2013) que nesse caso o tensor de condutividades na descrição material toma a seguinte forma

$$\mathbf{D}_m = \mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T} = (d^f - d^s)\mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0 + d^s\mathbf{C}^{-1},$$

onde  $d^f$  e  $d^s$  representam os valores da condutividade nas direções da fibra e da folha, respectivamente, e ainda  $\mathbf{f}_0$  é o vetor unitário que representa a direção da fibra na configuração de referência.

## 6.3 Bidomínio com deformação

As equações do modelo bidomínio também podem ser escritas usando uma formulação lagrangiana em termos da configuração de referência  $\Omega_0$ . Para escrever o modelo do bidomínio em sua forma lagrangiana os mesmos passos descritos para o modelo monodomínio são aplicados.

Assim, aplicando os passos descritos pelas equações (6.6) a (6.19) para as

equações do bidomínio, chega-se às seguintes equações válidas em  $\Omega_0$ :

$$\chi C_m \frac{\partial(Jv)}{\partial t} + \chi J I_{ion} - \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}_i\mathbf{F}^{-T}\text{Grad}v) = \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}_i\mathbf{F}^{-T}\text{Grad}u_e), \quad (6.20)$$

$$-\text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{F}^{-T}\text{Grad}u_e) = \text{Div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{D}_i\mathbf{F}^{-T}\text{Grad}v), \quad (6.21)$$

as quais representam o modelo bidomínio capaz de considerar os efeitos da deformação através da formulação lagrangiana, isto é, o modelo bidomínio expresso em termos da configuração de referência.

#### 6.4 Tensão ativa

Para realizar o acoplamento, a força ativa  $T_a$  gerada pelo modelo celular eletromecânico, seja este dado pelo modelo simplificado de Nash-Panfilov ou pelo modelo que acoplado de ten Tusscher et al. (2004) e Rice et al. (2008) (TNNP+Rice), precisa ser fornecida para o problema mecânico de deformações finitas. Nesse trabalho adotou-se a estratégia da decomposição aditiva do tensor de tensões em uma parcela passiva, intrínseca do material, e uma parcela com a contribuição da tensão ativa que inicia o processo de deformação. Uma outra abordagem, chamada de deformação ativa (*active strain*), onde o tensor gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  é decomposto de forma multiplicativa também tem sido estudada e utilizada na literatura (Nobile et al., 2012).

Sendo assim, a tensão total é definida como a soma da tensão passiva  $\mathbf{S}_p$  e a tensão ativa  $\mathbf{S}_a$ , isto é

$$\mathbf{S} = \mathbf{S}_p + \mathbf{S}_a, \quad (6.22)$$

onde a tensão passiva é obtida, como introduzido anteriormente, a partir da função energia de deformação  $\Psi$  da seguinte forma:

$$\mathbf{S}_p = 2 \frac{\partial \Psi}{\partial \mathbf{C}}. \quad (6.23)$$

A contribuição da tensão ativa para a tensão total é considerada anisotrópica e é aplicada somente na direção das fibras do tecido cardíaco. Assim, considerando o segundo tensor de tensão de Piola-Kirchhoff, tem-se que a tensão ativa é dada por

$$\mathbf{S}_a = T_{ref} T_a(\mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0), \quad (6.24)$$

onde  $T_a$  é a tensão ativa normalizada gerada pelo modelo celular eletromecânico,  $T_{ref}$  é uma tensão de referência e  $\mathbf{f}_0$  é o vetor unitário que define a direção da fibra na configuração indeformada. Isto é, considera-se apenas a tensão (ativa) normal na direção da fibra, sendo as tensões de cisalhamento e a tensão ativa normal nas direções ortogonais à direção da fibra iguais a zero (Rocha et al., 2013).

## 6.5 Solução numérica do problema eletromecânico acoplado

Tendo em vista a estratégia de acoplamento para os problemas da eletrofisiologia e mecânica cardíaca descrita anteriormente, apresenta-se aqui, de forma algorítmica a estratégia adotada para a solução numérica do problema eletromecânico acoplado. Discute-se também alguns aspectos computacionais como a representação das malhas para os diferentes problemas.

### 6.5.1 Representação das malhas

Antes de seguir, é importante ressaltar que os problemas da eletrofisiologia e mecânica cardíaca possuem escalas de tempo e espaço diferentes. Em particular, a brusca mudança que ocorre em uma pequena região do espaço no potencial transmembrânico  $v$ , exige que uma malha com uma resolução suficientemente fina seja usada para capturar corretamente esse fenômeno. Por outro lado, para a mecânica do tecido cardíaco, não é preciso utilizar uma malha tão fina.

Sendo assim, em termos computacionais, o mais adequado seria utilizar uma malha para o problema mecânico, e uma malha mais refinada, obtida a partir da malha do problema mecânico, para resolver as equações da eletrofisiologia na resolução adequada. Para isso, seria preciso definir operadores apropriados para,

durante a solução do problema acoplado, transferir informações entre as malhas dos subproblemas da eletrofisiologia e mecânica. Esses operadores seriam usados para interpolar o tensor de deformação  $\mathbf{C}$  dos pontos de integração da malha grosseira para a malha fina da eletrofisiologia e também para transferir os valores da tensão ativa da malha fina para a malha grosseira da mecânica.

Em Eriksson et al. (2013) essa abordagem que utiliza duas malhas, uma obtida através do refinamento da outra, é usada no acoplamento eletromecânico. Entretanto, no trabalho de Eriksson et al. (2013) o problema eletromecânico é tratado de forma fracamente acoplada, isto é, o problema da eletrofisiologia cardíaca é resolvido inicialmente e a tensão ativa gerada é armazenada, para em seguida ser utilizada no problema mecânico para analisar a contração do VE. Como não ocorre a transferência de informação da mecânica para a eletrofisiologia, não existe a influência da deformação do tecido cardíaco na eletrofisiologia, e, portanto, o problema da transferência de dados entre as malhas é simplificado e se resume a simplesmente injetar a tensão ativa da malha fina na malha grosseira.

Nesse trabalho adotou-se a mesma malha para ambos problemas (eletrofisiologia e mecânica) com o objetivo de evitar a complexidade adicional de transferir os dados entre as malhas fina e grosseira a cada etapa da solução do problema. Essa abordagem também foi utilizada em outros trabalhos como em LaFortune et al. (2012) e Nobile et al. (2012). A desvantagem dessa abordagem é utilizar uma malha excessivamente fina para a solução das equações da mecânica, resultando em sistemas de equações lineares grandes, fazendo com que a solução desses sistemas seja a parte mais custosa da solução do problema eletromecânico.

### **6.5.2 Algoritmo da solução**

Uma visão geral da solução numérica do modelo eletromecânico acoplado para o tecido cardíaco é apresentada no Algoritmo 1 em forma de pseudocódigo.

Antes da simulação computacional, é preciso fazer um tratamento dos dados de entrada, onde as condições de contorno são especificadas em outro programa.

Em seguida, o programa realiza a entrada de dados, que consiste na leitura da malha, condições de contorno, condições iniciais, parâmetros, estímulos e outras informações necessárias para a execução da simulação. As condições de contorno e iniciais são processadas em seguida.

O próximo passo consiste do laço de integração no tempo, o qual é repetido até que o tempo atual  $t$  chegue ao tempo final especificado  $t_{final}$  da simulação eletromecânica. Note que dentro do laço de integração no tempo, identifica-se dois blocos que correspondem, respectivamente, à solução do problema da eletrofisiologia e à solução do problema da mecânica. Uma etapa adicional para realizar o processamento adequado para o próximo passo de tempo e salvar os dados em arquivos é realizada sempre que o problema da mecânica é resolvido.

Para a integração no tempo do problema da eletrofisiologia, utiliza-se o mesmo passo de tempo para a solução das EDOs e das EDPs, isto é,  $\Delta t_{edo} = \Delta t_{edp}$ . Devido as propriedades *stiff* das EDOs, um passo de tempo  $\Delta t_{edo}$  menor para as EDOs poderia ser utilizado. O algoritmo é apresentado considerando que para a eletrofisiologia o modelo bidomínio é utilizado, entretanto, o algoritmo é o mesmo para o caso monodomínio com exceção da solução da equação do problema elíptico. O uso de métodos separadores para a solução do problema bidomínio permite que esse seja resolvido em três passos, que consistem em avançar as EDOs dos modelos celulares associadas a cada nó da malha (linha 7), resolver o sistema de equações lineares associado à EDP parabólica (linha 8) e em seguida resolver o sistema de equações lineares associado ao problema elíptico para encontrar o valor atual do potencial extracelular  $u_e$  (linha 9).

Como a escala de tempo entre os problemas da eletrofisiologia e mecânica não é a mesma, o problema mecânico é resolvido a cada 1 ms de simulação, isto é, o passo de tempo para o problema mecânica é  $\Delta t_{mec} = 1$  ms. Após a solução das equações da eletrofisiologia a cada passo de tempo, verifica-se se o problema mecânico deve ser resolvido e, então, a tensão ativa é calculada nos pontos de integração para ser usada como o carregamento que irá gerar a deformação. O

problema mecânico é um problema não-linear e sua solução é feita através do método de Newton, utilizando uma abordagem incremental iterativa (Bonet e Wood, 2008), onde o carregamento total gerado pela tensão ativa é aplicado em uma série de incrementos até que toda a carga seja aplicada (linha 13).

---

**Algoritmo 1:** Algoritmo de solução do problema eletromecânico cardíaco

---

```

1 Pré-processamento;
2 Entrada de dados;
3 Configura condições iniciais;
4 Configura condições de contorno;
5 enquanto  $t < t_{final}$  faça
6     // Eletrofisiologia
7     Avança as EDOs dos modelos celulares no tempo;
8     Resolve o sistema linear do problema parabólico;
9     Resolve o sistema linear do problema elíptico;
10    // Mecânica
11    se for tempo  $t$  para resolver mecânica então
12        Calcula tensão ativa nos pontos de integração numérica;
13        enquanto houver incrementos de carga faça
14            enquanto o método de Newton não convergir faça
15                Monta o sistema de equações lineares;
16                Resolve o sistema de equações lineares;
17                Verifica critério para convergência;
18            fim
19            Atualiza carregamento;
20        fim
21        Calcula medidas de deformação;
22        Atualiza problema da eletrofisiologia com a deformação atual;
23    fim
24    Atualiza tempo:  $t = t + \Delta t$ ;
25    Salva dados;
26 fim
27 Pós-processamento;
```

---

Cada etapa do método de Newton consiste na montagem do sistema de equações lineares, isto é, calcular a matriz Jacobiana e o vetor de resíduos, para em seguida resolver o sistema e verificar se o critério de convergência adotado para o método de Newton foi atendido. Note ainda que, em geral, uma boa implementação do método de Newton utiliza também um procedimento de busca linear para acelerar a sua convergência (Bonet e Wood, 2008; Holzapfel, 2000). Quando o método converge para aquele incremento de carga, o carregamento é atualizado e

o procedimento é repetido até que todo o carregamento da tensão ativa tenha sido aplicado.

O próximo passo, descrito nas linhas 21 e 22 do Algoritmo 1, consiste em transferir o tensor  $\mathbf{F}$  para o problema da eletrofisiologia para que o efeito da deformação seja considerado neste, como descrito pelas equações (6.19) e (6.20) para os modelos monodomínio e bidomínio, respectivamente. Assim, as matrizes de elementos finitos  $\mathbf{K}_i$  e  $\mathbf{K}_e$  para o modelo bidomínio (ou  $\mathbf{K}$  para o modelo monodomínio) são atualizadas para o próximo passo da solução do problema da eletrofisiologia.

A etapa final dentro do laço de integração no tempo, nas linhas 24 e 25 do Algoritmo 1, consiste em atualizar o tempo da solução e salvar os dados de interesse, como o potencial transmembrânico  $v$  e o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$ , para análise e visualização.

Do ponto de vista computacional, vale ressaltar que os procedimentos de montagem do sistema de equações lineares e a respectiva solução do sistema linear do problema de elasticidade (linhas 15 e 16) representam uma boa parte da computação total do algoritmo de solução. Isso ocorre sobretudo porque nesse trabalho a mesma malha é usada tanto para o problema da eletrofisiologia quanto da mecânica. Portanto, em problemas tridimensionais o problema mecânico é quase 3 vezes maior do que o da eletrofisiologia, considerando graus de liberdade do campo de deslocamento que foram prescritos e, portanto, removidos do sistema de equações.

É importante observar que a montagem da matriz Jacobiana do sistema de equações do problema mecânico, assim como a remontagem da matriz do problema da eletrofisiologia cardíaca, representam uma boa parte do custo computacional total da simulação.

# Capítulo 7

## Experimentos computacionais

Nesse capítulo os detalhes da implementação computacional dos modelos utilizados neste trabalho, assim como os softwares externos que foram utilizados serão descritos. Diversos experimentos computacionais foram realizados com o objetivo de verificar e validar a implementação dos modelos da eletrofisiologia cardíaca e elasticidade não-linear. Os modelos são validados utilizando soluções analíticas, quando disponíveis, e um problema benchmark. Serão apresentados os resultados de simulações do problema da eletrofisiologia pura e acoplada com o objetivo de ilustrar e discutir o comportamento elétrico e mecânico do tecido cardíaco, assim como os resultados de simulações computacionais em ambientes de computação de alto desempenho com o objetivo de acelerar as simulações.

### 7.1 Detalhes da implementação computacional

Nessa seção discutem-se alguns detalhes da implementação computacional realizada, assim como bibliotecas especializadas em métodos numéricos que foram utilizadas para a solução do problema eletromecânico acoplado.

Tendo em vista a abordagem multi-escala e multi-física do problema abordado, é muito comum que diferentes códigos sejam utilizados para diferentes partes do problema. Muitas vezes, o acoplamento entre diferentes softwares é complexo e limita as possibilidades de integração entre os modelos. Por exemplo, o trabalho realizado em Eriksson et al. (2013) utiliza dois softwares desenvolvidos por

equipes diferentes: o CARP (*Cardiac Arrhythmia Research Package*) desenvolvido por Plank e Vigmond (2014) para simulação da atividade elétrica cardíaca e o FEAP (*A Finite Element Analysis Program*) desenvolvido por Zienkiewicz e Taylor (2005) para solução das equações da elasticidade. No trabalho de Eriksson et al. (2013) um acoplamento eletromecânico fraco é implementado, onde a simulação do problema monodomínio é inicialmente realizada para, em seguida, com os valores da tensão ativa obtidos desta primeira análise serem utilizados para resolver as equações da elasticidade não-linear. Sendo assim, não há influência da deformação na propagação da onda elétrica. Essa limitação poderia ser contornada através de uma integração maior entre os softwares, mas muitas vezes essa tarefa é complexa e demanda um grande esforço de programação.

Levando em conta essas limitações, um código para a solução do problema eletromecânico acoplado foi desenvolvido. O código foi desenvolvido usando a linguagem de programação C++ utilizando técnicas de orientação a objetos para dividir a implementação dos diversos componentes do problema de forma modular. Além da possibilidade de criar abstrações de alto nível para problemas complexos através de classes, a linguagem C++ foi escolhida devido à sua grande eficiência em aplicações de computação científica (Arge et al., 1997).

Muitas das classes desenvolvidas podem ser agrupadas em módulos, os quais formam os principais componentes do programa baseado no método dos elementos finitos. A Figura 7.1 mostra um diagrama dos módulos desenvolvidos. Cada módulo é representado por uma caixa com o seu nome. Os módulos estão organizados de baixo para cima, de forma a explicitar as dependências entre os mesmos, assim como a dependência de bibliotecas externas como é o caso das bibliotecas de álgebra linear computacional PETSc (Balay et al., 2013) e Armadillo (Sanderson, 2010). Apresenta-se em seguida uma descrição mais detalhada de cada módulo.

Módulos:

- `util`: Este módulo implementa funcionalidades básicas como leitura e escrita de arquivos, leitura de argumentos de entrada pela linha de comando,

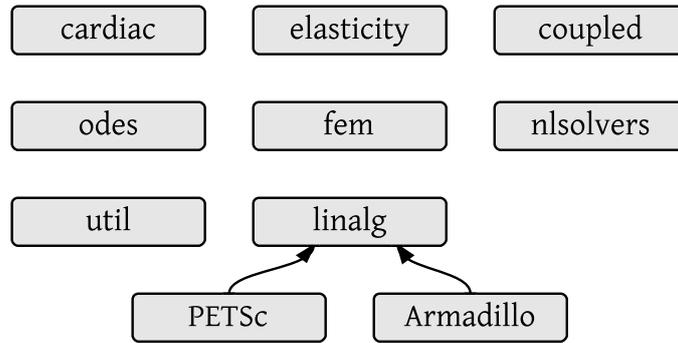


Figura 7.1: Módulos do código.

classes para controlar o avanço no tempo de determinados métodos, entre diversas outras operações.

- **linalg**: Um dos módulos fundamentais do programa que lida com operações de álgebra linear computacional. Basicamente esse módulo encapsula as bibliotecas externas PETSc e Armadillo. A biblioteca PETSc (Balay et al., 2013) possui um conjunto de estruturas de dados e rotinas para a solução numérica de aplicações científicas modeladas através de equações diferenciais parciais. Possui suporte para computação paralela através de MPI, pthreads e GPUs usando CUDA ou OpenCL. Nesse contexto a biblioteca é usada principalmente para a solução de sistemas de equações lineares através de métodos iterativos de subespaços de Krylov. Além dos métodos iterativos, a biblioteca possui diversos preconditionadores e também interface para outros softwares que usam métodos diretos para solução de sistemas de equações lineares. Nesse sentido, os seguintes softwares foram utilizados: UMFPACK (Davis e Duff, 1997, 1999) e MUMPS (Amestoy et al., 2001).
- **odes**: Os modelos celulares representados através de sistemas de EDOs assim como os métodos numéricos utilizados para a sua solução numérica são implementados nesse módulo. Os métodos são organizados entre explícitos e implícitos, sendo que atualmente apenas o método de Euler explícito e implícito e o método de Rush-Larsen estão implementados. Além disso,

todos os modelos celulares do Capítulo 2 foram incluídos.

- **fem**: Este módulo implementa diversas classes para a solução numérica de EDPs usando o método dos elementos finitos. Classes para o tratamento dos graus de liberdade, integração numérica e para as funções base do MEF são implementadas no módulo **fem**. Também é responsável pela classe usada para representar a malha computacional.
- **nlsolvers**: Os métodos para resolver sistemas de equações não-lineares são implementados nesse módulo. No momento, apenas o método de Newton com busca linear foi implementado.
- **cardiac**: As classes que implementam os modelos do monodomínio e bido-  
mínio são implementadas nesse módulo. Versões derivadas dessas classes foram criadas para se resolver o problema considerando-se a deformação do tecido.
- **elasticity**: Este módulo agrupa as classes implementadas para representar o problema da elasticidade não-linear, assim como diversas equações constitutivas para diferentes tipos de materiais. Tanto a formulação Lagrangiana Total (LT) quanto a formulação Lagrangiana Atualizada (LA) (Wriggers, 2008) foram implementadas nesse módulo.
- **coupled**: Por fim o módulo que implementa o problema eletromecânico acoplado. Esse módulo acopla as classes dos módulos **cardiac** e **elasticity** e implementa um algoritmo para resolver o problema através da solução de cada subproblema.

O módulo **linalg** apresenta interfaces para duas bibliotecas externas de álgebra linear: Armadillo e PETSc. A biblioteca Armadillo (Sanderson, 2010) é uma biblioteca de álgebra linear escrita em C++ com o objetivo de ser fácil de utilizar e de ter um bom desempenho. A biblioteca possui suporte para diferentes tipos de matrizes e vetores e suas operações e ainda oferece um bom balanço entre desem-

penho e facilidade de uso. Nesse trabalho, essa biblioteca foi usada para realizar diversas operações básicas com matrizes e vetores de tamanho pequeno, como por exemplo na montagem das matrizes de elementos do MEF e também para realizar operações com tensores.

Para a solução de sistemas lineares de grande escala resultantes das discretizações através do MEF, optou-se pela biblioteca de álgebra linear PETSc (Balay et al., 2013), a qual consiste de um conjunto de estruturas de dados e rotinas para solução de problemas modelados por EDPs. A biblioteca possui suporte para diversos ambientes de computação paralela, é robusta e bem estabelecida na comunidade científica. Diversos métodos iterativos baseados em subespaços de Krylov e preconditionadores para a solução de sistemas lineares (Saad, 2003) estão disponíveis e podem ser utilizados facilmente através de argumentos de entrada para o programa principal.

Os diversos módulos que compõem o programa desenvolvido nesse trabalho foram testados e validados, em diversas situações, tanto dentro do escopo de cada módulo, quanto de forma global através da solução dos problemas do monodomínio, bidomínio e elasticidade. Em seguida, será apresentada e discutida a validação da implementação dos programas que resolvem esses problemas.

## **7.2 Validação**

Dentro do contexto da modelagem computacional um aspecto de extrema importância é a verificação e validação de códigos que implementam a solução numérica de determinados problemas. Sendo assim, experimentos computacionais que foram realizados no programa implementado nesse trabalho com o objetivo de validar os resultados serão discutidos. Os experimentos foram realizados em separado para validar a implementação da equação do monodomínio, assim como para o problema de elasticidade não-linear usando modelos constitutivos para o miocárdio.

A verificação de códigos que simulam a atividade elétrica cardíaca é uma ta-

refa complexa devido à ausência de soluções analíticas para os modelos de propagação elétrica no tecido, quando modelos celulares que incluem informações biofísicas complexas são usados.

Como exposto, os modelos celulares que descrevem a eletromecânica em células cardíacas isoladas são representados por sistemas de EDOs, que podem envolver dezenas de equações e centenas de parâmetros. Nesse caso, a verificação dos resolvedores numéricos das EDOs é simples e pode ser feita através de comparações com outros softwares consolidados como a biblioteca SUNDIALS desenvolvida por Hindmarsh et al. (2005) ou até mesmo através de problemas modelos mais simples cuja solução analítica esteja disponível.

Por outro lado, a verificação do modelo celular em si é mais complexa, pois uma implementação manual feita através da simples tradução das equações da publicação direto para o código é muito suscetível a erros. Uma possibilidade é o uso da linguagem CellML (Garny et al., 2008) que permite descrever as equações e parâmetros dos modelos celulares em XML (eXtensible Markup Language). Assim, através de ferramentas especializadas como o AGOS (*API Generator for ODE Solution*), desenvolvido por Barbosa et al. (2006) e Amorim et al. (2010), é possível automatizar a geração do código do modelo celular, com o intuito de minimizar erros associados à implementação do mesmo. Por fim, a verificação dos resultados da simulação pode ser feita calculando o erro em uma série de realizações, assim como através de uma análise comparativa com os dados da publicação original.

Para verificar a implementação realizada no presente trabalho do modelo monodomínio descrito pela equação (3.12), um problema *benchmark* definido em Niederer et al. (2011) foi utilizado como referência. Nesse trabalho um problema modelo foi especificado e 11 códigos desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisadores foram utilizados para avaliar as propriedades de convergência no espaço e no tempo. Os resultados desse teste estão disponíveis em Niederer et al. (2011) e foram utilizados para a verificação da implementação realizada neste trabalho.

Por outro lado, problemas simplificados com solução analítica foram utili-

zados para verificar a implementação da solução das equações de equilíbrio da elasticidade não-linear utilizando o modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden.

### 7.2.1 Problemas com solução analítica para elasticidade não-linear

Para validar a implementação do problema da elasticidade não-linear usando um modelo constitutivo do miocárdio, serão usados problemas simples com deformações homogêneas cuja solução analítica pode ser obtida.

Sejam  $\mathbf{f}_0$ ,  $\mathbf{s}_0$  e  $\mathbf{n}_0$  as direções da fibra, folha e normal, respectivamente, na configuração de referência (ou indeformada). Na configuração deformada, essas direções serão denotadas por  $\mathbf{f}$ ,  $\mathbf{s}$  e  $\mathbf{n}$ . As componentes do vetor unitário  $\mathbf{f}$  serão representadas por  $f_1$ ,  $f_2$  e  $f_3$ , e de forma análoga para as outras direções.

Considere que  $\mathbf{f}_0 = [1, 0, 0]^T$ ,  $\mathbf{s}_0 = [0, 1, 0]^T$  e  $\mathbf{n}_0 = [0, 0, 1]^T$ , a menos que se afirme o contrário. Também, será considerado que o material é incompressível e portanto a restrição  $J = 1$  é satisfeita exatamente. Nesse caso, a expressão analítica para o tensor de Cauchy do modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden é dada por:

$$\boldsymbol{\sigma} = p\mathbf{I} + 2(\Psi_1\mathbf{b} + \Psi_{4f}\mathbf{f} \otimes \mathbf{f} + \Psi_{4s}\mathbf{s} \otimes \mathbf{s}) + \Psi_{8fs}(\mathbf{f} \otimes \mathbf{s} + \mathbf{s} \otimes \mathbf{f}), \quad (7.1)$$

onde  $p$  é a pressão hidrostática e pode ser vista como um multiplicador de Lagrange para a restrição de volume. O tensor de Cauchy pode ser escrito em termos de suas componentes, isto é

$$\begin{aligned} \sigma_{11} &= p + 2(\Psi_1 b_{11} + \Psi_{4f} f_1^2 + \Psi_{4s} s_1^2 + \Psi_{8fs} f_1 s_1), \\ \sigma_{22} &= p + 2(\Psi_1 b_{22} + \Psi_{4f} f_2^2 + \Psi_{4s} s_2^2 + \Psi_{8fs} f_2 s_2), \\ \sigma_{33} &= p + 2(\Psi_1 b_{33} + \Psi_{4f} f_3^2 + \Psi_{4s} s_3^2 + \Psi_{8fs} f_3 s_3), \\ \sigma_{12} &= 2(\Psi_1 b_{12} + \Psi_{4f} f_1 f_2 + \Psi_{4s} s_1 s_2) + \Psi_{8fs} (f_1 s_2 + s_1 f_2), \\ \sigma_{13} &= 2(\Psi_1 b_{13} + \Psi_{4f} f_1 f_3 + \Psi_{4s} s_1 s_3) + \Psi_{8fs} (f_1 s_3 + s_1 f_3), \\ \sigma_{23} &= 2(\Psi_1 b_{23} + \Psi_{4f} f_2 f_3 + \Psi_{4s} s_2 s_3) + \Psi_{8fs} (f_2 s_3 + s_2 f_3). \end{aligned}$$

Em seguida, casos de tensão uniaxial e de cisalhamento simples serão considerados e as expressões analíticas das componentes da tensão em cada caso serão deduzidas.

### 7.2.1.1 Tensão uniaxial

Para um estiramento de  $\lambda_f$  na direção da fibra, os tensores gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  e o tensor de deformação esquerdo de Cauchy-Green  $\mathbf{b}$  são dados por

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \lambda_f & 0 & 0 \\ 0 & 1/\sqrt{\lambda_f} & 0 \\ 0 & 0 & 1/\sqrt{\lambda_f} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \lambda_f^2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/\lambda_f & 0 \\ 0 & 0 & 1/\lambda_f \end{bmatrix}.$$

Como visto anteriormente, no modelo constitutivo de HO, os termos associados às fibras e folhas na função energia de deformação só são ativos quando estão em tração. No caso de deformação uniaxial na direção da fibra, tem-se  $\lambda_f > 1$ . Lembrando que neste modelo constitutivo (veja Seção 4.9.3) os termos que correspondem às contribuições da direção da fibra e da folha de  $\Psi$  só são ativados se estão em tensão. Logo, nesse exemplo de tensão uniaxial na direção da fibra, tem-se que  $\lambda_s < 1$  e portanto  $\Psi_{4s} = 0$ . Assim, as componentes do tensor de Cauchy são

$$\sigma_{11} = p + 2\Psi_1\lambda_f^2 + 2\Psi_{4f}\lambda_f^2,$$

$$\sigma_{22} = p + 2\Psi_1(1/\lambda_f) = 0,$$

$$\sigma_{33} = p + 2\Psi_1(1/\lambda_f) = 0,$$

$$\sigma_{12} = \sigma_{13} = \sigma_{23} = 0,$$

sendo que a partir das expressões de  $\sigma_{22}$  e  $\sigma_{33}$  tem-se que

$$p = -2\Psi_1(1/\lambda_f).$$

Assim, ao substituir  $p$  em  $\sigma_{11}$ , essa componente pode ser escrita como

$$\sigma_{11} = 2\Psi_1(\lambda_f^2 - 1/\lambda_f) + 2\Psi_{4f}\lambda_f^2, \quad (7.2)$$

e pode ser utilizada para verificar a solução numérica obtida pelo método dos elementos finitos. As derivadas de  $\Psi$  com relação aos invariantes presentes nas expressões anteriores, para o caso de deformação uniaxial são dadas por:

$$\Psi_1 = \frac{a}{2} \exp [b(\lambda_f^2 + 2/\lambda_f - 3)], \quad \Psi_{4f} = a_f(\lambda_f^2 - 1) \exp [b_f(\lambda_f^2 - 1)^2].$$

Os parâmetros da lei constitutiva de Holzapfel-Ogden disponíveis na literatura foram ajustados para experimentos de tensão biaxial e de cisalhamento simples. Em um estudo realizado por LaFortune et al. (2012), uma forma modificada do modelo de Holzapfel-Ogden é apresentado, assim como parâmetros para o caso uniaxial são reportados. Sendo assim, os testes de tensão biaxial e de cisalhamento simples, descritos a seguir, cujos parâmetros são reportados em Holzapfel e Ogden (2009) foram usados para validar a implementação.

### 7.2.1.2 Tensão biaxial

Sejam  $\lambda_f$  e  $\lambda_s$  os estiramentos na direção da fibra e da folha, respectivamente. No caso do teste de tensão biaxial, tem-se que o gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  e o tensor de deformação esquerdo de Cauchy-Green  $\mathbf{b}$  são dados por

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \lambda_f & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_s & 0 \\ 0 & 0 & 1/\lambda_f\lambda_s \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \lambda_f^2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_s^2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/\lambda_f^2\lambda_s^2 \end{bmatrix}.$$

Nesse caso, tem-se que  $I_{8fs} = 0$  e portanto o termo  $\Psi_{8fs}$  pode ser desprezado e, assim, as componentes para o tensor de tensão são dadas por

$$\begin{aligned}\sigma_{11} &= 2\Psi_1 \left( \lambda_f^2 - \frac{1}{\lambda_f^2 \lambda_s^2} \right) + 2\Psi_{4f} \lambda_f^2, \\ \sigma_{22} &= 2\Psi_1 \left( \lambda_s^2 - \frac{1}{\lambda_f^2 \lambda_s^2} \right) + 2\Psi_{4s} \lambda_s^2, \\ \sigma_{33} &= p + 2\Psi_1 \frac{1}{\lambda_f^2 \lambda_s^2} = 0, \\ \sigma_{12} &= \sigma_{13} = \sigma_{23} = 0,\end{aligned}$$

onde o valor de  $p$  foi obtido a partir de  $\sigma_{33} = 0$  e substituído nas expressões de  $\sigma_{11}$  e  $\sigma_{22}$ , como feito anteriormente. As derivadas de  $\Psi$  com relação aos invariantes são

$$\begin{aligned}\Psi_1 &= \frac{a}{2} \exp \left[ b(\lambda_f^2 + \lambda_s^2 + 1/(\lambda_f^2 \lambda_s^2) - 3) \right], \\ \Psi_{4f} &= a_f(\lambda_f^2 - 1) \exp \left[ b_f(\lambda_f^2 - 1)^2 \right], \\ \Psi_{4s} &= a_s(\lambda_s^2 - 1) \exp \left[ b_s(\lambda_s^2 - 1)^2 \right].\end{aligned}$$

A Figura 7.2 mostra a solução analítica da equação (7.2) e a solução numérica para a tensão  $\sigma_{11}$  e  $\sigma_{22}$  obtida pelo MEF no teste de tensão biaxial, no qual o mesmo deslocamento nas direções da fibra e da folha foi imposto. Os parâmetros da lei constitutiva Holzapfel-Ogden usados são apresentados na Tabela 4.2 para o caso biaxial. Para forçar a restrição de incompressibilidade o parâmetro de penalização usado foi  $\kappa = 3333$  kPa. O gráfico na figura deixa claro a excelente concordância entre o resultado numérico e a solução analítica para a tensão.

### 7.2.1.3 Cisalhamento simples

Agora será considerado um caso especial de deformação conhecido como cisalhamento simples através de um exemplo de cisalhamento do plano  $X_2$  na direção de  $X_1$ . Considerando que  $\mathbf{f}_0 = [1, 0, 0]^T$  e  $\mathbf{s}_0 = [0, 1, 0]^T$ , nesse caso, tem-se que o

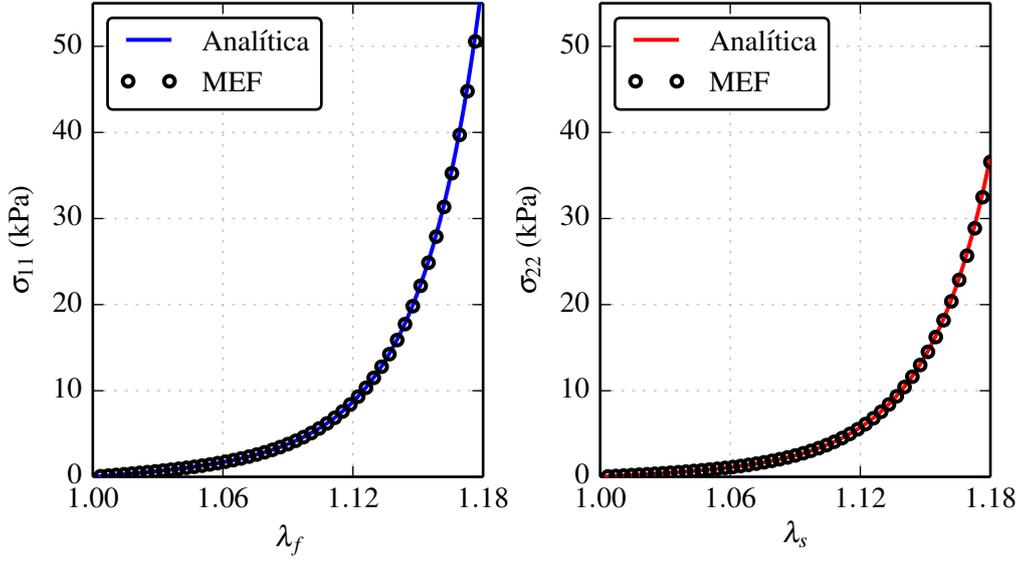


Figura 7.2: Comparação da solução analítica com a solução obtida pelo MEF para o caso de deformação biaxial do modelo constitutivo Holzapfel-Ogden.

gradiente de deformação  $\mathbf{F}$  e o tensor esquerdo de Cauchy-Green  $\mathbf{b}$  são dados por

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 1 & \gamma & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} 1 + \gamma^2 & \gamma & 0 \\ \gamma & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Note que  $J = \det(\mathbf{F}) = 1$ . Na configuração deformada, as direções da fibra, da folha e da normal são dadas, respectivamente, por  $\mathbf{f} = \mathbf{F}\mathbf{f}_0 = [1, 0, 0]^T$ ,  $\mathbf{s} = \mathbf{F}\mathbf{s}_0 = [\gamma, 1, 0]^T$ , e  $\mathbf{n} = \mathbf{F}\mathbf{n}_0 = [0, 0, 1]^T$ . Assim, as componentes do tensor de tensão de Cauchy são dadas por

$$\sigma_{11} = 2(\Psi_1\gamma^2 + \Psi_{4f} + \Psi_{4s}\gamma^2 + \Psi_{8fs}\gamma), \quad (7.3)$$

$$\sigma_{22} = 2\Psi_{4s}, \quad (7.4)$$

$$\sigma_{33} = p + 2\Psi_1 = 0, \quad (7.5)$$

$$\sigma_{12} = 2(\Psi_1 + \Psi_{4s})\gamma + \Psi_{8fs}, \quad (7.6)$$

$$\sigma_{13} = \sigma_{23} = 0, \quad (7.7)$$

sendo que  $p = -2\Psi_1$  foi obtido a partir de  $\sigma_{33} = 0$  e substituído nas expressões de  $\sigma_{11}$  e  $\sigma_{22}$  nas equações acima. Nesse exemplo os invariantes são

$$I_1 = 3 + \gamma^2, \quad I_{4f} = 1, \quad I_{4s} = 1 + \gamma^2, \quad I_{8fs} = \gamma,$$

e, assim, as seguintes expressões para as derivadas de  $\Psi$  são obtidas:

$$\Psi_1 = \frac{a}{2} \exp(b\gamma^2), \quad \Psi_{4f} = 0, \quad \Psi_{4s} = a_s \gamma^2 \exp(b_s \gamma^4), \quad \Psi_{8fs} = a_{fs} \gamma \exp(b_{fs} \gamma^2).$$

No experimento realizado por Dokos et al. (2002), as direções da fibra, folha e normal foram identificadas em amostras do tecido, e cisalhamentos em todas as seis direções possíveis foram aplicados, como mostra a Figura 7.3. A figura mostra seis possibilidades de cisalhamento e cada uma é rotulada de forma a descrever a deformação. Por exemplo, o rótulo  $(ns)$  significa que o plano  $\mathbf{n}_0$  é cisalhado na direção de  $\mathbf{s}_0$ , como mostra a figura. No exemplo anterior, considerou-se o cisalhamento do plano  $X_2$  na direção  $X_1$ , ou seja, como  $\mathbf{f}_0$  está alinhado com  $X_1$  e  $\mathbf{s}_0$  com  $X_2$ , esse caso se refere ao cisalhamento  $(sf)$  da Figura 7.3.

De forma similar pode-se encontrar as expressões analíticas para as tensões de cisalhamento de todos os seis casos, as quais são dadas por:

$$\sigma_{12}^{(fs)} = 2(\Psi_1 + \Psi_{4f})\gamma + \Psi_{8fs}, \quad (7.8)$$

$$\sigma_{13}^{(fn)} = 2(\Psi_1 + \Psi_{4f})\gamma, \quad (7.9)$$

$$\sigma_{21}^{(sf)} = 2(\Psi_1 + \Psi_{4s})\gamma + \Psi_{8fs}, \quad (7.10)$$

$$\sigma_{23}^{(sn)} = 2(\Psi_1 + \Psi_{4s})\gamma, \quad (7.11)$$

$$\sigma_{32}^{(ns)} = 2\Psi_1\gamma, \quad (7.12)$$

$$\sigma_{31}^{(nf)} = 2\Psi_1\gamma. \quad (7.13)$$

Os parâmetros usados na lei constitutiva foram obtidos a partir de ajustes de parâmetros, disponíveis na literatura (Eriksson et al., 2013; Holzapfel e Ogden, 2009), realizados com os dados experimentais de Dokos et al. (2002).

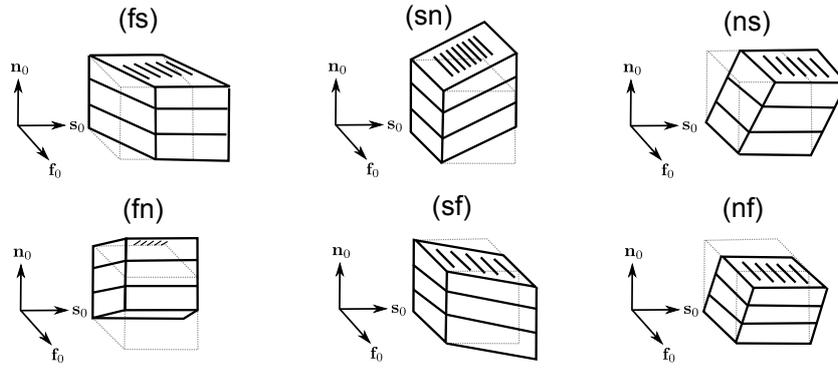


Figura 7.3: Diferentes possibilidades de cisalhamento simples em um cubo do tecido ventricular. As linhas no topo do cubo representam a orientação das fibras.

A Figura 7.4 mostra uma comparação da solução analítica das tensões de cisalhamento dada pelas equações (7.8)- (7.13) com o resultado numérico obtido pelo MEF em uma malha com um elemento, assim como usado em outros estudos (Maas et al., 2012). Em todos os seis casos de cisalhamento simples, os gráficos mostram uma excelente concordância entre a solução numérica e analítica. Observe ainda que os gráficos dos casos (ns) e (nf) são idênticos, já que a equação (7.12) do caso (ns) é igual à equação (7.13) do caso (nf).

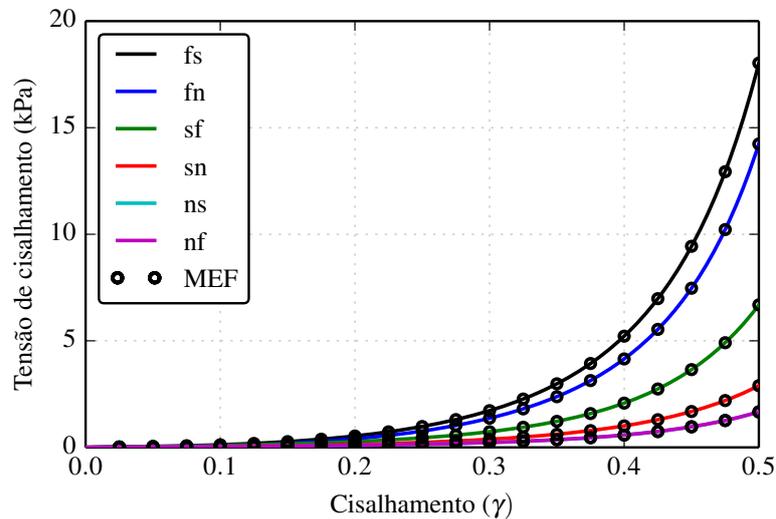


Figura 7.4: Tensões de cisalhamento para os casos de cisalhamento de um cubo do tecido cardíaco. Comparações entre a solução analítica e a solução numérica obtida pelo MEF.

## 7.2.2 Problemas benchmark para elasticidade não-linear

Através da simulação de problemas com solução analítica, apresentados na seção anterior, efetuou-se a validação da implementação computacional do simulador para resolver as equações da elasticidade não-linear e também da lei constitutiva de Holzapfel-Ogden para o tecido cardíaco.

Apresenta-se aqui um estudo computacional com problemas benchmark para elasticidade com o objetivo de testar e validar a implementação da formulação mista de três campos de Simo-Taylor-Pister. Experimentos computacionais utilizando dois problemas benchmark conhecidos e muito utilizados na literatura são apresentados para verificar o comportamento incompressível ou quase incompressível: o problema da membrana de Cook (Chavan et al., 2007; de Souza Neto et al., 2005; Lamichhane et al., 2006) e o problema de um bloco sob compressão (Reese et al., 2000). A configuração dos problemas e os resultados numéricos obtidos nesse trabalho são apresentados a seguir.

### 7.2.2.1 Membrana de Cook

Esse problema é frequentemente utilizado para avaliar as propriedades de convergência de elementos finitos quando o material é considerado incompressível ou quase incompressível e apresenta deformações de cisalhamento e flexão. A geometria e as dimensões da membrana do problema são apresentados na Figura 7.5. Considera-se uma espessura  $h = 1$  mm. O deslocamento dos nós da face esquerda são restritos e um carregamento vertical de  $F = 6.25$  (por unidade de comprimento) é aplicado na face da direita. Para descrever a resposta do material o modelo Neo-Hookeano, definido pela equação (4.99), foi utilizado com os seguintes parâmetros:  $\mu = 80.1938$  e  $\kappa = 400942$ .

Para avaliar a convergência dos elementos finitos, o deslocamento vertical do ponto  $A$  é avaliado para malhas sucessivamente refinadas. Embora o desempenho dos elementos Q1-P0 seja conhecido nesse problema, como apresentado por Chavan et al. (2007) e Lamichhane et al. (2006), experimentos numéricos foram realizados

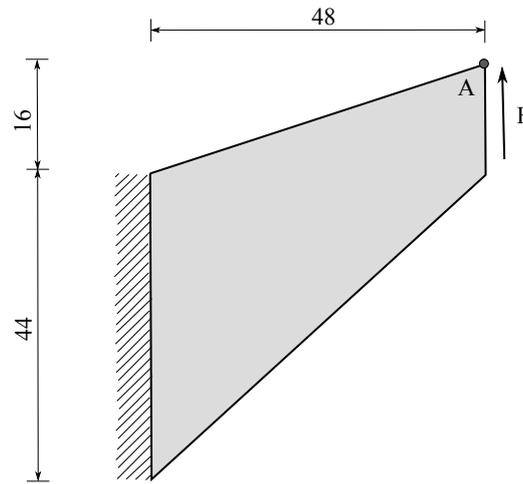


Figura 7.5: Configuração do problema da membrana de Cook.

com o objetivo de verificar e validar, novamente, a implementação em um contexto envolvendo material incompressível ou quase incompressível onde elementos tradicionais costumam sofrer de trancamento da solução (Hughes, 2000).

A Figura 7.6 apresenta o estudo de convergência para o problema da membrana de Cook levando em consideração diferentes elementos finitos. Hexaedros trilineares (Q1) utilizando a formulação variacional baseada no campo de deslocamentos com o método da penalidade para incompressibilidade (sem o uso da técnica de integração reduzida) e elementos mistos (Q1-P0) com a formulação variacional de três campos de Simo-Taylor-Pister foram utilizados. O gráfico plota o deslocamento vertical do ponto A para diferentes números de elementos da face à direita da membrana obtido por diferentes tipos de elementos finitos. Observou-se, claramente, que a convergência dos elementos Q1-P0 é superior à dos elementos tradicionais Q1, que apresentou um certo nível de trancamento da solução em malhas mais grosseiras.

### 7.2.2.2 Bloco sob compressão

Esse experimento numérico considera o efeito da compressão sobre um bloco quase incompressível e foi utilizado por Reese et al. (2000) para avaliar novos elementos finitos. Aqui, este experimento foi utilizado como um teste adicional

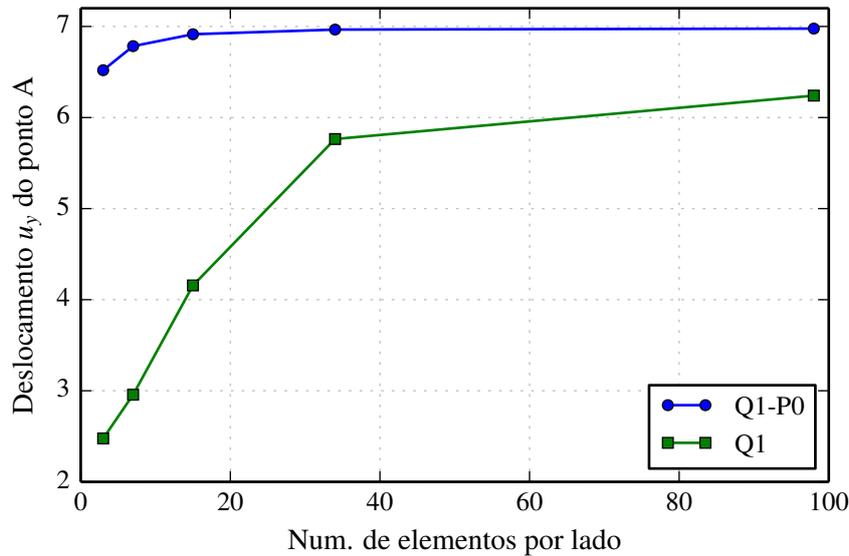


Figura 7.6: Teste de convergência para o problema da membrana de Cook.

para verificar a implementação da formulação mista de Simo et al. (1985).

O material utilizado nesse problema benchmark é o Neo-Hookeano com módulo de cisalhamento  $\mu = 80194$  kPa e  $\nu = 0.4999$ . Para essa escolha das propriedades materiais o elemento tradicional Q1 com formulação de um campo baseada nos deslocamentos apresenta travamento da solução, como relatado por Reese et al. (2000). O elemento Q1-P0 com a formulação de três campos foi então utilizado para resolver o problema e demonstrar sua robustez.

O problema consiste da compressão na região central da parte superior de um bloco retangular de dimensão  $2 \times 2 \times 1$  mm. Devido à simetria do problema, apenas a quarta parte do mesmo é utilizada na simulação computacional, como ilustra a Figura 7.7. A parte inferior do bloco é fixada e, portanto, os deslocamentos são restritos. Condições de contorno de simetria são aplicadas nas faces  $x = 0$  e  $z = 0$  e o deslocamento normal nessas direções é restrito. Uma carga inicial de  $p_0 = 4000$  kPa é aplicada na região superior e incrementos são realizados até atingir a razão  $p/p_0 = 80$ , como descrito por Reese et al. (2000).

As simulações foram realizadas para malhas refinadas sucessivamente com 2, 4, 8 e 16 elementos por lado. O resultado das simulações para as malhas com 8 e 16 elementos por lado é exibido na Figura 7.8. Observou-se um nível de compressão na

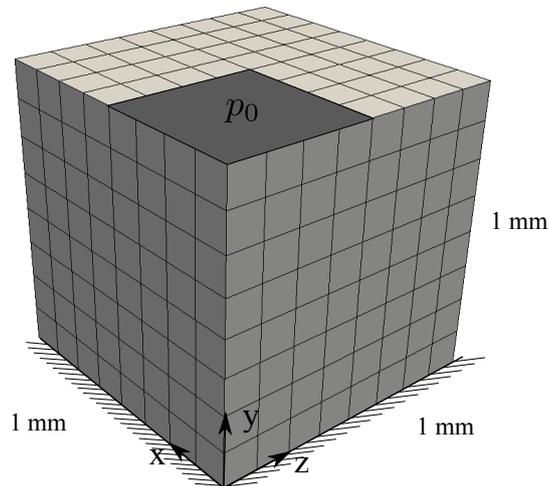


Figura 7.7: Bloco sob compressão.

região central do bloco, calculada no ponto  $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ , de aproximadamente 69% para a malha com 16 elementos Q1-P0 por lado. Esse resultado é consistente com os dados reportados por Reese et al. (2000), e portanto fica claro que esse elemento finito é robusto em casos incompressíveis ou quase incompressíveis sendo capaz de evitar problemas de trancamento da solução.

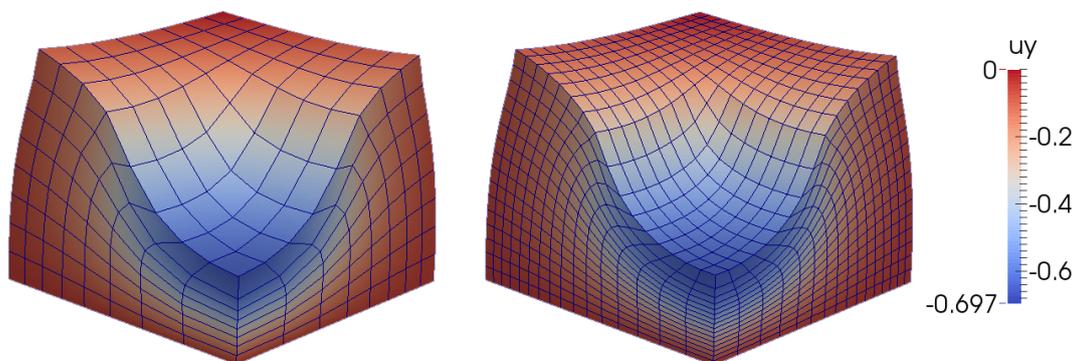


Figura 7.8: Deslocamento vertical  $u_y$  sobreposto na configuração deformada com carregamento  $p/p_0 = 80$  do bloco sob compressão vertical para as malhas com 8 e 16 elementos por lado. Devido à simetria do problema, apenas 1/4 da geometria é exibida.

A Figura 7.9 apresenta um estudo de convergência realizado para esse experimento aumentando o número de elementos em cada direção do bloco. O estudo de convergência foi feito para vários níveis de compressão do bloco  $p/p_0$  onde  $p_0 = 4000$  kPa é o carregamento inicial aplicado como indicado na Figura 7.7. O deslocamento vertical do ponto do meio da superfície superior do bloco foi usado

para analisar a convergência. Fica claro a boa convergência exibida pelo elemento Q1-P0 para diferentes valores de carregamento. Os resultados apresentados estão de acordo com os apresentados em Reese et al. (2000). Em particular, observou-se que para malhas mais grosseiras a formulação tende a superestimar o deslocamento vertical. Portanto, através desse teste e de outros apresentados, confirmou-se que o código está funcionando corretamente como esperado.

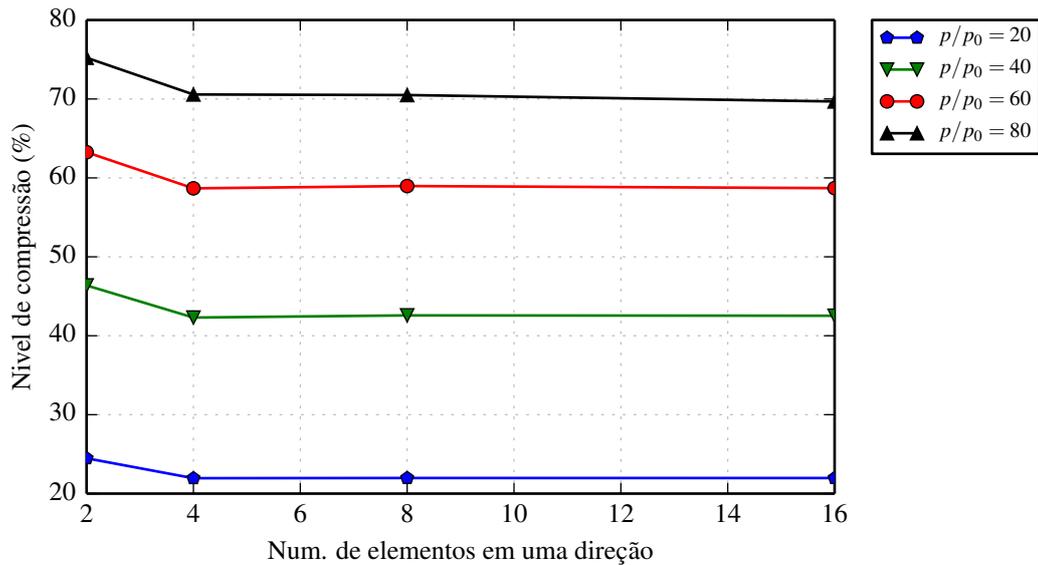


Figura 7.9: Estudo de convergência do bloco sob compressão para diferentes níveis de carga  $p/p_0$ .

### 7.2.3 Problema benchmark para eletrofisiologia cardíaca

Para verificar simulações computacionais da atividade elétrica cardíaca através do modelo monodomínio, um problema benchmark simples foi proposto como referência. A configuração do problema é descrita a seguir e ilustrada na Figura 7.10. A geometria do problema é simples e consiste de um bloco retangular de  $20 \times 7 \times 3$  mm. Para iniciar a simulação um estímulo externo é aplicado numa região de  $1.5 \text{ mm}^3$ , representada na figura por  $S$ . O tecido é considerado axialmente isotrópico e as fibras, em todo o domínio, são paralelas ao eixo  $x$  na direção longitudinal (20 mm). O modelo de ten Tusscher e Panfilov (2006) foi utilizado para simular a dinâmica da membrana celular. As condições iniciais do modelo e

parâmetros usados para simulação são apresentados em Niederer et al. (2011).

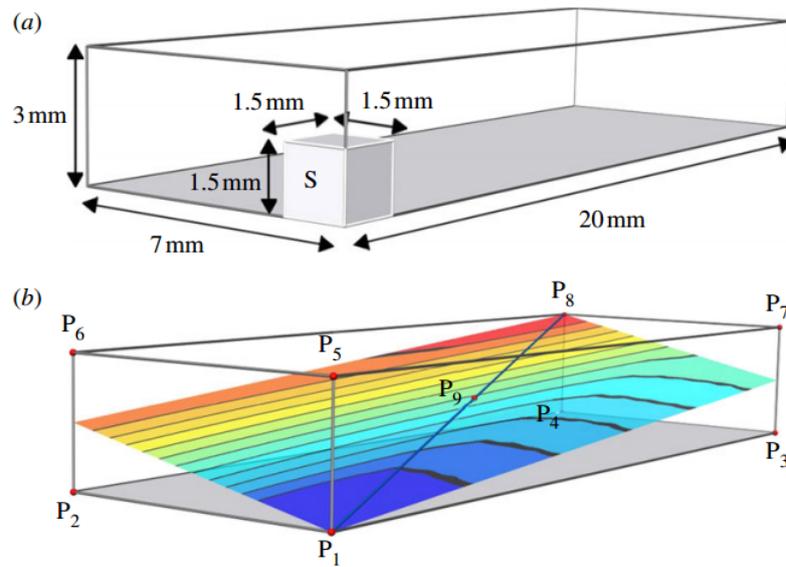


Figura 7.10: (a) Representação esquemática das dimensões do domínio do problema. O estímulo foi aplicado na região marcada com S. (b) Pontos onde o tempo de ativação foi avaliado. Figura adaptada de Niederer et al. (2011).

Na solução deste problema diferentes passos de tempo  $\Delta t = 0.05, 0.01$  e  $0.005$  ms e espaçamentos  $\Delta x = 0.5, 0.2$  e  $0.1$  mm foram utilizados. A solução foi comparada em termos do tempo de ativação  $ACT(\mathbf{x})$  em diferentes pontos (P1-P9) do domínio, como mostra a Figura 7.10. O tempo de ativação foi considerado como sendo o instante de tempo em que o potencial transmembrânico atinge o valor de 0 mV.

Inicialmente, os resultados obtidos por Niederer et al. (2011) são apresentados na Figura 7.11, a qual mostra o tempo de ativação  $ACT(\mathbf{x})$  nos pontos P1, P9 e P8 ao longo da linha diagonal no domínio retangular. Esses resultados correspondem a 11 códigos computacionais, rotulados de A até K, aos quais foram submetidos a esta simulação. Seis desses códigos usaram o MEF, enquanto os demais utilizaram o MDF para a solução numérica. Embora exista uma diferença significativa notável entre os resultados dos diferentes códigos, tomando como referência o tempo de ativação do último ponto P8, os gráficos mostram a convergência dos resultados à medida que uma discretização mais fina é utilizada.

De forma geral, pode-se notar uma boa variabilidade entre os resultados, principalmente entre os resultados obtidos pelos códigos B e K e os demais. Se comparados com os outros códigos, os códigos B e K mostraram menos variação em suas soluções à medida que a resolução espacial é alterada. Os códigos B e K utilizaram o MEF para discretização espacial, além de mais outros quatro códigos.

Para os códigos que utilizaram o MEF, essa diferença nos resultados foi explicada em Pathmanathan et al. (2012), que mostrou que a redução da velocidade de condução da onda (como nos códigos A, C, D, E F, G, H, I, J), no caso dos códigos que usam o MEF, é devida ao uso do MEF associado ao uso de métodos separadores e da matriz de massa concentrada na solução da equação do monodomínio. Apesar dos códigos B e K terem utilizado o MEF, o código K não utilizou a matriz de massa concentrada, enquanto o código B utilizou uma outra abordagem discutida em Pathmanathan et al. (2011).

Os parâmetros utilizados nas simulações desse benchmark estão disponíveis em Niederer et al. (2011) e são repetidos na Tabela 7.1. Nota-se que a condutividade é considerada transversalmente isotrópica, isto é, na direção da fibra o valor da condutividade é  $d^f$  e no plano ortogonal à direção da fibra o valor da condutividade é dado por  $d^s$ . Sendo assim, a equação (3.14) é usada para representar o tensor de condutividades do modelo monodomínio.

Tabela 7.1: Parâmetros utilizados no problema benchmark para eletrofisiologia.

Parâmetro	Descrição
Domínio	dimensões $20 \times 7 \times 3$ mm
Orientação da fibra	alinhadas com o eixo longo, 20 mm
Região do estímulo	cujo de $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm na quina
Protocolo do estímulo	2 ms, $50000 \mu\text{Acm}^{-3}$
Razão superfície-volume ( $\chi$ )	$1400 \text{ cm}^{-1}$
Capacitância da membrana	$1 \mu\text{F cm}^{-2}$
Condutividade longitudinal ( $d^f$ )	0.1334 S/m
Condutividade transversal ( $d^s$ )	0.0176 S/m

A Figura 7.12 apresenta os resultados obtidos na simulação realizada pelo código implementado no presente trabalho usando um espaçamento de  $\Delta x = 0.2$

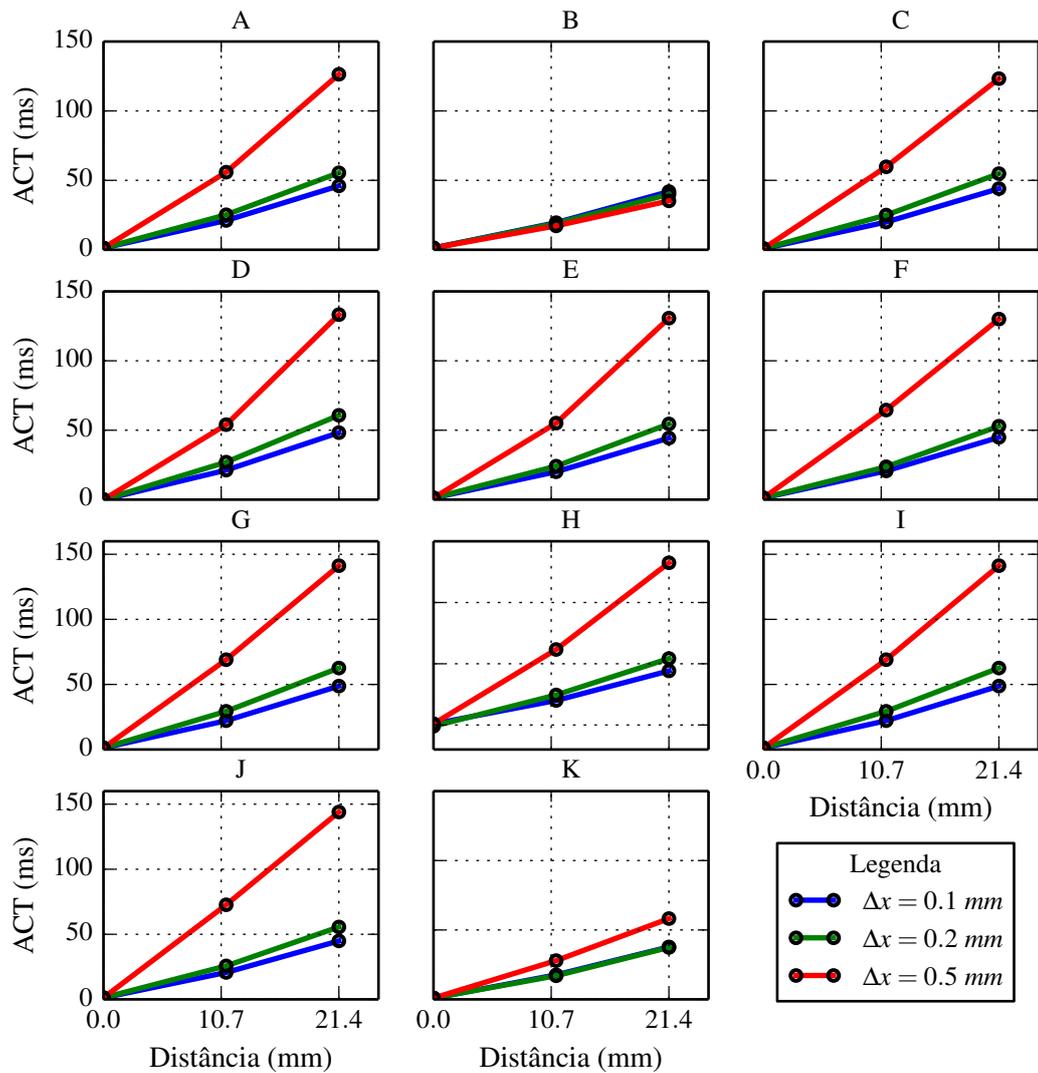


Figura 7.11: Tempo de ativação ao longo da linha diagonal no problema benchmark obtido pelos 11 códigos computacionais discutidos em Niederer et al. (2011).

mm e um passo de tempo  $\Delta t = 0.005$  ms. Na Figura 7.12(a) tem-se o início da propagação logo após a aplicação do estímulo na região  $S$ . Como nesse caso as fibras cardíacas são paralelas ao eixo  $x$  (direção longitudinal 20 mm), fica claro a partir das Figuras 7.12(b) e 7.12(c) que a velocidade de propagação é mais rápida nessa direção, já que a condutividade na direção das fibras é maior do que na direção transversal. Por volta de 40 ms, a onda ativa eletricamente todo o tecido, como pode ser visto em 7.12(f).

Os resultados em termos do tempo de ativação ACT ao longo da linha diagonal do domínio, isto é, nos pontos P1, P9 e P8, são apresentados na Figura 7.13. As

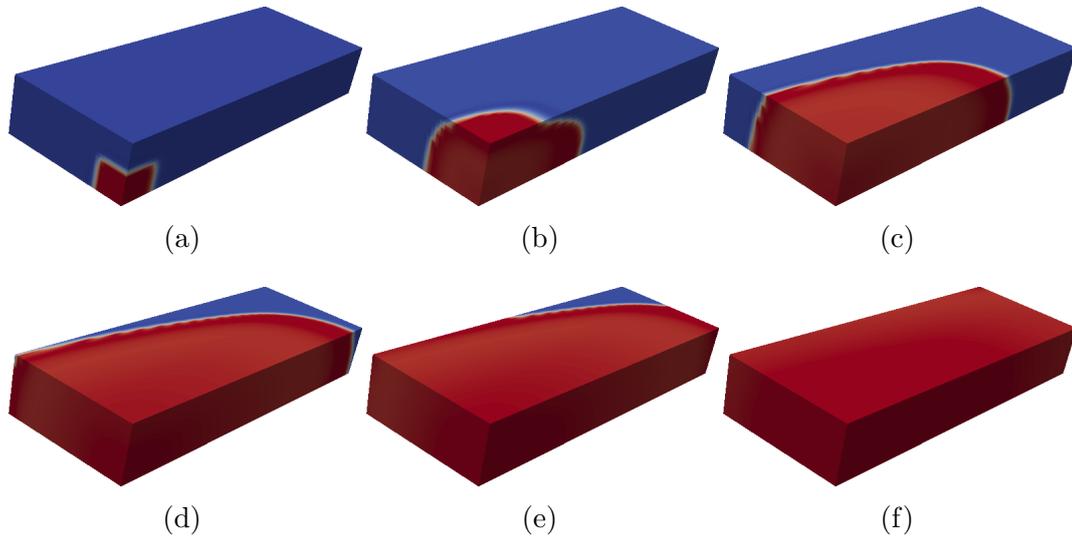


Figura 7.12: Propagação da onda elétrica na malha usada no problema benchmark em diferentes instantes de tempo da simulação. O potencial transmembrânico está representado em uma escala de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

simulações foram feitas variando a discretização espacial com  $\Delta x \in \{0.5, 0.2, 0.1\}$  mm e mantendo fixo o passo de tempo com  $\Delta t = 0.005$  ms. Para comparar os resultados obtidos aqui com aqueles da Figura 7.11 que corresponde aos resultados dos códigos utilizados em Niederer et al. (2011), o gráfico foi feito na mesma escala.

Observe que à medida que a discretização é refinada, o tempo de ativação do ponto P8 converge para um valor próximo de  $41.2$  ms. Em todos os códigos testados em Niederer et al. (2011), o tempo de ativação de P8, usando a discretização mais refinada com  $\Delta x = 0.1$  mm, também convergiram para próximo desse valor.

Note ainda que, os resultados aqui obtidos são bastante similares àqueles dos códigos B e K do experimento original apresentados na Figura 7.11. Isso se deve ao fato de que nesse trabalho a solução do problema monodomínio utiliza um método separador, sem matriz de massa concentrada, de forma similar ao que é feito no código K (Mardal et al., 2007; Sundnes et al., 2005).

A Figura 7.14 apresenta o potencial transmembrânico nos pontos P1, P9 e P8 ao longo do tempo. Como pode-se observar, o ponto P1 (azul) por fazer parte da região do estímulo aplicado é ativado imediatamente em  $t = 0$  ms, momento em que o estímulo é aplicado, enquanto o ponto central P9 (verde) é ativado eletricamente

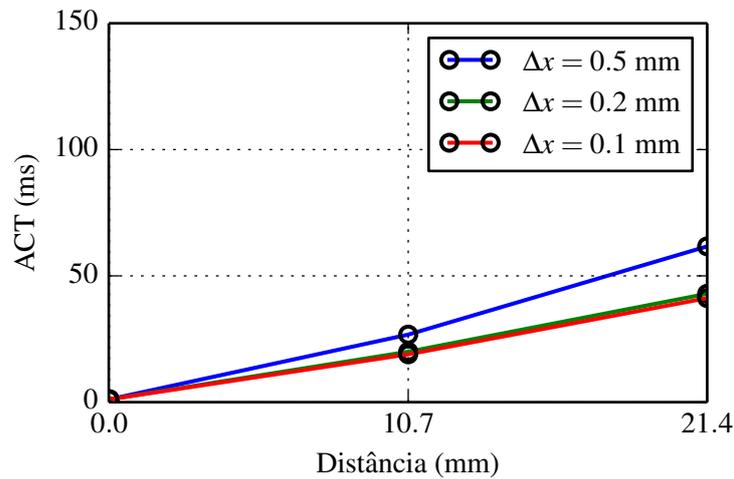


Figura 7.13: Tempo de ativação ACT, em milissegundos, ao longo da linha diagonal no problema benchmark obtido pelo código desenvolvido nesse trabalho.

por volta de  $t = 20$  ms. O potencial de ação do ponto P8 (vermelho), cujo tempo de ativação foi usado como referência no benchmark Niederer et al. (2011), é o último a ser ativado eletricamente por volta de  $t = 40$  ms, como mostrado anteriormente na Figura 7.13.

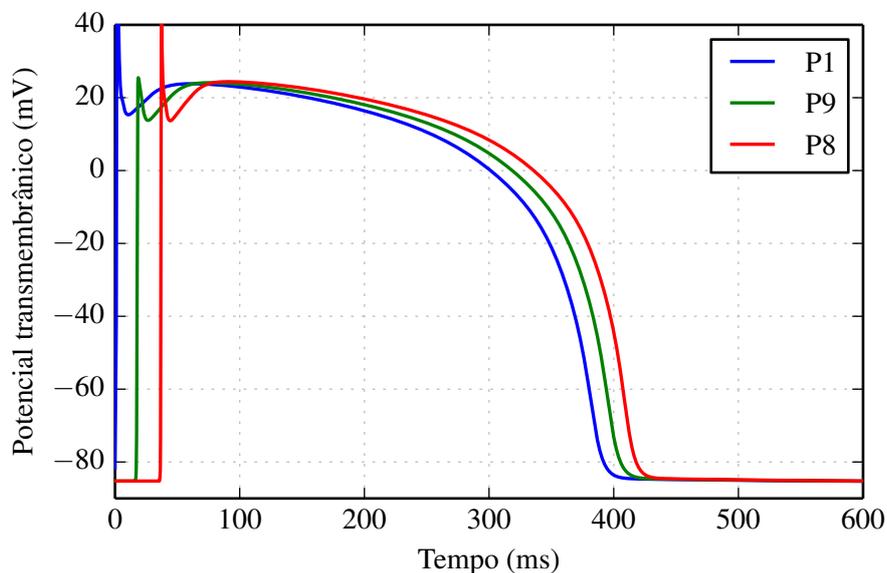


Figura 7.14: Potencial de ação nos pontos P1, P9 (centro) e P8.

Logo, através dos resultados desse experimento, foi possível validar a implementação computacional da solução numérica do problema monodomínio usando o modelo celular TNNP através do programa implementado nesse trabalho. Esta

implementação computacional também foi verificada utilizando outros problemas e modelos celulares através de uma comparação com resultados obtidos em uma implementação anterior (dos Santos et al., 2004).

O modelo bidomínio é mais completo e, portanto, sua validação é mais complexa. Recentemente, um problema com solução analítica que pode ser usado para a validação do bidomínio com tecido extracardíaco ou com uma solução de banho foi proposto por Pathmanathan e Gray (2013). Entretanto, nesse trabalho a validação do modelo bidomínio foi feita apenas através da comparação da solução obtida aqui com a de uma implementação anterior (dos Santos et al., 2004).

### **7.3 Exemplos de simulações**

Com o objetivo de ilustrar e discutir as atividades elétrica e mecânica do coração serão apresentadas aqui algumas simulações computacionais. Inicialmente, apresenta-se um tipo de simulação, em um domínio bidimensional, muito utilizada (Nash e Panfilov, 2004; Bueno-Orovio et al., 2008; ten Tusscher e Panfilov, 2006) para se estudar arritmias cardíacas e a geração de um padrão complexo que dá origem a uma onda denominada onda de reentrada, ou simplesmente, onda espiral. Também são apresentados os resultados de simulações: da eletrofisiologia em geometrias simplificadas do VE, assim como da ativação elétrica e contração em um cubo e no VE simplificado.

#### **7.3.1 Ondas espirais e arritmia cardíaca**

Os modelos computacionais da atividade elétrica cardíaca têm sido muito utilizados pois permitem compreender melhor diversos fenômenos complexos. Um exemplo é o estudo de arritmias cardíacas, que são disfunções do padrão normal de excitação elétrica no coração que podem levar à morte súbita por falha do coração ao bombear sangue para o corpo. Uma das causas dessas arritmias são as ondas de excitação elétrica conhecidas como ondas de reentrada ou ondas espirais. Uma onda de reentrada ocorre quando um impulso propagando não termina de forma

normal após a sua ativação e persiste causando a re-excitação do tecido. Nesse contexto, diversos estudos computacionais (Clayton e Holden, 2004, 2005; Gray et al., 1995; Nash e Panfilov, 2004; Shajahan et al., 2009) envolvendo os modelos da eletrofisiologia cardíaca foram realizados.

A Figura 7.15 mostra uma simulação computacional de um tecido cardíaco representado em um domínio bidimensional de tamanho  $4\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . A simulação foi realizada usando o modelo celular de Mitchell e Schaeffer (2003) com um passo de tempo  $\Delta t = 0.1\text{ ms}$  e uma discretização espacial  $\Delta x = 200\mu\text{m}$ . Para gerar a onda espiral nessa simulação um protocolo de estímulos do tipo S1-S2 foi usado. A Figura 7.15(a) mostra a aplicação de um estímulo inicial (S1) que gera uma onda plana de propagação na direção das fibras, como observado em 7.15(b). Na Figura 7.15(c) observa-se a cauda da onda, o que corresponde à fase de repolarização do potencial de ação. Em seguida, um segundo estímulo (S2) é aplicado em parte da cauda e como parte da onda plana criada pelo primeiro estímulo não pode se ativar nesse instante (Figura 7.15(e)), tem-se uma nova onda que se propaga para a parte esquerda e superior do estímulo S2, como visto na Figura 7.15(f). Essa onda é uma onda espiral ou de reentrada, capaz de manter sua atividade durante todo o tempo da simulação sem que outro estímulo fosse aplicado, como mostram as Figuras 7.15(g)- 7.15(i).

Em geral, o início de uma onda de reentrada depende da ocorrência um bloqueio unidirecional, como o do exemplo apresentado na Figura 7.15(e). Existem diversos mecanismos que podem dar origem a esse tipo de fenômeno, como por exemplo obstáculos anatômicos, obstáculos funcionais e anisotropia estrutural, entre outros (Jalife et al., 2009).

Em particular, alguns experimentos e estudos computacionais, como aqueles realizados por Gough et al. (1985) e Moe et al. (1964), mostraram que regiões com uma repolarização prolongada podem bloquear uma excitação prematura e resultar no início de uma atividade de reentrada. As diferenças regionais na repolarização muitas vezes são descritas em termos da dispersão da duração do potencial de ação

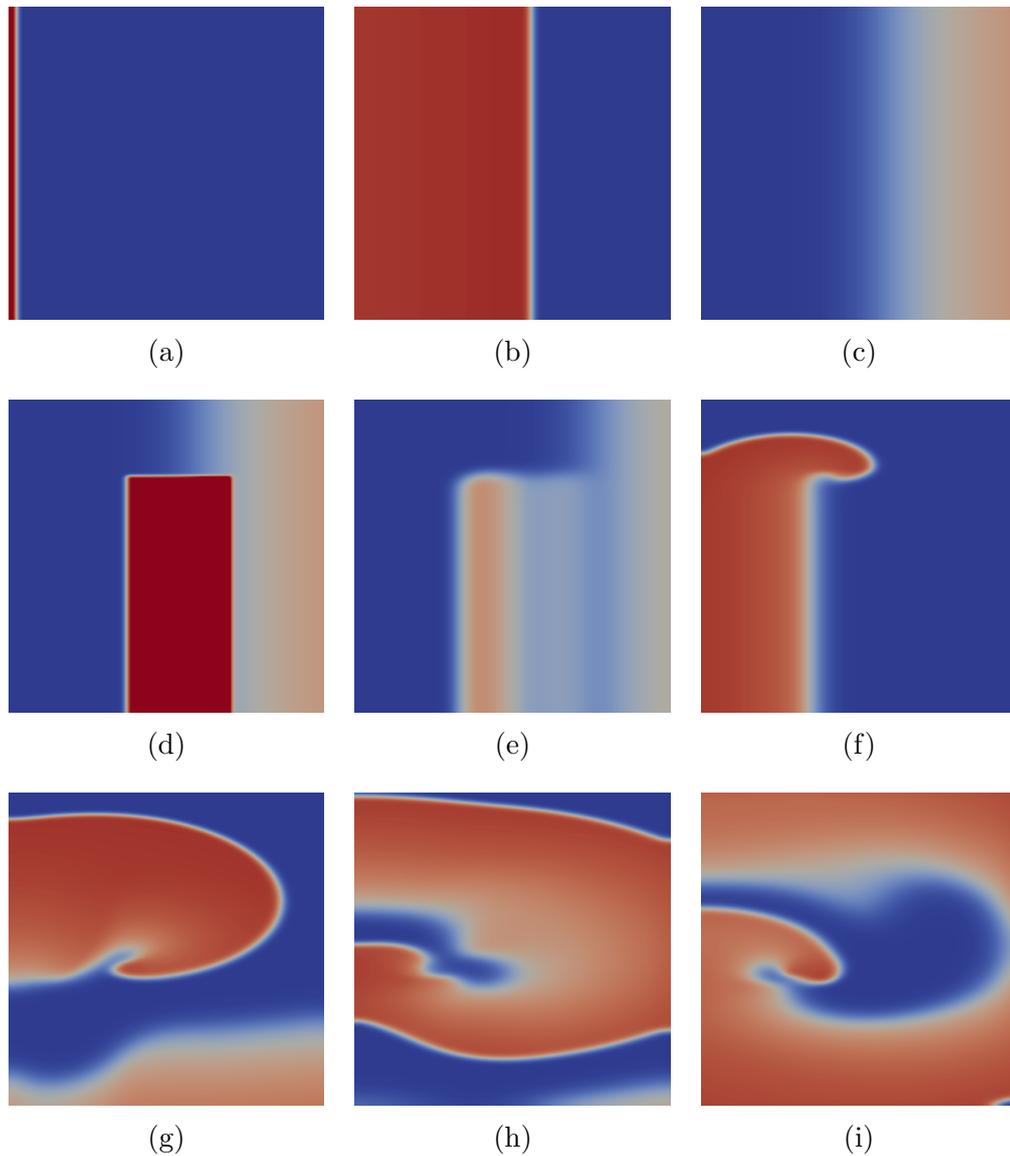


Figura 7.15: Simulação da formação de uma onda de reentrada no tecido cardíaco.

(DPA), a qual é considerada como a diferença entre a maior e a menor DPA na região de interesse.

Assim, fica claro que a dispersão da duração do potencial de ação é um parâmetro eletrofisiológico de grande importância no estudo de diversos fenômenos complexos como arritmias cardíacas. Será visto no Capítulo 8, através de simulações computacionais, como a atividade eletromecânica acoplada afeta a eletrofisiologia cardíaca com foco na dispersão de repolarização e DPA em uma fatia do ventrículo esquerdo humano.

### 7.3.2 Ventrículo esquerdo do coelho

A implementação dos métodos numéricos para simulação computacional da atividade elétrica cardíaca, sem a mecânica, através do modelo monodomínio foi avaliada em uma geometria 3D complexa e detalhada dos ventrículos de um coelho, como mostra a Figura 7.16. A malha e a orientação das fibras, exibidas respectivamente nas Figuras 7.16(a) e 7.16(b), foram extraídos de Vetter e McCulloch (1998), onde foram geradas a partir de imagens médicas com o devido processamento.

Para a solução numérica, elementos hexaédricos trilineares foram utilizados (Hughes, 2000). A malha computacional possui 522841 nós e 470197 elementos finitos com um espaçamento regular de  $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 250 \mu\text{m}$ . Para a integração no tempo das EDOs e da EDP parabólica um passo de tempo de  $\Delta t = 0.05$  ms foi utilizado. O método de Rush-Larsen (descrito na Seção 5.1.5.5) foi utilizado para a solução numérica das EDOs do modelo celular TNNP.

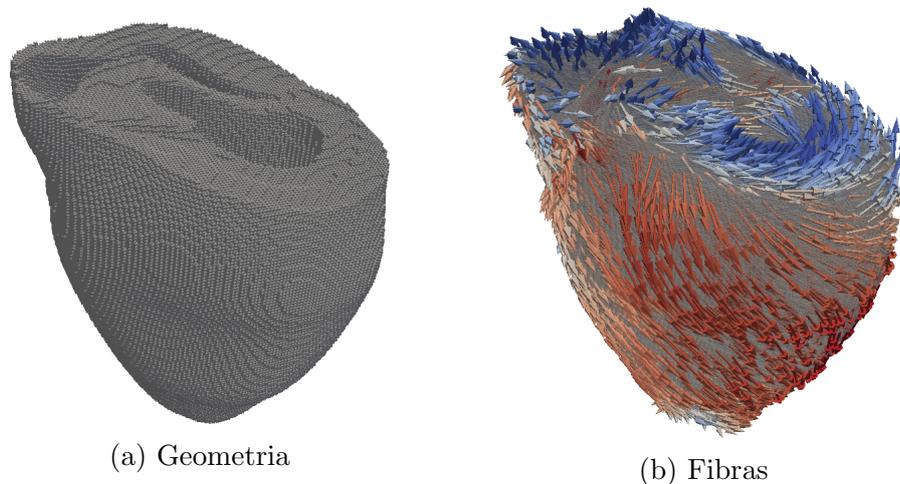


Figura 7.16: (a) Malha biventricular do coelho formada por hexaedros regulares. (b) Orientação das fibras nos ventrículos. Os vetores que definem a direção da fibra foram coloridos pela sua primeira componente, que corresponde à direção do eixo longo dos ventrículos.

A Figura 7.17 apresenta uma simulação computacional da propagação da onda elétrica na geometria biventricular do coelho. Para iniciar a propagação da onda elétrica um estímulo externo foi aplicado nas células da região mostrada na Figura 7.17(a) em azul claro. As Figuras 7.17(b) a 7.17(d) mostram a propagação

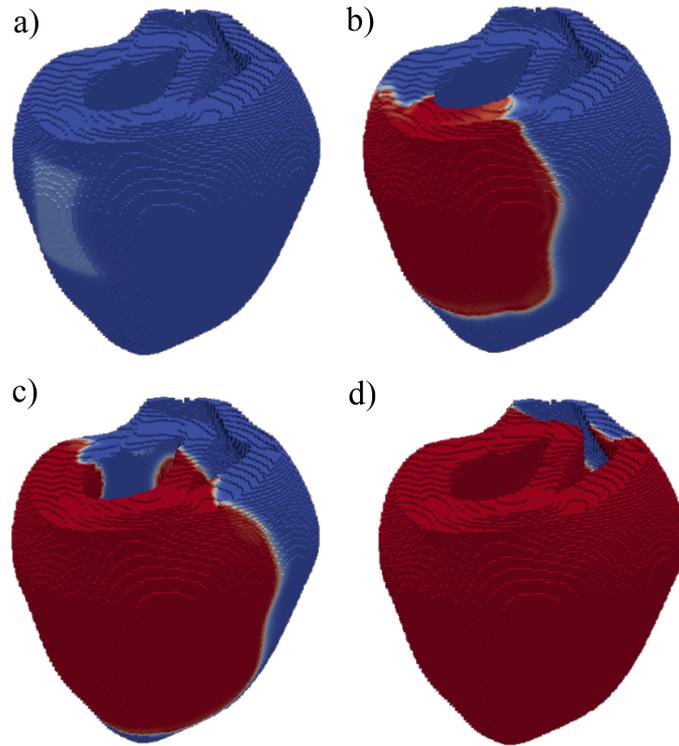


Figura 7.17: Distribuição do potencial transmembrânico  $v$  em diferentes instantes de tempo na geometria biventricular. A escala de cores varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

da onda elétrica, de forma anisotrópica, no tecido nos instantes de tempo  $t = 8, 15$  e  $25$  ms, respectivamente.

Para visualizar a propagação da onda elétrica no eixo curto dos ventrículos, imagens de uma fatia da geometria biventricular foram extraídas das simulações. A Figura 7.18 mostra a distribuição espacial do potencial transmembrânico  $v$  nos instantes de tempo  $t = 1, 5, 11, 16, 23$  e  $31$  ms nos gráficos 7.18(a)-(f), respectivamente.

### 7.3.3 Simulações eletromecânicas em um cubo

Nesta seção serão apresentados os resultados de simulações da atividade eletromecânica cardíaca realizadas utilizando uma geometria simples representada por um cubo. O objetivo é ilustrar algumas características fundamentais do modelo, como a influência da direção da fibra na contração do tecido.

As simulações foram realizadas utilizando o modelo celular TNNP para a

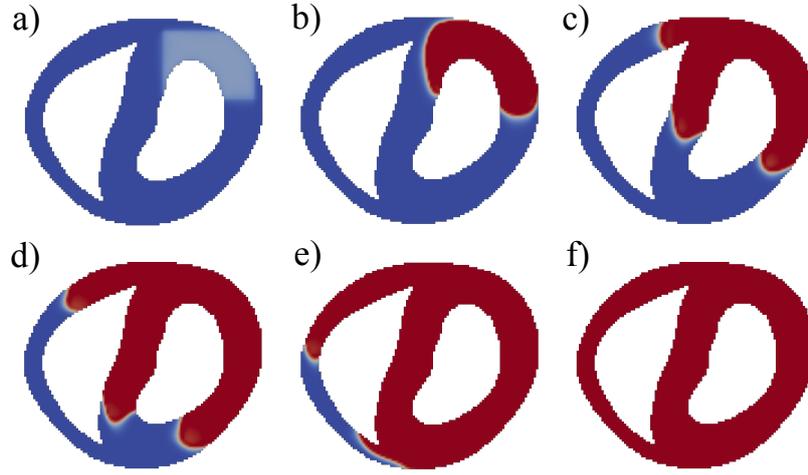


Figura 7.18: Distribuição do potencial transmembrânico  $v$  em diferentes instantes de tempo em uma fatia no eixo curto da geometria biventricular. A escala de cores varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

eletrofisiologia acoplado ao modelo simplificado de Nash-Panfilov com o intuito de descrever a geração da tensão ativa responsável pela contração do tecido. O tecido cardíaco passivo foi modelado pela lei constitutiva ortotrópica de Holzapfel-Ogden descrita pela equação (4.102). Os parâmetros utilizados nesse experimento são os mesmos da Tabela 4.2.

Duas configurações diferentes para a orientação das fibras foram utilizadas, o que resultou em padrões de deformações distintos em cada caso. Em um primeiro cenário, considerou-se as direções da fibra  $\mathbf{f}_0$ , da folha  $\mathbf{s}_0$  e normal  $\mathbf{n}_0$  alinhadas com os eixos  $x$ ,  $y$  e  $z$ , respectivamente, isto é,  $\mathbf{f}_0 = [1, 0, 0]^T$ ,  $\mathbf{s}_0 = [0, 1, 0]^T$  e  $\mathbf{n}_0 = [0, 0, 1]^T$ . Na outra configuração utilizada, a direção da fibra  $\mathbf{f}_0$  foi considerada alinhada com o eixo  $y$ , e, portanto, tem-se as seguintes orientações para fibra, folha e normal, respectivamente:  $\mathbf{f}_0 = [0, 1, 0]^T$ ,  $\mathbf{s}_0 = [1, 0, 0]^T$  e  $\mathbf{n}_0 = [0, 0, 1]^T$ . Como condições de contorno para o problema da elasticidade não-linear, o deslocamento na direção normal dos nós das faces  $x = 0$ ,  $y = 0$  e  $z = 0$  foi restringido. Para iniciar a simulação, aplicou-se um estímulo elétrico nas células cardíacas da face  $x = 0$  durante  $1$  ms.

A Figura 7.19 mostra os resultados referentes à simulação eletromecânica do cubo com as fibras paralelas à direção  $x$ . Assim como anteriormente, a figura

mostra a distribuição espacial, em diferentes instantes de tempo, do potencial transmembrânico  $v$ , assim como a configuração deformada correspondente a cada instante. Como a tensão ativa é aplicada somente na direção da fibra e, nesse exemplo, as fibras são paralelas à direção  $x$ , nota-se claramente uma contração do cubo na direção  $x$ . Como o tecido é considerado incompressível e se contrai na direção  $x$ , para manter o volume, tem-se uma expansão do cubo nas direções  $y$  e  $z$ . Nas imagens da parte inferior da Figura 7.19 observa-se a repolarização do cubo, seguida de um relaxamento gradual à sua configuração inicial de repouso.

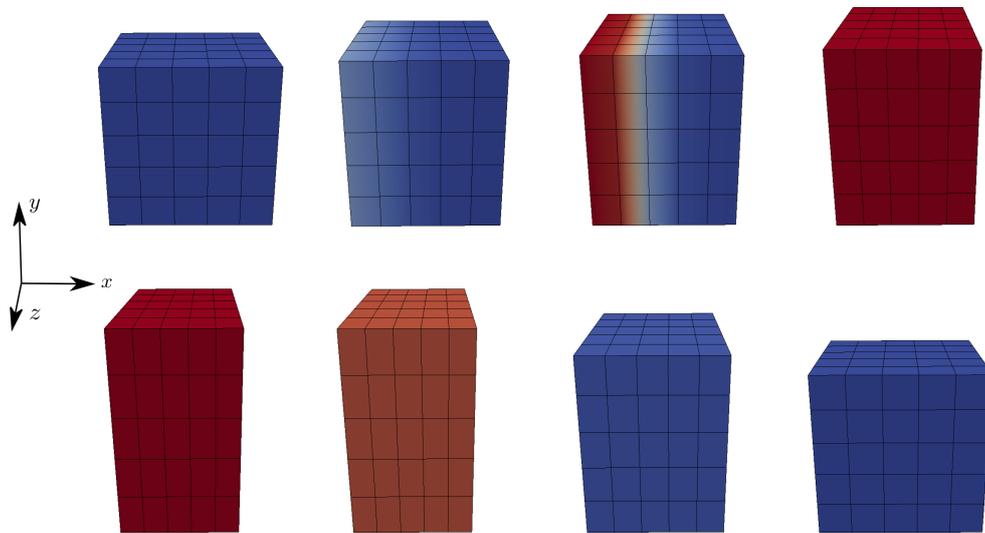


Figura 7.19: Atividade eletromecânica de um cubo de tecido cardíaca onde as fibras são paralelas e estão orientadas na direção  $x$ . A escala de cores varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

Na sequência, uma simulação computacional eletromecânica do cubo foi realizada com as fibras paralelas orientadas na direção  $y$ , enquanto a orientação das folhas é paralela ao eixo  $x$ . Novamente, a figura apresenta o potencial  $v$  em diferentes instantes de tempo e a respectiva configuração deformada. Devido à orientação vertical das fibras a contração do tecido ocorre na direção  $y$  e, conseqüentemente, ocorre uma dilatação nas demais direções, de forma a preservar o volume inicial do cubo.

É importante enfatizar que o modelo celular de geração de força ativa de Nash-Panfilov que foi utilizado nessas simulações é um modelo qualitativo e simplificado e como tal diversos aspectos biofísicos não são representados de forma

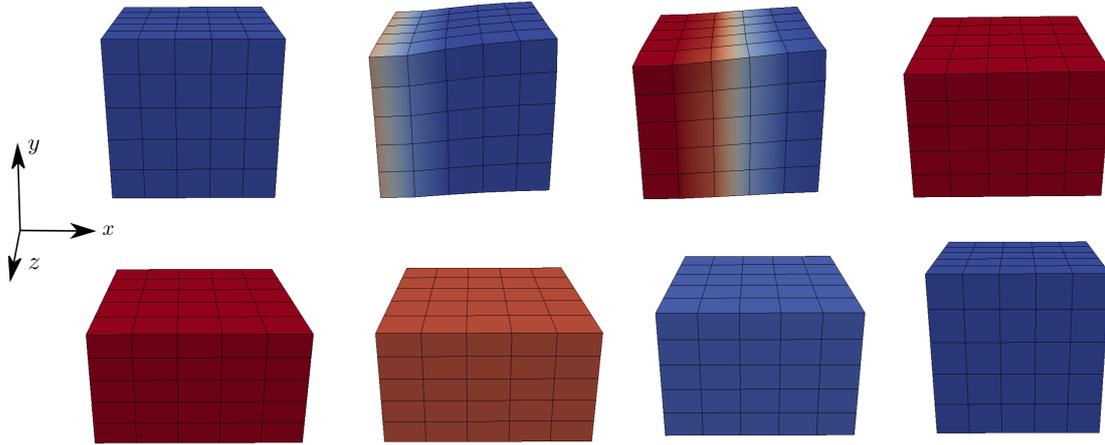


Figura 7.20: Atividade eletromecânica de um cubo de tecido cardíaco onde as fibras são paralelas a direção  $y$ . A escala de cores varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

adequada. Em particular, nesse modelo o intervalo de tempo entre a despolarização e o início da geração da força ativa é pequeno, ao contrário do modelo celular eletromecânico TNNP+Rice, como pode ser visto na Figura 2.16 do Capítulo 2.

Portanto, como observado nas figuras das simulações, à medida que a onda elétrica se propaga o tecido se contrai. Devido à sua simplicidade, o modelo celular eletromecânico de Nash-Panfilov, que descreve a geração de força ativa, foi utilizado nessas simulações para ilustrar de forma mais clara o comportamento da atividade elétrica e mecânica de forma acoplada.

A Figura 7.21 apresenta um gráfico do volume total do cubo, normalizado pelo volume inicial total, ao longo do tempo da simulação da atividade eletromecânica do cubo com as fibras orientadas de forma paralela ao eixo  $x$ . O gráfico mostra, claramente, que as mudanças de volume que ocorrem no cubo são desprezíveis e menores do que  $0.5\%$ , deixando claro o comportamento incompressível do material do tecido cardíaco. O mesmo comportamento foi observado na simulação eletromecânica do cubo com as fibras orientadas de forma paralela ao eixo  $y$  e, portanto, o gráfico não é apresentado.

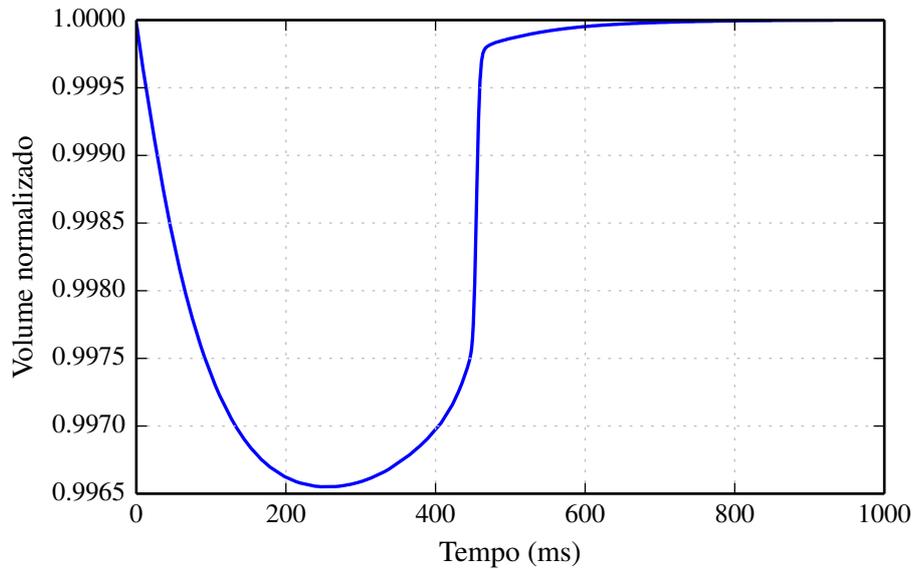


Figura 7.21: Volume total do cubo (normalizado) ao longo do tempo da simulação do cubo eletromecânico com a orientação das fibras paralelas ao eixo  $x$ .

#### 7.3.4 Ventrículo esquerdo simplificado

Um modelo geométrico muito utilizado em simulações computacionais do ventrículo esquerdo consiste de uma família de elipsoides truncados (Costa et al., 1996; Eriksson et al., 2013; Pennacchio e Simoncini, 2009). Apresenta-se aqui uma simulação utilizando este modelo geométrico com o objetivo de testar a implementação do modelo eletromecânico acoplado em uma geometria mais complexa para avaliar o comportamento do ventrículo esquerdo.

A Figura 7.22(a) mostra um exemplo da geometria do VE simplificado, com destaque para as regiões da base e ápex, assim como para as superfícies do endocárdio (interna) e do epicárdio (externa). O elipsoide é caracterizado pelos raios maior e menor, denotados respectivamente por  $a_{i,o}$  e  $b_{i,o}$ , onde os subscritos  $i, o$  denotam a superfície interna (endocárdio) e externa (epicárdio) do elipsoide que representa o VE.

A geometria do elipsoide pode ser descrita usando um sistema de coordenadas esferoidal  $\xi_1, \xi_2$  e  $\xi_3$ , como descrito em Costa et al. (1996). Em um sistema de

coordenadas cartesianas tem-se:

$$x_1 = d \cosh \xi_1 \cos \xi_2, \quad (7.14)$$

$$x_2 = d \sinh \xi_1 \sin \xi_2 \cos \xi_3, \quad (7.15)$$

$$x_3 = d \sinh \xi_1 \sin \xi_2 \sin \xi_3, \quad (7.16)$$

onde  $d$  é definido apropriadamente para a superfície do endocárdio e epicárdio (subscrito  $i$  ou  $o$ , respectivamente) com  $d_{i,o}^2 = a_{i,o}^2 - b_{i,o}^2$ .

Para as dimensões do VE adotadas nessa simulação utilizou-se os dados de um coração canino onde os raios internos são dados por  $a_i = 42$  mm e  $b_i = 19$  mm, enquanto os raios externos são  $a_o = 47$  mm e  $b_o = 28$  mm, como descrito nos trabalhos de Eriksson et al. (2013), McCulloch (2007) e Usyk e McCulloch (2003). Dessa forma, tem-se uma espessura da parede do ventrículo esquerdo de 9 mm na base e de 7 mm no ápex. A malha foi criada utilizando o software de geração de malhas de elementos finitos CUBIT (SANDIA National Laboratories, 2014) com elementos do tipo hexaedro de 8 nós.

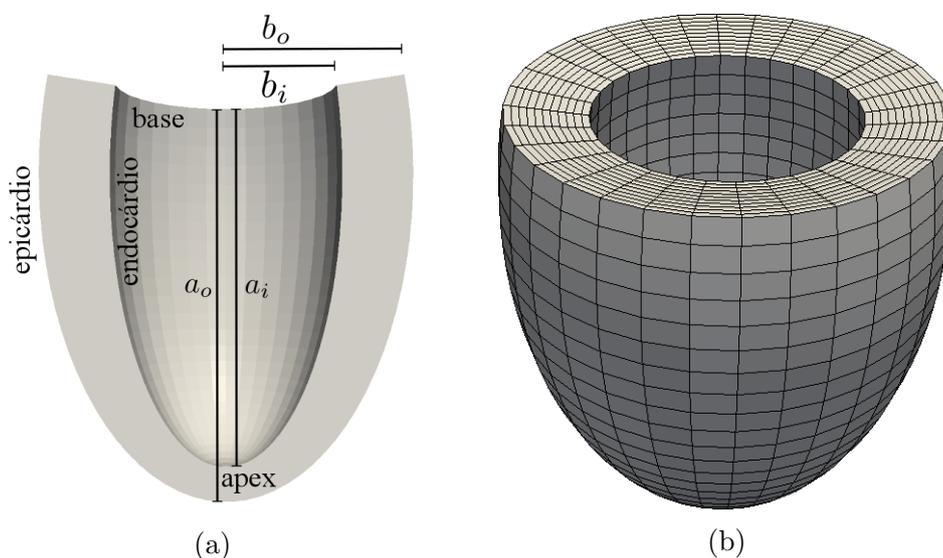


Figura 7.22: (a) Descrição da geometria do ventrículo esquerdo simplificado e definição da superfície do epicárdio e endocárdio, definição da região da base e do ápex e definição dos raios interno e externo. Em (b) a malha de elementos finitos gerada.

Para representar a orientação das fibras e folhas, o seguinte procedimento foi utilizado: em cada nó da malha a direção  $\mathbf{s}_0$  das folhas é definida e depois a direção das fibras  $\mathbf{f}_0$  é calculada. A direção da folha foi definida como

$$\mathbf{s}_0 = [x/\sqrt{x^2 + y^2}, y/\sqrt{x^2 + y^2}, 0]^T,$$

resultando assim em uma aproximação radial para a direção das folhas. A direção da fibra  $\mathbf{f}_0$  é definida ortogonal à  $\mathbf{s}_0$  (no plano  $z = \text{constante}$ ) e rotacionada por um ângulo de  $\alpha$  graus com relação ao eixo definido pela direção da folha. O ângulo  $\alpha$  é determinado de acordo com a profundidade transmural, sendo que  $\alpha = -70^\circ$  no epicárdio e  $\alpha = 70^\circ$  na superfície do endocárdio. A direção normal à folha  $\mathbf{n}_0$  foi calculada a partir do produto vetorial entre  $\mathbf{f}_0$  e  $\mathbf{s}_0$ .

A Figura 7.23 (a) mostra a geometria aproximada do ventrículo, onde em cada nó é apresentado o vetor unitário da direção da fibra, o qual foi colorido de acordo com a componente  $z$  que corresponde ao eixo longo para facilitar a visualização da variação transmural da direção da fibra. A Figura 7.23 (b) mostra em cada nó da malha o vetor unitário da direção das folhas em azul. A orientação das fibras utilizada nesse trabalho, assim como a aproximação utilizada para a direção das folhas, estão de acordo com os valores comumente utilizados na literatura (Eriksson et al., 2013; Goektepe e Kuhl, 2010; Rossi et al., 2012).

Na simulação da atividade eletromecânica do VE simplificado, utilizou-se o modelo celular eletromecânico acoplado Rice+TNNP e a lei constitutiva de Holzapfel-Ogden para a parte passiva do músculo cardíaco. Para iniciar a atividade cardíaca, aplicou-se um estímulo elétrico em uma região elipsoidal que corresponde à superfície do endocárdio, de forma a ativar eletricamente toda a região do endocárdio.

Em termos de condições de contorno, os deslocamentos nas direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  dos nós da superfície do epicárdio na base do ventrículo esquerdo foram prescritos, isto é,  $\mathbf{u} = 0$ . Nos demais nós da base, apenas o deslocamento na direção do eixo longo foi fixado. Usualmente, devido à pressão que o sangue exerce na superfície

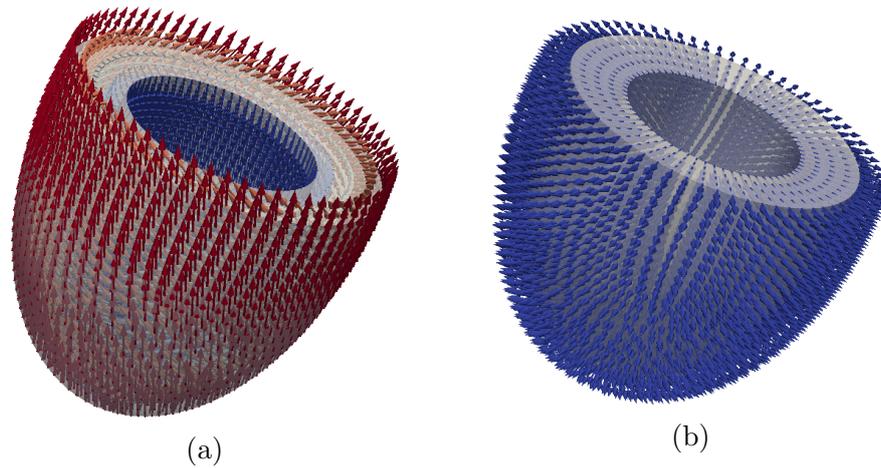


Figura 7.23: Orientação das fibras (a) e folhas (b) na geometria simplificada do VE. O vetor unitário que define a direção da fibra foi colorido de acordo com a componente do eixo longo do VE (vermelho no epicárdio e azul no endocárdio).

do endocárdio, condições de contorno em termos da pressão normal à superfície do endocárdio são prescritas, de forma a manter a relação pressão-volume do ventrículo esquerdo (Klabunde, 2011; Usyk e McCulloch, 2003). Entretanto, nesse trabalho, esse efeito foi desprezado e apenas as condições de contorno em termos do deslocamento dos nós da base foram prescritas.

A Figura 7.24 apresenta os resultados da simulação eletromecânica do VE simplificado, onde pode-se observar o estímulo elétrico aplicado no endocárdio e, em seguida, a propagação da onda elétrica que induz a contração do tecido cardíaco. Nota-se que, tanto a contração da região apical na Figura 7.24(c), quanto a contração e espessamento da parede ventricular na Figura 7.24(d) quando o VE se encontra totalmente ativado eletricamente. Observou-se também a rotação do ventrículo esquerdo na região do apex.

Para evidenciar a contração e o engrossamento da parede do ventrículo esquerdo obtido nas simulações, a Figura 7.25 apresenta o potencial transmembrânico  $v$  e a deformação do tecido cardíaco, ao longo do tempo até o instante de máxima deformação, em uma série de imagens (a)-(f) do eixo curto de uma região próxima da base. O painel (a) da Figura 7.25 mostra a configuração inicial do eixo curto, em (b) e (c) a onda elétrica gerada após a aplicação do estímulo é exibida, e as

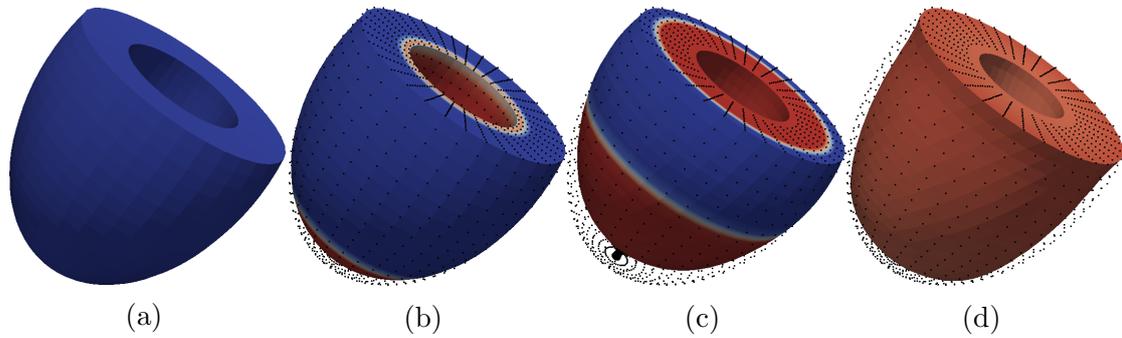


Figura 7.24: Simulação da atividade eletromecânica do VE. As imagens mostram a distribuição espacial do potencial transmembrânico  $v$  em uma escala de  $-90$  mV (azul) a  $40$  mV (vermelho). Em preto, os nós da configuração indeformada são exibidos com o objetivo de enfatizar a deformação do tecido.

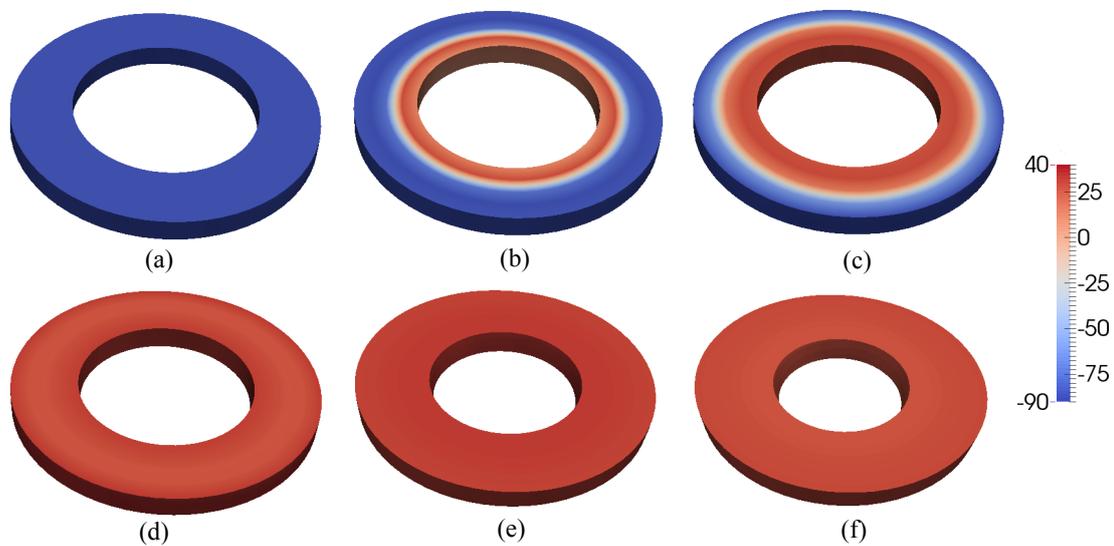


Figura 7.25: Simulação da atividade eletromecânica do VE. As imagens mostram a distribuição espacial do potencial transmembrânico  $v$  em uma escala de  $-90$  mV (azul) a  $40$  mV (vermelho).

imagens de (d) a (f), onde o tecido cardíaco encontra-se ativado eletricamente, mostram a sua contração que resulta em um aumento da espessura da parede.

É importante ressaltar que, embora as condições de contorno impostas para a simulação eletromecânica do VE simplificado não sejam capazes de reproduzir regimes fisiológicos (como por exemplo a pressão que o sangue exerce no endocárdio), ainda assim foi possível observar características importantes do movimento do VE como a torsão e contração do ápex, assim como o aumento da espessura da parede ventricular.

## 7.4 Aceleração das simulações usando GPUs

O modelo matemático mais completo para se descrever a atividade elétrica cardíaca são as equações do bidomínio. Entretanto, a solução numérica desse sistema de EDPs é uma tarefa de alto custo computacional e diversos estudos (Vigmond et al., 2002; dos Santos et al., 2004; Plank et al., 2007; Vigmond et al., 2008) foram realizados com o objetivo de resolver esse problema de forma mais eficiente. Como visto no Capítulo 3 uma aproximação mais simples, conhecida como modelo monodomínio, pode ser obtida através de hipóteses apropriadas (Sundnes et al., 2006).

A solução numérica desses modelos requer a discretização no espaço e no tempo das EDPs, assim como a integração numérica de sistemas de EDOs não-lineares. Usando um método separador apropriado (Sundnes et al., 2005) os modelos celulares podem ser resolvidos em cada nó da malha de forma independente. Para realizar simulações com geometrias anatomicamente detalhadas (Rocha et al., 2010; Prassl et al., 2009), um grande número de sistemas de EDOs deve ser resolvido a cada passo de tempo, contribuindo de forma significativa para a carga computacional total. Portanto, é preciso que novas abordagens eficientes sejam investigadas para a solução dos sistemas de equações lineares de larga escala resultantes da discretização das EDPs, assim como para a solução de sistemas de EDOs associadas aos modelos celulares.

A grande maioria dos computadores de uso pessoal modernos, assim como as unidades de processamento gráficos (GPUs - *graphics processing units*) possuem diversos núcleos capazes de realizar processamento concorrentemente. A indústria fez com que as novas GPUs se tornassem um ambiente de computação altamente paralelo com o poder de diversos processadores resultando em um enorme poder computacional e uma grande largura de banda de memória. Apesar disso, a programação dessas GPUs ainda não é uma tarefa simples e trivial. O ambiente CUDA (NVIDIA, 2014) fornece um modelo de programação paralela que possibilita escrever código usando a linguagem de programação C com pequenas

modificações e uma pequena curva de aprendizado para extrair o poder computacional das GPUs. A programação de GPUs para resolver problemas científicos das mais diversas naturezas (Melchionna et al., 2010; Klockner et al., 2009) tem crescido muito nos últimos anos e recebido muita atenção devido ao seu sucesso e enorme ganho em desempenho computacional oferecido.

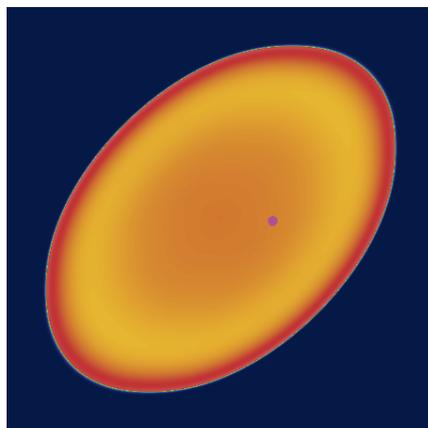
Dentro do contexto da eletrofisiologia cardíaca, diversos estudos foram feitos com o intuito de resolver as equações que governam a atividade elétrica de forma eficiente em uma única CPU (Maclachlan et al., 2007; Vigmond et al., 2002; Sundnes et al., 2001), assim como em clusters de computadores (dos Santos et al., 2004; Plank et al., 2007). Até a publicação dos resultados mostrados a seguir, publicados em Rocha et al. (2011), somente um estudo por Sato et al. (2009) tinha sido feito utilizando GPUs para resolver as equações do modelo monodomínio em paralelo. Entretanto, tal estudo só analisou um modelo celular e utilizou o método de diferenças finitas explícito para discretização espacial e temporal, evitando, assim, a solução de sistemas de equações lineares a cada passo.

Este trabalho avaliou o desempenho da implementação das equações do monodomínio usando CPU e GPU através dos ambientes OpenMP e CUDA. Sua principal contribuição, diferentemente de Sato et al. (2009), foi um estudo detalhado do desempenho da solução de diferentes modelos celulares, com diferentes níveis de complexidade, bem como o desempenho de métodos iterativos como o PCG para a solução dos sistemas lineares com matrizes esparsas resultantes da discretização espacial da equação do monodomínio usando o método dos elementos finitos.

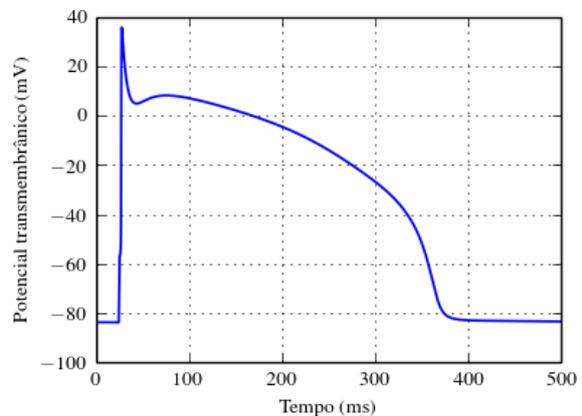
Em um outro trabalho Amorim et al. (2010), uma extensão da ferramenta AGOS para geração automática de códigos para GPU que descrevem os modelos celulares foi apresentada junto com um estudo do desempenho da solução de diferentes EDOs associadas a modelos celulares mais complexos.

### 7.4.1 Implementação usando OpenMP

Inicialmente, uma implementação utilizando OpenMP foi desenvolvida com o intuito de aproveitar ao máximo os recursos dos processadores atuais que dispõem de vários núcleos. Simulações como a da Figura 7.26, onde um estímulo elétrico pontual é aplicado no centro de um domínio bidimensional para iniciar a propagação da onda elétrica de ativação do tecido, foram realizadas. Com o objetivo de analisar o desempenho da implementação paralela usando OpenMP, as simulações foram analisadas utilizando 1, 2 e 4 núcleos do processador.



(a) Simulação.



(b) Potencial transmembrânico.

Figura 7.26: Resultados da simulação usada para testar a aceleração usando GPUs. (a) Distribuição espacial do potencial transmembrânico  $V$  no tecido de dimensão  $6.4 \times 6.4$  cm usando o modelo Luo-Rudy, 50 ms depois do estímulo. (b) Potencial de ação no ponto marcado em (a).

As simulações foram executadas e o tempo total para solução de cada etapa, solução das EDOs e solução da EDP parabólica, foram medidos para cada caso. A Figura 7.27 mostra o tempo total, em horas, de cada etapa da simulação. Usando 4 núcleos uma aceleração de 3.98 foi obtida para a solução das EDOs, enquanto que uma aceleração, moderada, de 2.35 foi obtida para a solução dos sistemas lineares associado ao problema parabólico.

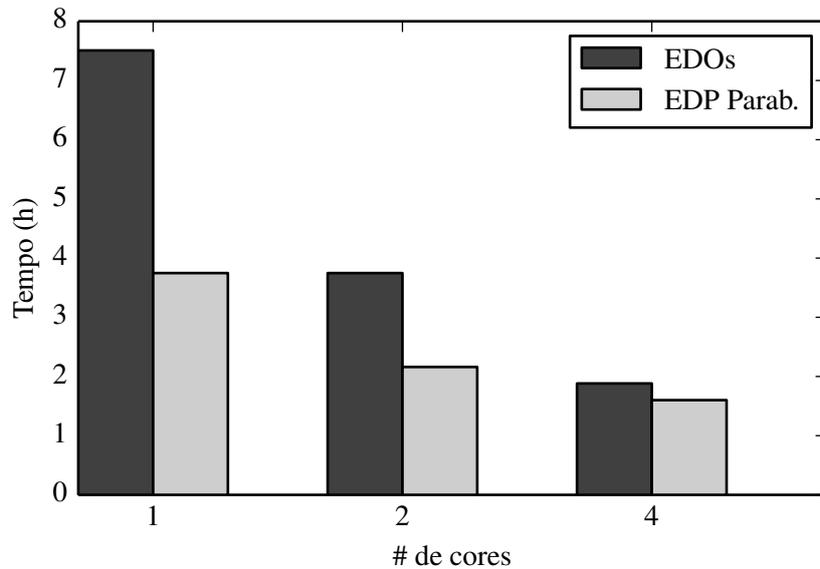


Figura 7.27: Tempo total para solução das EDOs e EDP nas simulações usando OpenMP com 1, 2 e 4 cores.

#### 7.4.2 Implementação usando CUDA

A implementação computacional da solução do problema monodomínio usando CUDA foi feita utilizando o MEF e considerou dois modelos celulares: o modelo TNNP e o modelo de Luo-Rudy (LR-I). O programa foi escrito em C e compilado com o compilador GNU GCC versão 4.3.3. Com o objetivo de explorar o poder dos processadores atuais, o código foi paralelizado usando OpenMP (Chapman et al., 2007).

Em seguida, o código para GPU usando o ambiente de programação paralela NVIDIA CUDA foi estendido a partir do código original escrito para CPU. Para a implementação CUDA, funções específicas que são executadas na GPU, denominadas de *kernels* foram desenvolvidas para resolver o sistema de EDOs, assim como o sistema de equações lineares do problema parabólico. Todos os kernels CUDA nesse trabalho foram lançados com 256 threads por bloco e o número de blocos por grid foi configurado de acordo com o tamanho do problema, isto é, de acordo com o número de nós da malha de elementos finitos.

Para resolver os sistemas de EDOs dois *kernels* foram desenvolvidos, um deles para configurar as condições iniciais dos sistemas de EDOs na GPU, enquanto

o outro realiza a integração dos sistemas de EDOs a cada passo de tempo. Considerando  $M$  nós na malha, a cada nó um modelo celular é associado. As variáveis de estado desse modelo foram armazenadas em um vetor  $\mathbf{SV}$  de tamanho  $M \times N_{eq}$ , onde  $N_{eq}$  é o número de equações diferenciais do modelo celular. Para os modelos LR-I e TNNP tem-se  $N_{eq} = 8$  e  $N_{eq} = 19$ , respectivamente. Esse array  $\mathbf{SV}$  foi organizado de tal forma que os primeiros  $M$  elementos correspondem à primeira variável de estado, seguida por  $M$  elementos da próxima variável de estado, e assim por diante. Para todos os modelos celulares, a primeira variável do array  $\mathbf{SV}$  corresponde ao potencial transmembrânico  $v$ . Durante a etapa de solução, após a integração dos sistemas de EDOs em cada nó da malha, o potencial transmembrânico  $v$  de cada nó deve ser passado para o resolvidor do sistema linear do problema parabólico. Com essa organização do array  $\mathbf{SV}$  essa tarefa é simples e não precisa de transações de memória entre a CPU e GPU, uma vez que os dados dos modelos celulares tenham sido transferidos para a GPU.

A solução do sistema de equações lineares resultantes da discretização da EDP parabólica foi feita através do método PCG, cuja implementação consiste basicamente de operações básicas de álgebra linear tais como soma de vetores, multiplicação por escalar, produto escalar e a multiplicação de uma matriz esparsa por um vetor. O desempenho de métodos iterativos como o PCG nas GPUs depende fortemente da operação de multiplicação de uma matriz esparsa por um vetor  $\mathbf{y} = \mathbf{Ax}$ , já que esses métodos realizam diversas operações desse tipo até satisfazerem algum critério de parada. Portanto, a implementação dessa operação deve ser planejada com cuidado para obter resultados satisfatórios em termos de desempenho.

Nesse trabalho, dois formatos para representar matrizes esparsas foram utilizados, o formato CSR (*Compressed Sparse Row*) e o formato ELLPACK (Saad, 2003). O formato CSR é o formato mais popular para armazenar matrizes esparsas com uma estrutura genérica e foi utilizado, pois as matrizes de elementos finitos globais são montadas nesse formato. O formato ELLPACK explora o fato

de que em cada linha existe no máximo  $N_d$  elementos não-zero, sendo que  $N_d$  é pequeno. Isso é comum às matrizes de discretização por elementos finitos em malhas bidimensionais regulares como as que foram utilizadas para esses experimentos.

A implementação do *kernel* CUDA para realizar a multiplicação de uma matriz esparsa por um vetor pode ser paralelizada facilmente já que o produto de uma linha da matriz pelo vetor é independente das demais. Portanto, essa operação foi implementada atribuindo a cada thread a tarefa de calcular o produto escalar de uma linha da matriz pelo vetor. Além disso, as funções para realizar multiplicação da matriz esparsa por um vetor utilizaram memória de textura para acessar o vetor  $\mathbf{x}$  durante a multiplicação pela matriz com o objetivo de melhorar o desempenho. Mais detalhes sobre a implementação dessas operações e discussões sobre desempenho podem ser encontrados na publicação desse estudo em Rocha et al. (2011).

### 7.4.3 Experimentos

Para investigar o desempenho da implementação paralela usando CUDA, foram usados 3 exemplos que representam um pedaço de tecido bidimensional que foi discretizado espacialmente usando o MEF com elementos quadrangulares bilineares. A matriz resultante da discretização possui uma estrutura esparsa, com um máximo de nove elementos não nulos por linha. A discretização temporal da EDP foi feita através do método de Euler implícito. A Tabela 7.2 apresenta as dimensões físicas do tecido utilizado, assim como propriedades da malha e número de valores não nulos na matriz esparsa. A discretização espacial foi feita utilizando elementos quadrangulares regulares com um espaçamento  $\Delta x = \Delta y = 100\mu\text{m}$ .

Os testes foram realizados com o método de Euler explícito para a integração das EDOs dos modelos LR-I e TNNP utilizando um passo de tempo de  $\Delta t = 0.01$  ms e  $\Delta t = 0.001$  ms para os modelos, respectivamente. A escolha do passo de tempo levou em consideração a estabilidade do método de Euler explícito para esses modelos e considerou o maior passo permitido. Como critério de parada para

o método PCG uma tolerância absoluta para o resíduo de  $10^{-6}$  foi adotada.

Tabela 7.2: Dimensões do tecido usado nas simulações, número de nós, número de elementos e número de valores não-zero na matriz esparsa.

Tecido	# Nós	# Elementos	# Não nulos
1.6 cm × 1.6 cm	25921	25600	231361
3.2 cm × 3.2 cm	103041	102400	923521
6.4 cm × 6.4 cm	410881	409600	3690241

Os parâmetros do modelo monodomínio para esses experimentos foram retirados da literatura (Plank et al., 2008; Roth, 1997):  $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  e  $\chi = 0.14 \mu\text{m}^{-1}$ . O tecido foi considerado anisotrópico com os seguintes valores para as condutividades  $\sigma_l = 0.0003 \text{ mS}/\mu\text{m}$  e  $\sigma_t = 0.0001 \text{ mS}/\mu\text{m}$ , as quais também foram retiradas da literatura (Sundnes et al., 2006). As fibras do tecido estão orientadas de forma homogênea com um ângulo de  $45^\circ$  graus com relação ao eixo  $x$ .

Os experimentos computacionais foram executados em um computador com processador AMD Phenom 9950 Quad-Core, com 8GB de memória, equipado com uma GPU NVIDIA GeForce GTX 280, com 1GB de memória. O código foi compilado com o compilador GNU GCC e com o compilador da NVIDIA CUDA versão 2.0. Em todos os casos flags de otimização foram utilizadas na compilação: para o código CPU as flags `-O3 -ffast-math` foram utilizadas; para compilar o código GPU com o compilador `nvcc` da NVIDIA as flags seguintes flags `-O3 -use_fast_math` foram usadas.

#### 7.4.4 Resultados

As implementações usando CPU e GPU foram comparadas em termos do tempo requerido para integrar os sistemas de EDOs, do tempo para resolver os sistemas lineares do problema parabólico e em termos do tempo total. A Tabela 7.3(a) mostra o tempo de execução para solução das EDOs usando CPU e GPU, assim como a aceleração obtida para os modelos celulares LR-I e TNNP. Observa-se que em todas as simulações com o uso de GPU o desempenho foi melhor do que usando

a CPU. Fatores de aceleração (*speedup*) entre  $132\times$  e  $180\times$  foram obtidos para o modelo LR-I, enquanto  $65\times$  e  $75\times$  foram obtidos para o modelo TNNP.

Tabela 7.3: Comparação do tempo de solução (a) dos sistemas de EDOs e (b) do sistema de equações lineares associado à EDP parabólica.

Modelo	Tecido	CPU	GPU	Speedup
LR-I	$1.6 \times 1.6$	510.8	3.9	132
	$3.2 \times 3.2$	1728.6	10.5	165
	$6.4 \times 6.4$	6777.0	37.6	180
TNNP	$1.6 \times 1.6$	8586.4	130.3	66
	$3.2 \times 3.2$	34370.6	463.4	74
	$6.4 \times 6.4$	136453.6	1804.7	76

(a) EDOs

Modelo	Tecido	Tempo			Speedup	
		CPU	GPU-CSR	GPU-ELL	CSR	ELL
LR-I	$1.6 \times 1.6$	350.7	236.3	121.0	1.5	2.9
	$3.2 \times 3.2$	1350.4	689.4	245.5	2.0	5.5
	$6.4 \times 6.4$	5761.3	2427.5	648.8	2.4	8.9
TNNP	$1.6 \times 1.6$	4338.5	3029.7	1607.8	1.4	2.7
	$3.2 \times 3.2$	17834.6	8984.8	3217.0	2.0	5.5
	$6.4 \times 6.4$	77654.1	31406.0	8394.5	2.5	9.2

(b) EDP

Os tempos de execução, considerados como a média de 3 execuções, para solução dos sistemas lineares associados ao problema parabólico foram medidos. Para solução dos sistemas lineares o método iterativo do PCG foi utilizado e, portanto, o tempo de execução inclui o tempo envolvido em operações vetoriais básicas, produto escalar e sobretudo multiplicações matriz-vetor utilizando diferentes representações (CSR ou ELLPACK) para a matriz esparsa. Os resultados são apresentados na Tabela 7.3(b). Vale ressaltar que os resultados (*speedup*) da implementação usando GPU foram comparados com a implementação paralela usando OpenMP com 4 núcleos. A tabela mostra que a implementação usando GPU obteve acelerações entre 1.5 e 2.3 usando o formato CSR e 2 e 9 usando o formato ELLPACK para representação da matriz esparsa. É possível observar

que o modelo celular utilizado afeta pouco a aceleração para solução do problema parabólico.

Finalmente, comparou-se o tempo de execução total para cada uma das simulações, que inclui não só o tempo para solução das EDOs e do sistema parabólico, mas também o tempo usado para montar a matriz de rigidez e escrever os dados em arquivos.

A Figura 7.28 mostra gráficos com o tempo total de simulação na CPU com OpenMP usando 1, 2 e 4 núcleos. Os painéis (b) e (c) apresentam a taxa de aceleração obtida pela simulação usando a GPU para a solução das EDOs com os modelos LR-I e TNNP e da EDP parabólica com diferentes formatos para a matriz esparsa. Claramente as implementações usando GPU foram mais rápidas do que as versões com CPU para a solução das EDOs para ambos modelos celulares. A solução da EDP parabólica também foi mais rápida na GPU, entretanto, com taxas de acelerações menores. Nota-se aqui o impacto do formato para armazenar a matriz esparsa. Foi observada pouca variação na solução dos sistemas lineares para diferentes modelos celulares, como mostra o painel (c).

Na simulação usando o maior tecido com o modelo celular mais complexo (TNNP), o desempenho da GPU com o formato ELLPACK foi aproximadamente  $20\times$  mais rápido do que a CPU com 4 núcleos. Os resultados também mostram que o formato ELLPACK foi mais eficiente na GPU do que o formato CSR, já que o formato ELLPACK é mais adequado para malhas estruturadas. Uma discussão mais detalhada sobre resultados e sobre a implementação podem ser encontrados em Rocha et al. (2011).

#### **7.4.4.1 Comparações na solução de diferentes modelos celulares**

O problema de resolver os sistemas de EDOs dos modelos celulares em cada nó da malha é um problema naturalmente paralelo, uma vez que as EDOs associadas a cada nó podem ser integradas no tempo de forma independente umas das outras. Portanto, como observado, o desempenho da implementação paralela

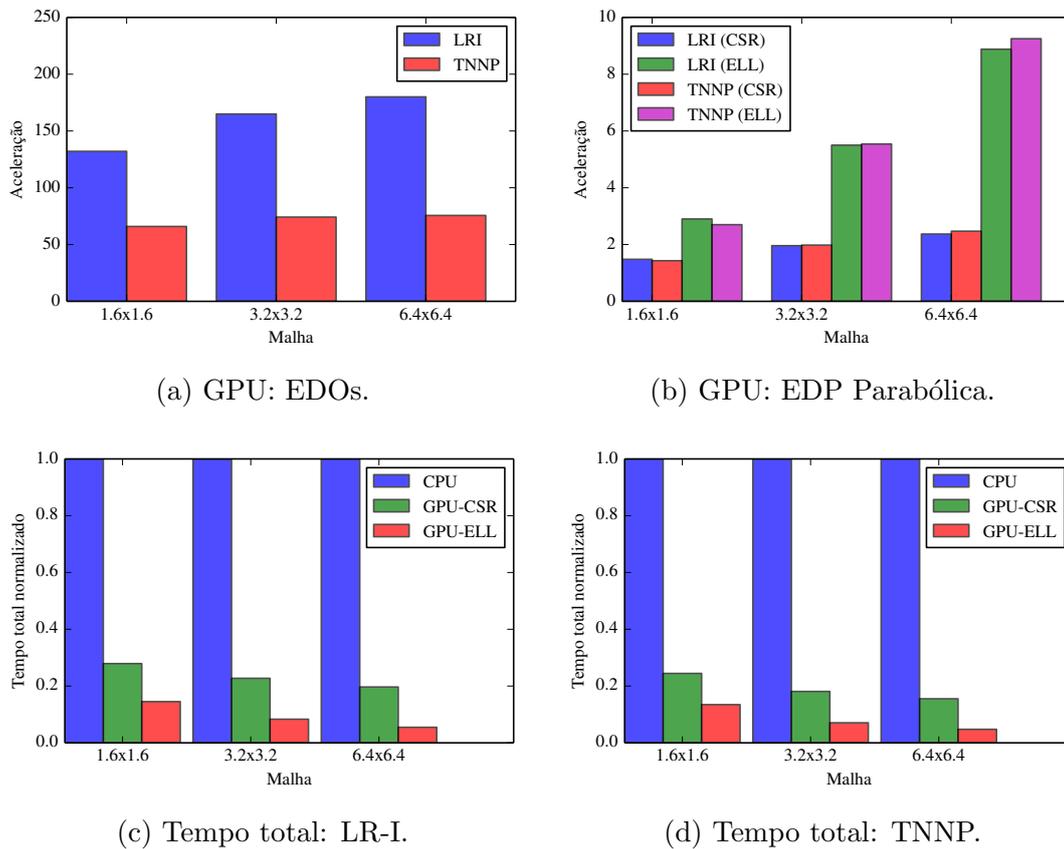


Figura 7.28: (a)-(b) Aceleração obtida para a solução das EDOs e da EDP parabólica. (c)-(d) Tempo total das simulações com CUDA normalizados pelo tempo da simulação usando CPU com 4 cores.

usando GPUs para essa parte do problema é bastante significativo. Como discutido anteriormente, a complexidade biofísica e, portanto, matemática dos modelos celulares varia bastante. Alguns modelos chegam a possuir mais de 40 equações diferenciais. Logo, é de se esperar que o desempenho computacional para a solução dos mesmos seja diferente. Sendo assim, em Amorim et al. (2010) um estudo considerando outros modelos celulares foi realizado com o objetivo de avaliar o desempenho da implementação GPU em diferentes modelos. Além disso, esse estudo também abordou a geração automática de códigos CUDA para representar o modelo celular através da ferramenta AGOS, desenvolvida por Barbosa et al. (2006).

Os detalhes sobre os modelos celulares considerados nesse estudo são apresentados na Tabela 7.4, onde fica claro as diferenças com relação ao ano de publicação,

número de EDOs de cada modelo e o maior passo de tempo permitido pelo método de Euler explícito por questões de estabilidade.

Tabela 7.4: Modelos celulares utilizados e suas propriedades.

Modelo	Acrônimo	EDOs	$\Delta t$	Referência
Luo-Rudy	LR-I	8	0.01	Luo e Rudy (1991)
ten Tusscher	TNNP	19	0.001	ten Tusscher et al. (2004)
Mahajan-Shiferaw	MSH	27	0.001	Mahajan et al. (2008)
Bondarenko et al.	BDK	41	0.0001	Bondarenko et al. (2004)

A Figura 7.29 apresenta as taxas de aceleração obtidas na solução das EDOs de cada modelo celular utilizado em um conjunto de malhas com diferentes tamanhos. Nota-se o grande ganho em desempenho obtido, chegando em algumas casos a taxas de aceleração superiores a  $250\times$ , assim como a variação da aceleração para os modelos. Observa-se também que os modelos mais complexos, como o modelo BDK, tiveram acelerações menores, já que esses possuem muitas equações, expressões aritméticas, funções exponenciais e até mesmo estruturas de seleção (*if-else*), que degradam o desempenho da implementação CUDA.

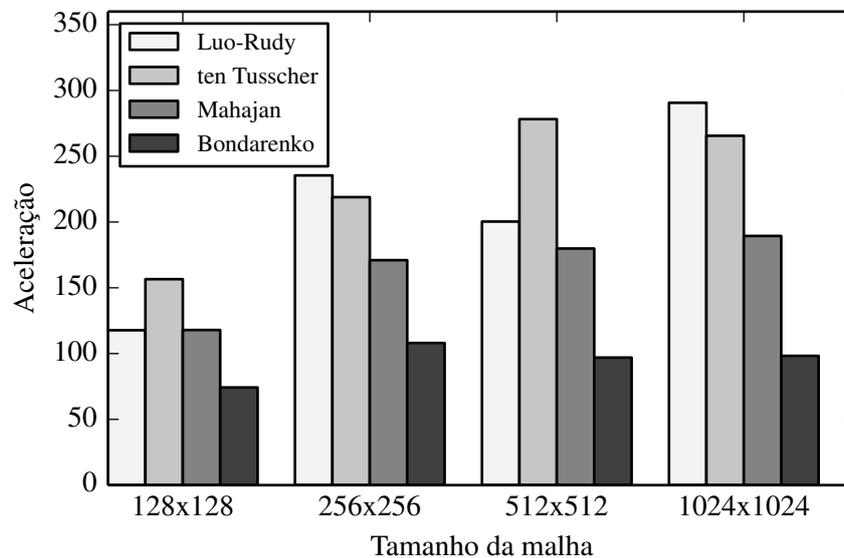


Figura 7.29: Acelerações obtidas pela implementação CUDA na etapa de solução dos sistemas de EDOs associados a diferentes modelos celulares com diferentes níveis de complexidade e número de variáveis.

#### 7.4.4.2 Comparações entre CUDA, OpenGL e OpenCL

Tendo em vista a possibilidade de se utilizar o poder das GPUs para se realizar cálculos científicos através do uso de diferentes bibliotecas de programação das GPUs, foi realizado um estudo, publicado em Oliveira et al. (2012a), com o objetivo de comparar o desempenho da implementação do modelo monodomínio usando CUDA, OpenGL e OpenCL.

Nesse estudo, a implementação feita em Rocha et al. (2011) usando CUDA foi adaptada para OpenCL, através de pequenas modificações no código, com o objetivo de se ter um código portátil capaz de ser executado em diferentes hardwares aceleradores, além de placas gráficas de diferentes fabricantes. Para representação de matrizes esparsas, além do formato CSR usado anteriormente, o formato diagonal (DIA), detalhado em Saad (2003), foi implementado e utilizado nos experimentos.

A implementação em OpenGL foi feita por Amorim e dos Santos (2012), e foi utilizada aqui para comparar o desempenho e características das plataformas CUDA, OpenGL e OpenCL. É importante ressaltar que a implementação usando OpenGL utiliza os recursos disponíveis para computação gráfica para realizar os cálculos científicos, portanto, a programação exige um conhecimento avançado de computação gráfica. A idéia principal de usar OpenGL para computação em GPU de propósito geral é mapear conceitos de computação gráfica em conceitos de programação básicos de CPU. Mais detalhes podem ser encontrados em Amorim e dos Santos (2012).

Experimentos utilizando malhas de tamanho com  $100 \times 100$ ,  $400 \times 400$  e  $800 \times 800$  nós foram realizados. A Figura 7.30 apresenta os resultados obtidos em termos do tempo total de execução em segundos, obtidos a partir de uma média de 3 execuções. A implementação com OpenCL foi executada nas GPUs NVIDIA GeForce GTX 470 e AMD Radeon 6850, enquanto as implementações com CUDA e OpenGL foram executadas apenas na NVIDIA GeForce GTX 470.

Para a solução das EDOs, observa-se na Figura 7.30(a) que a implementação

OpenGL foi a que obteve os melhores resultados, enquanto a implementação com OpenCL teve um desempenho melhor do a versão CUDA na mesma GPU (GeForce GTX 470). Por outro lado, para a solução da EDP parabólica, a implementação CUDA foi a que obteve os melhores resultados, como mostra a Figura 7.30(b).

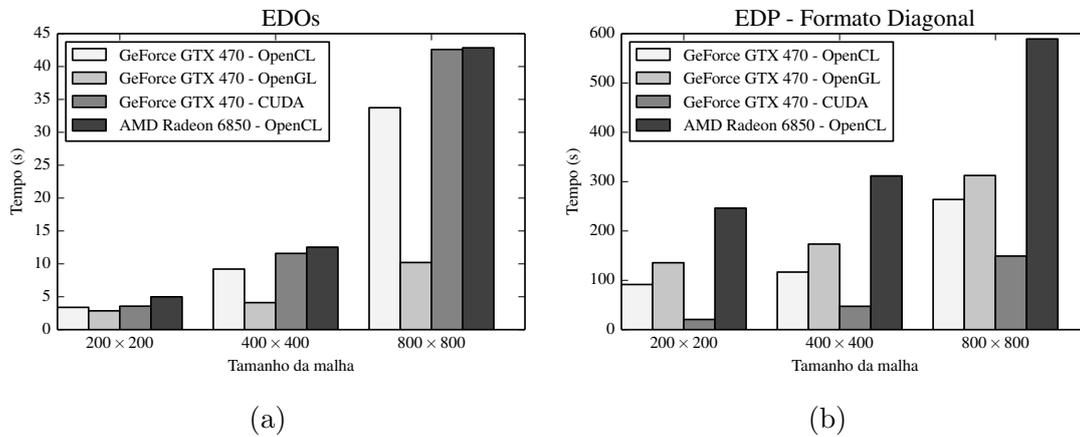


Figura 7.30: Tempos (em segundos) para solução das (a) EDOs e (b) EDP parabólica nas diferentes implementações usando GPUs para diferentes tamanhos de malha.

Em termos de desempenho das implementações paralelas, os resultados são similares aos apresentados por Rocha et al. (2011). Para a solução das EDOs, os resultados na mesma GPU para a versão OpenCL foram melhores do que a implementação CUDA. Entretanto, observou-se que, a troco da portabilidade do código, o desempenho da implementação OpenCL foi ligeiramente inferior ao da implementação CUDA para a solução dos sistemas lineares. Uma discussão mais detalhada sobre os resultados, assim como os fatores de aceleração obtidos quando comparados com uma implementação usando vários núcleos com OpenMP, podem ser encontrados em Oliveira et al. (2012a).

# Capítulo 8

## Efeitos da deformação na repolarização no tecido do ventrículo esquerdo humano

Neste capítulo é apresentado um estudo computacional que utiliza o modelo eletromecânico desenvolvido para analisar os efeitos da atividade eletromecânica acoplada na parede do ventrículo esquerdo humano. Em particular, analisa-se como a deformação da parede ventricular afeta as propriedades eletrofisiológicas do tecido, sobretudo com foco na dispersão de repolarização e duração do potencial de ação. Em seguida, usando o mesmo modelo foram realizadas diversas simulações para se obter eletrogramas em simulações computacionais de uma fatia do ventrículo esquerdo humano em condições normais considerando a deformação do mesmo. Além disso, foram analisados os efeitos da deformação em uma situação patológica do ventrículo esquerdo.

### 8.1 Introdução

O movimento e a contração do tecido cardíaco afetam a atividade elétrica do coração de várias formas. Alguns exemplos incluem a dependência do comprimento do sarcômero nas taxas de ligação de  $Ca^{2+}$  à troponina-C (Hoffmann e Fuchs, 1987) e canais iônicos que dependem do estiramento do sarcômero (*stretch-activated channels*) (Kohl e Sachs, 2001).

Contribuições significantes para o entendimento da repolarização e da onda-T de eletrogramas de mamíferos foram realizadas por Yan e Antzelevitch (1998). Eles

desenvolveram um experimento, conhecido como *left ventricle wedge preparation*, onde uma fatia do ventrículo esquerdo é extraída e usada para se obter um eletrograma transmural (ou pseudo-ECG, como também costuma ser chamado (Adeniran et al., 2011)). Seus resultados relacionam a onda-T dos eletrogramas medidos ao gradiente transmural da duração do potencial de ação, à dispersão transmural de repolarização e à expressão heterogênea de correntes de  $K^+$  e  $Ca^{2+}$ .

A Figura 8.1 ilustra um experimento realizado por Glukhov et al. (2010) utilizando uma fatia do ventrículo esquerdo humano. O painel A mostra o coração inteiro com destaque para a veia cava inferior, os átrios esquerdo e direito e os ventrículos esquerdo e direito, representados por IVC, LA, RA, LV e RV, respectivamente. Já o painel B mostra uma fatia transmural do ventrículo esquerdo utilizada no experimento, deixando claro a heterogeneidade do potencial de ação entre as células do endocárdio, miocárdio e epicárdio. No painel C, os potenciais de ação gravados em cada um dos pontos mostrados no painel B são exibidos, assim como o eletrograma transmural, rotulado na figura por *Pseudo ECG*.

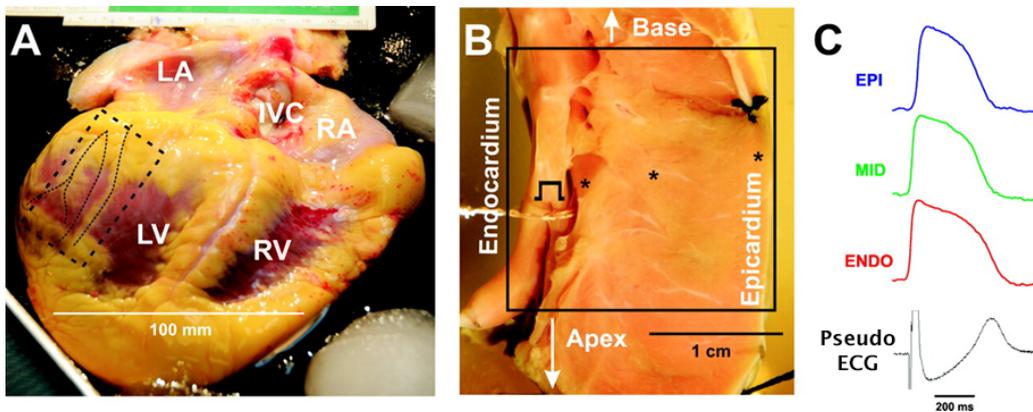


Figura 8.1: Preparação do experimento de uma fatia do ventrículo esquerdo humano (*left ventricle wedge preparation*). Adaptado de Glukhov et al. (2010).

Diversos trabalhos que usaram preparações experimentais com fatias do ventrículo obtiveram dados eletrofisiológicos usando gravações elétricas a partir da superfície da fatia ventricular (Diego et al., 2013; Wei et al., 2012; Liu et al., 2012). De fato, nesses trabalhos os eletrogramas transmural são usualmente chamados de pseudo-ECG, ECG transmural ou até mesmo, com um certo abuso,

de simplesmente ECG, devido às similaridades morfológicas existentes entre eles e o eletrocardiograma obtido a partir da superfície do torso (Diego et al., 2013; Klabunde, 2011). Nesse trabalho, o termo eletrograma se refere ao eletrograma calculado a partir da superfície da fatia do ventrículo, isto é, trata-se de um eletrograma transmural ou pseudo-ECG. Assim, para evitar possíveis confusões com o ECG medido a partir da superfície do torso (Klabunde, 2011), o termo ECG será evitado e apenas os termos eletrograma ou eletrograma transmural serão usados.

A relação entre a heterogeneidade do potencial de ação e os eletrogramas foi investigada através de modelos computacionais. Em particular, Gima e Rudy (2002) desenvolveram um modelo computacional unidimensional capaz de simular muitas características importantes de um eletrograma transmural obtido experimentalmente a partir de uma preparação com uma fatia do ventrículo. Gima e Rudy (2002) estudaram ainda os efeitos da heterogeneidade das correntes  $I_{Ks}$  e  $I_{to}$ , o efeito de diferentes níveis de acoplamento das junções gap, assim como outras situações patológicas como, por exemplo, a síndrome do QT longo (LQT) na forma da onda-T (Klabunde, 2011).

Em dos Santos et al. (2006), simulações obtidas de um modelo bidimensional de uma fatia do ventrículo esquerdo humano revelaram a importante relação entre a heterogeneidade anatômica (representada pela rotação da direção da folha) e heterogeneidade funcional (representada pela expressão de diferentes fenótipos, tais como células do epicárdio, células M e células dos endocárdio) e como elas podem contribuir para a morfologia da onda-T.

Em Strom et al. (2010), a combinação de experimentos com fatias do ventrículo e simulações computacionais com modelos unidimensionais foram usadas para avaliar a influência da expressão de *Cx43* e a heterogeneidade do PA em diferentes regiões do ventrículo esquerdo.

Em Gima e Rudy (2002), mapeamentos ópticos e eletrogramas obtidos de preparações do tipo Langendorff (Broadley, 1979) em corações de ratos foram combinados com simulações computacionais bidimensionais. Resultados importantes

sobre a onda-T em ratos foram obtidos. O modelo usado claramente demonstrou que a forma bifásica da onda-T do rato pode ser explicada em termos da relação entre os gradientes de DPA transmural e apex-base que existe no ventrículo esquerdo deste mamífero.

É importante destacar que, em todos os experimentos com fatias do ventrículo esquerdo (*left ventricular wedge preparation*) realizados, o movimento do tecido cardíaco é normalmente considerado um artefato (Fedorov et al., 2007; Lou et al., 2011; Yan e Antzelevitch, 1998). Para se obter medidas da atividade elétrica cardíaca através de técnicas como *optical mapping*, por motivos técnicos, o movimento do tecido é usualmente suprimido através da aplicação de inibidores apropriados (Fedorov et al., 2007). Portanto, o efeito da deformação não é investigado nesse tipo de experimento.

Sendo assim, experimentos computacionais se mostram como uma possibilidade adicional de se estudar a complexa interação entre a eletrofisiologia e a contração cardíaca. Serão apresentados em seguida os resultados obtidos nesse trabalho através do uso do modelo eletromecânico fortemente acoplado desenvolvido que considera os efeitos da deformação na eletrofisiologia cardíaca. Essa abordagem, permitiu investigar, pela primeira vez, o impacto da deformação cardíaca no acoplamento elétrico de miócitos vizinhos, isto é, o efeito eletrotônico. Analisou-se também como isso influenciou dinamicamente a dispersão de repolarização e a morfologia da onda-T em eletrogramas obtidos de simulações computacionais de fatias do ventrículo esquerdo.

### 8.1.1 Eletrograma simulado

A Figura 8.2 apresenta um eletrograma transmural obtido a partir de uma simulação computacional, sem considerar a deformação do tecido. Nota-se que a forma da onda desses eletrogramas se assemelha muito à de um ECG clínico, como o das Figuras 1.4 e 1.5, que é obtido a partir do posicionamento de diversos eletrodos na superfície do corpo. Na Figura 8.2 pode-se identificar o complexo

QRS, gerado pela despolarização ventricular, assim como a onda T gerada durante a fase de repolarização ventricular.

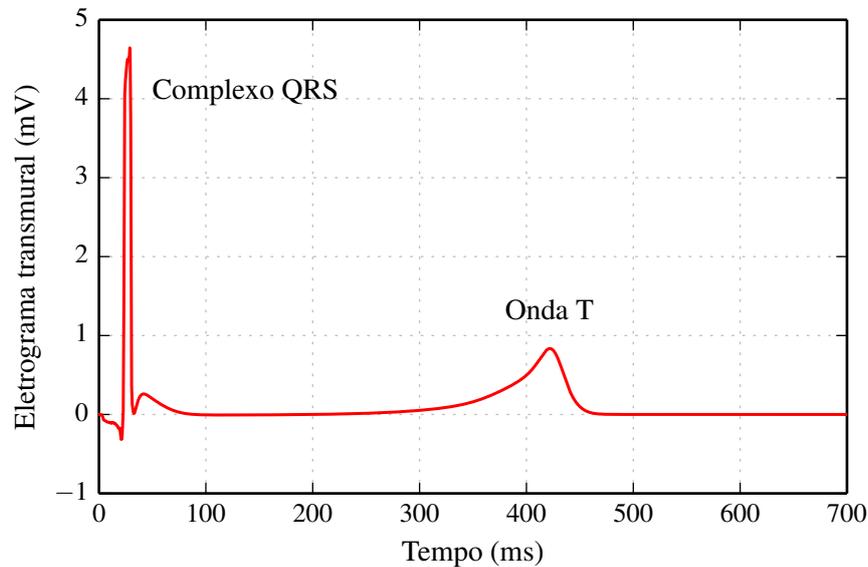


Figura 8.2: Eletrograma obtido a partir da solução numérica das equações do modelo bidomínio. O gráfico mostra as regiões do eletrograma conhecidas como complexo QRS e onda-T, as quais estão associadas com a fase de despolarização e repolarização ventricular, respectivamente.

### 8.1.2 Origem da onda-T

Para discutir os efeitos da deformação nos eletrogramas simulados, antes será apresentado de forma sucinta como a onda-T é gerada no eletrograma e a sua relação com a dispersão transmural de repolarização em condições normais.

A onda-T é gerada no eletrograma através da existência de gradientes de voltagem em ambos os lados da região das células-M na parede do ventrículo esquerdo (Yan e Antzelevitch, 1998). A Figura 8.3 ilustra os potenciais de ação gravados simultaneamente de regiões do endocárdio (endo), epicárdio (epi) e da região das células-M de uma experimento realizado em uma fatia do ventrículo esquerdo (Antzelevitch, 2001b). No meio da figura, tem-se o eletrograma transmural (indicado por Pseudo-ECG), enquanto na parte inferior tem-se as diferenças de voltagem entre os potenciais de ação do epicárdio e da região M ( $\Delta V_{M-Epi}$ ) e também entre a região M e o endocárdio ( $\Delta V_{Endo-M}$ ). Esses gráficos representam

os gradientes de voltagem e correntes opostas fluindo em ambas as direções da região M, e a combinação de ambos é responsável pela onda-T no pseudo-ECG.

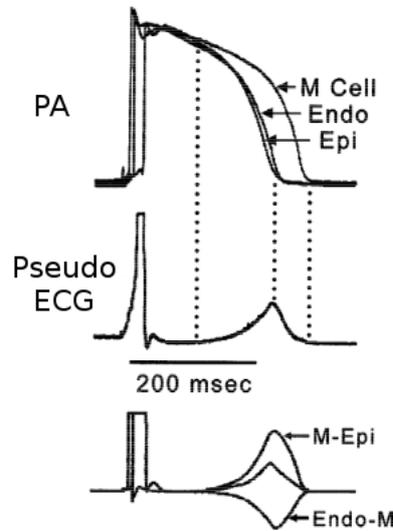


Figura 8.3: Origem da onda-T. A figura mostra na parte superior o PA das células do endocárdio, M e epicárdio, e no meio o eletrograma transmural e na parte inferior as diferenças de voltagem entre os PAs. Adaptado de Antzelevitch (2001b).

Em condições normais, a onda-T começa quando o platô do potencial de ação das células do epicárdio se separa do das células-M. Então, à medida que a região do epicárdio se repolariza, o gradiente de voltagem entre o epicárdio e a região M continua a crescer, o que caracteriza a fase de subida da onda-T. Esse gradiente de voltagem atinge o seu pico quando o epicárdio se repolariza completamente, o que corresponde também ao pico da onda-T.

No outro lado da parede ventricular, quando o platô do potencial de ação das células do endocárdio se separa do das células-M, tem-se um gradiente de voltagem oposto e uma corrente correspondente que limita a amplitude da onda-T e contribui para a parte inicial da fase de descida da onda-T. Esse gradiente de voltagem atinge o seu pico quando a região do endocárdio se repolariza completamente. O gradiente continua a decair enquanto a repolarização das células-M durar. Todos os gradientes terminam quando as células-M são completamente repolarizadas.

Assim, fica claro que a onda-T é altamente influenciada pela dispersão de repolarização existente entre as células na direção transmural. Logo, quanto maior

for a dispersão de repolarização transmural, maior serão os gradientes de voltagem na direção transmural e, portanto, maior será a amplitude da onda-T medida no eletrograma.

## 8.2 Experimentos numéricos

Para realizar esse estudo, o modelo celular eletromecânico que descreve a eletrofisiologia e a contração de miócitos cardíacos desenvolvido por de Oliveira et al. (2010), parametrizado para células do ventrículo esquerdo humano, foi utilizado. Esse modelo celular foi então embutido em simulações computacionais usando as equações do bidomínio (3.10) e as equações da elasticidade não-linear (4.52). O modelo eletromecânico acoplado foi então usado para avaliar os efeitos da deformação na repolarização e em eletrogramas computados na superfície do tecido.

Para descrever o comportamento do tecido passivo a lei constitutiva proposta por Holzapfel-Ogden foi utilizada. Os valores dos parâmetros utilizados são descritos na Tabela 4.2. O domínio consiste de um cubo de dimensão  $9 \times 9 \times 9$  mm, representando um bloco transmural do ventrículo esquerdo humano. O bloco foi dividido em 3 regiões de forma a representar as células do endocárdio, miocárdio e epicárdio, como mostra a Figura 8.4. Uma distribuição de 12% de células do endocárdio, 60% de células M e 28% de células do epicárdio foi utilizada. Essa distribuição foi utilizada porque em estudos computacionais anteriores, como aquele realizado por dos Santos et al. (2006), tal distribuição gerou uma onda-T positiva nos eletrogramas simulados.

Inicialmente, para simplificar o tratamento, a condutividade e a resposta do material passivo cardíaco foram consideradas transversalmente isotrópicos. Como discutido, na lei constitutiva de Holzapfel-Ogden basta remover os termos com os invariantes  $I_{4s}$  e  $I_{8fs}$  associados à direção da folha. A direção das fibras em todos os elementos é paralela ao eixo  $y$ , sendo que o eixo  $x$  representa o eixo transmural.

Para iniciar a atividade cardíaca um estímulo foi aplicado na face do cubo que corresponde ao endocárdio e o tempo total de simulação usado foi  $T = 1000$

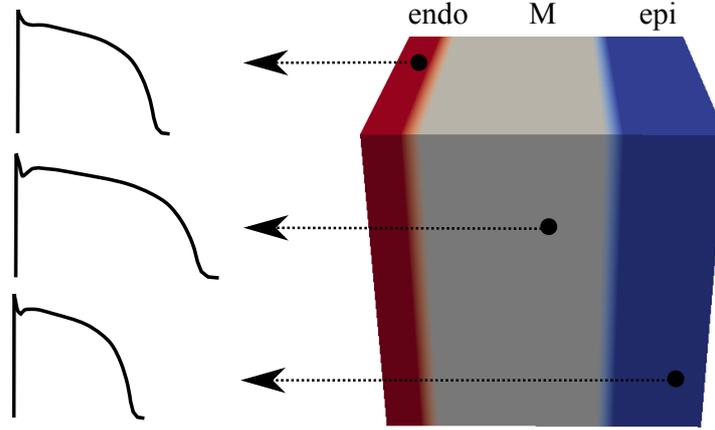


Figura 8.4: Representação esquemática do domínio: cubo transmural com a distribuição das células do endocárdio, células-M e células do epicárdio e os seus respectivos potenciais de ação.

ms, de forma a permitir que o cubo retornasse a sua configuração inicial após o relaxamento. O potencial de ação correspondente a cada nó da malha foi gravado em arquivo a cada passo de tempo. Em seguida, o tempo de ativação, o tempo de repolarização e a duração do potencial de ação foram calculados para cada nó da malha de cada simulação. A dispersão da duração do potencial de ação (ou do tempo de ativação ou do tempo de repolarização) foi considerada como a diferença entre o máximo e o mínimo da DPA, isto é,

$$disp = \max(DPA) - \min(DPA).$$

A Tabela 8.1 apresenta um resumo dos parâmetros utilizados nas simulações computacionais descritas a seguir. As condutividades utilizada para o bidomínio foram extraídas da literatura Muzikant e Henriquez (1998), e os parâmetros da lei constitutiva de Holzapfel-Ogden foram descritos na Tabela 4.2. Para a solução do problema da elasticidade não-linear 10 incrementos de carga ( $N_{inc}$ ) foram utilizados e o critério de convergência para um dado passo  $k + 1$  foi escolhido em termos da norma da energia  $\|\Delta \mathbf{u}^T \mathbf{R}\|$ .

Tabela 8.1: Parâmetros utilizados nas simulações eletromecânicas.

Parâmetro	Valor (Unidade)
Tensão ativa	$T_{ref}^{max} = 50 \text{ kPa}$
Capacitância	$C_m = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
Superfície-volume	$\chi = 2000 \text{ cm}^{-1}$
Condutividades	$\sigma_i^f = 3.0 \text{ mS}/\text{cm}$ , $\sigma_i^s = 1.0 \text{ mS}/\text{cm}$ , $\sigma_i^n = 0.31525 \text{ mS}/\text{cm}$ $\sigma_e^f = 2.0 \text{ mS}/\text{cm}$ , $\sigma_e^s = 1.65 \text{ mS}/\text{cm}$ , $\sigma_e^n = 1.3514 \text{ mS}/\text{cm}$
Discretização	$\Delta x = 500 \mu\text{m}$ $\Delta t_{edo} = \Delta t_{edp} = 0.05 \text{ ms}$ , $\Delta t_{mec} = 1.0 \text{ ms}$
Solução	$N_{inc} = 10$ $\Delta E_{k+1} \leq 10^{-6} \Delta E_1$

### 8.2.1 Eletrogramas simulados

Para se obter os eletrogramas transmuralis a partir das simulações computacionais, como aquele da Figura 8.2, o modelo bidomínio foi utilizado com os parâmetros descritos na Tabela 8.1. Para se calcular o eletrograma transmural o potencial extracelular  $u_e$  calculado na simulação do bidomínio foi utilizado. O eletrograma transmural é então obtido a partir da diferença do potencial extracelular de eletrodos posicionados em nós da superfície do epicárdio e endocárdio, como mostra a Figura 8.5.

### 8.3 Resultados das simulações

Apresenta-se agora os resultados de diversas simulações realizadas com o modelo eletromecânico. Inicialmente, discute-se de forma sucinta o efeito eletrotônico no acoplamento de miócitos vizinhos para uma melhor compreensão dos experimentos e resultados apresentados posteriormente. Assim, são apresentados resultados numéricos que mostram como a deformação do tecido cardíaco afeta a repolarização e a duração do potencial de ação em experimentos computacionais com fatias do VE humano. Em seguida, é estudado como a deformação afeta os eletrogramas gerados a partir de simulações que consideram a deformação em fatia do VE humano em condições normais e patológicas.

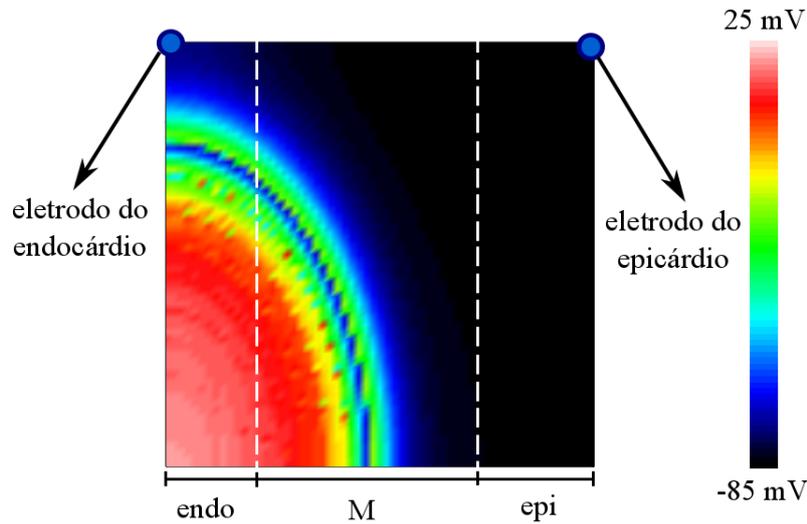


Figura 8.5: Exemplo da obtenção do eletrograma transmural em um domínio bidimensional. O campo escalar apresentado na figura corresponde ao potencial transmembrânico  $v$  após alguns milissegundos da aplicação de estímulo no endocárdio usado para iniciar a simulação.

### 8.3.1 Efeito eletrotônico

Quando analisadas de forma isolada do tecido, seja em experimentos ou simulações, as células das regiões do sub-endocárdio, M e sub-epicárdio, possuem diferentes propriedades elétricas entre si em termos das correntes dos diferentes canais iônicos. Por exemplo, como visto no Capítulo 2 para o modelo celular TNNP, nas células do endocárdio a intensidade da corrente  $I_{to}$  é maior do que nas demais, enquanto a intensidade da corrente  $I_{Ks}$  é maior nas células-M do que nas demais. Essa heterogeneidade transmural das correntes faz com que as células de cada região tenham um potencial de ação com uma duração diferente. A Figura 8.6 mostra a DPA dos diferentes tipos de células do modelo TNNP (linha vermelha tracejada). O valor intrínseco da DPA das células do endocárdio, células-M e epicárdio, isoladas, é 282 ms, 336 ms e 276 ms, respectivamente, como reportado por ten Tusscher et al. (2004).

Entretanto, quando as células são analisadas de forma embutida no tecido, existe o efeito do acoplamento entre as células vizinhas. Esse efeito, também conhecido como efeito eletrotônico, modula as propriedades intrínsecas das células

devido ao fluxo de correntes no espaço, sobretudo, durante a fase de repolarização. Basicamente, no tecido do VE com células dos três tipos mencionados, como a DPA das células-M é maior, existe um fluxo de correntes tanto em direção ao endocárdio quanto em direção ao epicárdio, que tende a homogeneizar a DPA das células. Nesse cenário, a DPA das células-M reduz em relação ao seu valor intrínseco, enquanto a DPA das células do endocárdio e epicárdio tendem a aumentar.

Para ilustrar o efeito eletrotônico uma simulação computacional de um cubo transmural com uma distribuição de 33% de cada tipo de célula (endocárdio, células-M e epicárdio) foi realizada. Um estímulo na face do endocárdio foi aplicado para iniciar a simulação. Após 600 ms de simulação a duração do potencial de ação foi calculada para todos os nós em uma linha no centro da face do endocárdio até o epicárdio e foi então comparada com a duração do potencial de ação de cada célula isolada. A Figura 8.6 mostra a DPA das células isoladas (linha vermelha tracejada) e a DPA transmural obtida na simulação das células acopladas e embutidas no tecido (linha azul sólida). O efeito eletrotônico reduz consideravelmente a DPA das células-M, enquanto a DPA das células do endocárdio e epicárdio sofrem um aumento. Esses perfis da duração do potencial de ação são qualitativamente similares aos obtidos em outros estudos (Franzone e Taccardi, 2006; Strom et al., 2010).

### **8.3.2 Simulação sem deformação - dispersão de repolarização e DPA**

Inicialmente, são apresentados os resultados da simulação de uma fatia do VE na presença de heterogeneidades do potencial de ação na direção transmural sem considerar o acoplamento com o modelo mecânico, isto é, sem deformação.

A Figura 8.7 apresenta o potencial transmembrânico em diversos instantes de tempo, desde a aplicação do estímulo no endocárdio, incluindo a repolarização, até retornar ao repouso. Na figura (a) observa-se o estímulo sendo aplicado na face do endocárdio, e após alguns instantes, o mesmo se propaga na direção transmural, como mostram os painéis (b)-(d). No painel (e) observa-se que o tecido já foi todo

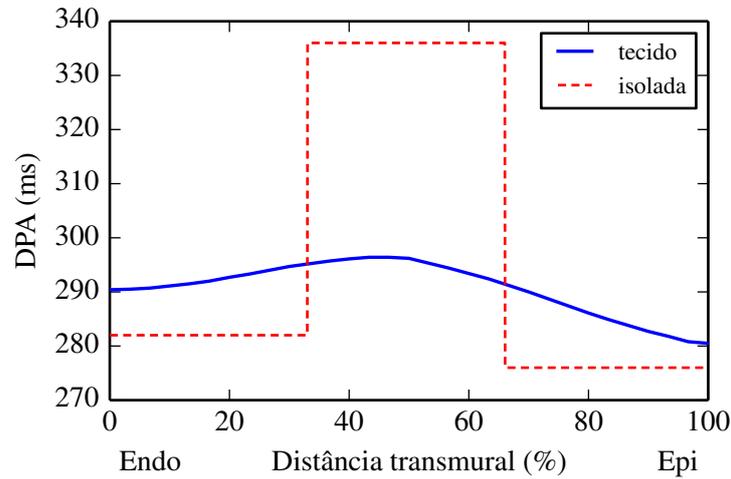


Figura 8.6: Duração do potencial de ação em células do endocárdio, células-M e epicárdio acopladas no tecido (azul) ou isoladas (vermelho).

despolarizado (ou eletricamente ativado). A repolarização do tecido é exibida nos painéis (f)-(h). Note que, no painel (h) no meio do tecido na região do miocárdio ainda ocorre a repolarização, enquanto que nos extremos, endocárdio e epicárdio, a repolarização está próxima do fim. Isso ocorre porque a DPA das células-M é maior do que a DPA das células do endocárdio ou epicárdio. Por fim, o tecido retorna ao repouso após 350 ms, como mostra o painel (i).

O tempo de ativação (ACT), tempo de repolarização (REP) e a duração do potencial de ação (DPA) em uma linha transmural no meio do cubo são exibidos na Figura 8.8. Como o estímulo foi aplicado na face do endocárdio, os nós dessa face são ativados primeiro em  $t = 2$  ms quando o estímulo é aplicado. Como a propagação elétrica tem a forma de uma onda plana na direção transmural, nota-se que o tempo de ativação varia, basicamente, de forma linear da superfície do endocárdio para a superfície do epicárdio, como mostra a Figura 8.8(a). Depois tem-se a repolarização das células do endocárdio e, por fim, as células da região do miocárdio. Na Figura 8.8(c) tem-se a variação transmural da duração do potencial de ação, que é a diferença entre o tempo de repolarização e o tempo de ativação. Os perfis de ativação, repolarização e duração do potencial de ação obtidos nessa simulação são qualitativamente similares aos de outros trabalhos publicados na

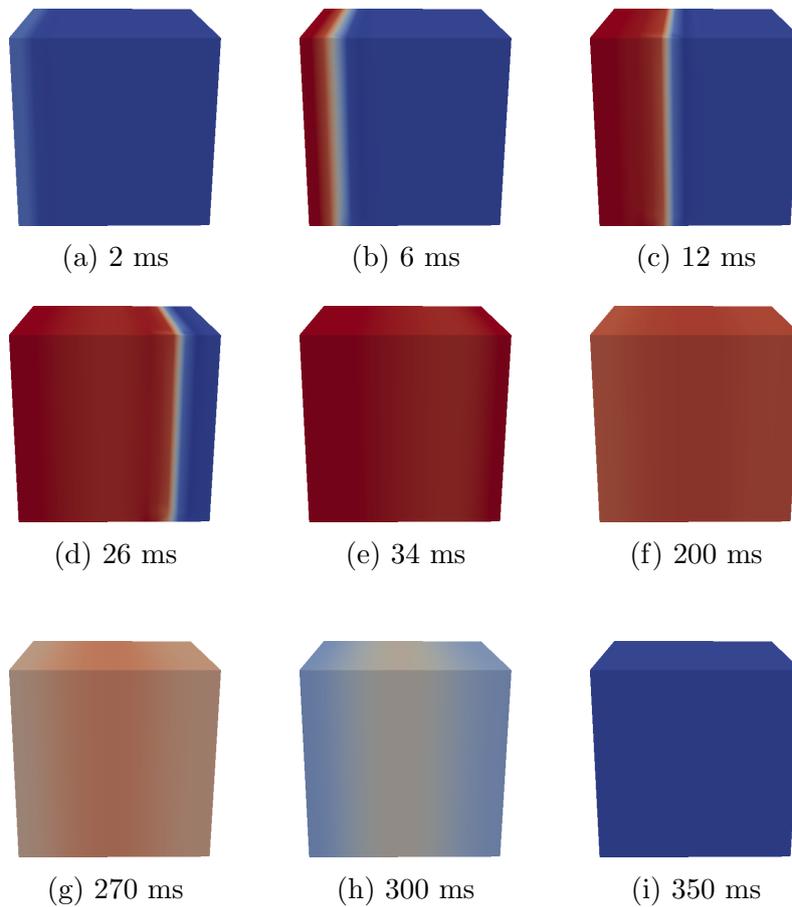


Figura 8.7: Potencial transmembrânico em diferentes instantes de tempo de uma simulação de um cubo com heterogeneidade transmural do potencial de ação das células do endocárdio, miocárdio e epicárdio. A cor do potencial transmembrânico varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

literatura usando simulações 1D e 3D da parede do ventrículo esquerdo (Franzone e Taccardi, 2006; Seemann et al., 2003; Viswanathan et al., 1999).

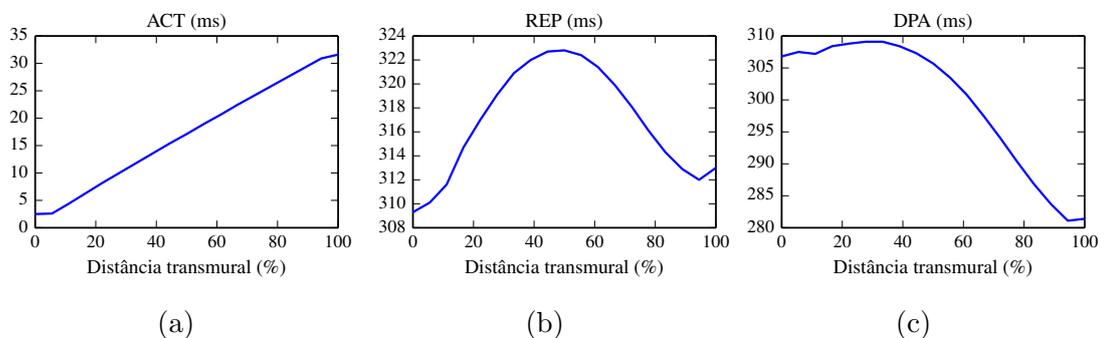


Figura 8.8: (a) Tempo de ativação, (b) tempo de repolarização e (c) duração do potencial de ação na direção transmural (no sentido endocárdio para epicárdio) no centro do cubo (sem deformação).

### 8.3.3 Simulação com deformação - dispersão de repolarização e DPA

O resultado da simulação que considera o efeito da deformação na atividade elétrica é apresentado na Figura 8.9, que mostra o potencial transmembrânico juntamente com a configuração deformada em diferentes instantes de tempo. Note que o principal modo de deformação é compressão na direção das fibras e alongamento na direção transmural.

A simulação é similar à versão sem deformação até o instante que o tecido começa a contrair, por volta de 26 ms, como mostra a Figura 8.9(d). O modelo celular começa a gerar força ativa um pouco antes de todo o tecido ser ativado eletricamente. Em seguida, todo o tecido começa a se contrair na direção das fibras e se alongar na direção transmural, até atingir o máximo da deformação (33% de alongamento na direção transmural) por volta de 130 ms, quando o tecido está na repolarização. As Figuras 8.9(g) e 8.9(h) mostram a repolarização do tecido e deixam em evidência a heterogeneidade transmural da DPA, sendo que no meio do cubo observa-se claramente a repolarização das células do miocárdio, cuja DPA é a maior dentre os três tipos de células consideradas.

Medidas do tempo de ativação, tempo de repolarização e duração do potencial de ação entre a simulação sem deformação e a simulação com deformação em termos do seu valor mínimo, máximo e sua dispersão (diferença) foram realizadas. Os resultados são exibidos na Tabela 8.2. Como esperado, apenas uma pequena diferença no tempo de ativação foi observada, já que a contração começa quando quase todo o tecido já foi ativado eletricamente. Por outro lado, um aumento significativo na dispersão de repolarização (REP) e, conseqüentemente, na dispersão da duração do potencial de ação (DPA) foi observado. Uma diferença de 10.7 ms e 6 ms para a dispersão do REP e para a dispersão da DPA, respectivamente, foi observada entre as simulações com e sem deformação.

Uma comparação gráfica entre o tempo de repolarização e a duração do potencial de ação das simulações é apresentada na Figura 8.10. Como visto na Tabela 8.2 a dispersão do tempo de ativação é fracamente afetada pela deformação

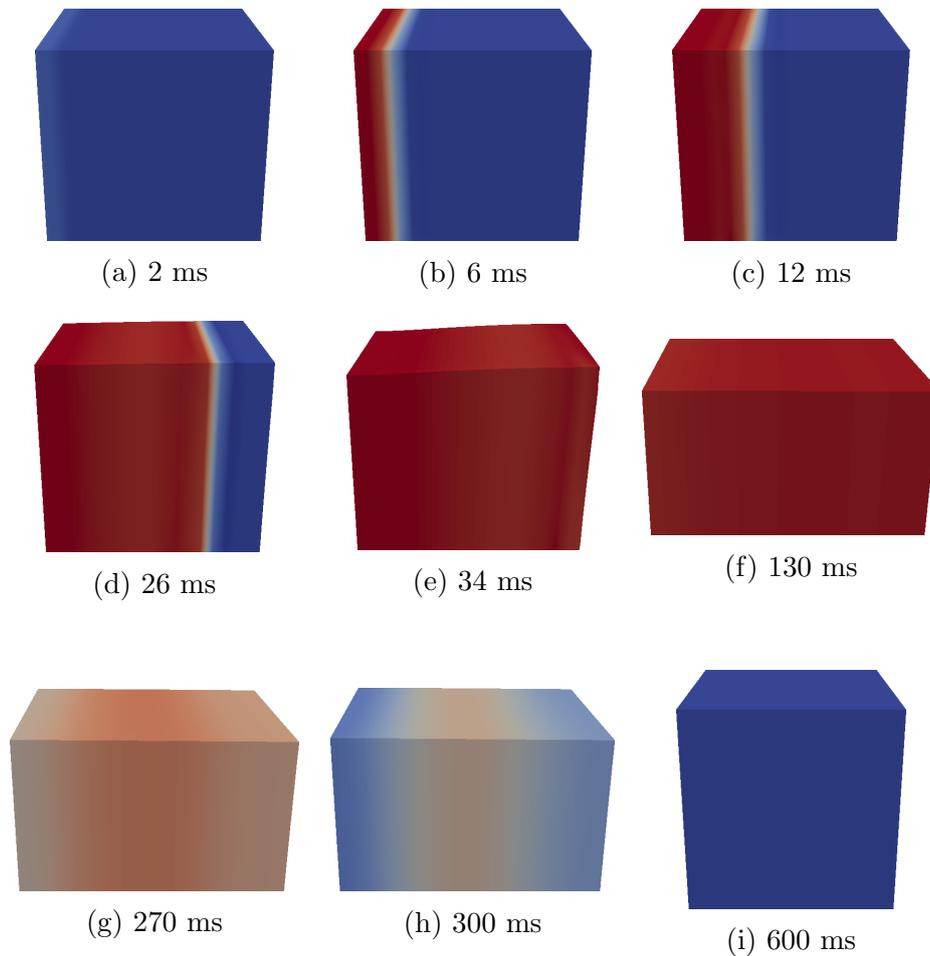


Figura 8.9: Potencial transmembrânico em diferentes instantes de tempo de uma simulação eletromecânica acoplada de um cubo com heterogeneidade transmural do potencial de ação das células do endocárdio, miocárdio e epicárdio. A cor do potencial transmembrânico varia de  $-90$  mV (azul) a  $20$  mV (vermelho).

Tabela 8.2: Mínimo (min), máximo (max) e dispersão (disp) de ACT, REP e DPA calculado nas simulações.

Parâmetro	Sem deformação			Com deformação		
	min	max	disp	min	max	disp
ACT (ms)	2.5	31.6	29.1	2.6	33.4	30.8
REP (ms)	309.3	322.8	<b>13.5</b>	303.5	327.7	<b>24.2</b>
DPA (ms)	281.1	309.1	<b>28.0</b>	277.9	311.9	<b>34.0</b>

e, portanto, não será exibida. Entretanto, como pode-se ver pelos gráficos (a) e (b), o tempo de repolarização e a duração do PA foram afetados de forma significativa. Um efeito importante da deformação, é que devido ao alongamento na direção transmural, foi observada uma redução no acoplamento elétrico (ou efeito

eletrotônico) das células do tecido já que as células ficaram mais distantes entre si. Essa redução do efeito eletrotônico por sua vez, fez com que a DPA de cada célula ficasse mais próxima da sua DPA intrínseca (representado na Figura 8.10(b) pela linha pontilhada preta). Isto é, a deformação causou um espessamento da parede do VE, que resultou em um aumento da dispersão de repolarização e DPA, como pode-se observar nos gráficos.

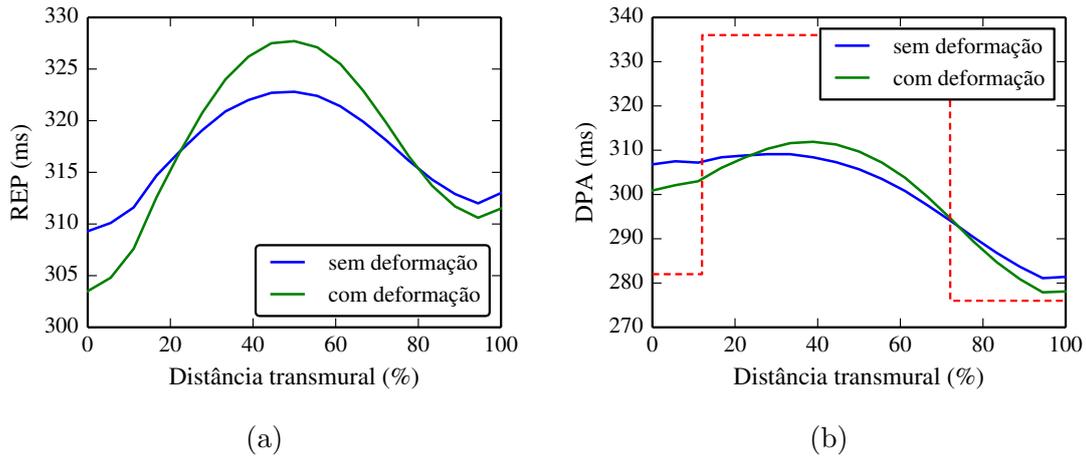


Figura 8.10: Comparação gráfica entre (a) o tempo de repolarização e (b) a duração do potencial de ação para os casos sem deformação e com deformação. Em (b) a linha vermelha mostra a DPA das células isoladas.

### 8.3.4 Eletrogramas simulados sem deformação

Tendo em vista o interesse em compreender os efeitos da deformação do tecido cardíaco também nos eletrogramas obtidos, simulações computacionais da atividade eletrofisiológica pura, sem considerar a deformação, através da solução numérica do modelo do bidomínio descrito pelas equações (3.11), foram realizadas. Em seguida, o eletrograma resultante da simulação foi calculado a partir do potencial extracelular  $u_e$ , conforme descrito anteriormente na Seção 8.2.1. A Figura 8.2 apresenta um exemplo de eletrograma computado dessa forma, sem considerar o efeito da mecânica. Esse eletrograma foi considerado como um eletrograma de referência para comparações com as simulações que consideram a deformação que são apresentadas a seguir.

### 8.3.5 Eletrogramas simulados com deformação

Em seguida, várias simulações incluindo o efeito da deformação foram realizadas. Para cada simulação, um diferente valor para a tensão de referência  $T_{ref}^{max}$  foi usado para multiplicar pela tensão ativa normalizada gerando, assim, diferentes níveis de deformação. A Tabela 8.1 apresenta o valor máximo da tensão de referência usada.

Em todas as simulações, como as anteriores, o principal modo de deformação foi compressão na direção da fibra e alongamento na direção transmural. A Figura 8.11 mostra os eletrogramas obtidos em simulações com e sem deformação. Como esperado, na escala de tempo da mecânica do coração, a despolarização é um fenômeno rápido, e o tecido todo é ativado eletricamente antes de iniciar a contração. Por esse motivo, como pode-se observar no gráfico, o complexo QRS não é afetado pela mecânica. Por outro lado, como a fase de repolarização acontece após a contração e durante a fase de relaxamento, a onda-T é afetada pela contração, como mostra o zoom na região da onda-T na Figura 8.11.

Pode-se ver na Figura 8.11 que o instante de tempo do pico da onda-T sofreu uma mudança muito pequena, isto é, a duração do intervalo QT é a mesma. Entretanto, nota-se que a amplitude da onda-T aumentou de forma significativa quando a deformação foi considerada.

Para correlacionar a amplitude da onda-T com a deformação, o alongamento transmural, isto é, o espessamento da parede ventricular, foi medido em cada simulação realizada. Para calcular o espessamento da parede, os deslocamentos médios dos nós da face do epicárdio foram calculados, em cada passo de tempo da simulação. O espessamento da parede foi considerado como o máximo dessa medida de deformação durante todo o tempo da simulação.

Foi observado que, o aumento do valor do parâmetro  $T_{ref}^{max}$ , resulta em um alongamento transmural maior e, portanto, em um aumento do espessamento da parede ventricular. Pode-se observar na Figura 8.12 que isso também aumentou a amplitude da onda-T obtida nas simulações computacionais (tanto nas simu-

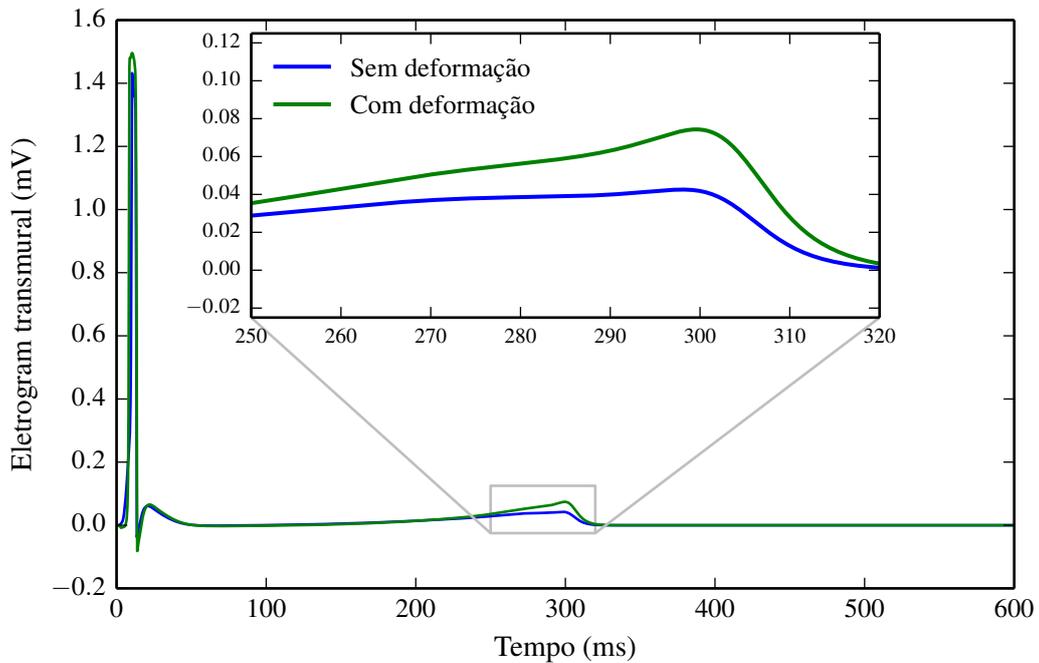


Figura 8.11: Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação. O gráfico apresenta o eletrograma completo mostrando o complexo QRS e a onda-T. Em destaque um zoom na região da onda-T mostrando que a amplitude da onda-T é maior na simulação que considera a deformação do tecido cardíaco.

lações 3D apresentadas aqui, quanto nas simulações 2D apresentadas por Rocha et al. (2013) utilizando o modelo constitutivo Neo-Hookeano para o miocárdio). A explicação para essa relação positiva entre a amplitude da onda-T e o espessamento da parede do ventrículo é baseada em como o efeito eletrotônico influencia a distribuição transmural da DPA.

A deformação causa um alongamento do tecido na direção transmural, isto é, um espessamento da parede ventricular, que resulta em uma redução do acoplamento eletrotônico, já que quando o tecido está alongado, as células do endocárdio, miocárdio e epicárdio estão mais distantes umas das outras. Essa redução do efeito eletrotônico faz com que a DPA das células cardíacas do endocárdio, miocárdio e epicárdio fique mais próxima do seu valor intrínseco, isto é, a DPA da célula quando está isolada. Isso causa um aumento da dispersão da DPA na direção transmural (veja a Figura 8.10), ou seja, um aumento no gradiente da DPA total que, por fim,

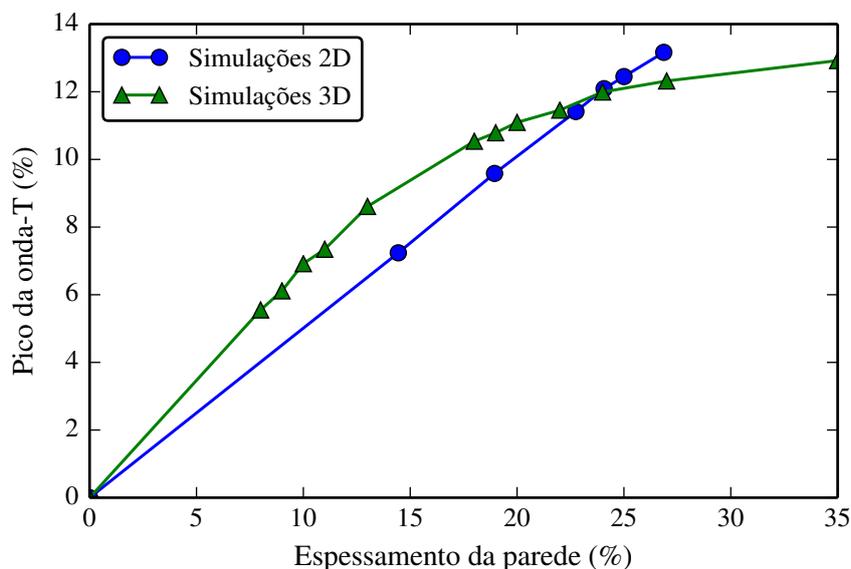


Figura 8.12: Relação entre a deformação e a amplitude da onda-T em simulações 2D e 3D de uma fatia do ventrículo esquerdo humano. Para as simulações em 3D o modelo constitutivo do tipo Fung foi utilizado, enquanto que nas simulações 2D o modelo Neo-Hookeano foi utilizado.

se traduz em um aumento da amplitude da onda-T como visto na Figura 8.11.

Em termos de trabalhos experimentais, os resultados encontrados no presente trabalho, estendem aqueles encontrados por Guo et al. (2008), que realizaram diferentes experimentos com fatias do ventrículo de diferentes espécies de animais. Ao comparar os eletrogramas transmurais obtidos das fatias do VE de preás da índia, coelhos, cachorros e vacas, eles mostraram a relação positiva entre a espessura da parede do VE (que aumenta com o aumento do tamanho da espécie) e a dispersão de repolarização, intervalo Q-T e amplitude da onda-T (ver Figura 1 em Guo et al. (2008)).

Poderia ser argumentado que o aumento da dispersão de repolarização como função da espessura da parede do VE poderia ser parcialmente explicada pelos efeitos eletrotônicos. Entretanto, cada espécie possui seu próprio potencial de ação com formatos, duração e heterogeneidades transmurais específicos. Portanto, apenas a partir dos experimentos animais apresentados o papel exato do efeito eletrotônico não pode ser quantificado apropriadamente. E ainda, como de costume

nesses experimentos, a deformação do tecido cardíaco não é considerada.

Os resultados dessas simulações mostram claramente como o espessamento da parede do VE (e não apenas a espessura) e a dispersão de repolarização estão relacionados e como esses se relacionam com o efeito eletrotônico. Usando modelos computacionais eletromecânicos fortemente acoplados, foi possível avaliar como a mecânica cardíaca dinamicamente afeta a dispersão de repolarização e a onda-T através do espessamento da parede do ventrículo esquerdo.

### 8.3.6 Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A hipertrofia patológica do ventrículo esquerdo é o espessamento anormal da parede muscular do ventrículo esquerdo, como mostra a Figura 8.13. De forma geral, pode ser causada por qualquer situação que resulte em uma sobrecarga crônica do VE. A hipertensão arterial é considerada a principal causa da hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

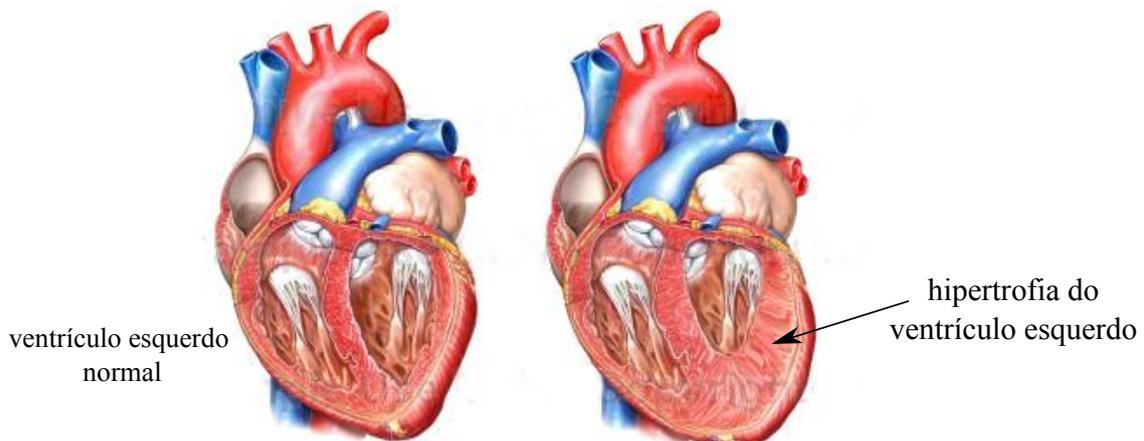


Figura 8.13: Coração normal (esquerda) e um coração com hipertrofia do ventrículo esquerdo (direita).

A HVE muda a estrutura e função do ventrículo. Observa-se que o músculo se torna mais rígido, prevenindo, assim, que a câmara se preencha corretamente, acarretando em um aumento da pressão diastólica ventricular. Diversas complicações podem surgir em decorrência da hipertrofia do VE, como, por exemplo, a

incapacidade de bombear sangue suficiente para o corpo (insuficiência cardíaca) ou desordem do ritmo cardíaco (arritmias).

### 8.3.7 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca ocorre quando o coração é incapaz de bombear a quantidade de sangue e, portanto, de oxigênio adequada para o corpo ou só é capaz de fornecê-la a níveis elevados de pressão. Em geral, a insuficiência cardíaca está associada ao ventrículo esquerdo, embora também ocorra de forma secundária no ventrículo direito (Klabunde, 2011).

A insuficiência cardíaca pode ser causada por fatores associados ao coração (patologia ou alguma doença intrínseca) ou por fatores externos exercendo uma grande demanda sobre o coração. A principal causa da insuficiência cardíaca é a doença arterial coronariana (*coronary artery disease*) caracterizada pelo estreitamento dos vasos que fornecem sangue ao miocárdio. Isso ocorre em função do estreitamento do lumen da artéria devido ao acúmulo de placas ateroscleróticas, o que reduz o fluxo de sangue e oxigênio para o músculo cardíaco comprometendo a sua função (Hansson, 2005).

Outra causa comum da insuficiência cardíaca é o infarto, que ocorre quando o fluxo de sangue para o músculo cardíaco é bloqueado por uma placa aterosclerótica, de modo que a região do músculo cardíaco afetada seja danificada ou morra. Nesse caso, o tecido infartado não contribui para a atividade mecânica do coração e, assim, regiões não infartadas precisam compensar a perda dessa atividade. Com o tempo, as demandas excessivas sobre a região não infartada podem gerar mudanças funcionais no tecido e levar à insuficiência cardíaca. Existem ainda diversas outras causas como, por exemplo, cardiomiopatias, arritmias crônicas, miocardite, entre outras (Klabunde, 2011).

O coração com insuficiência cardíaca passa por uma série de mudanças complexas desde o nível do miócito até o tecido. Em particular, a insuficiência cardíaca altera as propriedades eletrofisiológicas do coração e predispõe pacientes a um au-

mento na incidência de arritmias cardíacas. As alterações na eletrofisiologia de miócitos ventriculares em modelos animais e humanos com insuficiência cardíaca é bem descrita na literatura (Balke e Shorofsky, 1998; Tomaselli e Marbán, 1999; Valdivia et al., 2005).

As características eletrofisiológicas mais marcantes de miócitos com insuficiência cardíaca são o prolongamento do potencial de ação, alterações na regulação do cálcio intracelular, assim como alterações em correntes de sódio e potássio. E ainda, associadas às alterações no cálcio, observa-se uma redução na força ativa gerada assim como na contratilidade dos miócitos.

Descreve-se, em seguida, como o modelo celular eletromecânico acoplado, usado até então, foi modificado para representar insuficiência cardíaca através de uma série de modificações relacionadas à intensidade das correntes e fluxos de cálcio, sódio e potássio. Existem poucos dados relativos às mudanças regionais (endocárdio, miocárdio e epicárdio) durante insuficiência cardíaca. Sendo assim, apenas os dados disponíveis em Gomez et al. (2013); Iyer et al. (2012) e descritos na Tabela 8.4 foram utilizados para implementar uma remodelagem heterogênea das células da parede do VE. As demais mudanças, descritas na Tabela 8.3 foram aplicadas da mesma forma para as células do endocárdio, epicárdio e células-M.

#### **8.3.7.1 Corrente de sódio tardia $I_{NaL}$**

Alguns estudos, como aquele apresentado por Maltsev et al. (1998), mostraram que a densidade da corrente de sódio tardia, denotada por  $I_{NaL}$ , é aumentada durante a insuficiência cardíaca e contribui para o prolongamento do potencial de ação. Como o modelo celular eletrofisiológico TNNP usado no modelo eletromecânico acoplado não possui essa corrente iônica, foi necessário introduzi-la no mesmo. Para isso, seguiu-se a formulação da corrente  $I_{NaL}$  proposta em Cardona et al. (2010a,b), onde foi incorporada no modelo celular ten Tusscher e Panfilov (2006), que é similar ao usado no presente trabalho.

A corrente  $I_{NaL}$  foi modelada usando o formalismo de Hodgkin-Huxley apre-

sentado anteriormente. Portanto, seguindo os trabalhos de Cardona et al. (2010a,b); Trenor et al. (2012) as seguintes equações foram usadas para a corrente de sódio tardia:

$$I_{NaL} = \overline{g_{Na,L}} m_L^3 h_L (v - E_{Na}), \quad (8.1)$$

$$\frac{dm_L}{dt} = \alpha_{m_L} (1 - m_L) - \beta_{m_L} m_L, \quad (8.2)$$

$$\frac{dh_L}{dt} = \frac{(h_{L,\infty} - h_L)}{\tau_{h_L}}, \quad (8.3)$$

onde  $\alpha_{m_L}$ ,  $\beta_{m_L}$ ,  $h_{L,\infty}$  e  $\tau_{h_L}$  são dados por

$$\alpha_{m_L} = \frac{0.32 (v + 47.13)}{1 - e^{(-0.1+(v+47.13))}}, \quad (8.4)$$

$$\beta_{m_L} = 0.08e^{(-v/11)}, \quad (8.5)$$

$$h_{L,\infty} = \frac{1}{1 + e^{((v+91)/6.1)}}, \quad (8.6)$$

$$\tau_{h_L} = 233 \text{ ms}. \quad (8.7)$$

Assim, as equações diferenciais ordinárias (8.2)-(8.3) foram incorporadas ao sistema de EDOs do modelo acoplado TNNP+Rice, e a corrente  $I_{NaL}$  dada pela equação (8.1) foi adicionada à corrente iônica total  $I_{ion}$  do modelo, a qual toma a seguinte forma:

$$\begin{aligned} I_{ion} = & I_{Na} + I_{NaL} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} \\ & + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}, \end{aligned} \quad (8.8)$$

a qual é similar à equação (2.13), exceto pela presença da corrente de sódio tardia  $I_{NaL}$ .

### 8.3.7.2 Modificações do modelo celular para insuficiência cardíaca

Em Trenor et al. (2012) diversas modificações nas propriedades eletrofisiológicas (correntes iônicas e trocadores) são feitas para representar a insuficiência

cardíaca em um modelo celular do VE humano. As modificações incorporadas no presente trabalho de forma homogênea (sem distinções entre os tipos de células) são apresentadas com relação ao modelo celular em condições normais na Tabela 8.3.

A Tabela 8.3 mostra quais correntes tiveram um aumento ou redução em sua intensidade, qual o nome do parâmetro do modelo celular que foi modificado e a porcentagem de mudança com relação ao modelo eletromecânico em condições normais. O símbolo  $\uparrow$  indica um aumento na intensidade da corrente,  $\downarrow$  uma redução e  $\leftrightarrow$  indica que não houve alteração.

Uma discussão detalhada sobre as alterações nas correntes, suas implicações no perfil do potencial de ação, assim como referências para dados experimentais e experimentos computacionais podem ser encontrados na publicação original de onde as modificações adotadas foram extraídas (Trenor et al., 2012).

Tabela 8.3: Propriedades dos miócitos do endocárdio, miocárdio e epicárdio em situações de insuficiência cardíaca (HF). Todas essas modificações foram extraídas de Trenor et al. (2012).

Corrente	Parâmetro	Modificação (%)
$I_{K1}$	$g_{K1}$	$\downarrow$ 33
$I_{NaK}$	$P_{NaK}$	$\downarrow$ 10
$I_{bNa}$	$g_{bNa}$	0
$I_{bCa}$	$g_{bCa}$	$\uparrow$ 153
$I_{leak}$	$V_{leak}$	$\uparrow$ 500
$I_{NaL}$	$g_{NaL}$	$\uparrow$ 200

Na Tabela 8.4, os termos SERCA e NCX denotam os fluxos associado à captação de  $Ca^{2+}$  pelo retículo sarcoplasmático (RS) e pelos trocadores de sódio-cálcio, respectivamente. Essa tabela apresenta as mudanças heterogêneas na atividade da SERCA, NCX, e das correntes  $I_{CaL}$  e  $I_{to}$  para células do endocárdio, células-M e epicárdio. Os valores usados para alterar a corrente  $I_{to}$  foram extraídos e para a corrente  $I_{CaL}$  os valores foram adaptados de Iyer et al. (2012). Para as modificações da SERCA e NCX, os valores usados em Gomez et al. (2013) foram utilizados sem adaptações.

Tabela 8.4: Propriedades heterogêneas dos miócitos do endocárdio, miocárdio e epicárdio em situações de insuficiência cardíaca (HF). As alterações são apresentadas em porcentagens (%). O símbolo  $\leftrightarrow$  indica que não houveram alterações.

	Parâmetro	Epi	M	Endo	Detalhes
SERCA	$V_{maxup}$	↓ 30	↓ 40	↓ 45	Gomez et al. (2013)
NCX	$K_{NaCa}$	↑ 200	↑ 165	↑ 165	Gomez et al. (2013)
$I_{CaL}$	$g_{Ca,L}$	$\leftrightarrow$	↓ 20	↓ 35	Iyer et al. (2012)
$I_{to}$	$g_{to}$	↓ 70	↓ 70	$\leftrightarrow$	Iyer et al. (2012)

### 8.3.7.3 Simulações do modelo celular para insuficiência cardíaca

O modelo celular eletromecânico do VE humano (TNNP+Rice) foi modificado de forma a incorporar as mudanças eletrofisiológicas descritas nas Tabelas 8.3 e 8.4. Os parâmetros foram modificados de forma apropriada e, em seguida, para cada tipo de célula, uma simulação computacional aplicando um estímulo elétrico a uma frequência de 1 Hz foi realizada por tempo suficiente até que o modelo atingisse o estado estacionário. Isso é necessário para que as variáveis do modelo se adaptem às mudanças impostas nos parâmetros, como mostra a Figura 8.14 para o transiente de cálcio, por exemplo. Note como após as mudanças induzidas pela insuficiência cardíaca, o cálcio diastólico (concentração de cálcio intracelular em repouso) aumenta e o pico do transiente de cálcio sofre uma redução significativa. Quando o modelo atinge o estado estacionário, os valores obtidos para as variáveis de estado do modelo celular são configurados como condições iniciais. Isso é feito para as células do endocárdio, epicárdio e células-M.

Em seguida, uma simulação foi realizada aplicando um estímulo em  $t = 50$  ms para excitar a célula e o potencial de ação, a concentração de cálcio intracelular e a força ativa, as principais variáveis de interesse nesse estudo, foram comparadas entre o modelo normal e o modelo modificado para insuficiência cardíaca.

A Figura 8.15 apresenta o potencial de ação de diferentes tipos de células (endocárdio, M e epicárdio) gerado pelo modelo celular eletromecânico modificado para insuficiência cardíaca. Os gráficos mostram o prolongamento acentuado da DPA das células-M, enquanto um prolongamento modesto pode ser observado para

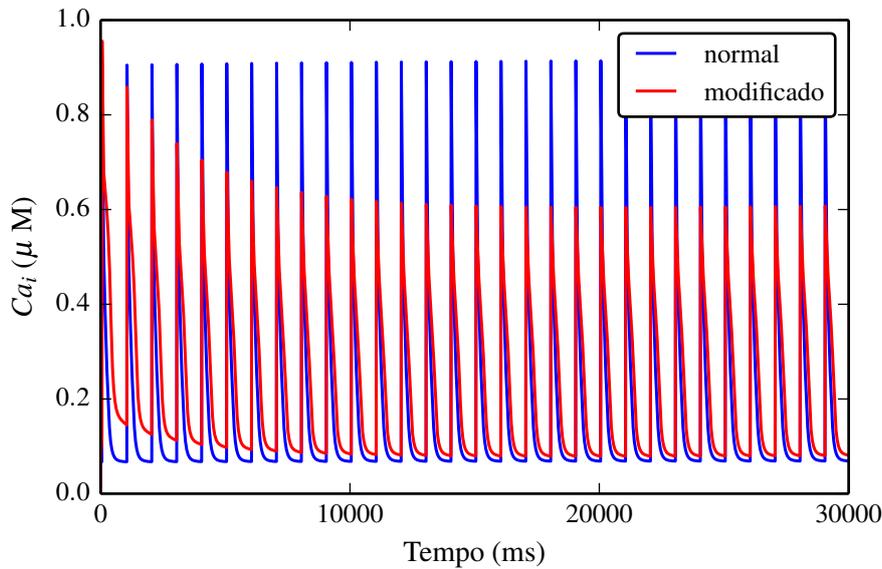


Figura 8.14: Transiente de cálcio do modelo celular eletromecânico TNNP+Rice em condições normais (linha azul) e após as modificações no modelo celular para representar a insuficiência cardíaca (linha vermelha).

as células do endocárdio e epicárdio. Note que devido as modificações realizadas no modelo celular para representar a insuficiência cardíaca, todos os tipos de célula apresentaram um aumento da DPA. Entretanto, a duração do potencial de ação do endocárdio é menor do que do epicárdio, enquanto que, em situações normais, a DPA do epicárdio é menor do que a DPA do endocárdio. Em Iyer et al. (2012), o mesmo comportamento foi observado experimentalmente em modelo animal (cachorro) de insuficiência cardíaca e reproduzido computacionalmente através de mudanças no modelo celular utilizado. Entretanto em Iyer et al. (2012) a DPA do endocárdio reduziu em comparação com o caso normal, enquanto no presente trabalho observou-se que a DPA do endocárdio sofreu um aumento modesto, como observado em outros trabalhos (Akar e Rosenbaum, 2003).

Os resultados das modificações no modelo celular eletromecânico são exibidos na Figura 8.16. Em primeiro lugar, observa-se, na parte superior da Figura 8.16, a mudança no perfil do potencial de ação gerado para as células do endocárdio, células-M e epicárdio durante a insuficiência cardíaca. A principal mudança é o aumento da duração do potencial de ação, efeito característico e reconhecido da

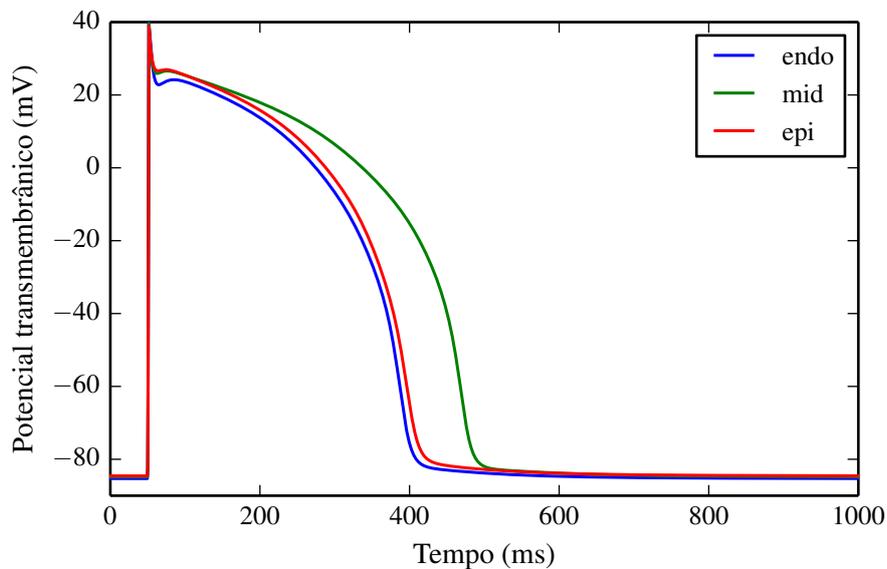


Figura 8.15: Potencial de ação de células do endocárdio (endo), células-M (mid) e epicárdio (epi) em caso de insuficiência cardíaca.

insuficiência cardíaca (Tomaselli e Marbán, 1999). Em particular, nota-se que um prolongamento acentuado da DPA das células-M e do epicárdio, enquanto o prolongamento das células do endocárdio é mais modesto, em concordância com estudos experimentais (Akar e Rosenbaum, 2003). Entretanto, em estudos com coelhos e ratos (McIntosh et al., 2000; Shipsey et al., 1997), foi observado que a DPA das células do endocárdio reduziu em caso de insuficiência cardíaca.

A concentração intracelular de cálcio normal em condições normais (linha azul) e em insuficiência cardíaca (linha vermelha tracejada) é exibida nos gráficos no meio da Figura 8.16. Nota-se claramente que o pico do transiente de cálcio sofre uma redução significativa de aproximadamente 50%, assim como também é possível observar uma redução na taxa de decaimento do cálcio intracelular com relação ao modelo normal de controle. Em comparação com o caso normal, o modelo celular modificado reproduz também uma importante característica da insuficiência cardíaca que é o aumento do cálcio diastólico. Isso pode ser observado pelo aumento do cálcio intracelular no início da simulação, antes de aplicar o estímulo elétrico que gera o potencial de ação. O perfil de cálcio do modelo de insuficiência cardíaca obtido pelo modelo modificado é similar a perfis obtidos em

outros trabalhos experimentais (Iyer et al., 2012; Tomaselli e Marbán, 1999) e computacionais (Gomez et al., 2013; Iyer et al., 2012; Priebe e Beuckelmann, 1998; Trenor et al., 2012; Winslow et al., 1999).

No modelo celular eletromecânico acoplado a concentração de cálcio intracelular é usada como entrada para o modelo de miofilamentos de Rice et al. (2008), o qual descreve a geração da força ativa para a contração do miócito cardíaco. Como visto, o perfil do cálcio intracelular do modelo de insuficiência cardíaca é modificado com relação ao caso normal e, portanto, tem-se também modificações na força ativa gerada. As mudanças na força ativa dos diferentes tipos celulares são exibidas na parte inferior da Figura 8.16. Essencialmente, as mudanças na força ativa seguem aquelas sofridas pelo transiente de cálcio, isto é, uma redução no pico e uma maior duração. O perfil da força ativa obtido pelas modificações do modelo eletromecânico aqui realizadas é similar ao de outros trabalhos (Constantino et al., 2011; Zang e Xia, 2010).

De forma geral, as alterações realizadas no modelo celular eletromecânico para representar a insuficiência cardíaca apresentadas na Figura 8.16 são similares aos resultados de diversos outros trabalhos com relação à forma e duração do potencial de ação, transiente de cálcio e força ativa.

#### **8.3.7.4 Mudanças no tecido em insuficiência cardíaca**

Durante a insuficiência cardíaca o tecido sofre diversas mudanças em suas propriedades, sobretudo na condutividade elétrica e na rigidez. Estudos experimentais mostraram alterações nas junções gap do tipo Cx43, assim como uma redução na velocidade de condução da onda elétrica no tecido cardíaco (Akar et al., 2007). Para representar essas alterações nas simulações, os valores da condutividade elétrica do tecido cardíaco foram reduzidos por 30%, assim como em (Constantino et al., 2011).

Para caracterizar as alterações mecânicas no tecido durante a insuficiência cardíaca, as constantes da lei constitutiva de Holzapfel-Ogden foram modificadas.

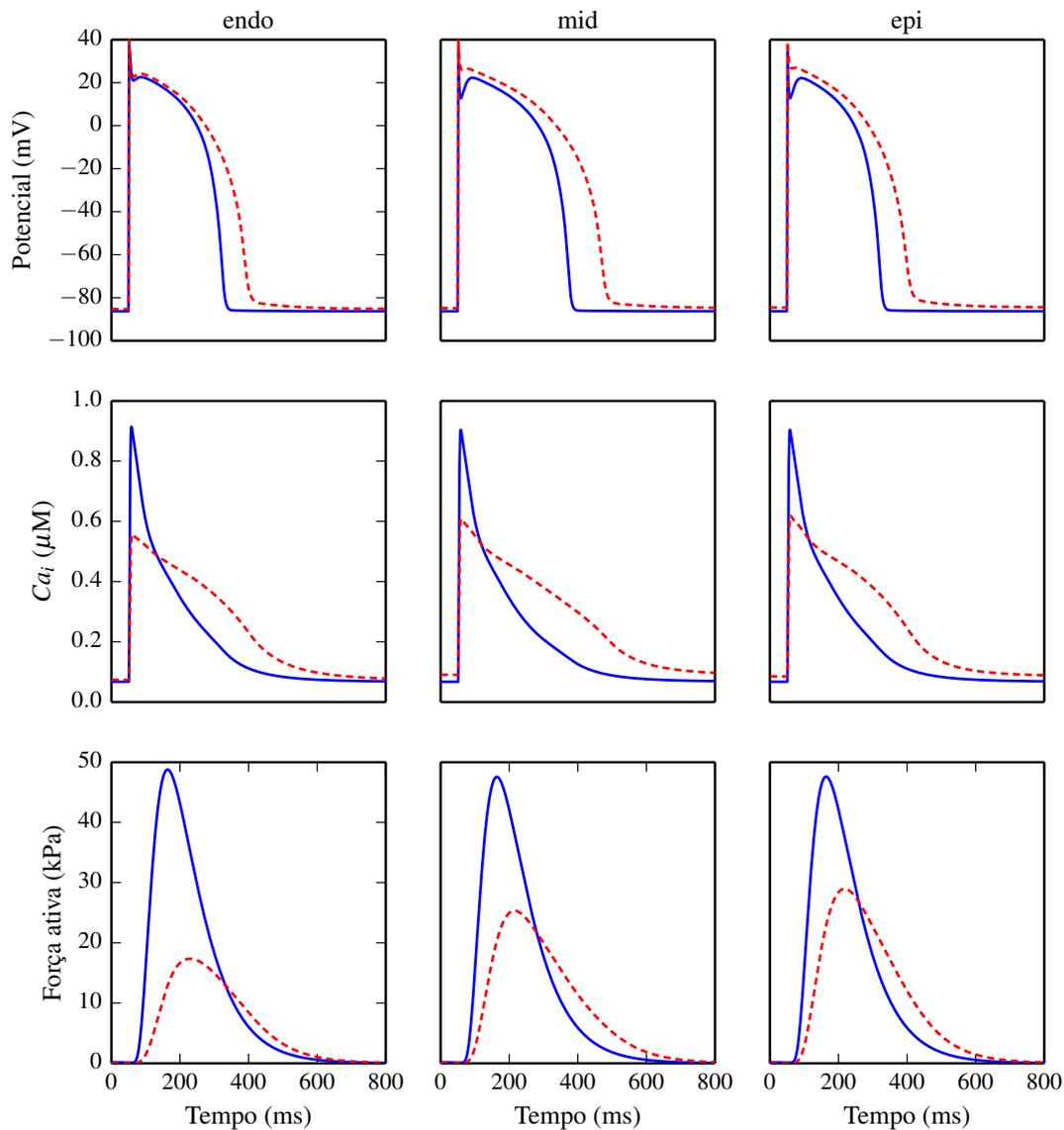


Figura 8.16: Potencial de ação, transiente de cálcio e força ativa de células do endocárdio (endo), células-M (mid) e epicárdio (epi) em condições normais (linha azul sólida) e durante insuficiência cardíaca (linha vermelha tracejada).

Nesse caso, o tecido se torna mais rígido e, portanto, para representar essa modificação nas propriedades do miocárdio passivo, as constantes foram aumentadas por um fator de 500%, de forma similar ao usado em Constantino et al. (2011).

### 8.3.7.5 Ventrículo esquerdo hipertrófico e insuficiência cardíaca

Em seguida, o modelo celular eletromecânico modificado para insuficiência cardíaca foi utilizado em simulações computacionais de uma fatia do ventrículo

esquerdo humano.

As modificações para insuficiência cardíaca descritas anteriormente, tanto para o modelo celular quanto para as propriedades do tecido, como condutividade e rigidez, foram incorporadas no modelo eletromecânico acoplado. Para representar a hipertrofia do VE, utilizou-se uma fatia da parede ventricular mais espessa, de dimensão  $13 \times 9 \times 9$  mm, conforme dados da espessura do VE hipertrófico em humanos (Dong et al., 1994).

A Figura 8.17 mostra a distribuição espacial do potencial transmembrânico  $v$  na fatia do VE hipertrófico considerada nas simulações sem os efeitos da atividade mecânica (a-d) e com atividade mecânica (e-h) em diversos instantes de tempo. Observe que sem a atividade mecânica, a fatia do VE é maior do que nos casos anteriores, de forma a representar a hipertrofia do tecido, e no caso com deformação a fatia se alonga na direção transmural, como nas simulações anteriores.

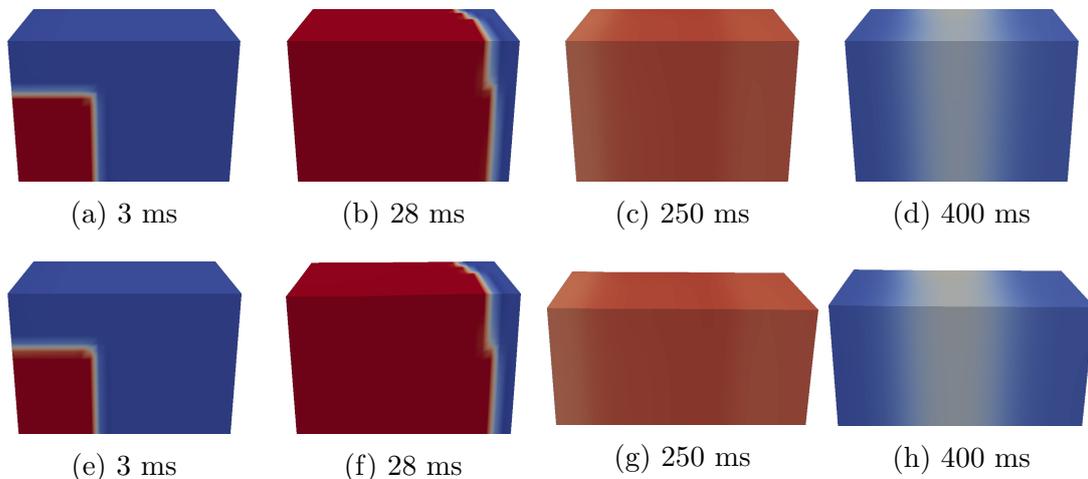


Figura 8.17: Potencial transmembrânico em uma fatia do ventrículo esquerdo hipertrófico. As imagens (a-d) correspondem à simulação sem deformação, enquanto as imagens (e-h) correspondem à simulação eletromecânica considerando a deformação.

Note como as mudanças nas propriedades do tecido hipertrófico com insuficiência cardíaca afetam os resultados da simulação. Devido à redução na condutividade do tecido, a propagação da onda elétrica é mais lenta do que nas simulações

anteriores, e em ambos os casos (sem e com deformação) o tecido é ativado eletricamente por volta de 36 ms, enquanto que em uma simulação sem as alterações na condutividade o tecido é ativado eletricamente por volta de 25 ms.

Com relação às mudanças na rigidez do tecido, observou-se que, em comparação com o caso normal sem hipertrofia e insuficiência cardíaca, o alongamento da fatia do VE foi reduzido, devido ao aumento da rigidez. Nas simulações do caso normal (sem insuficiência cardíaca) do tecido hipertrófico, alongamentos de até 39% foram obtidos, enquanto no caso de insuficiência cardíaca um alongamento de 18% foi observado nos experimentos computacionais. Vale ressaltar que durante a insuficiência cardíaca o tecido sofre uma redução na sua capacidade de contrair. Portanto, na simulação, devido às condições de contorno e como o tecido é considerado incompressível, tem-se uma redução da contração do tecido na direção da fibra e, assim, uma consequente redução no alongamento transmural.

Na Figura 8.18 apresenta-se o eletrograma transmural calculado a partir dos resultados das simulações computacionais do modelo de insuficiência cardíaca com VE hipertrófico. Em primeiro lugar, nota-se que o eletrograma transmural é diferente daqueles obtidos anteriormente pois a onda-T é negativa (ou invertida). Isso ocorre porque no modelo com insuficiência cardíaca as células do endocárdio possuem uma DPA menor do que as células do epicárdio e, portanto, começam a se repolarizar antes do que as células do epicárdio e das células-M. Esse mesmo comportamento do eletrograma foi observado em experimentos utilizando modelo animal e computacional de insuficiência cardíaca Iyer et al. (2012).

Assim como nos experimentos anteriores, ao comparar as simulações com deformação e sem deformação foi observado um aumento na amplitude da onda-T, como pode ser visto no gráfico da Figura 8.18. Tal aumento na amplitude da onda-T, está associado com o aumento na dispersão de repolarização. Na simulação sem deformação a dispersão da repolarização foi de 46.2 ms, enquanto na simulação com deformação foi de 55.7 ms. Consequentemente, um aumento de 6 ms na dispersão da DPA foi observado (54 ms sem deformação e 60 ms com deformação).

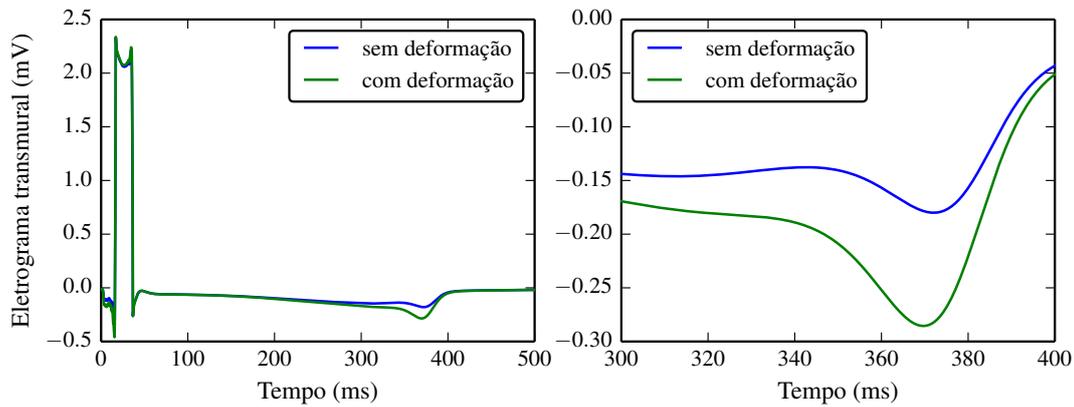


Figura 8.18: Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação no caso do VE hipertrófico com insuficiência cardíaca.

### 8.3.7.6 Efeitos da deformação na dispersão de repolarização e na onda-T

Como discutido anteriormente, quanto maior o alongamento transmural da fatia do VE, maior o desacoplamento elétrico das células e, portanto, maior a dispersão de repolarização e a dispersão da duração do potencial de ação. Esse aumento na dispersão de repolarização irá se refletir em um aumento na amplitude da onda-T. Na simulação anterior do modelo hipertrófico com insuficiência cardíaca, os parâmetros que controlam a rigidez do tecido cardíaco foram modificados de forma a refletir as mudanças que o tecido sofre. A mudança nos parâmetros aumenta a rigidez do tecido e, portanto, o tecido sofre uma redução do alongamento transmural por ser mais rígido durante a insuficiência cardíaca.

Considerou-se aqui o efeito de não alterar a rigidez do tecido no modelo de insuficiência cardíaca, o que irá permitir que o tecido apresente um alongamento maior. As mesmas simulações de antes foram realizadas e a simulação sem deformação e a simulação com deformação e insuficiência cardíaca (sem modificar os parâmetros da lei constitutiva de Holzapfel-Ogden) foram comparadas.

A Figura 8.19 apresenta a DPA em uma linha na direção transmural da fatia do VE nas simulações anteriores e na simulação do modelo de insuficiência cardíaca

sem mudanças na rigidez (linha vermelha - *com deformação 2*). Note que nesse caso, a parede do VE apresentou um alongamento maior, de aproximadamente 33% e, conseqüentemente, resultou em uma maior dispersão da DPA (assim como dispersão de repolarização), como mostra o gráfico. Nessa linha transmural, a dispersão da DPA foi de 54 ms no caso sem deformação e de 64 ms no caso com deformação (2), sem mudanças na rigidez, enquanto no modelo de insuficiência cardíaca com deformação (1) a dispersão de DPA foi de 60 ms. Em resumo, a figura deixa claro que quanto maior o alongamento transmural, maior a dispersão de repolarização e DPA.

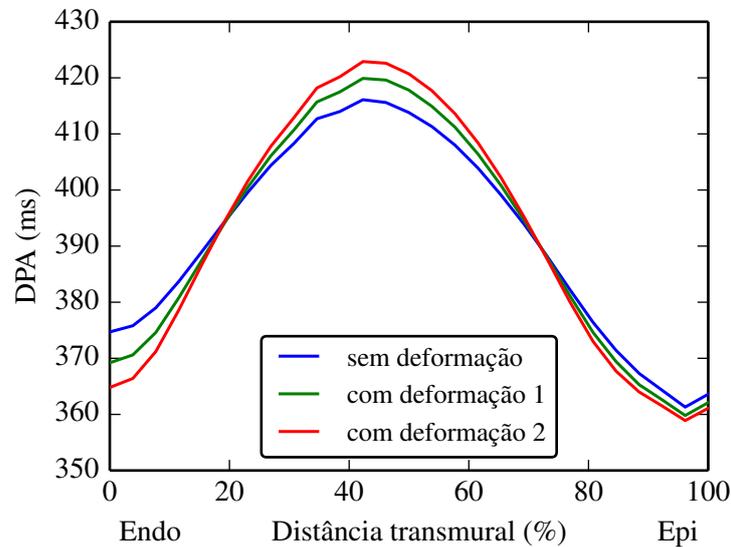


Figura 8.19: Comparação da DPA na direção transmural a partir do centro da face do endocárdio até a face do epicárdio para o modelo de insuficiência cardíaca completo sem deformação, com deformação e mudanças na rigidez (1) e com deformação sem mudanças na rigidez (2).

A Figura 8.20 apresenta o eletrograma transmural obtido a partir da simulação do modelo de insuficiência cardíaca sem as alterações na rigidez do tecido (linhas vermelhas) em comparação com as simulações anteriores. Os gráficos deixam claro o aumento na amplitude da onda-T em ambos os casos onde o alongamento da fatia foi considerado (com deformação). E ainda, fica claro que na simulação com valores normais para a rigidez, devido ao maior alongamento obtido nas simulações, houve um aumento ainda maior na amplitude da onda-T.

Assim, observa-se novamente, agora em um modelo de uma fatia do VE que representa uma situação patológica, que quanto maior a deformação, maior o desacoplamento elétrico entre as células na direção transmural, isto é, maior a redução do efeito eletrotônico. Essa redução do efeito eletrotônico, resulta em um aumento da dispersão de repolarização transmural que, por fim, modula a amplitude da onda-T nos eletrogramas simulados.

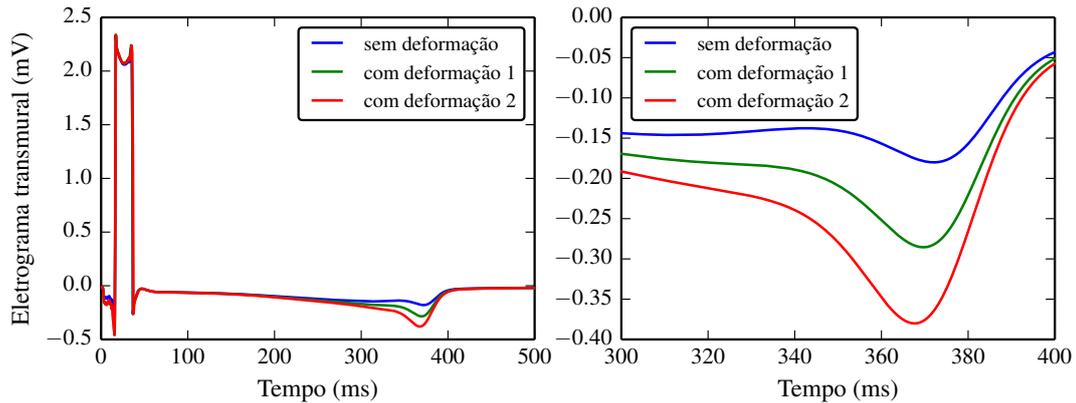


Figura 8.20: Comparação dos eletrogramas obtidos pela simulação sem deformação (eletrofisiologia pura) e da simulação acoplada considerando os efeitos da deformação no caso do VE hipertrófico com insuficiência cardíaca sem aumento da rigidez (com deformação 1) e com o aumento da rigidez (com deformação 2).

# Capítulo 9

## Conclusões

Este capítulo apresenta as conclusões finais do trabalho desenvolvido, algumas limitações e possibilidades de trabalhos futuros, assim como uma relação dos trabalhos publicados no decorrer da produção deste trabalho.

### 9.1 Conclusões

Neste trabalho abordou-se o desenvolvimento de um modelo matemático e computacional para descrever a atividade eletromecânica do tecido cardíaco de forma acoplada com o objetivo de se estudar os efeitos do movimento e deformação do tecido cardíaco nas propriedades eletrofisiológicas do mesmo.

O foco inicial do trabalho foi o estudo e desenvolvimento do modelo computacional para simular a atividade eletromecânica do coração através do acoplamento de modelos para descrever a eletrofisiologia, assim como a mecânica e o comportamento passivo do tecido cardíaco. Em seguida, um simulador da atividade eletromecânica cardíaca foi desenvolvido utilizando-se métodos numéricos eficientes e robustos. Para validar a implementação de alguns componentes do simulador foram realizados testes em problemas com solução analítica, assim como testes em problemas do tipo benchmark para eletrofisiologia.

Simulações da eletrofisiologia cardíaca utilizando geometrias simplificadas, assim como em geometrias anatomicamente detalhadas dos ventrículos esquerdo e direito foram realizadas com o objetivo de mostrar a aplicabilidade do simulador

em casos de interesse prático.

Devido ao alto custo computacional para se obter soluções numéricas aproximadas das equações do modelo da eletrofisiologia, foram apresentadas também algumas estratégias computacionais para acelerar a execução das simulações através do uso de GPUs. Os resultados mostraram acelerações de até  $20\times$  quando comparados com uma implementação paralela utilizando 4 núcleos em uma máquina desktop. Em determinadas partes do problema, acelerações de até  $180\times$  foram obtidas. Nesse contexto, diversos estudos foram realizados utilizando GPUs com diferentes implementações e foi mostrado que melhoras significativas no desempenho das simulações da eletrofisiologia podem ser obtidas. Os resultados desses estudos com a utilização de GPUs foram publicados na literatura.

Tais resultados deixam claro que a execução das simulações utilizando GPUs é uma estratégia promissora para realizar simulações de forma mais eficiente. Isso possibilita que problemas maiores e um maior número de estudos possam ser executados de forma prática.

Em um outro estudo, o modelo eletromecânico fortemente acoplado foi utilizado para analisar os efeitos da deformação do tecido cardíaco em propriedades eletrofisiológicas. Em particular, diversas simulações de uma fatia do ventrículo esquerdo com heterogeneidade transmural das propriedades eletrofisiológicas das células foram realizadas e o efeito da deformação na parede ventricular durante a repolarização foi estudado. Observou-se que a deformação resulta em um alongamento da fatia ventricular e, assim, o efeito do acoplamento elétrico (ou efeito eletrotônico) entre os miócitos do tecido é reduzido. Essa redução do efeito eletrotônico contribui para aumentar de forma significativa a dispersão transmural de repolarização e da duração do potencial de ação.

Para analisar o efeito da deformação no eletrograma transmural calculado a partir das simulações computacionais, o modelo do bidomínio foi adaptado e escrito em sua forma lagrangiana de forma a incorporar o efeito da deformação, de forma análoga ao que foi feito para o modelo do monodomínio. Destaca-se

que simulações computacionais com o modelo bidomínio incorporando os efeitos da deformação ainda não haviam sido realizadas na literatura. Através das simulações computacionais realizadas, observou-se que o aumento da dispersão de repolarização transmural por causa do espessamento da fatia ventricular durante o movimento do tecido, resultou em um aumento na amplitude da onda-T. Nenhuma mudança significativa foi observada no complexo QRS, uma vez que este está associado à fase de despolarização que ocorre de forma rápida antes do início da contração do tecido.

Também considerou-se um caso patológico, ainda não estudado na literatura com simulações eletromecânicas acopladas, onde uma fatia do VE com hipertrofia e insuficiência cardíaca foi usada nas simulações. Nesse caso, através de uma simulação sem considerar a deformação do tecido, observou-se no eletrograma transmural obtido uma onda-T negativa. Isso ocorreu em virtude das diversas mudanças nas propriedades eletrofisiológicas decorrentes da insuficiência cardíaca. Assim, mostrou-se através de simulações que mesmo nessa situação, com uma onda-T negativa, o espessamento ou alongamento da fatia ventricular também resultou em um aumento na amplitude da onda-T do eletrograma, devido ao aumento da dispersão de repolarização.

É importante ressaltar que as simulações da fatia do VE representam uma versão *in silico* de um experimento muito utilizado por eletrofisiologistas para estudar o comportamento cardíaco. Entretanto, por questões técnicas, em tais experimentos o movimento do tecido cardíaco é inibido. Logo, o efeito da deformação em eletrogramas obtidos nesses estudos é desconsiderado. Portanto, o efeito da deformação na atividade elétrica ainda não tinha sido estudado na literatura em experimentos com fatias do ventrículo esquerdo. Nesse trabalho, através da modelagem computacional, estendeu-se o experimento com fatias do VE ao considerar o efeito da deformação e observou-se, através de simulações computacionais, o seu efeito na dispersão de repolarização transmural, assim como no eletrograma transmural simulado.

Além disso, destaca-se que os resultados desse trabalho são frutos do desenvolvimento de um código único, flexível e orientado a objetos para simulações da atividade elétrica e mecânica do tecido cardíaco. Esse ambiente é separado em diversos módulos que podem ser acoplados e combinados de forma robusta, efetiva e reutilizável. Esse código constitui uma importante ferramenta computacional que poderá ser utilizada por diferentes pesquisadores para realizar novos estudos no futuro.

## 9.2 Trabalhos publicados

As principais contribuições desse trabalho como o estudo sobre os efeitos da deformação na atividade elétrica e a implementação paralela usando GPUs foram publicados nos seguintes periódicos internacionais:

- Effects of deformation on transmural dispersion of repolarization using in silico models of human left ventricular wedge. Autores: B. M. Rocha, B. L. de Oliveira, E. M. Toledo, L. P. S. Barra, J. Sundnes e R. W. dos Santos. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 29, 1323-1337, 2013.
- Accelerating cardiac excitation spread simulations using graphics processing units. Autores: B. M. Rocha, F. O. Campos, R. M. Amorim, G. Plank, R. W. dos Santos, M. Liebmann, G. Haase. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, 23, 708-720, 2011.

Além dessas publicações, alguns dos resultados relacionados a implementação computacional de modelos da eletrofisiologia cardíaca usando GPUs foram publicados em conferências internacionais:

- Comparing CUDA, OpenCL and OpenGL Implementations of the Cardiac Monodomain Equations. Autores: R. S. Oliveira, B. M. Rocha, R. M. Amorim, F. O. Campos, R. W. dos Santos. *Lecture Notes in Computer Science*, v. 7204, p. 111-120, 2012.

- Automatic code generation for solvers of cardiac cellular membrane dynamics in GPUs. Autores: R. M. Amorim, B. M. Rocha, F. O. Campos, R. W. dos Santos. Em: 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2010, Buenos Aires, Argentina. v. 32. p. 2666-2669.

Os resultados alcançados com o desenvolvimento desse trabalho também foram divulgados na comunidade científica em eventos internacionais:

- Mechanical effects on simulated electrograms of a human left ventricular wedge. Autores: B. M. Rocha, E. M. Toledo, L. P. S. Barra, B. L. Oliveira, J. Sundnes, R. W. dos Santos. Formato: Poster. Evento: Cardiac Physiome Workshop, San Diego, California, Estados Unidos, 2012.
- On the modelling of mechanical deformation effects on a coupled cardiac electromechanical model. Autores: B. M. Rocha, E. M. Toledo, L. P. S. Barra, R. W. dos Santos. Evento: World Congress on Computational Mechanics, WCCM2012, São Paulo, 2012.

Outros trabalhos relacionados ao tema eletrofisiologia cardíaca também foram publicados durante o desenvolvimento desse trabalho:

- A macro finite element formulation for cardiac electrophysiology simulations using hybrid unstructured grids. Autores: B. M. Rocha, F. Kickingger, A. J. Prassl, G. Haase, E. J. Vigmond, R. Weber dos Santos, S. Zaglmayr, G. Plank. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 58, Páginas 1055-1065, 2011.
- An adaptive mesh algorithm for the numerical solution of electrical models of the heart. Autores: R. S. Oliveira, B. M. Rocha, D. Burgarelli, W. Meira Junior, R. W. dos Santos. Computational Science and Its Applications, ICCSA, 2012. Lecture Notes in Computer Science, v. 7333, p. 649-664, 2012.
- A parallel accelerated adaptive mesh algorithm for the solution of electrical models of the heart. Autores: R. S. Oliveira, B. M. Rocha, D. Burgarelli,

R. W. dos Santos. *International Journal of High Performance Systems Architecture*, v. 4, p. 89, 2012.

### **9.3 Trabalhos futuros**

Apesar do modelo computacional desenvolvido ser complexo e capaz de representar muitas características de forma realista e compatível com dados experimentais da eletrofisiologia e mecânica cardíaca, ainda existem algumas limitações que precisam ser superadas para se realizar novos estudos e aumentar as possibilidades de pesquisa. Será discutido a seguir, de forma sucinta, algumas dessas limitações, assim como possibilidades de trabalhos futuros.

#### **9.3.1 Implementações paralelas**

Foi apresentado nesse trabalho uma estratégia de paralelização da solução das equações da eletrofisiologia cardíaca utilizando GPUs. Entretanto, na abordagem adotada, apenas uma GPU foi utilizada na solução numérica. Uma extensão natural dessa implementação seria a utilização de clusters de computadores, equipados ou não com GPUs, para a solução numérica em paralelo. Para isso, seria necessário o particionamento do domínio de tal forma a reduzir o desbalanceamento de carga entre as diferentes máquinas, utilizando softwares como, por exemplo, o METIS e o ParMETIS (Karypis e Kumar, 1995, 1999). Vale ressaltar que como a implementação desenvolvida nesse trabalho utiliza a biblioteca PETSc, tal extensão seria de fácil implementação, uma vez que a mesma é dedicada para a solução de EDPs em paralelo e já possui suporte para diversas ferramentas.

Ainda nesse contexto, a paralelização da solução numérica do problema de elasticidade não-linear é de extrema importância para uma solução eficiente do problema eletromecânico acoplado, uma vez que este consome grande parte do tempo de solução total do problema.

A implementação paralela do problema da elasticidade não-linear, assim como do problema eletromecânico acoplado utilizando GPUs, é mais complexa.

Nesses problemas é necessário montar a matriz dos sistemas lineares diversas vezes durante a solução. E para se obter uma solução eficiente utilizando GPUs essa etapa teria que ser realizada também em paralelo nas GPUs. A tarefa de montar as matrizes utilizando GPUs é complexa e pode ser realizada de diversas formas, como mostrado em alguns trabalhos recentes (Cecka et al., 2011). Entretanto, como a montagem da matriz constitui uma parte significativa do tempo total de solução, a sua paralelização iria contribuir de forma significativa para a aceleração das simulações. Nesse sentido, como a montagem da matriz global para a solução do sistema de equações lineares é muito custosa, outras estratégias como *element-by-element* (EBE) ou a utilização de estruturas de dados baseadas em arestas (*edge-based*) (Coutinho et al., 2001), onde não é preciso montar a matriz global também poderiam ser avaliadas, inclusive com GPUs (Kiss et al., 2012).

### **9.3.2 Representação das malhas**

Como discutido anteriormente, para facilitar o tratamento utilizou-se a mesma malha para os problemas da eletrofisiologia e mecânica. Assim, como a discretização espacial para os problemas da eletrofisiologia exigem uma resolução fina, o problema mecânico também é resolvido em uma malha excessivamente fina, o que resulta em um alto custo computacional para sua solução. Para evitar isso, pretende-se adotar algum esquema onde uma malha menos refinada para o problema mecânico seja usada, de tal forma que os dados sejam transferidos entre os problemas de forma eficiente.

### **9.3.3 Efeitos hemodinâmicos**

Foram apresentados nesse trabalho os resultados de uma simulação eletromecânica de um VE simplificado. Os resultados mostraram que o modelo eletromecânico é capaz de reproduzir comportamentos característicos da contração do VE, como o aumento da espessura da parede ventricular, assim como a contração e torção da região do apex. Entretanto, nessa simulação, por simplicidade,

desconsiderou-se o efeito da pressão do sangue exercido na superfície do endocárdio durante o ciclo cardíaco. Uma das maneiras para considerar esse efeito é implementar um carregamento do tipo pressão normal à superfície no problema da elasticidade não-linear, como descrito em Schweizerhof e Ramm (1984), e também modelos hemodinâmicos para descrever a pressão durante o ciclo cardíaco (Usyk e McCulloch, 2003).

#### **9.3.4 Efeitos da deformação na repolarização no ventrículo esquerdo**

Nesse trabalho, os efeitos da deformação na repolarização foram estudados em fatias do VE. É preciso considerar os efeitos da deformação na dispersão de repolarização e duração do potencial de ação no ventrículo esquerdo inteiro. Além das heterogeneidades elétricas na direção transmural, ainda é preciso incluir as heterogeneidades elétricas no sentido apex-base, como descrito em Weiss et al. (2007).

#### **9.3.5 Aspectos de eletrofisiologia e mecânica nos modelos celulares**

No modelo celular eletromecânico utilizado nesse trabalho, não foi considerada a corrente do tipo SAC (*stretch-activated-channels*). Nas simulações utilizando-se uma fatia do VE através de geometrias simplificadas como um cubo ou retangular com fibras paralelas essa corrente não teria efeito, pois na direção da fibra só ocorre encurtamento. Entretanto, em simulações do VE inteiro seria importante considerar o efeito da deformação e dessa corrente juntos.

Além disso, o modelo celular para eletrofisiologia TNNP que foi utilizado só possui heterogeneidade transmural com relação à expressão de certas correntes ( $I_{to}$  e  $I_{Ks}$ ). Modelos celulares do ventrículo esquerdo humano mais recentes como o modelo de O'Hara et al. (2011) consideram outras heterogeneidades entre as células do endocárdio, células-M e epicárdio, resultando inclusive em heterogeneidades no transiente de cálcio, o qual é de extrema importância para a geração da força ativa.

## Referências Bibliográficas

- I. Adeniran, M. J. McPate, H. J. Witchel, Jules C. Hancox, e Henggui Zhang. Increased vulnerability of human ventricle to re-entrant excitation in hERG-linked variant to 1 short QT syndrome. **PLoS Computational Biology**, 7:e1002313, 2011.
- F. G. Akar, R. D. Nass, S. Hahn, E. Cingolani, M. Shah, G. G. Hesketh, D. DiSilvestre, R. S. Tunin, D. A. Kass, e G. F. Tomaselli. Dynamic changes in conduction velocity and gap junction properties during development of pacing-induced heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2007.
- F. G. Akar e D. S. Rosenbaum. Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. **Circulation Research**, 93:638–645, 2003.
- D. Ambrosi, G. Arioli, F. Nobile, e A. Quarteroni. Electromechanical coupling in cardiac dynamics: The active strain approach. **SIAM J. Appl. Math.**, 71(2): 605–621, 2011.
- P. R. Amestoy, I. S. Duff, J. Koster, e J.-Y. L'Excellent. A fully asynchronous multifrontal solver using distributed dynamic scheduling. **SIAM Journal of Matrix Analysis and Applications**, 23:15–41, 2001.
- R. M. Amorim e R. W. dos Santos. Solving the cardiac bidomain equations using graphics processing units. **Journal of Computational Science**, 4:370–376, 2012.

- R. M. Amorim, B. M. Rocha, F. O. Campos, e R. W. dos Santos. Automatic code generation for solvers of cardiac cellular membrane dynamics in GPUs. In: **32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS**, 2010.
- C. Antzelevitch. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. **European Heart Journal Supplements**, 2001a.
- C. Antzelevitch. Transmural dispersion of repolarization and the T wave. **Cardiovascular Research**, 50:426–431, 2001b.
- E. Arge, A. M. Bruaset, P. B. Calvin, J. F. Kanney, H. P. Langtangen, e C. T. Miller. **On the numerical Efficiency of C++ in scientific computing**. In: **Numerical Methods and Software Tools in Industrial Mathematics**. páginas 91–114, Birkhäuser Boston, 1997.
- A. Avezum, J. Braga, I. Santos, H. P. Guimarães, J. A. Marin-Neto, e L. S. Piegas. Cardiovascular disease in south america: current status and opportunities for prevention. **Heart**, 95:1475–1482, 2009.
- S. Balay, M. F. Adams, J. Brown, P. Brune, K. Buschelman, V. Eijkhout, W. D. Gropp, D. Kaushik, M. G. Knepley, L. C. McInnes, K. Rupp, B. F. Smith, e H. Zhang. PETSc Users Manual. Relatório Técnico ANL-95/11 - Revision 3.4, Argonne National Laboratory, 2013. URL <http://www.mcs.anl.gov/petsc>.
- C. W. Balke e S. R. Shorofsky. Alterations in calcium handling in cardiac hypertrophy and heart failure. **Cardiovascular Research**, 37:290–299, 1998.
- C. B. Barbosa, R. W. dos Santos, R. M. Amorim, L. N. Ciuffo, F. Manfroi, R. S. Oliveira, e F. O. Campos. A transformation tool for ODE based models. **Lecture Notes in Computer Science**, 3991:68–75, 2006.
- M. O. Bernabeu, R. Bordas, P. Pathmanathan, J. Pitt-Francis, J. Cooper, A. Garny, D. J. Gavaghan, B. Rodriguez, J. A. Southern, e J. P. Whiteley. Chaste: incorporating a novel multi-scale spatial and temporal algorithm into

- a large-scale open source library. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, 367:1907–1930, 2009.
- E. Besterman e R. Creese. Waller: pioneer of electrocardiography. **British Heart Journal**, 42:61–64, 1979.
- V. E. Bondarenko, G. P. Szigeti, G. C. L. Bett, S-J. Kim, e R. L. Rasmusson. Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 287:H1378–H1403, 2004.
- J. Bonet e R. D. Wood. **Nonlinear Continuum Mechanics for Finite Element Analysis**. Cambridge University Press, 2008.
- W. F. Boron e E. L. Boulpaep. **Medical Physiology**. Elsevier, 2012.
- M. Boulakia, S. Cazeau, M. A. Fernandez, J. F. Gerbeau, e N. Zenzemi. Mathematical modeling of electrocardiograms: A numerical study. **Annals of Biomedical Engineering**, 38:1071–1097, 2010.
- T. Brennan, M. Fink, e B. Rodriguez. Multiscale modelling of drug-induced effects on cardiac electrophysiological activity. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 36:62–77, 2009.
- F. Brezzi e M. Fortin. **Mixed and Hybrid Finite Element Methods**. Springer Series in Computational Mathematics, 1991.
- W. L. Briggs, V. E. Henson, e S. F. McCormick. **A Multigrid Tutorial**. SIAM, 2000.
- S. Brinkhues, A. Klawonn, O. Rheinbach, e J. Schroeder. Augmented lagrange methods for quasi-incompressible material - applications to soft biological tissue. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 29(3):332–350, 2013.

- K. J. Broadley. The Langendorff heart preparation - Reappraisal of its role as a research and teaching model for coronart vasoactive drugs. **Journal of Pharmacological Methods**, 2(2):143–156, 1979.
- A. Bueno-Orovio, E. M. Cherry, e F. H. Fenton. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. **Journal of Theoretical Biology**, 253:544–560, 2008.
- M. Buist, G. Sand, P. Hunter, e A. Pullan. A deformable finite element derived finite difference method for cardiac activation problems. **Annals of Biomedical Engineering**, 31:577–588, 2003.
- R. S. Campos, R. M. Amorim, B. L. de Oliveira, B. M. Rocha, J. Sundnes, L. P. S. Barra, M. Lobosco, e R. W. dos Santos. 3D heart modeling with cellular automata, mass-spring system and CUDA. **Lecture Notes in Computer Science**, 7979:296–309, 2013.
- K. Cardona, B. Trenor, S. Rajamani, L. Romero, J. M. Ferrero Jr, e J. Saiz. Effects of late sodium current enhancement during LQT-related arrhythmia. a simulation study. In: **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.**, páginas 3237–3240, 2010a.
- K. Cardona, B. Trenor, L. Romero, J. M. Ferrero Jr., e J. Saiz. Role of the late sodium current in arrhythmias related to low repolarization reserve. In: **Computing in Cardiology**, páginas 617–620, Setembro 2010b.
- C. Cecka, A. J. Lew, e E. Darve. Assembly of finite element methods on graphics processors. **International Journal for Numerical Methods in Engineering**, 85(5):640–669, 2011.
- B. Chapman, G. Jost, e R. van van der Pas. **Using OpenMP: Portable Shared Memory Parallel Programming**. The MIT Press, 2007.
- K. S. Chavan, B. P. Lamichhane, e B. I. Wohlmuth. Locking-free finite element

- methods for linear and nonlinear elasticity in 2D and 3D. **Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.**, 196:4075–4086, 2007.
- C. Cherubini, S. Filippi, P. Nardinocchi, e L. Teresi. An electromechanical model of cardiac tissue: constitutive issues and electrophysiological effects. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 97:562–573, 2008.
- R. H. Clayton, O. Bernus, E. M. Cherry, H. Dierckx, F. H. Fenton, L. Mirabella, A. V. Panfilov, F. B. Sachse, G. Seeman, e H. Zhang. Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 104:22–48, 2011.
- R. H. Clayton e Arun V. Holden. Propagation of normal beats and re-entry in a computational model of ventricular cardiac tissue with regional difference in action potential shape and duration. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 85:473–499, 2004.
- R. H. Clayton e Arun V. Holden. Dispersion of cardiac action potential duration and the initiation of re-entry: A computational study. **Biomedical Engineering Online**, páginas 1–15, 2005.
- R. H. Clayton e A. V. Panfilov. A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 96:19–43, 2008.
- J. Constantino, V. Gurev, e N. A. Trayanova. **Electromechanical Modeling Applied to Cardiac Resynchronization Therapy**. In: Galen Wagner Olle Pahlm (editor), **Multimodal Cardiovascular Imaging: Principles and Clinical Applications**. páginas 222–232, McGraw Hill, 2011.
- K. D. Costa, P. J. Hunter, J. M. Rogers, J. M. Guccione, L. K. Waldman, e A. D. McCulloch. A three-dimensional finite element method for large elastic deformation of ventricular myocardium: I-cylindrical and spherical polar coordinates. **J. Biomech. Eng.**, 118:442–463, 1996.

- A. L. G. A. Coutinho, M. A. D. Martins, J. L. D. Alves, L. Landau, e A. Moraes. Edge-based finite element techniques for non-linear solid mechanics problems. **International Journal for Numerical Methods in Engineering**, 50:2053–2068, 2001.
- G. Dahlquist e A. Björck. **Numerical Methods**. Dover Publications, 2003.
- T. A. Davis e I. S. Duff. An unsymmetric-pattern multifrontal method for sparse LU factorization. **SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications**, 18:140–158, 1997.
- T. A. Davis e I. S. Duff. A combined unifrontal/multifrontal method for unsymmetric sparse matrices. **ACM Transactions on Mathematical Software**, 25:1–19, 1999.
- B. L. de Oliveira, J. Sundnes, e R. Weber dos Santos. The development of a new computational model for the electromechanics of the human ventricular myocyte. In: **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, 2010.
- E. A. de Souza Neto, F. M. Andrade Pires, e D. R. J. Owen. F-bar-based linear triangles and tetrahedra for finite strain analysis of nearly incompressible solids. part i: formulation and benchmarking. **International Journal for Numerical Methods in Engineering**, 2005.
- J. C. del Álamo, A. L. Marsden, e J. C. Lasheras. Recent advances in the application of computational mechanics to the diagnosis and treatment of cardiovascular disease. **Rev Esp Cardiol.**, 62(07):781–805, 2009.
- L. L. Demer e F. C. P. Yin. Passive biaxial mechanical properties of isolated canine myocardium. **J Physiol Lond**, 339:615–630, 1983.
- J. E. Dennis e R. B. Schnabel. **Numerical Methods for Unconstrained Optimization and Nonlinear Equations**. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1987.

- J. D. Diego, S. Sicouri, R. C. Myles and F. L. Burton, e G. L. Smith and C. Antzelevitch. Optical and electrical recordings from isolated coronary-perfused ventricular wedge preparations. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, 54:53–64, 2013.
- S. Dokos, B. H. Smaill, A. A. Young, e I. J. LeGrice. Shear properties of passive ventricular myocardium. **Am. J. Physiol.**, 283:H2650–H2659, 2002.
- S. J. Dong, J. H. MacGregor, A. P. Crawley, E. McVeigh, I. Belenkie, E. R. Smith, J. V. Tyberg, e R. Beyar. Left ventricular wall thickness and regional systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. a three dimensional tagged magnetic resonance imaging study. **Circulation**, 90:1200–1209, 1994.
- R. W. dos Santos, F. O. Campos, L. Ciuffo, A. Nygren, W. Giles, e H. Koch. ATX-II effects on the apparent location of m cells in a computational model of a human left ventricular wedge. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, 17: S86–S95, 2006.
- R. W. dos Santos, G. Plank, S. Bauer, e E. J. Vigmond. Parallel multigrid preconditioner for the cardiac bidomain model. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 51:1960–1968, 2004.
- L. Eckardt, W. Haverkamp, M. Borggrefe, e G. Breithardt. Experimental models of Torsade de Pointes. **Cardiovascular Research**, 39:178–193, 1998.
- T. S. E. Eriksson, A. J. Prassl, G. Plank, e G. A. Holzapfel. Modmodel the dispersion in electromechanically coupled myocardium. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, páginas 1–18, 2013.
- V. V. Fedorov, I. T. Lozinsky, E. A. Sosunov, E. P. Anyukhovskiy, M. R. Rosen, W. Balke, e I. R. Efimov. Application of blebbistatin as an excitation-contraction uncoupler for electrophysiologic study of rat and rabbit hearts. **Heart Rhythm**, 4:619–626, 2007.

- R. Fitzhugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. **Biophysical Journal**, 1:445–466, 1961.
- P. C. Franzone e G. Savaré. Degenerate evolution system modeling the cardiac electric field at micro- and macroscopic level. **Progress in Nonlinear Differential equations and Their Applications**, 50:49–78, 2002.
- P. C. Franzone e L. F. Pavarino B. Taccardi. Effects of transmural electrical heterogeneities and electrotonic interactions on the dispersion of cardiac repolarization and action potential duration: A simulation study. **Mathematical Biosciences**, 204:132–165, 2006.
- Y. C. Fung. Mathematical representation of the mechanical properties of the heart muscle. **J. Biomech.**, 269:441–515, 1970.
- Y. C. Fung. **Biomechanics: Mechanical Properties of living tissues**. Springer-Verlag, 1981.
- Y. C. Fung. **First Course in Continuum Mechanics**. Prentice Hall, 1993.
- A. Garny, D. Nickerson, J. Cooper, R. Weber dos Santos, A. K. Miller, S. McKeever, P. Nielsen, e P. J. Hunter. CellML and associated tools and techniques. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, 366:3017–3043, 2008.
- T. C. Gasser, R. W. Ogden, e G. A. Holzapfel. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. **J. R. Soc. Interface**, 3: 15–35, 2006.
- K. Gima e Y. Rudy. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms. **Circulation Research**, 90:889–896, 2002.
- L. G. Giorda, L. Mirabella, F. Nobile, M. Perego, e A. Veneziani. A model-based block triangular preconditioner for the bidomain system in electrocardiology. **Journal of Computational Physics**, 228:3625–3639, 2009.

- A. V. Glukhov, V. V. Fedorov, Q. Lou, V. K. Ravikumar, P. W. Kalish R. B. Schuessler, N. Moazami, e I. R. Efimov. Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle. **Circ Res**, 106:981–991, 2010.
- A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, M. J. Blaha, e S. Dai et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics - 2014 update: A report from the american heart association. **Circulation**, 129:399–410, 2014.
- S. Goektepe e E. Kuhl. Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation-contraction problem. **Comput Mech**, 45:227–243, 2010.
- G. H. Golub e C. F. Van Loan. **Matrix Computations**. Johns Hopkins Studies in the Mathematical Sciences, 4 edição, 2012.
- J. F. Gomez, K. Cardona, L. Romero, J. Saiz, e B. Trenor. Heterogeneous electrical remodeling of the failing heart modulates the arrhythmogenic substrate. **Computing in Cardiology**, 40:49–52, 2013.
- W. B. Gough, R. Mehra, M. Restivo, R. H. Zeiler, e N. el Sherif. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. correlation of activation and refractory maps. **Circ Res**, 57:432–442, 1985.
- E. Grandi, F. S. Pasqualini, e D. M. Bers. A novel computational model of the human ventricular action potential and ca transient. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, 48:112–121, 2010.
- R. A. Gray, J. Jalife, A. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko, e A. M. Pertsov. Nonstationary vortex like reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. **Circulation**, 91:2454–2469, 1995.
- J. M. Guccione, A. D. McCulloch, e L. K. Waldman. Passive material properties of

- intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. **J Biomech Eng**, 113:42–55, 1991.
- D. Guo, J. Zhou, X. Zhao, P. Gupta, P. R. Kowey, J. Martin, Y. Wu, T. Liu, e G. X. Yan. L-type calcium current recovery versus ventricular repolarization: preserved membrane-stabilizing mechanism for different QT intervals across species. **Heart Rhythm**, 5:271–279, 2008.
- A. C. Guyton e J. E. Hall. **Textbook of Medical Physiology**. W. B. Saunders, 1996.
- E. Hairer e G. Wanner. **Solving Ordinary Differential Equations II: Stiff and Differential-Algebraic Problems**. Springer, 2010.
- P. E. Hand, B. E. Griffith, e C. S. Peskin. Deriving macroscopic myocardial conductivities by homogenization of microscopic models. **Bull. Math. Biol.**, 71: 1707–1726, 2009.
- G. K. Hansson. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, 2005.
- A. V. Hill. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. **Proc. Roy. Soc. London B**, páginas 136–195, 1938.
- A. C. Hindmarsh, P. N. Brown, K. E. Grant, S. L. Lee, R. Serban, D. E. Shumaker, e C. S. Woodward. SUNDIALS: Suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers. **ACM Transactions on Mathematical Software**, 31:363–396, 2005.
- A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **J Physiol**, 117:500–544, 1952.
- P. A. Hoffmann e F. Fuchs. Effect of length and cross-bridge attachment on  $\text{Ca}^{2+}$

- binding to cardiac troponin C. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, 253:C90–96, 1987.
- G. A. Holzapfel. **Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering**. Wiley, 2000.
- G. A. Holzapfel. **Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems**. volume 441. Capítulo Structural and Numerical Models for the (Visco)elastic Response of Arterial Walls with Residual Stresses, páginas 109–184, Springer, 2003.
- G. A. Holzapfel e R. W. Ogden. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. **Philos. T. Roy. Soc. A**, 367:3445–3475, 2009.
- T. J. R. Hughes. **The Finite Element Method: Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis**. Dover Civil and Mechanical Engineering, 2000.
- J. D. Humphrey. **Cardiovascular Solid Mechanics: Cells, Tissues, and Organs**. Springer, 2002.
- J. D. Humphrey e F. C. P. Yin. On constitutive relations and finite ddeformation of passive cardiac tissue. part I: A pseudo-strain energy function. **J Biomech**, 109:298–304, 1987.
- W. Hundsdorfer e J. Verwer. **Numerical Solution of Time-Dependent Advection-Diffusion-Reaction Equations**. Springer, 2003.
- A. F. Huxley. Muscle structure and theories of contraction. **Progress in biophysics and biophysical chemistry**, 7:255–318, 1957.
- J. M. Huyghe, D. H. van Campen, T. Arts, e R. M. Heethaar. The constitutive behaviour of passive heart muscle tissue: A quasi-linear viscoelastic formulation. **J. Biomech.**, 24(9):841–849, 1991.

- A. Iserles. **A First Course in the Numerical Analysis of Differential Equations**. Cambridge University Press, 2008.
- V. Iyer, V. Heller, e A. A. Armoundas. Altered spatial calcium regulation enhances electrical heterogeneity in the failing canine left ventricle: implications for electrical instability. **J Appl Physiol**, 112:944–955, 2012.
- J. Jalife. Ventricular fibrillation: Mechanisms of initiation and maintenance. **Annu. Rev. Physiol.**, 62:25–50, 2000.
- J. Jalife, M. Delmar, J. Anumonwo, O. Berenfeld, e J. Kalifa. **Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician**. Wiley-Blackwell, 2009.
- C. Johnson. **Numerical Solution of Partial Differential Equations by the Finite Element Method**. Dover Books on Mathematics, 2009.
- G. Karypis e V. Kumar. A fast and high quality multilevel scheme for partitioning irregular graphs. In: **International Conference on Parallel Processing**, páginas 113–122, 1995.
- G. Karypis e V. Kumar. Parallel multilevel k-way partitioning scheme for irregular graphs. **SIAM Review**, 41(2):278–300, 1999.
- A. M. Katz. **Physiology of the Heart**. LWW, 5 edição, 2010.
- J. Keener e J. Sneyd. **Mathematical Physiology**. Springer, 1998.
- C. T. Kelley. **Solving Nonlinear Equations with Newton’s Method**. SIAM (Society for Industrial and Applied Mathematics), 1987.
- I. Kiss, Z. Badics, S. Gyimóthy, e J. Pávó. High locality and increased intra-node parallelism for solving finite element models on GPUs by novel element-by-element implementation. In: **IEEE Conference on High Performance Extreme Computing (HPEC)**, páginas 1–5, 2012.

- R. E. Klabunde. **Cardiovascular Physiology Concepts**. Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
- A. Klockner, T. Warburton, J. Bridge, e J. S. Hesthaven. Nodal discontinuous Galerkin methods on graphics processors. **Journal of Computational Physics**, 228:7863–7882, 2009.
- P. Kohl e F. Sachs. Mechanoelectric feedback in cardiac cells. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. A**, 359:1173–1185, 2001.
- F. Kusumoto. **ECG Interpretation**. Springer, 1 edição, 2009.
- P. LaFortune, R. Aris, M. Vázquez, e G. Houzeaux. Coupled electromechanical model of the heart: Parallel finite element formulation. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28:72–86, 2012.
- B. P. Lamichhane, B. D. Reddy, e B. I. Wohlmuth. Convergence in the incompressible limit of finite element approximations based on the hu-washizu formulation. **Numerische Mathematik**, 104(2):151–175, 2006.
- I. J. LeGrice, B H Smaill, L Z Chai, S G Edgar, J B Gavin, e P J Hunter. Laminar tissue structure of the heart: Ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. **American Journal of Physiology**, 269:H571–H582, 1995.
- R. J. LeVeque. **Computational Methods for Astrophysical Fluid Flow**. Springer, 1998.
- R. J. LeVeque. **Finite Volume Methods for Hyperbolic Problems**. Cambridge University Press, 2002.
- T. Liu, M. Trabert, H. Ju, W. Suter, D. Guo, P. Hoffmann, e P. R. Koweyand G. X. Yan. Differentiating electrophysiological effects and cardiac safety of drugs based on the electrocardiogram: a blinded validation. **Heart Rhythm**, 9:1706–1715, 2012.

- Q. Lou, V. V. Fedorov, A. V. Glukhov, N. Moazami, V. G. Fast, e I. R. Efimov. Transmural heterogeneity and remodeling of ventricular excitation-contraction coupling in human heart failure. **Circulation**, 123:1881–1890, 2011.
- D. G. Luenberger. **Linear and Nonlinear Programming**. Springer, 2003.
- C. H. Luo e Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization and their interaction. **Circulation**, 68:1501–1526, 1991.
- S. A. Maas, B. J. Ellis, G. A. Ateshian, e J. A. Weiss. FEBio: Finite elements for biomechanics. **Journal of Biomechanical Engineering**, 134:0110051–01100510, 2012.
- M. C. Maclachlan, J. Sundnes, e R. J. Spiteri. A comparison of non-standard solvers for odes describing cellular reactions in the heart. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, 10:317–326, 2007.
- A. Mahajan, Y. Shiferaw, D. Sato, A. Baher, R. Olcese, L. H. Xie, M. J. Yang, P. S. Chen, J. G. Restrepo, A. Karma, A. Garfinkel, Z. Qu, e J. N. Weiss. A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates. **Biophysical Journal**, 94:392–410, 2008.
- J. Malmivuo e R. Plonsey. **Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields**. Oxford University Press, 1995.
- V. A. Maltsev, H. N. Sabbah, R. S. D. Higgins, N. Silverman, M. Lesch, e A. I. Undrovinas. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. **Circulation**, 98:2545–2552, 1998.
- K. A. Mardal, O. Skavhaug, G. T. Lines, G. A. Staff, e A. Odegard. Using Python to solve partial differential equations. **Comput. Sci. Eng.**, 9:48–51, 2007.

- J. E. Marsden e T. J. R. Hughes. **Mathematical Foundations of Elasticity**. Dover Publications, 1994.
- M. E. Marsh, S. T. Ziaratgahi, e R. J. Spiteri. The secrets to the success of the Rush-Larsen method and its generalizations. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 59(9):2506–2515, 2012.
- A. D. McCulloch. **Cardiac Biomechanics**. In: D. R. Peterson e J. D. Bronzino (editores), **Biomechanics: Principles and Applications**. Capítulo 8, CRC Press, 2007.
- M. A. McIntosh, S. M. Cobbe, e G. L. Smith. Heterogeneous changes in action potential and intracellular Ca<sup>2+</sup> in left ventricular myocyte sub-types from rabbit with heart failure. **Cardiovascular Research**, 45:397–409, 2000.
- S. Melchionna, M. Bernaschi, S. Succi, E. Kaxiras, F. J. Rybicki, D. Mitsouras, A. U. Coskun, e Charles L. Feldman. Hydrokinetic approach to large-scale cardiovascular blood flow. **Computer Physics Communications**, 181:462–472, 2010.
- C. Miehe. Numerical computation of a (consistent) tangent moduli in large-strain computational inelasticity. **Comput Methods Appl Mech Engrg**, 134:223–240, 1995.
- C. C. Mitchell e D. G. Schaeffer. A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. **Bulletin of Math**, 65:767–793, 2003.
- G. K. Moe, W. C. Rheinboldt, e J. A. Abildskov. A computer model of atrial fibrillation. **Am Heart J.**, 67:200–220, 1964.
- A. L. Muzikant e C. S. Henriquez. Bipolar stimulation of a three-dimensional bidomain incorporating rotational anisotropy. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 45:449–462, 1998.

- J. C. Nagtegaal, D. M. Parks, e J. R. Rice. On numerical accurate finite element solutions in the fully plastic range. **Computer Methods in A**, 4:153–177, 1974.
- P. Nardinocchi e L. Teresi. Electromechanical modeling of anisotropic cardiac tissues. **Mathematics and Mechanics of Solids**, páginas 1–16, 2013.
- M. P. Nash e P. J. Hunter. Computational mechanics of the heart. **Journal of Elasticity**, 61:113–141, 2000.
- M. P. Nash e A. V. Panfilov. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 85:501–522, 2004.
- C. Nataraj, A. Jalali, e P. Ghorbanian. **Application of Computational Intelligence Techniques for Cardiovascular Diagnostics**. In: David C. Gaze (editor), **The Cardiovascular System - Physiology, Diagnostics and Clinical Implications**. InTech Open, 2012.
- J. C. Neu e W. Krassowska. Homogenization of syncytial tissues. **Crit. Rev. Biomed. Eng.**, 21:137–199, 1993.
- S. A. Niederer, E. Kerfoot, A. P. Benson, M. O. Bernabeu, O. Bernus, C. Bradley, E. M. Cherry, R. Clayton, F. H. Fenton, A. Garny, E. Heidenreich, S. Land, M. Maleckar, P. Pathmanathan, G. Plank, J. F. Rodríguez, I. Roy, F. B. Sachse, G. Seemann, O. Skavhaug, e N. P. Smith. Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an n-version benchmark. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**, 13:4331–4351, 2011.
- F. Nobile, A. Quarteroni, e R. Ruiz-Baier. An active strain electromechanical model for cardiac tissue. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28:52–71, 2012.
- V. P. Novak, F. C. P. Yin, e J. D. Humphrey. Regional mechanical properties of passive myocardium. **J Biomech**, 27:403–412, 1994.

- NVIDIA. NVIDIA CUDA. <https://developer.nvidia.com/cuda-toolkit>, 2014. URL <https://developer.nvidia.com/cuda-toolkit>.
- A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J. W. Clark, D. S. Lindblad, R. B. Clark, e W. R. Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K<sup>+</sup> currents in repolarization. **Circ Res**, 82:63–81, 1998.
- T. O’Hara, L. Virag, A. Varro, e Y. Rudy. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. **PLoS Computational Biology**, 7(5):e1002061, 2011.
- R. S. Oliveira, B. M. Rocha, R. M. Amorim, F. O. Campos, W. Meira Jr., E. M. Toledo, e R. W. dos Santos. Comparing CUDA, OpenCL and OpenGL implementations of the cardiac monodomain equations. **Lecture Notes in Computer Science Volume**, 7204:111–120, 2012a.
- R. S. Oliveira, B. M. Rocha, D. Burgarelli, W. Meira Jr, e R. W. dos Santos. An adaptive mesh algorithm for the numerical solution of electrical models of the heart. **Lecture Notes in Computer Science**, 7333:649–664, 2012b.
- R. S. Oliveira, B. M. Rocha, D. Burgarelli, W. Meira Junior, e R. W. dos Santos. A parallel accelerated adaptive mesh algorithm for the solution of electrical models of the heart. **International Journal of High Performance Systems Architecture**, 4:89–100, 2012c.
- J. H. Omens, D. A. MacKenna, e A. D. McCulloch. Measurement of strain and analysis of stress in resting rat left ventricular myocardium. **J Biomech**, 26:665–676, 1993.
- P. Pathmanathan, M. O. Bernabeu, S. A. Niederer, D. J. Gavaghan, e D. Kay. Computational modelling of cardiac electrophysiology: explanation of the variability of results from different numerical solvers. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28:890–903, 2012.

- P. Pathmanathan e R. A. Gray. Verification of computational models of cardiac electro-physiology. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, páginas 1–20, 2013.
- P. Pathmanathan, G. Mirams, J. Southern, e J. Whiteley. The significant effect of the choice of ionic current integration method in cardiac electro-physiological simulations. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 27:1751–1770, 2011.
- L. F. Pavarino e S. Scacchi. Multilevel additive Schwarz preconditioners for the bidomain reaction-diffusion system. **SIAM J. Sci. Comput.**, 21:420–443, 2008.
- M. Pennacchio, G. Savaré, e P. Colli Franzone. Multiscale modeling for bioelectric activity of the heart. **SIAM J. Math. Anal.**, 37:1333–1370, 2005.
- M. Pennacchio e V. Simoncini. Efficient algebraic solution of reaction-diffusion systems for the cardiac excitation process. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, 145:49–70, 2002.
- M. Pennacchio e V. Simoncini. Algebraic multigrid preconditioner for the bidomain reaction-diffusion system. **Applied Numerical Mathematics**, 59:3033–3050, 2009.
- M. Perego e A. Veneziani. An efficient generalization of the rush-larsen method for solving electro-physiology membrane equations. **Electronic Transactions on Numerical Analysis**, 35:234–256, 2009.
- G. Plank, M. Liebmann, R. W. dos Santos, E. J. Vigmond, e G. Haase. Algebraic multigrid preconditioner for the cardiac bidomain model. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 54:585–596, 2007.
- G. Plank e E. Vigmond. Cardiac arrhythmia research package, 2014. URL <http://carp.meduni-graz.at>.

- G. Plank, L. Zhou, J. L. Greenstein, S. Cortassa, R. L. Winslow, B. O'Rourke, e N. Trayanova. From mitochondrial ion channels to arrhythmias in the heart: computational techniques to bridge the spatio-temporal scales. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, 366:3381–3409, 2008.
- Portal da Transparência Governo Federal Brasileiro. Portal da Transparência Copa do Mundo 2014 Brasil, Junho 2014.
- M. Potse, B. Dubé, e M. Guljarani. ECG simulations with realistic human membrane, heart and torso models. In: **Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS**, páginas 70–73, 2003.
- M. Potse, B. Dubé, J. Richer, A. Vinet, e R. M. Gulrajani. A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 53: 2425–2435, 2006.
- A. J. Prassl, F. Kickingner, H. Ahammer, V. Grau, J. E. Schneider, E. Hofer, E. J. Vigmond, N. A. Trayanova, e G. Plank. Automatically generated, anatomically accurate meshes for cardiac electrophysiology problems. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 56:1318–30, 2009.
- L. Priebe e D. J. Beuckelmann. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. **Circulation Research**, 82:1206–1223, 1998.
- Z. Qu e A. Garfinkel. An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 46:1166–1168, 1999.
- A. Quarteroni, R. Sacco, e F. Saleri. **Numerical Mathematics**. Springer, 2000.
- M. V. Razumova, A. E. Bukatina, e K. B. Campbell. Stiffness-distortion sarcomere model for muscle simulation. **J. Appl. Physiol.**, 87:1861–1876, 1999.

- S. Reese, P. Wriggers, e B. D. Reddy. A new locking-free brick element technique for large deformation problems in elasticity. **Computers and Structures**, 75: 291–304, 2000.
- J. J. Rice, F. Wang, Donald M. Bers, e Pieter P. de Tombe. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. **Biophysical Journal**, 95:2368–2390, 2008.
- G. Richardson e S. J. Chapman. Derivation of the bidomain equations for a beating heart with a general microstructure. **SIAM J. Appl. Math.**, 71:657–675, 2011.
- B. M. Rocha, F. O. Campos, R. M. Amorim, G. Plank, R. W. dos Santos, M. Liebmann, e G. Haase. Accelerating cardiac excitation spread simulations using graphics processing units. **Concurrency and Computation: Practice and Experience**, 23:708–720, 2011.
- B. M. Rocha, B. L. de Oliveira, E. M. Toledo, L. P. S. Barra, J. Sundnes, e R. W. dos Santos. Effects of deformation on transmural dispersion of repolarization using in silico models of human left ventricular wedge. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 29:1323–1337, 2013.
- B. M. Rocha, F. Kicking, A. J. Prassl, G. Haase, E. J. Vigmond, R. W. dos Santos, S. Zaglmayr, e G. Plank. A macro finite-element formulation for cardiac electrophysiology simulations using hybrid unstructured grids. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 58:1055–65, 2010.
- S. Rossi, R. Ruiz-Baier, L. F. Pavarino, e A. Quarteroni. Orthotropic active strain models for the numerical simulation of cardiac biomechanics. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28:761–788, 2012.
- B. J. Roth. Electrical conductivity values used with the bidomain model of cardiac tissue. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 44:326–328, 1997.

- S. Rush e H. Larsen. A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 25:389–392, 1978.
- Y. Saad. **Iterative Methods for Sparse Linear Systems**. SIAM, 2003.
- C. Sanderson. Armadillo: An open source C++ linear algebra library for fast prototyping and computationally intensive experiments. Relatório técnico, NICTA, 2010.
- SANDIA National Laboratories. Cubit. <http://cubit.sandia.gov>, 2014. URL <https://cubit.sandia.gov>.
- D. Sato, Y. Xie, J. N. Weiss, Z. Qu, A. Garfinkel, e A. R. Sanderson. Acceleration of cardiac tissue simulation with graphic processing units. **Medical and Biological Engineering and Computing**, 47:1011–1015, 2009.
- K. Schweizerhof e E. Ramm. Displacement dependent pressure loads in nonlinear finite element analyses. **Computer & Structures**, 18:1099–1114, 1984.
- G. Seemann, F. B. Sachse, D. L. Weiss, e O. Dossel. Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: Regional heterogeneity. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, 14:S219–S228, 2003.
- T. K. Shajahan, Alok Ranjan Nayak, e Rahul Pandit. Spiral-wave turbulence and its control in the presence of inhomogeneities in four mathematical models of cardiac tissue. **PLOS One**, 4:e4738, 2009.
- S. Jane Shipsey, Simon M. Bryant, e George Hart. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in rat left ventricle: A cellular basis for t-wave inversion? **Circulation**, 96:2061–2068, 1997.
- J. C. Simo e T. J. R. Hughes. **Computational Inelasticity**. Springer, 2000.
- J. C. Simo e R. L. Taylor. Quasi-incompressible finite elasticity in principal stretches. continuum basis and numerical algorithms. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, 85:273–310, 1991.

- J. C. Simo, R. L. Taylor, e K. S. Pister. Variational and projection methods for the volume constraint in finite deformation elasto-plasticity. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, 51:177–208, 1985.
- N. P. Smith, M. L. Buist, e A. J. Pullan. Altered T wave dynamics in a contracting cardiac model. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, 14:203–209, 2003.
- J. A. Southern, G. Plank, E. J. Vigmond, e J. P. Whiteley. Solving the coupled system improves computational efficiency of the bidomain equations. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 56:2404–2412, 2009.
- A. J. M. Spencer. **Continuum Theory of the Mechanics of Fibre-Reinforced Composites**. International Centre for Mechanical Sciences, 1984.
- R. J. Spiteri e R. C. Dean. Stiffness analysis of cardiac electrophysiological models'. **Ann Biomed Eng**, 38:3592–3604, 2010.
- J. G. Stinstra, B. Hopenfeld, e R. S. Macleod. On the passive cardiac conductivity. **Annals of Biomedical Engineering**, 33:1743–1751, 2005.
- G. Strang. On the construction and comparison of difference schemes. **SIAM J. Numer. Anal.**, 5:506–517, 1968.
- D. D. J. Streeter, H. M. Spotnitz, D. P. Patel, J. Ross, e E. H. Sonnenblick. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. **Circulation Research**, 24:339–347, 1969.
- M. Strom, X. Wan, S. Poelzing, E. Ficker, e D. S. Rosenbaum. Gap junction heterogeneity as mechanism for electrophysiologically distinct properties across the ventricular wall. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 298:H787–794, 2010.
- W. Sun, E. L. Chaikof, e M. E. Levenston. Numerical approximation of tangent

- moduli for finite element implementations of nonlinear hyperelastic material models. **J Biomech Eng**, 130(6), 2008.
- J. Sundnes., R. Artebrant, O. Skavhaug, e A. Tveito. A second-order algorithm for solving dynamic cell membrane equations. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 56:2546–2548, 2009.
- J. Sundnes, G. Lines, e A. Tveito. Efficient solution of ordinary differential equations modeling electrical activity in cardiac cells. **Mathematical Biosciences**, 175:55–72, 2001.
- J. Sundnes, G. Lines, e A. Tveito. An operator splitting method for solving the bidomain equations coupled to a volume conductor model for the torso. **Mathematical Biosciences**, 194:233–248, 2005.
- J. Sundnes, B. F. Nielsen, K. A. Mardal, X. Cai, G. T. Lines, e A. Tveito. On the computational complexity of the bidomain and the monodomain models of electrophysiology. **Annals of Biomedical Engineering**, 34:1088–1097, 2006.
- M. Tanaka, M. Fujikawa, D. Balzani, e J. Schroeder. Robust numerical calculation of tangent moduli at finite sstrain based on complex-step derivative approximation and its application to localization analysis. **Comput Methods Appl Mech Engrg**, 269:454–470, 2014.
- K. H. W. J. ten Tusscher. **Spiral wave dynamics and ventricular arrhythmias**. Tese de Doutorado, Universiteit Utrecht, 2004.
- K. H. W. J. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, e A. V. Panfilov. A model for human ventricular tissue. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 286:H1573–H1589, 2004.
- K. H. W. J. ten Tusscher e A. V. Panfilov. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 291: H1088–H1100, 2006.

- G. F. Tomaselli e E. Marbán. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. **Cardiovascular Research**, 42:270–283, 1999.
- N. Trayanova, G. Plank, e B. Rodriguez. What have we learned from mathematical models of defibrillation and postshock arrhythmogenesis ? Application of bidomain simulations. **Heart Rhythm**, 3:1232–1235, 2006.
- N. A. Trayanova, T. O’Hara, J. D. Bayer, P. M. Boyle, K. S. McDowell, J. Constantino, H. J. Arevalo, Y. Hu, e F. Vadakkumpadan. Computational cardiology: how computer simulations could be used to develop new therapies and advance existing ones. **Europace**, 14:82–89, 2012.
- N. A. Trayanova e J. J. Rice. Cardiac electromechanical models: from cell to organ. **Frontiers in Physiology**, 2:Article 43. 1–19, 2011.
- B. Trenor, K. Cardona, J. F. Gomez, S. Rajamani, J. M. Ferrero Jr., L. Belardinelli, e J. Saiz. Simulation and mechanistic investigation of the arrhythmogenic role of the late sodium current in human heart failure. **PLOS One**, 7:1–12, 2012.
- M. Trew, I. J. LeGrice, B. Smaill, e A. Pullan. A finite volume method for modeling discontinuous electrical activation in cardiac tissue. **Annals of Biomedical Engineering**, 33:590–602, 2005.
- L. Tung. **A bidomain model for describing ischemic myocardial d-c potentials**. Tese de Doutorado, MIT, Cambridge, 1978.
- S. A. Urquiza. **Scientific Computing Applied to Medicine and Healthcare**. In: Raúl A. Feijóo (editor), **Scientific Computing Applied to Medicine and Healthcare**. Capítulo Implementation issues of large strain formulations of hyperelastic materials for the modeling og arterial wall mechanics, páginas 79–120, INCT-MACC/LNCC, 2012.
- T. P. Usyk, I. J. LeGrice, e A. D. McCulloch. Computational model of three-dimensional cardiac electromechanics. **Computing and Visualization in Science**, 4:249–257, 2002.

- T. P. Usyk e A. D. McCulloch. **Computational Methods for Soft Tissue Biomechanics**. In: Gerhard A. Holzapfel e Ray W. Ogden (editores), **Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems**. Number 441 in CISM International Centre for Mechanical Sciences. páginas 273–357, Springer, 2003.
- C. R. Valdivia, W. W. Chu, J. Pu, J. D. Foell, R. A. Haworth, M. R. Wolff, T. J. Kamp, e J. C. Makielski. Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, páginas 475–483, 2005.
- Henk A. van der Vorst. **Iterative Krylov Methods for Large Linear Systems**. Cambridge University Press, 2003.
- M. Veneroni. Reaction-diffusion systems for the microscopic cellular model of the cardiac electric field. **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, 29: 1631–1661, 2006.
- F. J. Vetter e A. D. McCulloch. Three-dimensional analysis of regional cardiac function: a model of rabbit ventricular anatomy. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 69:157–183, 1998.
- F. J. Vetter e A. D. McCulloch. Three-dimensional stress and strain in passive rabbit left ventricle: a model study. **Ann Biomed Eng**, 28:781–792, 2000.
- E. J. Vigmond, F. Aguel, e N. Trayanova. Computational techniques for solving the bidomain equations in three dimensions. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 49:1260–1269, 2002.
- E. J. Vigmond, R. W. dos Santos, A. J. Prassl, M. Deo, e G. Plank. Solvers for the cardiac bidomain equations. **Prog Biophys Mol Biol.**, 96:3–18, 2008.
- P. C. Viswanathan, M. Shaw, e Y. Rudy. Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: A simulation study. **Circulation**, 99:2466–2474, 1999.

- Y. Wei, L. Zhao, B. Qi, X. Xiao, L. He, G. Zhou, S. Chen, H. Li, L. Ruan, C. Zhang, e S. Liu. Lysophosphatidic acid increases the electrophysiological instability of adult rabbit ventricular myocardium by augmenting L-type calcium current. **PLOS One**, 7:e45862, 2012.
- D. L. Weiss, Gunnar Seemann, D. U. J. Keller, D. Farina, F. B. Sachse, e O. Dossel. Modeling of heterogeneous electrophysiology in the human heart with respect to ECG genesis. In: **Computers in Cardiology**, 2007.
- R. L. Winslow, J. Rice, S. Jafri, E. Marbán, e B. O'Rourke. Mmechanism of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, ii: Model studies. **Circulation Research**, 84:571–586, 1999.
- J. Wong e S. Goektepe E. Kuhl. Computational modeling of chemo-electro-mechanical coupling: A novel implicit monolithic finite element approach. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 29:1104–1133, 2013.
- P. Wriggers. **Nonlinear Finite Element Methods**. Springer, 2008.
- G. X. Yan e C. Antzelevitch. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-qt syndrome. **Circulation**, 98:1928–1936, 1998.
- P. Ye, E. Entcheva, e S. A. Smolka. Efficient modeling of excitable cells using hybrid automata. In: **Computational Methods in System Biology**, 2005.
- F. C. P. Yin. Ventricular wall stress. **Circ Res**, 49:829–842, 1981.
- F. C. P. Yin, R. K. Stumpf, P. H. Chew, e S. L. Zeger. Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. **J Biomech**, 20:577–589, 1987.
- Y. Zang e L. Xia. Electrical remodeling and mechanical changes in heart failure:

- A model study. In: **Life Systems Modeling and Intelligent Computing, Lecture Notes in Computer Science**, volume 6330, páginas 421–429, 2010.
- J. Zeng, K. R. Laurita, D. S. Rosenbaum, e Y. Rudy. Two components of the delayed rectifier K<sup>+</sup> current in ventricular myocytes of the guinea pig type. **Circulation Research**, 77:140–152, 1995.
- O. C. Zienkiewicz e R. L. Taylor. **The Finite Element Method for Solid and Structural Mechanics**. Butterworth-Heinemann, 2005.