

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional

Lucas Arantes Berg

Estudo da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje

Juiz de Fora

2018

Lucas Arantes Berg

Estudo da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Rafael Alves Bonfim de Queiroz

Coorientadora: Elizabeth Maura Cherry

Juiz de Fora

2018

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

Berg, Lucas.

Estudo da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje / Lucas Arantes Berg. – 2018.
90 f. : il.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Rafael Alves Bonfim de Queiroz

Coorientadora: Elizabeth Maura Cherry

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Eletrofisiologia. 2. Fibras de Purkinje. 3. Método dos Volumes Finitos. I. Lucas Arantes Berg, Rodrigo Weber dos Santos, Rafael Alves Bonfim de Queiroz, Elizabeth Maura Cherry. II. Estudo da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje.

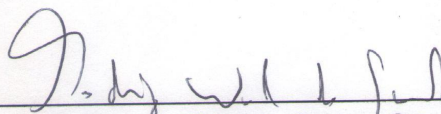
Lucas Arantes Berg

Estudo da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje

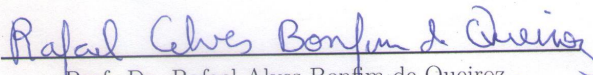
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2018.

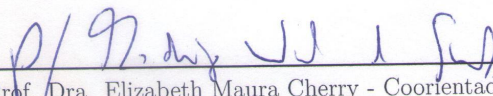
BANCA EXAMINADORA



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



Prof. Dr. Rafael Alves Bonfim de Queiroz -
Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dra. Elizabeth Maura Cherry - Coorientadora
Rochester Institute of Technology



Prof. Dra. Carolina Ribeiro Xavier - Membro externo
Universidade Federal de São João del-Rei



Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha - Membro interno
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a meus pais que sempre e em todas as situações me apoiaram e me incentivaram a estudar. Também gostaria de agradecer a meu irmão, que apesar de não estar mais conosco, sempre me ajudou e me guiou para o caminho do conhecimento.

Deixo aqui também meu muito obrigado a todos os amigos que fiz na UFJF desde a época da minha graduação, em especial para o Tales, Jonata, João Marcos, João Gabriel, Viviane e Célio, que sempre se mantiveram juntos comigo mesmo após a formatura.

Não poderia de esquecer as grandes amizades que fiz no PGMC, deixo aqui meu muito obrigado ao João Gabriel, Thaís, Guilherme, Jesuliana, Nielson, Gustavo, Carla, Joventino, Pedro, Patrícia e a Natália.

Aos professores Rodrigo e Rafael pela orientação, amizade e principalmente, pela paciência, sem a qual este trabalho não se realizaria. E também em especial, a professora Elizabeth Cherry pelo conhecimento que obtive e pelo apoio que ela depositou em mim desde que a conheci.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional pelos seus ensinamentos e aos funcionários do prédio azul, que durante todos esses anos de programa, contribuíram de alguma maneira para o nosso enriquecimento pessoal e profissional.

Finalmente agradeço o apoio das agências de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq que contribuíram para execução deste trabalho.

“Dedico este trabalho a minha família e amigos, que me forneceram todo o apoio e suporte necessário.”

RESUMO

As fibras de Purkinje são estruturas fundamentais no processo de propagação do estímulo elétrico do coração. Para que ocorra a contração dos músculos dos ventrículos é necessário que estas fibras estimulem o miocárdio de maneira sincronizada. Porém, certas alterações nas propriedades das células que compõem estas fibras podem proporcionar uma dessincronização do ritmo cardíaco. Isto pode ocorrer através de falhas na propagação do estímulo elétrico devido a bloqueios que ocorrem nas junções que ligam as fibras de Purkinje com o músculo do ventrículo, de modo que esta condição é considerada um estado de risco para arritmias cardíacas. No entanto, a obtenção da estrutura das fibras de Purkinje a partir de um paciente específico é uma tarefa difícil e ela é mandatória para que sejam realizados estudos envolvendo a atividade elétrica do coração. Grande parte destas dificuldades decorre do fato da velocidade de propagação nas fibras de Purkinje ser extremamente rápida, da ordem de 2 a 4 m/s, tornando assim as medições experimentais um desafio. Este trabalho tem por objetivo investigar e analisar quais propriedades podem afetar a velocidade de propagação e o tempo de ativação nas fibras de Purkinje, tais como a geometria das células, a sua condutividade, o acoplamento das fibras com o tecido ventricular e o número de bifurcações existentes na rede. Com intuito de atingir este objetivo, diversas redes de Purkinje foram geradas variando estes parâmetros a fim de se realizar uma análise de sensibilidade. Para a implementação do modelo computacional foi utilizada a equação do monodomínio para descrever matematicamente o fenômeno. Foram utilizados dois modelos celulares específicos para células de Purkinje a fim de modelar as correntes iônicas. A solução numérica foi calculada através do Método dos Volumes Finitos. Os resultados do presente trabalho se mostraram de acordo com os obtidos na literatura, de modo que o modelo foi capaz de validar de maneira satisfatória determinados comportamentos que ocorrem na condução do estímulo elétrico através das fibras de Purkinje, como a velocidade de propagação e o tempo de ativação nestas estruturas. Além disso, o modelo foi capaz de reproduzir o atraso característico na propagação que acontece nas Junções-Músculo-Purkinje.

Palavras-chave: Eletrofisiologia. Fibras de Purkinje. Método dos Volumes Finitos.

ABSTRACT

Purkinje fibers are fundamental structures in the process of propagation of the electrical stimulus of the heart. In order for contraction of the muscles of the ventricles to occur, these fibers need to stimulate the myocardium in a synchronized manner. However, certain changes in the properties of the cells composing these fibers may provide a desynchronization of the heart rate. This can occur through failures in the propagation of the electrical stimulus due to blockages occurring at the junctions that attach the Purkinje fibers to the ventricle muscle, so that this condition is considered a risk state for cardiac arrhythmias. However, obtaining the structure of Purkinje fibers from a specific patient is a difficult task and it is mandatory for studies involving the electrical activity of the heart. Most of these difficulties arise from the fact that the propagation velocity in the Purkinje fibers is extremely fast, ranging from 2 to 4 m/s, thus making experimental measurements a challenge. This work aims to investigate and analyze which properties may affect the propagation velocity and activation time in Purkinje fibers, such as cell geometry, conductivity, coupling of fibers with ventricular tissue and number of bifurcations in the network. In order to reach this goal, several Purkinje networks were generated by varying these parameters in order to perform a sensitivity analysis. For the implementation of the computational model was used the monodomain equations to describe mathematically the phenomenon. Two specific cellular models for Purkinje cells were used to model the ionic currents. The numerical solution was calculated using the Finite Volume Method. The results of the present work were in accordance with those obtained in the literature, so that the model was able to validate in a satisfactory way certain behaviors that occur in the conduction velocity and the activation time of the Purkinje fibers. In addition, the model was able to reproduce the characteristic delay on the propagation that occur at the Purkinje-Muscle-Junctions.

Key-words: Electrophysiology. Purkinje Fibers. Finite Volume Method.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema do processo de circulação sanguínea do coração.	23
Figura 2 – Esquema das estruturas do coração. Figura adaptada de [1].	24
Figura 3 – Imagem destacando as fibras de Purkinje em um ventrículo de um bezerro. O músculo do coração foi preparado com uma solução aquosa a fim de facilitar a visualização das fibras de Purkinje, que foram destacadas artificialmente utilizando-se tinta indiana. Figura retirada de [2], na qual PM descreve a rede de Purkinje e HB o feixe de His.	25
Figura 4 – Esquema da propagação do estímulo elétrico através das Junções-Músculo-Purkinje.	25
Figura 5 – Representação de um potencial de ação em uma célula cardíaca e suas fases. (A) Repouso, (B) Despolarização, (C) Repolarização Inicial, (D) Platô e (E) Repolarização. As correntes iônicas relacionadas com a mudança de potencial em cada fase são mostradas na parte inferior da figura.	26
Figura 6 – Representação da propagação de um potencial de ação de uma célula para outra. Destacando a passagem de íons entre duas células adjacentes por meio das <i>gap junctions</i>	28
Figura 7 – Representação da estrutura de uma membrana plasmática.	28
Figura 8 – Representação de um fosfolípídeo.	29
Figura 9 – Modelo elétrico para membrana celular.	30
Figura 10 – Equilíbrio entre os fluxos de uma membrana celular com comprimento L	32
Figura 11 – Ilustração de uma membrana celular com um canal iônico com mais de uma subunidade, em que uma se encontra aberta e as outras duas estão fechadas.	34
Figura 12 – Potencial de ação descrito pelo modelo celular de Noble [3].	36
Figura 13 – Correntes iônicas presentes no modelo celular de Noble [3].	36
Figura 14 – Correntes iônicas presentes no modelo celular de Li e Rudy [4].	38
Figura 15 – Potencial de ação descrito pelo modelo celular de Li e Rudy [4].	40
Figura 16 – Esquematização do modelo bidomínio.	41
Figura 17 – Esquema do modelo de cabo considerado com elementos de circuito isopotências de tamanho dx	43
Figura 18 – Aproximação da célula por um cilindro reto.	44
Figura 19 – Ilustração do cálculo do tempo de ativação de um ponto terminal da rede de Purkinje.	45
Figura 20 – Representação da estrutura dos volumes de controle considerados neste trabalho ao longo de uma fibra.	48
Figura 21 – Representação da estrutura dos volumes de controle para o caso de uma bifurcação.	49

Figura 22 – Representação do mapeamento do grafo para matriz do sistema linear.	51
Figura 23 – Representação da paralelização do sistema não linear de EDOs.	53
Figura 24 – Representação da modelagem das JMPs através da inserção de um resistor R_{JMP} entre o último volume de controle da rede de Purkinje, com dimensões $(d_1 \times h_1)$ e um volume de controle equivalente ao tecido do miocárdio, com dimensões $(d_2 \times h_2)$	54
Figura 25 – Representação do cálculo da velocidade de propagação em um volume de controle i	58
Figura 26 – Representação da solução analítica para a velocidade de propagação (m/s) quando ocorre a variação do diâmetro das células que compõem a fibra (μm).	59
Figura 27 – Comparação entre a solução analítica mostrada com uma linha contínua no gráfico e dada pela equação (2.43) e a solução numérica em linhas tracejadas e dada pelo modelo numérico do experimento proposto. A velocidade de propagação no modelo numérico foi calculada a partir de uma célula localizada no meio da fibra de comprimento 2 cm e representa o comportamento do modelo celular de Noble (linha e círculos verdes) e o comportamento do modelo celular de Li e Rudy (linha e triângulos vermelhos).	60
Figura 28 – Relação entre o comprimento da célula h e a velocidade de propagação para uma célula localizada no meio de uma fibra de 2 cm utilizando o modelo celular de Noble.	61
Figura 29 – Comparação entre a solução analítica mostrada com uma linha contínua no gráfico e dada pela equação (2.43) e a solução numérica em linhas tracejadas para os modelos de Noble (linhas e círculos verdes) e Li e Rudy (linha vermelha). A velocidade de propagação no modelo numérico foi calculada a partir de uma célula localizada no meio de uma fibra de 2 cm quando se variou o valor da condutividade σ_x das células de Purkinje.	62
Figura 30 – Comparação entre a solução analítica dada em linhas contínuas e a solução numérica dada em linhas tracejadas pelo modelo numérico para o tempo de ativação do último volume de controle de cada fibra. Cada cor nas curvas representa um tamanho de fibra diferente.	63
Figura 31 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP utilizando o modelo celular de Noble. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para o volume do miocárdio.	64

Figura 32 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP utilizando o modelo celular de Li e Rudy. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para o volume do miocárdio.	65
Figura 33 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP adaptada do trabalho de [5]. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para uma célula do miocárdio.	66
Figura 34 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP em um cenário de bloqueio de estímulo para o modelo celular de Noble.	67
Figura 35 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP em um cenário de bloqueio de estímulo para o modelo celular de Li e Rudy.	67
Figura 36 – Comparação do tempo de atraso para diferentes valores do diâmetro da célula de Purkinje e do parâmetro γ utilizando o modelo celular de Noble e de Li e Rudy.	68
Figura 37 – Comparação do tempo de atraso para diferentes valores do comprimento da célula de Purkinje e do parâmetro γ utilizando o modelo celular de Noble e de Li e Rudy.	70
Figura 38 – Redes utilizadas para o experimento que avalia a influência das bifurcações no tempo de ativação. Cada uma das quatro redes representam um nível de crescimento do processo iterativo para a construção das estruturas. A distância entre a fonte do estímulo e os terminais da rede é sempre igual a L . (A) Nível 0. (B) Nível 1. (C) Nível 2. (D) Nível 3.	71
Figura 39 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy. As linhas azuis (sJMP) representam os resultados quando não se considera que os terminais da rede estão ligados a uma JMP. Em linhas laranjas (cJMP) mostra-se o resultado do tempo de ativação dos terminais considerando que os terminais estão ligados a uma JMP.	72
Figura 40 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede não estão ligados a uma JMP.	73

Figura 41 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede estão ligados a uma JMP.	74
Figura 42 – Ilustração dos pontos utilizados para mensuração da velocidade de propagação em cada nível da rede. O cálculo da velocidade é feito nos pontos representados por triângulos na figura, de maneira que os mesmos se localizam nos pontos médios do segmento.	75
Figura 43 – Resultado da velocidade de propagação ao longo de cada nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy considerando a presença das JMPs nos pontos terminais. Em linhas contínuas é apresentado o resultado da equação analítica (2.43) e em linhas tracejadas é mostrado o resultado do modelo numérico em cada nível e para cada tipo de rede.	76
Figura 44 – Representação da diminuição do volume a ser estimulado pelas JMPs a partir da equação (4.3) a medida que o nível das redes é aumentado. .	77
Figura 45 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede estão ligados a uma JMP. Nestes resultados foi levada em consideração a diminuição do parâmetro γ a partir da equação (4.3).	77
Figura 46 – Resultado da velocidade de propagação ao longo de cada nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy considerando a presença das JMPs nos pontos terminais e com a diminuição do parâmetro γ seguindo a equação (4.3). Em linhas contínuas é apresentado o resultado da equação analítica (2.43) e em linhas tracejadas é mostrado o resultado do modelo numérico em cada nível e para cada tipo de rede.	78
Figura 47 – Esquematização do problema fonte-sumidouro em células cardíacas. . .	81
Figura 48 – Ilustração comparando a propagação do estímulo elétrico em um caso de normalidade e quando existe um circuito de reentrada na rede. . . .	82
Figura 49 – Ilustração das redes de Purkinje geradas no trabalho submetido. . . .	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
SA	Nó Sinoatrial
AV	Nó Atrioventricular
JMP	Junção-Músculo-Purkinje
PA	Potencial de Ação
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
GHK	Goldman-Hodgkin-Katz
MEF	Método dos Elementos Finitos
MVF	Método dos Volumes Finitos
VC	Volume de Controle
CPA	Contração Prematura Atrial
CVP	Contração Ventricular Prematura
CCO	<i>Constrained Construction Optimization</i>
GPU	<i>Graphics Processing Unit</i>
CUDA	<i>Compute Unified Device Architecture</i>
EAD	<i>Early After-despolarizations</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

C_m	Capacitância da membrana celular
V_m	Potencial transmembrânico
V_i	Potencial intracelular
V_e	Potencial extracelular
I_m	Corrente transmembrânica
I_c	Corrente capacitiva
I_{stim}	Corrente de estímulo externa
I_{ion}	Corrente iônica
J_F	Fluxo iônico da difusão
J_P	Fluxo elétrico contrário a difusão
D	Coefficiente de difusão
m	Mobilidade iônica
z	Carga do íon
$ z $	Valência do íon
F	Constante de Faraday
R	Constante ideal dos gases
T	Temperatura absoluta do íon
P_{Na}	Permissividade da membrana em relação ao íon sódio
P_K	Permissividade da membrana em relação ao íon potássio
G	Condutância do canal iônico
G_{max}	Condutância máxima do canal iônico
μ	Taxa de transição do estado fechado para o aberto
τ	Taxa de transição do estado aberto para o fechado
X	Quantidade de canais iônicos abertos do tipo X
Y	Quantidade de canais iônicos abertos do tipo Y

I_{Na}	Corrente de sódio
I_K	Corrente de potássio
I_{leak}	Corrente de vazamento
I_{NaL}	Corrente de inativação lenta Na^+
I_{NaK}	Corrente de bomba de Na^+ e K^+
$I_{f,Na}$	Corrente de hiper polarização Na^+
$I_{NCX,SSL}$	Corrente do trocador Na^+ - Ca^{2+} do compartimento sub-sarcolemal
$I_{NCX,PCS}$	Corrente do trocador Na^+ - Ca^{2+} do subespaço periférico de acoplamento
I_{Kr}	Corrente de atraso rápido de K^+ do retificador
I_{Ks}	Corrente de atraso lenta de K^+ do retificador
I_{K1}	Corrente de entrada de K^+ do retificador
I_{to1}	Corrente de saída transiente sensível 4-Ap de K^+
$I_{f,K}$	Corrente de hiper polarização de K^+
I_{CaL}	Corrente de Ca^{2+} através do canal tipo-L de Ca^{2+}
I_{Cab}	Corrente do fundo de Ca^{2+}
I_{pCa}	Corrente da bomba sarcolemal de Ca^{2+}
I_{CaT}	Corrente de Ca^{2+} através do canal tipo-T de Ca^{2+}
I_{out}	Corrente saída de um volume de controle
I_{in}	Corrente entrada de um volume de controle
E_{Na}	Potencial de Nerst do sódio
E_K	Potencial de Nerst do potássio
E_{leak}	Potencial de Nerst de vazamento
Q	Quantidade de carga armazenada
c_i	Concentração intracelular do íon c
c_e	Concentração extracelular do íon c

D_i	Tensor de condutividade do meio intracelular
D_e	Tensor de condutividade do meio extracelular
σ_x	Condutividade das células de Purkinje na direção axial de propagação da fibra
β	Razão entre a área superficial e o volume da célula
p	Perímetro da célula
d	Diâmetro da célula
h	Comprimento da célula / Tamanho da discretização espacial
Δt	Tamanho da discretização no tempo
r_i	Resistência intracelular
r_e	Resistência extracelular
R_c	Resistividade citoplasmática
R_m	Resistividade da membrana celular
A_{sup}	Área superficial da célula
V_{ol}	Volume da célula
v	Velocidade de propagação
c	Parâmetro relacionada a propriedades do modelo celular utilizado
η	Conjunto de variáveis que definem a abertura e o fechamento dos canais iônicos
J	Densidade de corrente intracelular
I_v	Corrente volumétrica
ξ	Vetor unitário para a fronteira $\partial\Omega$
S	<i>Speedup</i>
E	Eficiência
T_{serial}	Tempo de execução do programa <i>serial</i>
$T_{parallel}$	Tempo de execução do programa paralelo
R_{JMP}	Resistência da Junção-Músculo-Purkinje

I_{JMP}	Corrente que flui através da Junção-Músculo-Purkinje
V_{pk}	Potencial transmembrânico da célula de Purkinje
V_{myo}	Potencial transmembrânico da célula do miocárdio
γ	Parâmetro que controla a resistência da Junção-Músculo-Purkinje
t_{max}	Tempo máximo da simulação
N_{cell}	Número de células utilizadas para o cálculo da velocidade de propagação
δ	Taxa de redução do diâmetro entre dois níveis de uma rede com bifurcação
T_a	Tempo de ativação
T_{term}	Tempo de ativação de um terminal da rede
T_{JMP}	Tempo de ativação da Junção-Músculo-Purkinje

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Organização do Texto	22
2	MODELAGEM DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA . . .	23
2.1	O Coração	23
2.2	Potencial de Ação	26
2.3	Modelo Elétrico da Membrana Celular	28
2.4	Canais Iônicos	31
2.5	Modelo Celular de Noble	35
2.6	Modelo Celular de Li e Rudy	38
2.7	Modelagem do Tecido Cardíaco	40
2.8	Velocidade de Propagação	43
3	MÉTODOS	46
3.1	Método dos Volumes Finitos	46
3.2	Discretização Numérica	47
3.3	Modelagem das Fibras de Purkinje	50
3.4	Modelagem das Junções-Músculo-Purkinje	54
4	RESULTADOS	57
4.1	Protocolo de Estimulação	57
4.2	Primeiro Experimento: Modelo da Velocidade de Propagação	58
4.2.1	Efeito do Diâmetro	60
4.2.2	Efeito do Comprimento	61
4.2.3	Efeito da Condutividade	61
4.2.4	Comportamento do Tempo de Ativação	62
4.3	Segundo Experimento: Modelo Considerando as Junções-Músculo-Purkinje	63
4.3.1	Efeito do Atraso Característico	64
4.3.2	Bloqueio no Estímulo	67
4.3.3	Efeito do Diâmetro no Atraso Característico	68
4.3.4	Efeito do Comprimento no Atraso Característico	69
4.4	Terceiro Experimento: Modelo Introduzindo Bifurcações	70
4.4.1	Efeito das Junções-Músculo-Purkinje em uma Rede com Bifurcações	71
4.4.2	Efeito da Variação do Diâmetro em uma Rede com Bifurcações	72
4.4.3	Efeito da Distribuição do Volume a ser Estimulado em uma Rede com Bifurcações	76

5	DISCUSSÃO E TRABALHOS FUTUROS	80
6	CONCLUSÃO	84
	REFERÊNCIAS	86

1 INTRODUÇÃO

Doenças cardíacas contabilizam a maior causa de mortes no mundo. Em 2013, mais de 17,3 milhões de pessoas morreram por alguma patologia relacionada ao coração, equivalendo a quase 31 % do total de mortes ocorridas neste ano. No entanto, espera-se que este número aumente para 23,6 milhões até 2030. Neste cenário, estima-se ainda que o custo com doenças cardíacas ultrapassará os 1044 bilhões de dólares no mundo [6].

Mesmo com o significativo progresso no tratamento de algumas doenças cardíacas, como as arritmias e isquemias, pesquisas na área ainda são necessárias. Existem perguntas ainda não respondidas que procuram avaliar quais fatores podem levar a estes estados de risco. De forma que a finalidade destas pesquisas é possibilitar no futuro a aplicação dos resultados em pesquisas clínicas, e mais tarde em desenvolvimentos terapêuticos que auxiliem no combate destes distúrbios.

A decisão de investigar uma doença têm implicações políticas e sociais. Algumas doenças podem ter necessidades públicas urgentes, sendo que doenças muito comuns com tratamentos limitados são as que geram os maiores financiamentos no sistema de saúde para que pesquisas sejam realizadas a fim de combatê-las. Na área da eletrofisiologia cardíaca a principal doença neste contexto são as arritmias cardíacas.

Neste cenário os modelos computacionais de eletrofisiologia cardíaca [7, 8] se tornaram ferramentas muito importantes ao longo dos anos, pois possibilitam o estudo e um ganho de conhecimento a respeito destes fenômenos complexos através de diferentes experimentos que buscam a investigação dos mecanismos responsáveis por ocasionar doenças. Por meio da eficácia e da validação destes modelos computacionais é possível assim diminuir os custos e o tempo dos experimentos clínicos.

A fim de implementar estes modelos computacionais, a utilização de modelos matemáticos para eletrofisiologia das células que compõem o coração é fundamental. Estes modelos têm como função o estudo do comportamento dos miócitos cardíacos, bem como na simulação das fibras que formam o sistema de condução elétrico do coração, de forma que são baseados nos modelos do bidomínio e monodomínio [8].

O sistema de condução cardíaco é responsável pela ativação e contração dos músculos do coração. Entre os anos de 1787 e 1869, Johannes Purkinje, um fisiologista e anatomista Tcheco, teve uma grande contribuição científica na área. Ele descobriu dois tipos de células, hoje conhecidas como células de Purkinje. As primeiras foram neurônios localizados no cerebelo responsáveis por regular movimentos motores. O outro tipo de célula descoberto por Purkinje, que foi de particular interesse para os eletrofisiologistas cardíacos, foi as fibras musculares cardíacas responsáveis por uma rápida condução através do endocárdio dos ventrículos e cuja função era a ativação elétrica desta região. Por conta desta descoberta, estas fibras foram nomeadas em sua homenagem, e ficaram conhecidas como fibras de

Purkinje.

Atualmente, muitos estudos procuram relacionar problemas na condução do estímulo elétrico nas fibras de Purkinje como o fator principal para a causa e manutenção de arritmias cardíacas [9, 10, 11, 12]. As células de Purkinje possuem uma maior automaticidade na geração dos estímulos, propriedade relacionada às células marca-passo, que se localizam, por exemplo, no início do sistema de condução cardíaco [13]. Além disso, certos canais iônicos nas células de Purkinje possuem um comportamento diferente quando comparados aos localizados em células do miocárdio [14], de maneira que foi mostrado que o ciclo do íon cálcio exerce um papel importante nas trocas iônicas responsáveis pela despolarização nas células de Purkinje, de tal forma que a liberação espontânea de cálcio pode ocasionar arritmias [15].

Recentes estudos de mapeamento da atividade elétrica em corações de cachorros e porcos sugerem que as fibras de Purkinje ajudam a manter fibrilações ventriculares através dos pontos de junção que ligam as fibras com o tecido dos ventrículos [16, 17, 18, 19]. Uma das causas destas arritmias está relacionada a circuitos de reentrada, que são estimulações cíclicas que ocorrem no tecido cardíaco devido a algum tipo de bloqueio unidirecional que ocorreu em algum ponto do sistema de condução cardíaco [1].

Dados experimentais [20] e modelos computacionais [21, 22, 23] mostraram que despolarizações rápidas podem ocorrer em células de Purkinje bem antes delas estarem totalmente repolarizadas, com isso o estímulo pode ser propagado para o tecido cardíaco e induzir batidas ectópicas. Estas batidas são caracterizadas por batimentos cardíacos irregulares ocasionados por um pulso elétrico precoce, que quando ocorre nos átrios, indicam um estado de Contração Prematura Atrial (CPA). Já quando a origem destes estímulos extras estão localizados nos ventrículos considera-se um estado de Contração Ventricular Prematura (CVP), e sabe-se que a ocorrência de uma CVP em pacientes com histórico de doenças cardíacas é um fator de risco para uma arritmia [15].

Além disso, foi demonstrado que o comportamento do sistema de Purkinje muda bastante quando a fibra está acoplada a uma grande massa ventricular. Nos pontos de junção entre a fibra e o miocárdio podem ocorrer interações elétricas que dificultam a passagem do estímulo de um domínio para o outro, fazendo com que ocorra atrasos na propagação ou até mesmo bloqueios. Uma das causas para isto é uma soma de alta resistência que o estímulo encontra com uma baixa densidade de corrente incapaz de despolarizar a região, caracterizando este cenário como problema fonte-sumidouro [24].

A velocidade de propagação nas fibras de Purkinje também pode ser influenciada pela excitabilidade das células que compõem a fibra, característica que é controlada pelos canais de sódio ou pelo grau de acoplamento entre as células, fator que é ponderado pela condutividade das células que compõem as fibras. Além disso, a própria geometria das células pode exercer influência na propagação do estímulo, criando condições para

bloqueios unidirecionais nas fibras [1].

Na literatura diversos trabalhos procuram estudar fenômenos que levam a alterações no sistema de condução cardíaco. Em [25], foi feito um estudo através da implementação de um modelo que utiliza a equação do monodomínio para analisar como o acoplamento através das junções entre a rede de Purkinje e o tecido ventricular influenciam na ativação do miocárdio através de atrasos na propagação que podem ocorrer nestas estruturas. Já no trabalho [16], foi demonstrada que a geometria da rede de Purkinje exerce um papel tanto na formação quanto na manutenção de circuitos de reentrada por meio de bloqueios que ocorrem nestes mesmos pontos de junções. Outra observação interessante a respeito do problema foi mostrado em [12], aonde novamente foi verificado que grande parte dos bloqueios na condução ocorre nas junções entre a rede de Purkinje e o tecido ventricular. Sendo que, estes bloqueios ocorrem em grande parte devido a regiões do miocárdio com uma baixa densidade de junções. Desta forma, regiões não ativadas da rede de Purkinje se tornavam propensas a ativações no sentido contrário vindo de regiões despolarizadas dos ventrículos.

Neste trabalho, apresenta-se um estudo computacional que procura analisar quais fatores podem influenciar o comportamento do estímulo elétrico nas fibras de Purkinje através de medidas que avaliaram como certos parâmetros podem alterar tanto a velocidade de propagação quanto o tempo de ativação das células. Em trabalhos anteriores, os estudos focaram em características específicas, como o estudo somente das junções entre a rede de Purkinje e os ventrículos [25] ou somente da geometria da rede [12] ou focando somente nas propriedades das células que formavam as fibras [15]. Com isso o objetivo deste trabalho é englobar todos estes testes e verificar se os resultados se aproximam ao que é descrito na literatura.

Dentre os parâmetros que foram estudados no presente trabalho considerou-se as propriedades geométricas das células que formam as fibras de Purkinje, tais como o diâmetro e seu comprimento. Propriedades iônicas também foram avaliadas por meio da utilização de dois modelos celulares diferentes, porém ambos específicos de células de Purkinje. O primeiro proposto por Noble [3] é caracterizado pela simplificação de certos canais iônicos, de maneira a desconsiderar o ciclo de cálcio existente nestas células. O segundo modelo proposto por Li e Rudy [4] é bem mais complexo e considera grande parte das trocas iônicas existentes nestas células.

O modelo implementado também examinou os atrasos na propagação que ocorrem nas junções que acoplam as fibras de Purkinje com o miocárdio através da variação tanto da resistência elétrica quanto do volume a ser estimulado nestas regiões. Desta forma, o modelo foi capaz de reproduzir cenários de bloqueios na estimulação quando determinados fatores eram explorados.

A geometria da rede de Purkinje é considerada bastante irregular, com vários

pontos de bifurcações em sua estrutura, conforme pode ser verificado nos recentes estudos de [26]. Por conta disto, foi levado em consideração o número de bifurcações presentes na rede, de modo que redes de Purkinje simplificadas foram geradas variando o número de bifurcações com intuito de verificar como a velocidade de propagação e o tempo de ativação se comportavam a medida que mais bifurcações eram adicionadas.

1.1 Organização do Texto

O texto desta dissertação está organizado da seguinte maneira. O Capítulo 2 descreve conceitos importantes relacionados a modelagem da eletrofisiologia cardíaca, apresentando como o sistema de condução cardíaco está organizado, descrevendo como o estímulo elétrico se propaga de uma célula a outra no coração e como as fibras de Purkinje se organizam.

No Capítulo 3 são enfatizadas as técnicas utilizadas para a implementação do modelo computacional da propagação elétrica em fibras de Purkinje. Descrevendo-se os métodos numéricos e as estruturas de dados empregadas para a implementação dos modelos.

O Capítulo 4 descreve os resultados de todos os experimentos feitos no trabalho, apresentando e analisando comportamentos importantes que foram verificados em cada um deles. Em seguida, no Capítulo 5, os resultados dos experimentos são novamente discutidos de forma a considerar perspectivas para trabalhos futuros através do ganho de conhecimento que foi obtido por meio dos experimentos deste trabalho.

Por fim, o Capítulo 6 traz as conclusões obtidas neste trabalho.

2 MODELAGEM DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

Neste capítulo são apresentados conceitos gerais a respeito de eletrofisiologia cardíaca. Começando com uma descrição de como é a estrutura e o funcionamento do coração. Em seguida, é explicado como o tecido cardíaco se organiza. E por fim, são apresentados modelos matemáticos capazes de capturar os fenômenos apresentados.

2.1 O Coração

O coração é um músculo que funciona como uma bomba capaz de levar sangue para todas as partes do corpo, possibilitando que cada célula seja abastecida de nutrientes essenciais para a vida. Sua estrutura é composta por quatro câmaras, dois átrios na parte superior, separados pelo septo interatrial, e dois ventrículos na parte inferior, separados pelo septo interventricular.

Os átrios têm a função de servir como reservatório e via de entrada do sangue para os ventrículos, além disso funcionam como uma bomba, auxiliando a impulsionar o sangue. Os ventrículos, por sua vez, fornecem a principal força para propelir o sangue através das circulações pulmonar e periférica [27].

Como pode ser observado na Figura 1 o processo de circulação cardíaca é composto por duas etapas, a circulação pulmonar e a circulação periférica. Primeiramente, o átrio direito recebe o sangue desoxigenado do corpo e o leva para o ventrículo direito que em seguida o bombeia para os pulmões, esta etapa é conhecida como circulação pulmonar. Nos pulmões ocorrem trocas gasosas cuja função principal é oxigenar o sangue, de tal forma a liberar o gás carbônico acumulado e permitir a entrada de oxigênio. Após passar pelos pulmões o sangue retorna ao coração a partir do átrio esquerdo, que o leva para o ventrículo esquerdo onde é bombeado para todas as partes do corpo, esta etapa é conhecida como circulação periférica.

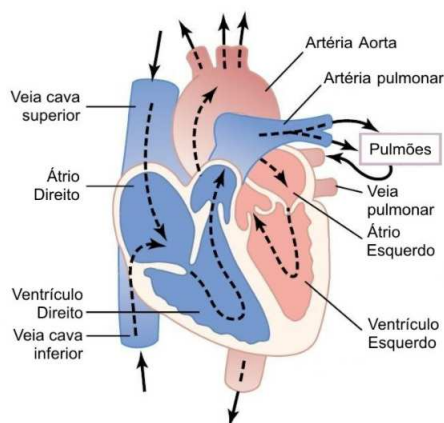


Figura 1 – Esquema do processo de circulação sanguínea do coração.

Para que o coração funcione corretamente é necessário que todo o processo de bombeamento esteja sincronizado. Esta sincronização é controlada por estímulos elétricos que fazem com que ocorra a contração do músculo cardíaco.

A Figura 2 mostra que atividade elétrica do coração origina-se no nó sinoatrial (SA), que é um grupo de células marcapasso que se localizam no átrio e que são capazes de se auto-estimularem. Em condições normais as células do SA geram um estímulo elétrico que se propaga através do átrio direito e pelo feixe de *Bachmann* chegando até o átrio esquerdo. Dessa forma o músculo do miocárdio de ambos os átrios são contraídos. Em seguida, a onda de ativação atinge o nó atrioventricular (AV) localizado na base dos átrios. As células do AV possuem uma velocidade de propagação relativamente baixa e são responsáveis pela maior parte do atraso na contração entre os átrios e ventrículos. Estes atrasos são coordenados a fim de otimizar o bombeamento e proteger os ventrículos de uma estimulação prévia.

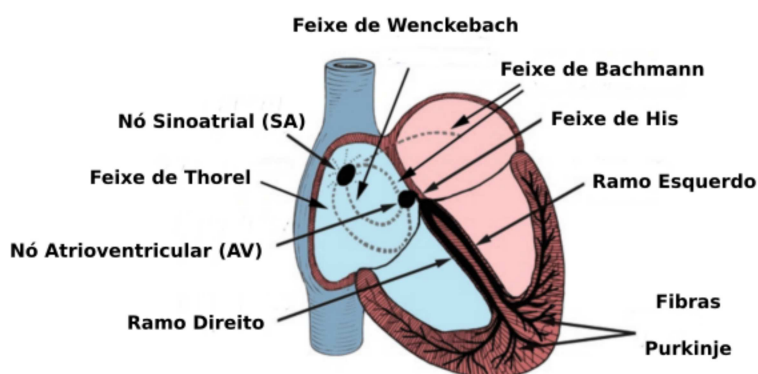


Figura 2 – Esquema das estruturas do coração. Figura adaptada de [1].

Em seguida, o AV conduz o estímulo através de um septo, ativando um conjunto de fibras especializadas do feixe de His e da rede de Purkinje, que se ramificam ao longo da superfície do endocárdio dos ventrículos. As fibras de Purkinje são caracterizadas por conduzir o estímulo elétrico a velocidades altíssimas, em torno de 2,0 a 4,0 m/s [28]. Bem diferente das células ventriculares, cuja velocidade de propagação está em torno de 0,3 a 1,0 m/s [29]. Esta alta velocidade do estímulo ao longo das fibras de Purkinje é necessária para que ocorra uma forte e rápida ativação do músculo do ventrículo, de maneira que sua contração libere o sangue para o corpo.

Conforme são mostradas na Figura 3 as fibras de Purkinje começam a se ramificar após o feixe de His e procuram cobrir toda a superfície do endocárdio de maneira uniforme, esta observação também pode ser retirada nos trabalhos de [30, 31]. Pela imagem pode-se perceber que o calibre das fibras é diferente dependendo da sua localização. Na região próxima do feixe de His seu tamanho é um pouco maior, enquanto que nas regiões terminais, próximas da superfície do endocárdio as fibras são menores em tamanho.

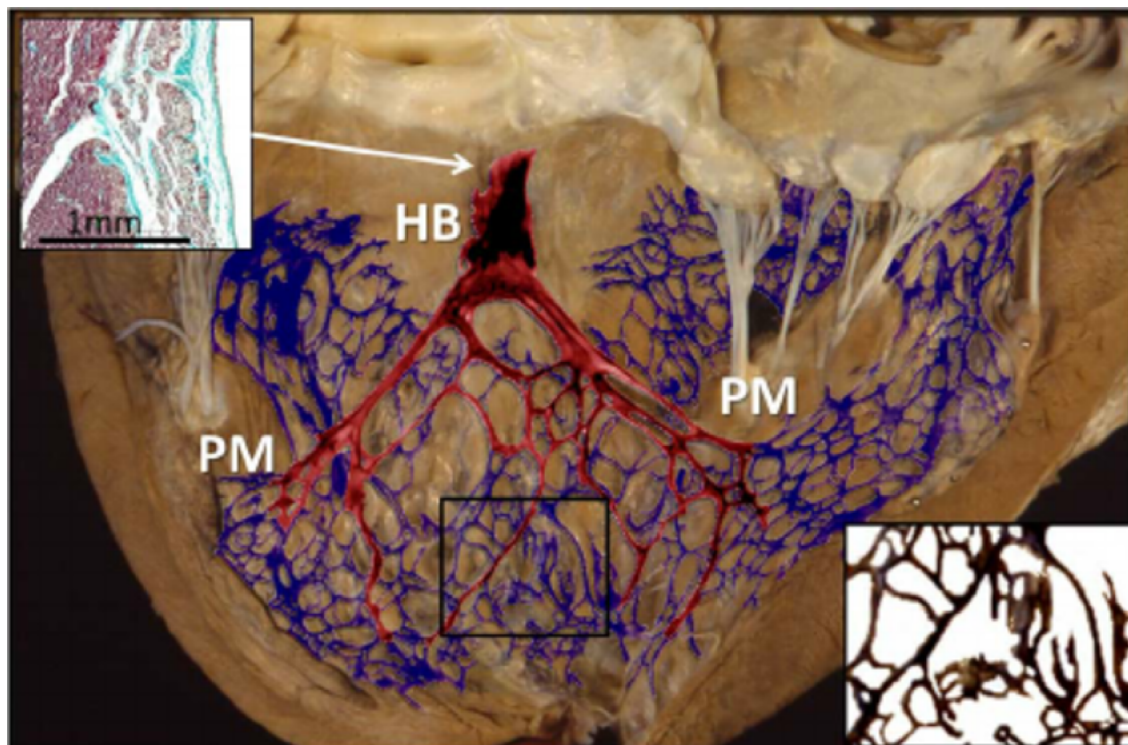


Figura 3 – Imagem destacando as fibras de Purkinje em um ventrículo de um bezerro. O músculo do coração foi preparado com uma solução aquosa a fim de facilitar a visualização das fibras de Purkinje, que foram destacadas artificialmente utilizando-se tinta indiana. Figura retirada de [2], na qual PM descreve a rede de Purkinje e HB o feixe de His.

Nas terminações da rede de Purkinje existem estruturas que são chamadas de Junções-Músculo-Purkinje (JMPs). Elas são responsáveis por transmitir o estímulo elétrico para as paredes ventriculares e, assim, possibilitar que ocorra a estimulação dos ventrículos. Sob condições normais de propagação, nas regiões onde as JMPs se localizam existe um atraso característico na condução do estímulo, podendo variar entre 5 a 15 ms [32]. De acordo com a Figura 4 a velocidade de propagação é mais rápida nas fibras de Purkinje do que nas células do miocárdio localizadas nos ventrículos.

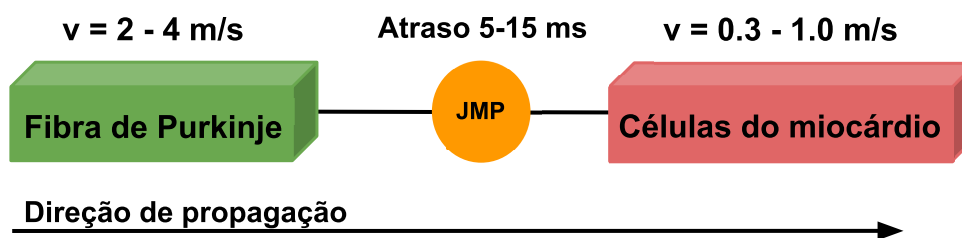


Figura 4 – Esquema da propagação do estímulo elétrico através das Junções-Músculo-Purkinje.

2.2 Potencial de Ação

Como em outras células musculares, a contração das células cardíacas é iniciada por uma ativação elétrica originada por um potencial de ação (PA). Um potencial de ação é uma corrente despolarizadora capaz de elevar o potencial transmembrânico de uma célula excitável de seu valor de repouso, normalmente entre -90 a -80 mV, para valores ligeiramente positivos. Em seguida, uma corrente repolarizadora retorna o potencial transmembrânico para seu valor de repouso.

A diferença no potencial transmembrânico é causada por correntes iônicas que cruzam os canais iônicos das células. A Figura 5 representa todas as fases de um potencial de ação em uma célula cardíaca, bem como qual o fluxo iônico que ocorre em cada fase.

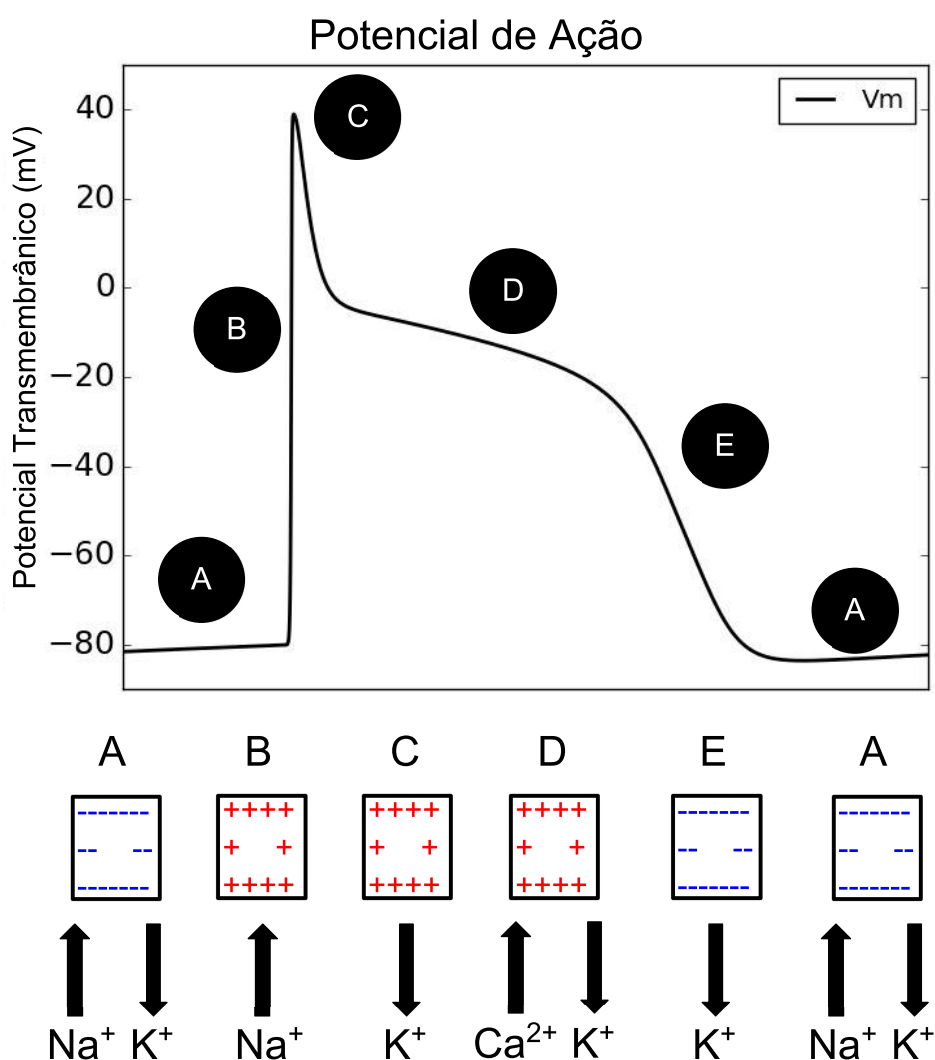


Figura 5 – Representação de um potencial de ação em uma célula cardíaca e suas fases. (A) Repouso, (B) Despolarização, (C) Repolarização Inicial, (D) Platô e (E) Repolarização. As correntes iônicas relacionadas com a mudança de potencial em cada fase são mostradas na parte inferior da figura.

Para que ocorra a geração de um potencial de ação a célula necessita ser estimulada por uma corrente externa forte o suficiente e que seja capaz de ultrapassar o limiar necessário para a abertura dos canais de sódio (Na^+), caso contrário o potencial de ação não é gerado. A fase B (despolarização) é iniciada logo após a abertura dos canais de sódio, que possibilitam uma rápida despolarização da membrana celular. Após esta elevação, estes canais são rapidamente fechados, ocasionando o comportamento de pico característico da repolarização inicial que ocorre durante a fase C.

Em seguida, a célula começa a abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}), estimulando a liberação do cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático da célula, ocasionando um aumento do nível de cálcio no meio intracelular e promovendo a contração dos cardiomiócitos, responsáveis por promoverem a contração do músculo cardíaco. Este comportamento é identificado pelo platô no potencial de ação, que ocorre durante a fase D. Neste período, os canais de cálcio permanecem abertos e a entrada de cálcio nesta fase é contrabalanceada principalmente por uma corrente repolarizante de potássio (K^+). Com o passar do tempo os canais de cálcio se inativam, enquanto mais canais retificadores de potássio se abrem. Um maior número de canais abertos de potássio resulta na repolarização da célula, característico da fase E. Dessa forma o potencial transmembrânico retorna para seu valor de repouso inicial e todo processo é repetido novamente para mais um ciclo cardíaco.

A propagação de um potencial de ação de uma célula para outra só ocorre devido a presença de *gap junctions*; que são proteínas especializadas presentes na membrana celular e que possibilitam a difusão de íons e outras partículas entre células vizinhas. Além disso, como o tecido cardíaco é composto por um conjunto de células ligadas em série umas as outras, quando uma célula se encontra excitada, íons são transportados para as células vizinhas por meio das *gap junctions*, alterando assim a concentração iônica das células que ainda estão no repouso. Caso o fluxo iônico nas células vizinhas seja grande o suficiente para ultrapassar o limiar de corrente, um potencial de ação será gerado. Este processo é esquematizado na Figura 6.

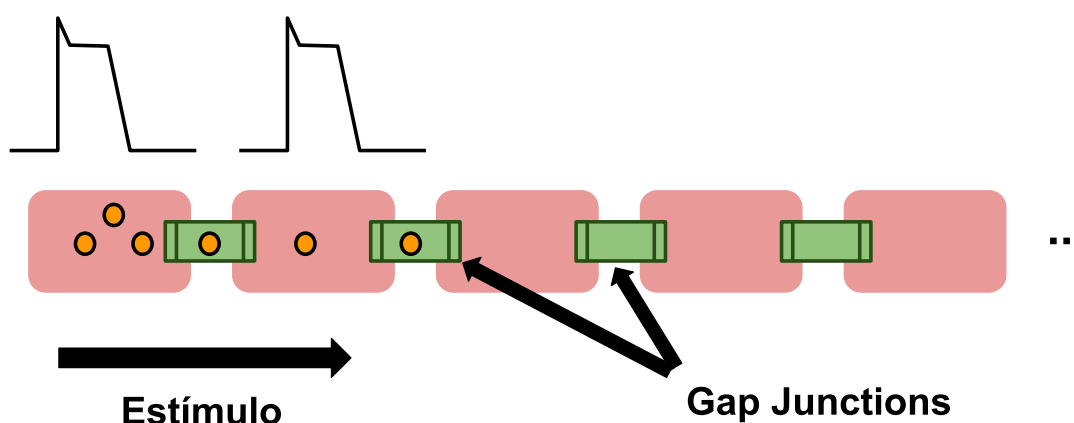


Figura 6 – Representação da propagação de um potencial de ação de uma célula para outra. Destacando a passagem de íons entre duas células adjacentes por meio das *gap junctions*.

2.3 Modelo Elétrico da Membrana Celular

A membrana celular desempenha um papel essencial na propagação do potencial de ação como foi visto nas seções anteriores. Sua estrutura é composta por uma bicamada fosfolipídica de acordo com a Figura 7, sendo que cada fosfolípido, conforme é destacado na Figura 8, é formado por duas extremidades hidrofóbicas, ligadas por uma extremidade hidrofílica [33].

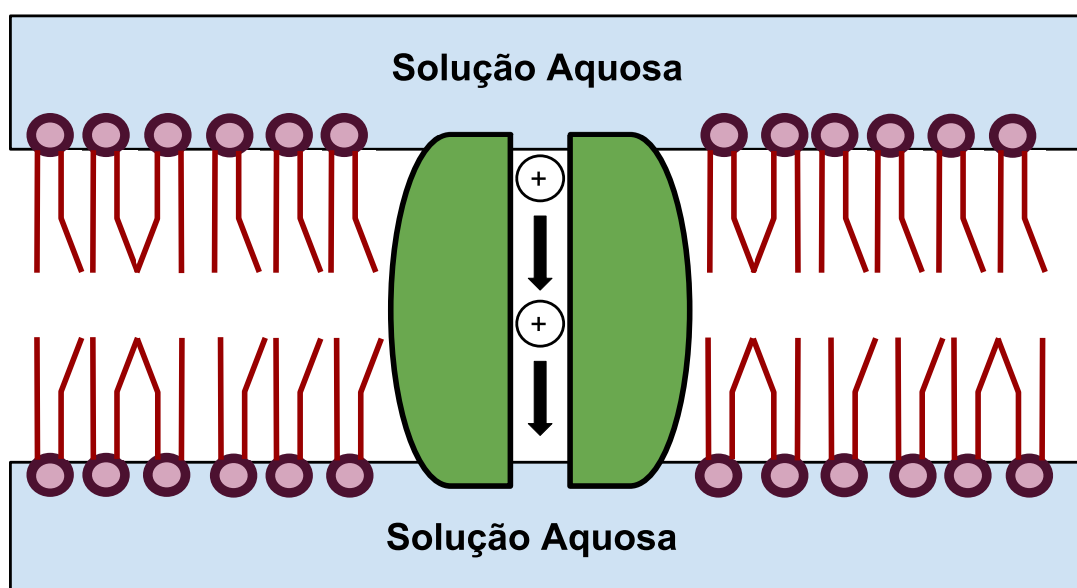


Figura 7 – Representação da estrutura de uma membrana plasmática.

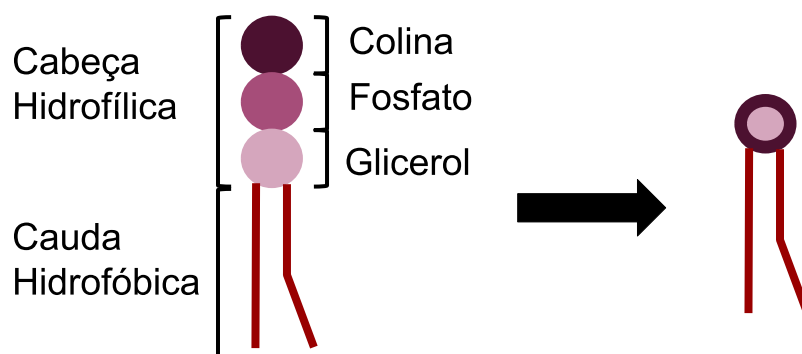


Figura 8 – Representação de um fosfolípido.

Por conta dessa característica de possuir uma parte da membrana com uma maior afinidade à água e outra não, as extremidades hidrofóbicas do fosfolípido repelidas pela água se voltam para dentro da bicamada enquanto a extremidade hidrofílica se volta para fora, formando assim uma barreira natural que impede a passagem de moléculas carregadas [34].

Além da bicamada fosfolipídica, a membrana também é formada por pequenas frações de açúcares e proteínas, que formam os canais iônicos, que são estruturas responsáveis por controlar o fluxo de íons através da membrana. Os meios intracelular e extracelular são soluções aquosas de sais dissolvidos, principalmente de $NaCl$ e KCl , os quais se dissociam em íons de K^+ , Na^+ e Cl^- . Devido a esta diferença de concentração iônica se forma uma diferença de potencial através da membrana [35].

Do ponto de vista elétrico, a membrana celular pode ser comparada a um capacitor, onde seu valor é determinado pelo quociente entre a quantidade de carga armazenada e a diferença de potencial entre as duas placas que a compõe:

$$C_m = \frac{Q}{V_m}. \quad (2.1)$$

Os canais iônicos presentes na membrana celular podem ser modelados como resistências, que são funções não lineares da diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular, o qual é dado por $V_m = V_i - V_e$. Dessa forma pode-se representar o modelo da membrana celular pelo circuito elétrico da Figura 9, onde I_c representa a corrente capacitiva, I_{stim} é uma corrente de estímulo externo e I_{ion} é a corrente ligada ao fluxo de íons que ocorre na membrana celular.

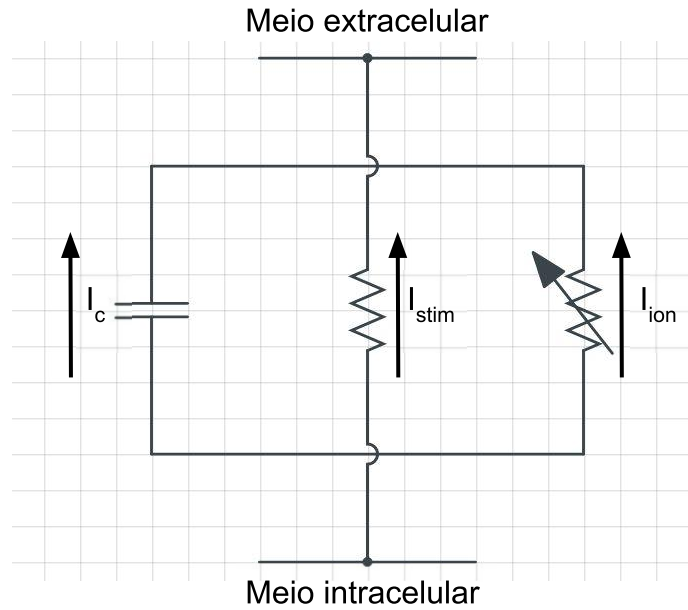


Figura 9 – Modelo elétrico para membrana celular.

A partir do circuito apresentado pode-se extrair uma equação diferencial para o potencial transmembrânico, V_m . Esta equação é obtida aplicando a Lei de Kirchhoff para correntes elétricas que diz que o somatório das correntes que saem de um nó do circuito deve ser nulo. Ou seja, considerando que um determinado nó possui k correntes a Lei de Kirchhoff é dada por

$$\sum_{i=1}^k I_i = 0. \quad (2.2)$$

No circuito da Figura 9 temos 3 correntes. A corrente capacitiva I_c é obtida derivando a expressão (2.1):

$$Q = C_m V_m \Rightarrow \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt} \Rightarrow I_c = C_m \frac{dV_m}{dt}. \quad (2.3)$$

Aplicando a Lei de Kirchhoff (2.2) sobre o nó inferior do circuito da Figura 9 obtém-se:

$$\begin{aligned} I_c + I_{stim} + I_{ion} = 0 &\Rightarrow C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{stim} + I_{ion} = 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow \frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{ion} + I_{stim}), \end{aligned} \quad (2.4)$$

onde C_m é a capacitância da membrana celular, I_{stim} é uma corrente de estímulo externa e I_{ion} é o somatório das correntes iônicas que atravessam os canais iônicos e depende diretamente do tipo de modelo celular a ser utilizado.

2.4 Canais Iônicos

Os canais iônicos são poros formados por proteínas especializadas que permitem o fluxo seletivo de íons pela membrana plasmática da célula. A condutância destes canais pode depender do valor do potencial transmembrânico, visto que alterações no seu valor mudam a disposição das proteínas alterando a permeabilidade do canal [36].

Esta diferença de potencial ocorre devido ao movimento dos íons pela membrana celular. Neste processo de transporte de íons existem dois fluxos principais. O primeiro é o fluxo difusivo J_F , o qual está relacionada a diferença de concentração de íons entre os meios intracelular e extracelular fazendo com que partículas de uma região de maior concentração sejam transportadas para outra região de menor concentração.

Quando um sistema apresenta uma diferença de concentração, dentro e fora da membrana, apresenta-se um gradiente de concentração que é proporcional ao número de partículas que atravessam a membrana por unidade de tempo. Pode-se definir uma área unitária perpendicular à direção de difusão, onde a constante de proporcionalidade está dada pelo coeficiente de difusão das moléculas que atravessam a membrana [37]. Esse processo é conhecido como Lei de Fick e sua representação matemática é dada por:

$$J_F = -D\nabla c, \quad (2.5)$$

onde ∇c é o gradiente de concentração do íon c , D é o coeficiente de difusão do meio e J_F é o fluxo dos íons devido à difusão.

O segundo fluxo J_P que ocorre na membrana celular é devido a uma força elétrica que é gerada pelo campo elétrico relacionado à diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular. Este fluxo possui o sentido contrário ao da difusão e é dado por:

$$J_P = -m\frac{z}{|z|}c\nabla V, \quad (2.6)$$

onde m é a mobilidade iônica, z é a carga do íon, $|z|$ é a valência do íon, c é a concentração do íon e ∇V é o gradiente do potencial elétrico [38].

Quando os dois fluxos J_F e J_P se igualam a membrana atinge um estado de equilíbrio, isto é

$$\begin{aligned} J &= J_F + J_P = 0 \Rightarrow \\ \Rightarrow J &= -D\nabla c - m\frac{z}{|z|}c\nabla V. \end{aligned} \quad (2.7)$$

A Figura 10 deixa este processo ainda mais claro. Existe uma diferença de concentração através da membrana celular e devido a esta diferença de concentração é gerado um fluxo difusivo J_F e um fluxo elétrico J_P .

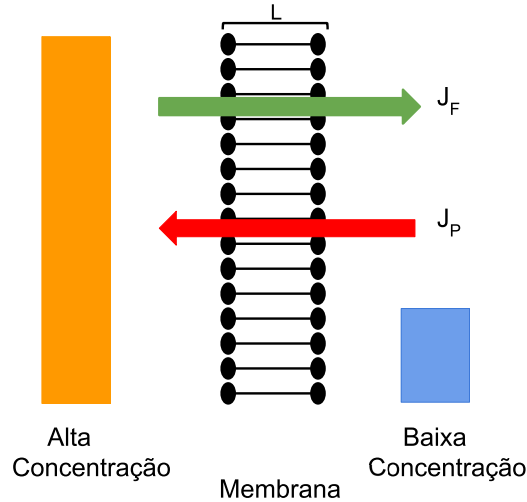


Figura 10 – Equilíbrio entre os fluxos de uma membrana celular com comprimento L .

A mobilidade iônica é dada pela expressão

$$m = D \frac{|z|F}{RT}, \quad (2.8)$$

onde F é a constante de Faraday, R é constante ideal dos gases e T é a temperatura absoluta [38]. Em seguida, substitui-se a equação (2.8) na equação (2.7) e obtém-se,

$$\begin{aligned} J &= -D\nabla c + \frac{-DzF}{RT}c\nabla V = 0 \Rightarrow \\ J &= -D \left(\nabla c + \frac{zF}{RT}c\nabla V \right) = 0. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Agora considerando que o fluxo iônico ocorre mediante a atuação de somente um único íon simplificamos a expressão anterior para:

$$\frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT}c \frac{dV}{dx} = 0. \quad (2.10)$$

Dividindo ambos os lados da expressão por c , e integrando de $x = 0$ a $x = L$:

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{1}{c} \cdot \frac{zF}{RT}c \frac{dV}{dx} = 0 \Rightarrow \int_0^L \frac{1}{c} \frac{dc}{dx} dx + \int_0^L \frac{zF}{RT} \frac{dV}{dx} dx = 0 \Rightarrow \\ \Rightarrow \int_0^L \frac{dc}{c} + \int_0^L \frac{zF}{RT} dV = 0. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Calculando o valor das integrais, considerando que o meio extracelular está em $x = L$ e o meio intracelular em $x = 0$ e $V_m = V_i - V_e$, obtém-se

$$\begin{aligned} \ln(c) \Big|_{c=0}^{c=L} &= -\frac{zF}{RT} V \Big|_{V=0}^{V=L} \Rightarrow \ln(c_e) - \ln(c_i) = -\frac{zF}{RT} (V_e - V_i) \Rightarrow \\ &\Rightarrow \ln\left(\frac{c_e}{c_i}\right) = \frac{zF}{RT} V_m \Rightarrow \boxed{V_m = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{c_e}{c_i}\right)}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

onde c_e e c_i denominam as concentrações extra e intracelular do íon c , respectivamente.

Na expressão (2.12), V_m também é conhecido como potencial de equilíbrio de Nerst, sendo que quando o potencial transmembrânico é diferente do potencial de Nerst uma corrente iônica passa pelos canais da membrana celular.

A equação (2.12) é válida somente se um único íon atravessa a membrana. Caso a membrana permita a passagem de mais de um íon, deve-se utilizar outra abordagem conhecida como Goldman-Hodgkin-Katz (GHK). Mais informações a respeito da dedução das equações desta formulação podem ser obtidas em [38]. A fim de exemplificar a equação GHK, vamos considerar o fluxo dos íons Na^+ e K^+ :

$$V_m = -\frac{RT}{F} \ln\left(\frac{P_{Na}[Na^+]_i + P_K[K^+]_i}{P_{Na}[Na^+]_e + P_K[K^+]_e}\right), \quad (2.13)$$

onde P_K e P_{Na} são as permissividades da membrana em relação aos íons K^+ e Na^+ , respectivamente.

Vale ressaltar que tanto na equação (2.12) quanto na equação (2.13) se o valor do potencial transmembrânico for igual ao potencial de equilíbrio de Nerst, não haverá fluxo de íons na membrana celular, denominando assim um estado de equilíbrio.

A relação entre os canais iônicos e o potencial transmembrânico podem ser modelados por dois modelos diferentes, um linear e outro não linear.

No modelo linear a diferença entre o potencial transmembrânico (V) e o potencial de equilíbrio de Nerst (V_m) é multiplicada pela condutância G do canal iônico, sendo que a condutância equivale ao inverso da resistência. Tal modelo é definido por [38].

$$I = G(V - V_m). \quad (2.14)$$

Já o modelo não linear considera que a relação entre potencial e a corrente iônica devem seguir as equações GHK, conforme segue:

$$I = P \frac{z^2 F^2}{RT} V \frac{(c_i - c_e) \exp(-zFV/RT)}{1 - \exp(-zFV/RT)}, \quad (2.15)$$

onde exp indica a função exponencial, P é a permeabilidade da membrana ao íon considerado, e c_i e c_e são as concentrações iônicas interna e externa deste íon. Para obter a equação (2.15) considera-se que o campo elétrico é constante sobre a membrana plasmática [38].

Dependendo do valor do potencial transmembrânico alguns canais iônicos podem estar abertos enquanto outros podem estar fechados. Este comportamento pode ser modelado considerando que um canal iônico estará em somente dois possíveis estados, aberto (O) ou fechado (C). Além disso, existe uma probabilidade de transição que depende do valor em que o potencial transmembrânico se encontra, de forma a possibilitar que um canal mude de um estado para outro, como representado por:

$$C \xrightleftharpoons[\tau]{\mu} O. \quad (2.16)$$

Considerando que X denomina a quantidade de canais abertos podemos descrever a variação temporal de X da seguinte maneira:

$$\frac{dX}{dt} = \mu(V_m)(1 - X) - \tau(V_m)X, \quad (2.17)$$

onde o termo $\mu(V_m)$ determina a taxa de transição do estado fechado para o aberto e $\tau(V_m)$ a taxa de transição do estado aberto para o fechado.

Em modelos celulares, as variáveis relacionadas a abertura ou fechamento dos canais são também conhecidas como variáveis do tipo *gate* e são descritas por equações diferenciais como na equação (2.17).

Contudo alguns canais iônicos podem possuir mais de uma unidade, conforme mostrado na Figura 11. De tal forma que o canal só estará totalmente aberto se todas estas subunidades também se encontrarem abertas.

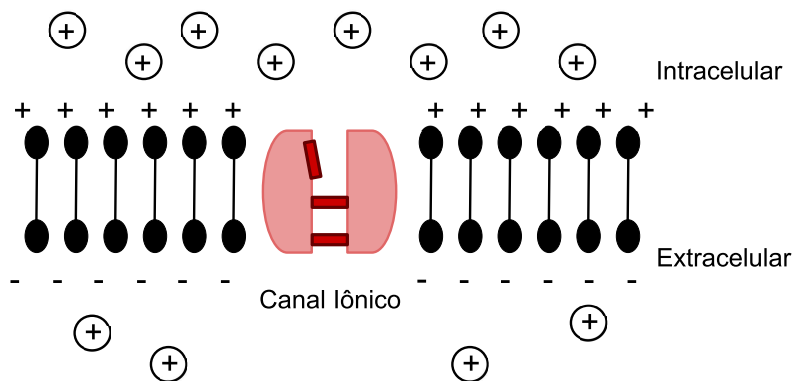


Figura 11 – Ilustração de uma membrana celular com um canal iônico com mais de uma subunidade, em que uma se encontra aberta e as outras duas estão fechadas.

Com base nisso e pensando em um caso simples em que um canal iônico possui um total de n subunidades independentes e iguais, pode-se dizer que a probabilidade desse canal se encontrar no estado aberto é de

$$O = X^n, \quad (2.18)$$

onde X é dado pela equação (2.17).

Porém, tanto as subunidades quanto as taxas de transição podem ser diferentes, neste caso vamos considerar que um canal iônico é composto por m unidades do tipo X e com taxas de transição μ_X e τ_X , n unidades do tipo Y e com taxas de transição μ_Y e τ_Y . Dessa forma, o número de canais abertos para este canal iônico é dado pela expressão (2.19)

$$O = X^m Y^n. \quad (2.19)$$

De forma semelhante pode-se estender a expressão anterior para qualquer número de subunidades que um determinado canal iônico possua.

Voltando na expressão (2.14), pode-se representar a equação do canal iônico como sendo dada por

$$I = G_{max} O (V - V_m), \quad (2.20)$$

onde o termo G_{max} equivale a condutância máxima obtida quando todos os canais estão abertos.

2.5 Modelo Celular de Noble

O modelo celular de Noble [3], de 1962, foi o primeiro modelo matemático capaz de representar potenciais de ação cardíacos específicos para células de Purkinje.

Grande parte de seu desenvolvimento foi baseado no famoso trabalho de Hodgkin-Huxley de 1939, que por sua vez ganhou o prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1963 por descrever o comportamento do potencial de ação em axônios gigantes de lula [39].

Além de conseguir replicar o formato do potencial de ação, como mostrado na Figura 12, o modelo também foi capaz de prever a presença de outras correntes iônicas que mais tarde foram descobertas experimentalmente. Outra conquista importante deste modelo foi mostrar como ocorre a geração e o controle do ciclo cardíaco em corações de mamíferos sem um oscilador explícito. Isto é feito através de células marca-passo, que como vimos na Seção 2.1, são estímulos gerados a partir do nó sinoatrial.

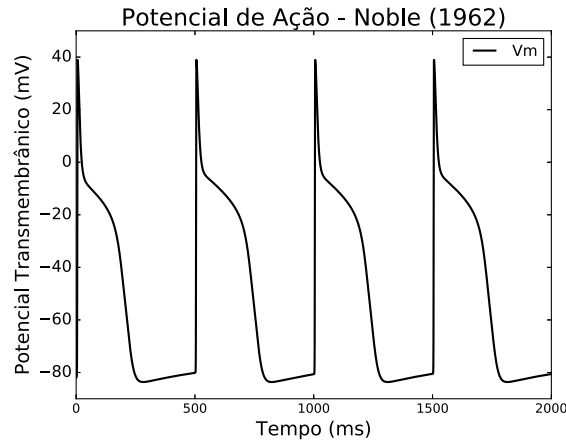


Figura 12 – Potencial de ação descrito pelo modelo celular de Noble [3].

O modelo celular de Noble foi desenvolvido utilizando as formulações de correntes iônicas dadas por Hodgkin-Huxley e que são semelhantes ao que é dado pela equação (2.20). Neste caso são considerados três tipos de corrente sobre a membrana celular, uma de sódio I_{Na} , uma de potássio I_K e uma corrente de vazamento I_{leak} , que está relacionada a todos os ânions, mais especificamente a íons cloreto, Cl^- . A Figura 13 mostra cada uma dessas correntes.

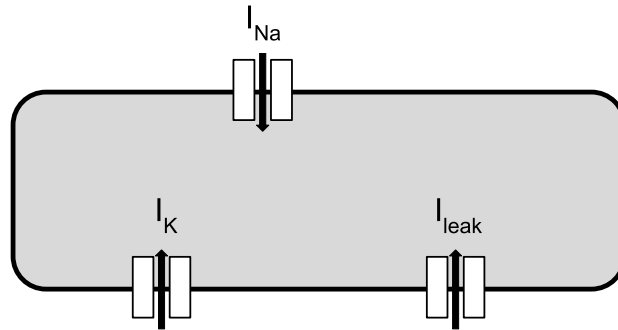


Figura 13 – Correntes iônicas presentes no modelo celular de Noble [3].

Dessa forma, o potencial elétrico V_m através da membrana celular é dado por:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_K + I_{leak}}{C_m}, \quad (2.21)$$

onde a corrente de sódio I_{Na} é dada por:

$$I_{Na} = (400000m^3h + 140)(V_m - E_{Na}). \quad (2.22)$$

A corrente de potássio I_K é obtida a partir de

$$I_K = \left(1200e^{\frac{-(V_m+90)}{50}} + 15e^{\frac{(V_m+90)}{60}} + 1200n^4 \right) (V_m - E_K), \quad (2.23)$$

e a corrente de vazamento I_{leak} é definida por meio de

$$I_{leak} = 75(V_m - E_{leak}). \quad (2.24)$$

Onde o potencial de Nerst do sódio é $E_{Na} = 40 \text{ mV}$, do potássio é $E_K = -100 \text{ mV}$ e do de vazamento $E_{leak} = -60 \text{ mV}$. A capacitância da membrana é dado por C_m e as variáveis m , h e n do tipo *gate*, são dadas por

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.25)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.26)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.27)$$

onde os coeficientes das transições de cada variável *gate* são descritos por

$$\alpha_m = \frac{-100(V_m + 48)}{e^{\frac{-(V_m+48)}{15}} - 1}, \quad \beta_m = \frac{120(V_m + 8)}{e^{\frac{(V_m+8)}{5}} - 1}, \quad (2.28)$$

$$\alpha_h = 170e^{\frac{-(V_m+90)}{20}}, \quad \beta_h = \frac{1000}{1 + e^{\frac{-(V_m+42)}{10}}}, \quad (2.29)$$

$$\alpha_n = \frac{-0.1(V_m + 50)}{e^{\frac{-(V_m+50)}{10}} - 1}, \quad \beta_n = 2e^{\frac{-(V_m+90)}{80}}. \quad (2.30)$$

Logo, o modelo celular de Noble é descrito pelas equações (2.21), (2.25), (2.26) e (2.27), que em conjunto formam um sistema não linear de equações diferenciais ordinárias (EDO). As unidades físicas para este modelo, seguindo as equações acima, estão dadas em milivolts, microsiemens e segundos.

2.6 Modelo Celular de Li e Rudy

Outros modelos celulares específicos para células de Purkinje foram sendo elaborados com o passar dos anos no intuito de estudar as diferenças entre células ventriculares e as da rede de Purkinje [40, 41].

Grande parte destes estudos procuravam verificar se de fato células de Purkinje são mais propensas a arritmias cardíacas do que células ventriculares. De tal forma que o ciclo do cálcio apresenta um papel importante nesta distinção [42], visto que células de Purkinje apresentam uma maior quantidade de canais de cálcio do que nas células dos ventrículos [15]. De maneira que, canais de cálcio do tipo-L são arrítmicos, porque eles são capazes de mediar uma entrada de corrente capaz de ocasionar alguns tipos de arritmias, como as *Early After-depolarizations* (EADs).

Dentre estes modelos celulares destaca-se o proposto por Pan Li e Yoram Rudy em 2011 [4], que foi capaz de modelar eletrofisiologicamente as propriedades do cálcio nas células de Purkinje e possibilitar uma comparação com as células ventriculares em cachorros. Concluindo que de fato estas células são mais propensas a uma pós-despolarização, que acaba sendo um dos fatores precursores para uma arritmia ventricular.

Por ser capaz de modelar a dinâmica do cálcio, o número de correntes deste modelo é bem maior que o apresentado por Noble. Como pode ser observado na Figura 14, o modelo apresenta várias correntes para os íons Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , de tal forma que a corrente total é dada pela expressão (2.31).

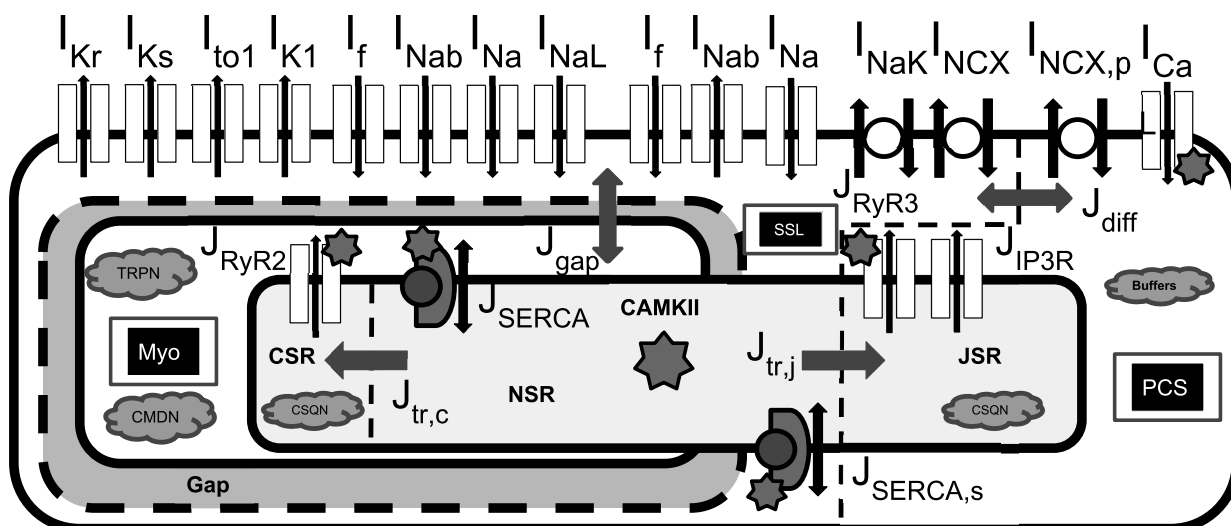


Figura 14 – Correntes iônicas presentes no modelo celular de Li e Rudy [4].

$$\begin{aligned}
I = I_{Na} + I_{NaL} + I_{NaK} + I_{f,Na} + I_{NCX,SSL} + I_{NCX,PCS} + I_{Kr} + I_{Ks} + \\
+ I_{K1} + I_{to1} + I_{f,k} + I_{CaL} + I_{Cab} + I_{pCa} + I_{CaT},
\end{aligned} \tag{2.31}$$

onde cada uma dessas correntes são dadas em $\mu A/\mu F$ e são descritas da seguinte maneira:

- I_{Na} : Corrente rápida de Na^+ ,
- I_{NaL} : Corrente de inativação lenta de Na^+ ,
- I_{NaK} : Corrente da bomba de Na^+ e K^+ ,
- $I_{f,Na}$: Corrente de hiper polarização de Na^+ ,
- $I_{NCX,SSL}$: Corrente do trocador $Na^+ - Ca^{2+}$ do compartimento sub-sarcolemal,
- $I_{NCX,PCS}$: Corrente do trocador $Na^+ - Ca^{2+}$ do subespaço periférico de acoplamento,
- I_{Kr} : Corrente de atraso rápido de K^+ do retificador,
- I_{Ks} : Corrente de atraso lenta de K^+ do retificador,
- I_{K1} : Corrente de entrada de K^+ do retificador,
- I_{to1} : Corrente de saída transiente sensível 4-Ap de K^+ ,
- $I_{f,K}$: Corrente de hiper polarização de K^+ ,
- I_{CaL} : Corrente de Ca^{2+} através do canal tipo-L de Ca^{2+} ,
- I_{Cab} : Corrente de fundo de Ca^{2+} ,
- I_{pCa} : Corrente da bomba sarcolemal de Ca^{2+} ,
- I_{CaT} : Corrente de Ca^{2+} através do canal tipo-T de Ca^{2+} .

O formato do potencial de ação deste modelo é mostrado na Figura 15 e é caracterizado por uma rápida despolarização, que é ocasionada por uma entrada acelerada de íons Na^+ na célula. É seguido de um decaimento rápido durante a fase do platô, que configura uma característica importante em células de Purkinje [43].

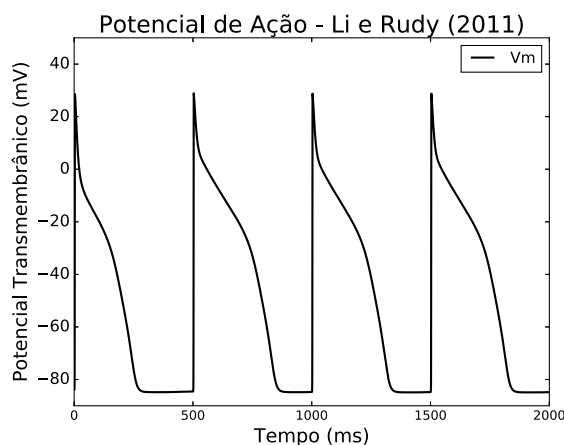


Figura 15 – Potencial de ação descrito pelo modelo celular de Li e Rudy [4].

2.7 Modelagem do Tecido Cardíaco

O tecido cardíaco é formado por um conjunto de células que se ligam umas as outras através de *gap junctions*, o que possibilita a geração do potencial de ação em células vizinhas. Dentre os modelos capazes de descrever este fenômeno existem dois que se destacam, o modelo bidomínio e o monodomínio.

O modelo bidomínio considera que o tecido cardíaco é composto por um conjunto homogêneo de células, sendo que o potencial transmembrânico de cada célula depende tanto do meio intracelular quanto do extracelular [38]. Neste modelo, no meio intracelular as células se conectam por *gap junctions*, já para o meio extracelular existe uma corrente fluindo nos espaços entre cada célula. Desta forma, para cada meio define-se um potencial e uma corrente elétrica, onde para o meio intracelular denomina-se V_i e I_i para o potencial e a corrente intracelular, respectivamente, e V_e e I_e para o potencial e a corrente do meio extracelular, respectivamente. A Figura 16 mostra como o modelo bidomínio é representado.

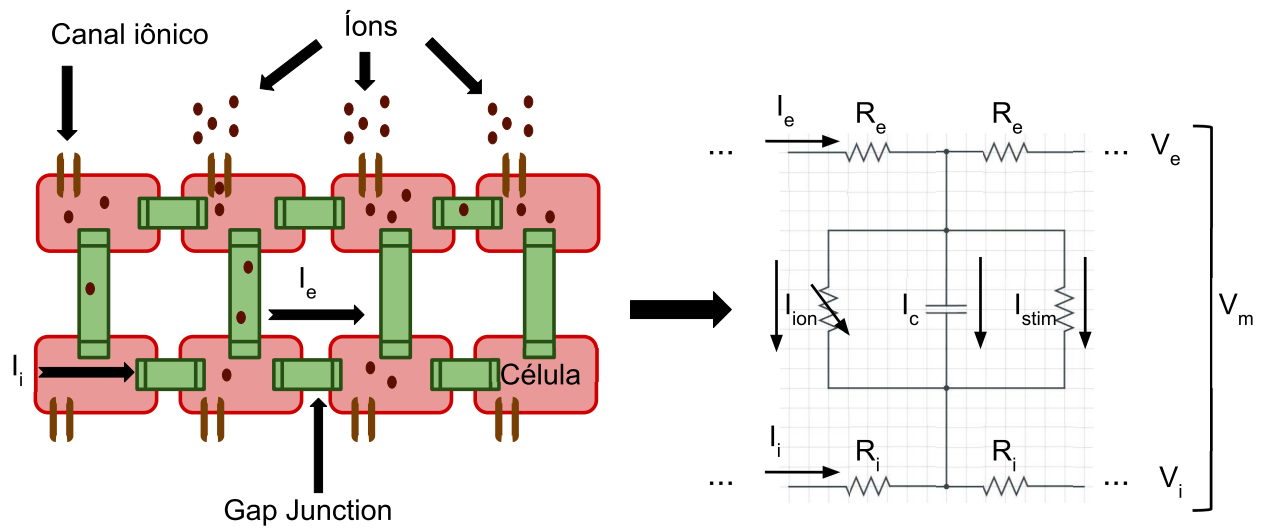


Figura 16 – Esquemática do modelo bidomínio.

Utilizando a Lei de Ohm obtém-se a relação entre potencial e corrente para cada meio

$$\begin{aligned} I_i &= \mathbf{D}_i \nabla V_i, \\ I_e &= \mathbf{D}_e \nabla V_e, \end{aligned} \quad (2.32)$$

onde \mathbf{D}_i e \mathbf{D}_e são tensores de condutividade do meio intracelular e extracelular, respectivamente. Pelo princípio de conservação de corrente, a corrente total em qualquer ponto do circuito será conservada se nenhuma outra corrente externa for aplicada, logo:

$$\nabla \cdot I_t = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_i + \mathbf{D}_e \nabla V_e) = 0. \quad (2.33)$$

De forma que em cada ponto do domínio pode-se expressar o potencial transmembrânico V_m e a corrente transmembrânica I_m por

$$V_m = V_i - V_e, \quad (2.34)$$

$$I_m = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_i) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla V_e). \quad (2.35)$$

Em que, a corrente transmembrânica I_m relaciona que toda corrente saindo de um domínio deve entrar no outro.

Agora rearranjando a equação (2.4) e convertendo a corrente transmembrânica por unidade de área para unidade de volume através de um fator β , que é a relação superfície por volume da membrana celular, chega-se na equação

$$I_m = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_i). \quad (2.36)$$

Utilizando a expressão $V_i = V_m + V_e$ a fim de eliminar o potencial intracelular V_i e incluir o potencial extracelular V_e e o potencial transmembrânico V_m nas expressões (2.33) e (2.36) obtém-se:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right), \quad (2.37)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m + (\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla V_e) = 0, \quad (2.38)$$

onde as equações (2.37) e (2.38) representam o modelo bidomínio na sua formulação mais utilizada para modelagem da propagação elétrica em tecidos cardíacos [44].

O modelo bidomínio é um sistema de equações diferenciais parciais (EDP), que requer um alto custo computacional. Dessa forma, pode-se simplificar o modelo considerando que o meio extracelular não afeta a atividade elétrica, de tal forma que o potencial extracelular é nulo. Dessa forma a expressão (2.34) fica:

$$V_m = V_i. \quad (2.39)$$

Adotando essa simplificação na equação (2.37) chega-se à formulação do modelo monodomínio, dado por:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right). \quad (2.40)$$

Caso a propagação do estímulo elétrico ocorra em uma única direção, como é o caso das fibras de Purkinje, a equação acima pode ser simplificada ainda mais por

$$I_m = \sigma_x \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{stim} \right), \quad (2.41)$$

onde σ_x representa a condutividade das células da rede de Purkinje na direção axial de propagação da fibra.

Apesar deste modelo não ser capaz de capturar certos fenômenos que o modelo bidomínio consegue, o custo computacional do modelo monodomínio é bem menor. Por isso é um modelo amplamente utilizado em vários trabalhos [45, 46, 47].

2.8 Velocidade de Propagação

Uma característica importante no processo de condução elétrica no coração é a velocidade com que a excitação elétrica se propaga. Existe uma grande diferença na velocidade de propagação entre as células de Purkinje e os miócitos ventriculares. As células humanas de Purkinje possuem um tamanho maior e uma velocidade de propagação rápida, variando entre 2 a 4 m/s [28]. Já as células dos ventrículos têm sua velocidade de propagação variando entre 0.3 – 1.0 m/s [29].

Em [38] foi demonstrada que a velocidade de propagação em um neurônio pode ser calculada considerando a equação do cabo:

$$I_m = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right), \quad (2.42)$$

em que r_i e r_e definem as resistências intracelular e extracelulares por unidade de comprimento, respectivamente; p equivale ao perímetro da célula, C_m é a capacitância da membrana e I_{ion} equivale a corrente iônica e possui unidade de corrente por unidade de área.

Nesta expressão a membrana celular é representada como um cabo unidimensional conforme esquematizado na Figura 17.

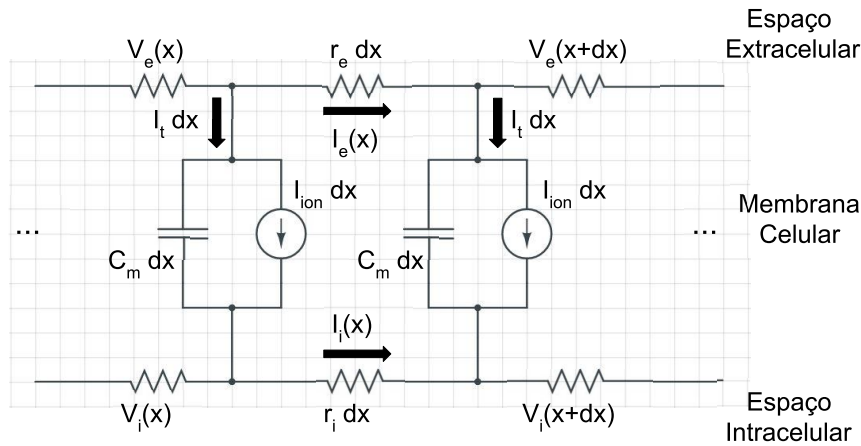


Figura 17 – Esquema do modelo de cabo considerado com elementos de circuito isopotências de tamanho dx .

A ideia desta demonstração supõe que a célula que compõe o cabo pode ser aproximada por um cilindro reto com diâmetro d e comprimento L , como apresentado na Figura 18. Através de algumas manipulações algébricas e simplificações chega-se a:

$$v = \frac{c}{2C_m} \sqrt{\frac{d}{R_m R_c}}. \quad (2.43)$$

onde v representa a velocidade de propagação na fibra, R_c é a resistividade citoplasmática, medida em $\Omega.cm$, R_m equivale a resistividade da membrana celular, dada em $\Omega.cm^2$, C_m é a capacitância da membrana celular, medida em $\mu F/cm^2$ e c é um parâmetro ajustável de acordo com o modelo celular que compõe a estrutura do cabo.

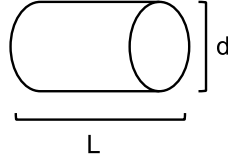


Figura 18 – Aproximação da célula por um cilindro reto.

Mais detalhes a respeito desta demonstração podem ser obtidos em [38].

É possível obter uma expressão parecida a da equação do cabo caso se utilize o modelo monodomínio unidimensional, visto que a propagação elétrica nas fibras de Purkinje ocorrem em apenas um único sentido. No caso simplifica-se a expressão do modelo monodomínio para:

$$\beta C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} = \sigma_x \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2}, \quad (2.44)$$

onde σ_x é a condutividade das células de Purkinje no sentido axial.

Em seguida, multiplicamos a expressão acima por R_m/β . Desta forma garantimos que tanto a equação do cabo quanto a equação do monodomínio unidimensional fiquem nas mesmas unidades.

$$\left(\frac{R_m}{\beta}\right) \beta C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \left(\frac{R_m}{\beta}\right) I_{ion} = \left(\frac{R_m}{\beta}\right) \sigma_x \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2}. \quad (2.45)$$

Procedendo da mesma forma como foi feito na equação do cabo em [38] chegam-se as expressões de λ_m e τ_m para o modelo monodomínio:

$$\begin{aligned} \tau_m &= C_m R_m, \\ \lambda_m &= \sqrt{\frac{\sigma_x R_m}{\beta}}. \end{aligned} \quad (2.46)$$

Agora considerando que a razão entre a área superficial e o volume da célula, β , é dada a partir da geometria de um cilindro reto.

$$\beta = \frac{A_{sup}}{V_{ol}} \Rightarrow \beta = \frac{\pi d L}{\pi d^2 / 4} \Rightarrow \beta = \frac{4}{d}. \quad (2.47)$$

Substituindo (2.47) na expressão de λ_m , obtém-se

$$\lambda_m = \sqrt{\frac{\sigma_x R_m d}{4}}. \quad (2.48)$$

Procedendo da mesma maneira como foi feito na equação da velocidade para o cabo, obtém-se a expressão equivalente para o monodomínio.

$$v = \frac{c\lambda_m}{\tau_m} \Rightarrow v = \frac{c\sqrt{\frac{\sigma_x R_m d}{4}}}{C_m R_m} \Rightarrow v = \frac{c}{2C_m} \sqrt{\frac{\sigma_x d}{R_m}} \quad (2.49)$$

De acordo com o trabalho de [25] a velocidade de propagação pode ser considerada constante ao longo da fibra. Portanto, é possível calcular o tempo de ativação t de um ponto terminal da rede através de (2.49). Dada a distância s entre a fonte do estímulo e este ponto terminal, conforme mostra a Figura 19, chega-se a seguinte expressão.

$$\begin{aligned} v = \frac{s}{t} &= \frac{c}{2C_m} \sqrt{\frac{\sigma_x d}{R_m}} \Rightarrow \\ t &= \frac{2C_m s}{c} \sqrt{\frac{R_m}{\sigma_x d}}. \end{aligned} \quad (2.50)$$

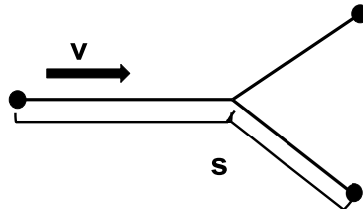


Figura 19 – Ilustração do cálculo do tempo de ativação de um ponto terminal da rede de Purkinje.

Desta forma, os fatores que influenciam a velocidade de propagação em uma fibra são o diâmetro d da célula, a constante espacial λ_m , a constante temporal τ_m e as propriedades do potencial de ação das células que compõem a fibra, representada pelo parâmetro c . Dentre estas propriedades celulares podemos citar o limiar do potencial para que ocorra uma despolarização, que é basicamente controlado por um conjunto de correntes iônicas. Além disso, a intensidade da corrente do circuito também pode influenciar a velocidade de propagação, visto que quanto maior o valor da taxa de variação máxima do potencial de ação ($max dV/dt$) mais rápido o estímulo se propaga entre as células [48].

É importante notar que segundo a equação (2.49) a velocidade de propagação é proporcional a raiz quadrada de d e σ_x . Já na equação (2.50), o tempo de ativação t é inversamente proporcional a essas medidas. Estas observações também foram feitas em experimentos que estudam a velocidade de propagação, como pode ser visto em [21, 38].

3 MÉTODOS

Neste trabalho foi desenvolvido um modelo computacional capaz de capturar o fenômeno da propagação do estímulo elétrico nas fibras de Purkinje. Na seção a seguir é descrito como as estruturas das fibras foram representadas para o emprego do Método dos Volumes Finitos, além de descrever a discretização numérica e as estruturas de dados que possibilitam a solução computacional do modelo.

3.1 Método dos Volumes Finitos

A solução da equação monodomínio (2.40) pode ser realizada utilizando vários tipos de métodos numéricos diferentes, como por exemplo o Método dos Elementos Finitos (MEF) [49]. Porém, em alguns casos, como no estudo das fibras de Purkinje, é necessário a imposição da conservação da corrente elétrica sobre as bifurcações da rede, fato que pode ser alcançado através da utilização de elementos de Hermite [50]. No entanto, caso se adote esta estratégia o sistema linear relacionado fica duas vezes maior, visto que para cada elemento finito deve-se calcular tanto o valor do potencial elétrico V quanto da corrente elétrica I .

Uma alternativa é utilizar o Método dos Volumes Finitos (MVF) [51], que resolve para cada volume o potencial elétrico e devido a sua formulação já impõe a conservação da corrente.

A ideia do MVF é baseada na divisão do domínio da solução em um número finito de volumes de controle (VC), em que uma equação de conservação é aplicada a cada VC. No centro de cada VC define-se um nó computacional, no qual são calculados os valores das variáveis de interesse, sendo que os valores na superfície ou interface dos VC são obtidos por interpolação em função dos valores nodais. As integrais de volume relacionadas são aproximadas utilizando-se fórmulas de quadratura apropriadas e através delas é obtida uma equação algébrica para cada VC, de tal forma que o valor das variáveis dependem do nó em questão e dos seus vizinhos.

Uma vantagem do MVF é que este método pode ser aplicado a qualquer tipo de malha, desta forma pode ser adotado em geometrias complexas, como é o caso das fibras de Purkinje. O método é inerentemente conservativo, de forma que bifurcações podem ser modeladas facilmente com base nas integrais de superfície, que definem os fluxos entre cada face dos volumes de controle.

Por conta dessas facilidades o MVF é bastante utilizado em simulações numéricas dos mais variados tipos em que leis de conservação devem ser aplicadas (elípticas, parabólicas e hiperbólicas) [52]. No entanto, para que o MVF seja aplicado na equação do monodomínio é necessário uma discretização temporal e espacial.

3.2 Discretização Numérica

Para a discretização temporal da equação do monodomínio, uma opção é usar um operador de separação. Em que o primeiro passo é realizar a divisão entre a parte reativa e a difusiva da equação (2.41) por meio deste operador. No caso deste trabalho, optou-se por utilizar o operador de Godunov da mesma forma como demonstrado em [53].

A partir disto, a cada passo de tempo resolvem-se dois problemas distintos, um sistema não linear de EDOs dado por:

$$\begin{cases} \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{C_m} [-I_{ion}(V_m, \eta) + I_{stim}], \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(V_m, \eta), \end{cases} \quad (3.1)$$

e uma EDP parabólica linear

$$I_v = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} \right) = \nabla \cdot (\sigma_x \nabla V_m). \quad (3.2)$$

onde η representa o conjunto de variáveis que definem a abertura e o fechamento dos canais iônicos.

Foi escolhido aproximar a derivada em relação ao tempo da equação (3.2) utilizando um esquema de discretização Euler implícito de primeira ordem a fim de evitar problemas de instabilidade:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t}, \quad (3.3)$$

onde V^n é o potencial transmembrânico no tempo t_n e Δt é o tamanho da discretização temporal, que é necessário para avançar no tempo a EDP.

Para a discretização do sistema não linear de EDOs, dado pela equação (3.1), foi utilizado o método de Euler explícito com o mesmo passo de tempo aplicado para a EDP.

Já para a discretização espacial, o termo difusivo da equação (3.2) foi discretizado considerando o seguinte fluxo:

$$J = -\sigma \nabla V, \quad (3.4)$$

onde J ($\mu A/cm^2$) expressa a densidade de corrente intracelular e

$$\nabla \cdot J = -I_v, \quad (3.5)$$

onde I_v ($\mu A/cm^3$) é uma corrente volumétrica e corresponde ao lado esquerdo da equação (3.2).

Para a discretização espacial, iremos considerar um cabo unidimensional que consiste de cilindros retos para representar as fibras de Purkinje, conforme ilustrado pela Figura 20. Estes serão os volumes de controle no MVF, em que no centro de cada um destes volumes está um nó associado com a quantidade de interesse V .

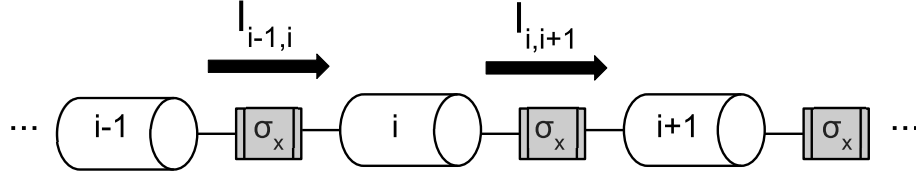


Figura 20 – Representação da estrutura dos volumes de controle considerados neste trabalho ao longo de uma fibra.

Depois disto pode-se definir as equações do MVF, a equação (3.5) é integrada no espaço sobre um volume individual V_i de valor igual a $\pi d^2 h/4$, onde h equivale ao comprimento e d ao seu diâmetro,

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot J dv = - \int_{\Omega} I_v dv. \quad (3.6)$$

Aplica-se o teorema da divergência em (3.6) resulta em

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot J dv = \int_{\partial\Omega} J \cdot \xi ds, \quad (3.7)$$

onde ξ é um vetor unitário para a fronteira $\partial\Omega$. Então, temos

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \xi ds = - \int_{\Omega} I_v dv. \quad (3.8)$$

Finalmente, assumindo que I_v representa um valor médio para cada volume particular i , substituindo (3.2) em (3.8) e integrando, obtém-se

$$\beta C_m \left. \frac{\partial V_m}{\partial t} \right|_i = \frac{- \int_{\partial\Omega} J_i \cdot \xi ds}{\pi \cdot d^2 \cdot h/4}. \quad (3.9)$$

Agora calcula-se J_i para cada volume de controle dividindo-se o fluxo em uma soma de fluxos sobre cada face. Como só existe um fluxo entrando e outro saindo de cada volume obtém-se:

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \xi ds = (I_{out} - I_{in}), \quad (3.10)$$

onde $I_{i,j}$ é a corrente cuja direção vai do volume de controle i em direção ao volume de controle j , é calculada a partir do fluxo:

$$I_{i,j} = -\sigma_x \left. \frac{\partial V_m}{\partial x} \right|_{i,j} \frac{\pi \cdot d^2}{4}, \quad (3.11)$$

sendo que é utilizado a aproximação central de diferença finita para a derivada espacial na equação (3.11), isto é

$$\left. \frac{\partial V_m}{\partial x} \right|_{i,j} = \frac{V_j - V_i}{h}, \quad (3.12)$$

Agora considerando um caso em que um volume i possui apenas dois vizinhos $i - 1$ e $i + 1$, conforme a Figura 20, pode-se rearranjar e substituir as discretizações de (3.3) e (3.10) em (3.9) e realizando a decomposição do operador como em (3.1) e (3.2) chega-se em

EDP:

$$(2\sigma + \rho)V_i^* - \sigma V_{i-1}^* - \sigma V_{i+1}^* = \rho V_i^n, \quad (3.13)$$

EDOs:

$$\begin{cases} \left(\frac{V_i^{n+1} - V_i^*}{\Delta t} \right) = -\frac{I_{ion}(V_i^*, \eta^n)}{C_m}, \\ \left(\frac{\eta^{n+1} - \eta^n}{\Delta t} \right) = f(\eta^n, V^*, t), \end{cases} \quad (3.14)$$

onde $\rho = \beta C_m h^2 / \Delta t$, n é o passo de tempo atual, $*$ é o passo de tempo intermediário, e $n + 1$ é o próximo passo de tempo. Com isto define-se as equações para cada volume finito para a equação do monodomínio neste cenário.

Porém no caso em que temos bifurcações na rede, como na Figura 21, deve-se reescrever o fluxo de saída I_{out} , em que na rede apresentada, é dado por $I_{out} = I_{i,j} + I_{i,k}$. Já o fluxo de entrada é representado por $I_{in} = I_{i-1,i}$.

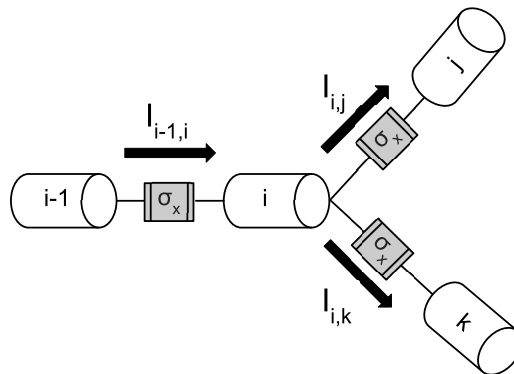


Figura 21 – Representação da estrutura dos volumes de controle para o caso de uma bifurcação.

Procedendo da mesma forma que no caso anterior, chega-se na seguinte expressão da equação do monodomínio para os casos em que temos bifurcações envolvidas:

$$(3\sigma + \rho)V_i^* - \sigma V_{i-1}^* - \sigma V_j^* - \sigma V_k^* = \rho V_i^n, \quad (3.15)$$

sendo que a expressão do sistema não linear de EDOs (3.14) não sofre alterações para o caso de bifurcações.

Então, o procedimento para resolver numericamente o problema através da separação de operadores consiste em cada passo de tempo resolver primeiramente o sistema linear associado a (3.13), ou a (3.15) caso bifurcações estejam presentes, e, em seguida, resolver o sistema não linear de EDOs dado por (3.14).

3.3 Modelagem das Fibras de Purkinje

Conforme foi visto na Seção 2.1, as fibras de Purkinje possuem um papel fundamental durante a propagação do estímulo elétrico, de tal forma que possibilitam a sincronização das contrações cardíacas através da ativação dos músculo ventricular.

Para ser capaz de exercer esta função o sistema de Purkinje é composto por um conjunto especializado de células capazes de conduzir os estímulos elétricos vindos do AV a velocidades bem elevadas. Em média a velocidade de propagação nestas fibras podem ir de 2 a 4 m/s [54, 55]. A condução rápida e o formato ramificado da rede de Purkinje fazem com que todas as porções dos ventrículos sejam contraídas de forma ordenada e sincronizada, coordenando assim o bombeamento.

Caso a propagação não ocorresse desta forma, o impulso elétrico iria se mover lentamente ativando as fibras musculares em intervalos diferentes, de tal forma que teríamos algumas células contraídas e outras relaxadas. Esta dessincronização pode levar a um estado de fibrilação ventricular e mais tarde a uma parada cardíaca caso nenhum procedimento seja tomado.

A estrutura das fibras de Purkinje pode ser comparada a de um cabo unidimensional, onde as células que as compõem são ligadas umas as outras através de *gap junctions*. A condutividade nessas células é muito maior que em células ventriculares, sendo esta a principal característica que diferencia ambas as células. O potencial de ação propaga três vezes mais rápido nas fibras de Purkinje do que no tecido dos miócitos, parte disto esta relacionada a alta condutância das *gap junctions* [56].

Os potenciais de ação do sistema de condução cardíaco são gerados por células marcapasso conforme foi mencionado na Seção 2.1. Por isso é necessário definir um conjunto de células de estímulo, bem como um intervalo de tempo em que a corrente de estímulo, I_{stim} , será aplicada. Estas células então geram potenciais de ação que serão

propagados para as células vizinhas até atingir os pontos terminais da rede e por fim chegar nas JMPs.

Neste trabalho o conjunto de células de estímulo será sempre definido a partir das 5 primeiras células que compõem a fibra de Purkinje. Já o tempo de estimulação foi definido como 2 ms para o modelo celular de Noble e como 3 ms para o modelo de Li e Rudy.

Para obter a velocidade de propagação observada nas fibras de Purkinje foi feita uma calibração da condutividade da célula. Foi realizado um experimento utilizando uma fibra reta simples sem nenhuma bifurcação, na qual foi medida a velocidade de propagação no ponto médio da mesma. Sendo que, a partir da definição de $\sigma_x = 0.004$ mS/cm para o modelo de Noble obteve-se uma velocidade de propagação de 2.4 m/s. Já para o modelo de Li e Rudy foi utilizado o valor de $\sigma_x = 0.002$ mS/cm, resultando em uma velocidade de 2.7 m/s.

A implementação computacional da rede Purkinje foi feita utilizando uma estrutura de dados do tipo grafo. Em que cada volume de controle do MVF está relacionado a um vértice e as relações de vizinhança entre os volumes são representados pelas arestas deste grafo. Dessa forma, o mapeamento dos coeficientes da matriz do sistema linear da EDP fica trivial, visto que os índices da matriz são mapeados a partir do grafo. Sendo que, cada vértice equivaleria a uma linha da matriz do sistema e cada aresta a uma coluna. Com intuito de ilustrar este processo, é apresentado na Figura 22 um exemplo simples para uma rede de Purkinje com 5 vértices e 4 arestas.

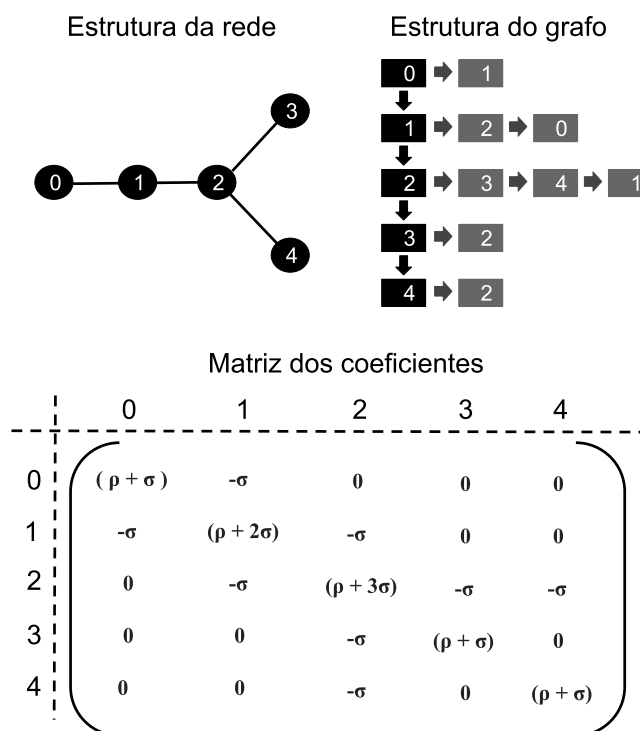


Figura 22 – Representação do mapeamento do grafo para matriz do sistema linear.

Como pode ser observado a matriz do sistema linear associado da EDP irá possuir uma grande quantidade de elementos nulos. Portanto, armazená-la como uma matriz densa irá consumir uma grande quantidade de memória. Pensando nisto e com o intuito de economizar este recurso, decidiu-se armazená-la como uma matriz esparsa através do método *Compressed Sparse Column* (CSC) [57].

Outro detalhe de implementação que foi analisado é relacionado à solução do sistema linear. Para avançar no tempo a equação do monodomínio têm-se que resolver um sistema a cada passo de tempo. Porém, isto pode ser muito custoso se utilizarmos por exemplo uma eliminação de Gauss, pois a cada passo de tempo seria necessário realizar a decomposição da matriz em LU, levando a uma complexidade de $O(N^3)$, onde N é a ordem do sistema linear.

No entanto, é importante notar que a única mudança no sistema linear entre um passo de tempo para outro é somente o vetor de termos independentes. Desta forma a implementação que foi adotada neste trabalho foi a de decompor esta matriz utilizando uma fatoração LU uma única vez e conforme avançamos no tempo a solução, deve-se apenas alterar o vetor de termos independentes utilizando operações de troca de ponteiros e resolver os sistemas triangulares relacionados.

Dessa forma, o custo computacional total é reduzido, visto que a fatoração da matriz em LU é feita uma única vez sob um custo $O(N^3)$ e as substituições sucessivas e retroativas dos sistemas triangulares possuem custo $O(N^2)$.

Para realizar as operações matriciais descritas anteriormente foi utilizada a biblioteca *Eigen* [57]. Está escrita na linguagem de programação C++ e engloba implementações otimizadas de algoritmos na área de álgebra linear. Para este trabalho em específico foi utilizado a estrutura *SparseLU*, que decompõe uma matriz esparsa no formato CSC utilizando uma fatoração LU.

Mais uma forma de otimização da solução que foi explorada é em relação ao sistema não linear de EDOs. Nesta etapa do algoritmo é necessário resolver para cada volume de controle um sistema de EDOs. Porém, este sistema pode ter uma grande quantidade de variáveis, como é o caso por exemplo do modelo celular de Li e Rudy no qual deve-se calcular cada uma das correntes iônicas. No entanto, este procedimento é independente de qual volume de controle estamos atualmente solucionando. Logo, esta operação pode ser facilmente paralelizada entre os núcleos de um processador conforme mostra a Figura 23.

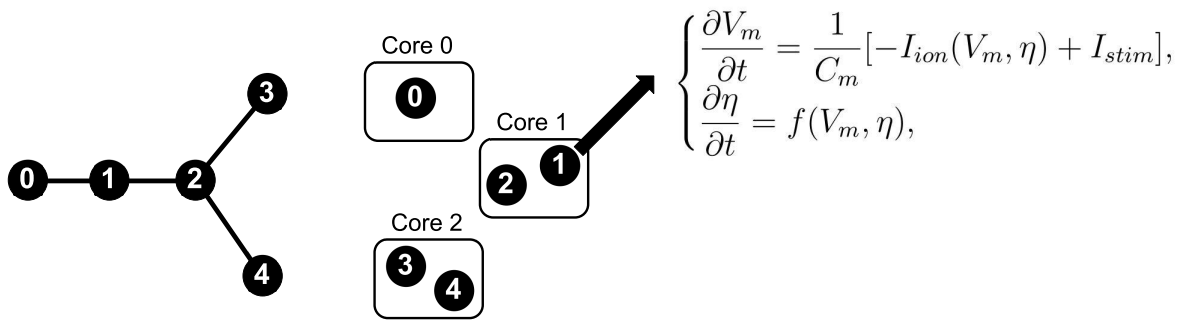


Figura 23 – Representação da paralelização do sistema não linear de EDOs.

Este paralelismo pode ser implementado utilizando vários métodos, como por troca de mensagens entre os processadores utilizando *MPI* [58] ou com auxílio unidades de processamento gráfico, *Graphics Processing Unit* (GPUs) por meio da linguagem *CUDA* [59]. No entanto, neste trabalho se optou por utilizar um paralelismo por meio de memória compartilhada a partir das bibliotecas do *OpenMP* [60], onde a principal motivação para o uso deste método foi a facilidade na sua implementação. Esta otimização se provou bastante eficiente, pois reduziu consideravelmente o tempo de processamento das simulações.

A Tabela 1 mostra os resultados dos tempos totais de execução de uma simulação considerando uma fibra de Purkinje reta de tamanho 5 cm, composta por células com tamanho $164 \mu\text{m}$ e com um diâmetro de $30 \mu\text{m}$ para o modelo celular de Noble e com um diâmetro de $50 \mu\text{m}$ para o modelo de Li e Rudy. De tal forma que o tamanho do sistema linear associado é aproximadamente igual a $N = 305$.

Os tempos foram calculados executando cada simulação 5 vezes e tomando a sua média em uma máquina equipada com um processador *Intel(R) Core(TM) i7-2600 CPU 3.40 GHz* com 4 núcleos de processamento, com um total de 8 GB de memória RAM e executando um sistema operacional Ubuntu 16.04.2 x86_64.

Tabela 1 – Ganho de desempenho quando se utiliza a paralelização do sistema não linear de EDOs com o *OpenMP*. Os tempos calculados consideram o tempo total gasto na simulação.

Núcleos	Noble			Li e Rudy		
	Tempo (s)	<i>Speedup</i>	Eficiência	Tempo (s)	<i>Speedup</i>	Eficiência
1	27,42	1,00	1,00	297,95	1,00	1,00
2	14,95	1,83	0,92	150,88	1,97	0,99
4	8,78	3,12	0,78	84,81	3,51	0,88

Os cálculos do *speedup* (S) e da eficiência (E) foram realizados desta forma

$$S = \frac{T_{serial}}{T_{parallel}}, \quad E = \frac{T_{serial}}{p T_{parallel}}, \quad (3.16)$$

onde T_{serial} equivale ao tempo gasto na execução *serial* do programa considerando a utilização de somente 1 núcleo do total de 4 disponíveis; $T_{parallel}$ é o tempo da execução paralela utilizando 2 ou 4 núcleos e a variável p está relacionada ao número de núcleos empregados.

3.4 Modelagem das Junções-Músculo-Purkinje

Conforme descrito na seção 2.1, na ligação entre as fibras de Purkinje e o tecido ventricular existem junções conhecidas como Junções-Músculo-Purkinje. Neste trabalho é considerado a influência das JMPs na propagação do estímulo elétrico através das fibras. Para ser capaz de modelar esta estrutura no modelo, utilizou-se como base as ideias propostas nos trabalhos de Boyle et al. e Walton et al. [12, 61]. É introduzido um resistor discreto nos pontos terminais da rede de Purkinje, visto que nessas regiões foi observada uma condução diferenciada do estímulo elétrico devido à presença de uma barreira resistiva [62, 63]. Esta barreira é a grande responsável pelo atraso característico na transmissão elétrica que ocorre no sentido ortodrômico, indo das fibras de Purkinje em direção ao tecido dos ventrículos, sendo que o valor deste atraso varia entre 5 a 15 ms [32].

No modelo implementado este resistor é inserido entre dois volumes de controle diferentes. O primeiro equivale a um volume que representa a última célula de Purkinje da rede ou terminal da rede. Já o segundo é um volume que representa a área do tecido ventricular que será estimulada pela fibra de Purkinje. Este volume possui dimensões maiores comparadas com a de um volume que representa uma célula de Purkinje. A Figura 24 ilustra como é representada esta ligação para uma fibra simples sem bifurcações.

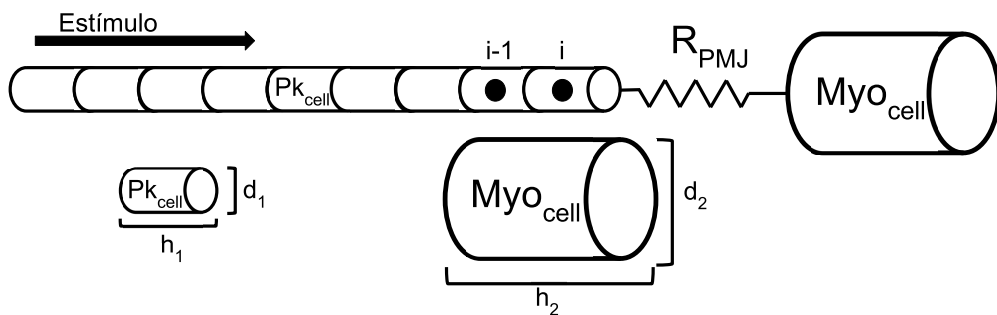


Figura 24 – Representação da modelagem das JMPs através da inserção de um resistor R_{JMP} entre o último volume de controle da rede de Purkinje, com dimensões $(d_1 \times h_1)$ e um volume de controle equivalente ao tecido do miocárdio, com dimensões $(d_2 \times h_2)$.

Através desta abordagem as equações dos volumes ligados ao resistor irão mudar, visto que é necessário levar em consideração o fluxo de corrente que está relacionado ao resistor R_{JMP} . Desta forma, a equação (3.10) deve ser reescrita para os dois volumes em

questão. No caso da célula de Purkinje a expressão é dada agora por

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \boldsymbol{\xi} ds = (I_{JMP} - I_{i-1,i}), \quad (3.17)$$

e para a célula do miocárdio

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \boldsymbol{\xi} ds = -I_{JMP}, \quad (3.18)$$

onde $I_{JMP} = (V_{pk} - V_{myo})/R_{JMP}$ é a corrente que flui no resistor R_{JMP} considerando que o potencial transmembrânico da célula de Purkinje é representado por V_{pk} e o potencial da célula do miocárdio por V_{myo} .

Procedendo desta maneira e com base na Figura 24, as equações do volume que representa a última célula de Purkinje da fibra e do volume do miocárdio são definidas, respectivamente, por

$$-\phi V_{pk,i-1}^* + (\theta + \phi + \kappa)V_{pk,i}^* - \theta V_{myo}^* = \kappa V_{pk,i}^n, \quad (3.19)$$

$$-\psi V_{pk}^* + (1 + \psi)V_{myo}^* = \psi V_{myo}^n, \quad (3.20)$$

onde $V_{pk,i-1}^*$ equivale ao valor do potencial transmembrânico no volume de controle anterior a última célula de Purkinje da fibra em um instante intermediário *, $V_{pk,i}^*$ equivale ao potencial transmembrânico da última célula de Purkinje da fibra em um instante intermediário *, V_{myo}^* é o potencial transmembrânico da célula do miocárdio em um instante intermediário *, e $V_{pk,i}^n$ e V_{myo}^n representam o potencial transmembrânico da última célula de Purkinje e do miocárdio em um instante de tempo conhecido n , respectivamente.

Os termos $\phi, \kappa, \theta, \psi$ representam substituições de variáveis dadas por:

$$\phi = \frac{\sigma_x}{h_1^2}, \quad (3.21)$$

$$\theta = \frac{1}{R_{JMP} h_1 d_1}, \quad (3.22)$$

$$\kappa = \frac{\beta C_m}{\Delta t}, \quad (3.23)$$

$$\psi = \frac{\beta C_m \pi h_2 d_2^2 R_{JMP}}{4 \Delta t}. \quad (3.24)$$

Para realizar o estudo do atraso característico que ocorre nas JMPs diversos trabalhos procuram explorar a relação entre a resistência elétrica desta estrutura e o volume ventricular a ser estimulado pela fibra de Purkinje [25, 64].

Em [25] essa relação é explorada variando o volume do tecido do ventrículo em um cubo, de forma que foi necessária a modelagem de equações ligadas ao acoplamento entre o modelo monodomínio unidimensional das fibras com o tridimensional do tecido ventricular. Já nos estudos de [64] foi realizado um experimento simplificado através do acoplamento de uma única fibra de Purkinje com um número variável de fibras ventriculares, de modo que toda modelagem das equações do monodomínio é unidimensional.

No presente trabalho o atraso característico é analisado através da variação do parâmetro γ . Este parâmetro foi definido como o resultado do produto entre o valor da resistência do JMP com o volume da célula que representa a região do miocárdio a ser estimulada como segue

$$\gamma = V_{ol_{myo}} R_{JMP} = \frac{\pi h_2 d_2^2 R_{JMP}}{4}. \quad (3.25)$$

Logo, substituindo a equação (3.25) em (3.24) obtém-se a seguinte relação:

$$\psi = \frac{\beta C_m \gamma}{\Delta t}. \quad (3.26)$$

Dessa forma, é possível então analisar a dependência tanto entre a resistência da JMP com o atraso característico, bem como a relação entre o volume a ser estimulado no miocárdio.

4 RESULTADOS

Neste capítulo são descritos como os experimentos utilizados para validação dos modelos foram realizados. É apresentada inicialmente uma descrição do protocolo de estimulação que foi adotado para realizar as medições da velocidade de propagação e do tempo de ativação. Em seguida, os resultados de cada um dos três experimentos realizados neste trabalho são apresentados e analisados.

4.1 Protocolo de Estimulação

Para realização de todos os experimentos deste trabalho foi utilizado o seguinte protocolo de estimulação. Inicialmente é realizada uma simulação considerando um intervalo de tempo máximo igual $t_{max} = 2000$ ms com uma discretização temporal de $\Delta t = 0.01$ ms. As 5 primeiras células da fibra são as responsáveis por gerar uma corrente de estímulo em períodos de 500 a 500 ms.

Com isso, o estado final de cada célula da fibra após esta primeira simulação é salvo e em seguida é utilizado como condição inicial para uma segunda simulação. Isto foi realizado até o método atingir o estado estacionário, de forma que as medições da velocidade de propagação e dos tempos de ativação ficassem mais precisas.

Nesta segunda simulação, diminuiu-se o tempo máximo para $t_{max} = 500$ ms, porém mantendo a discretização temporal $\Delta t = 0.01$ ms e as 5 primeiras células da fibra gerando um estímulo no mesmo período de 500 a 500 ms. As medições da velocidade de propagação, tempo de ativação e do atraso característico das JMPs são realizadas nesta etapa.

Para calcular a velocidade de propagação e o tempo de ativação em uma célula específica da fibra, foi considerado o tempo em que a derivada máxima do potencial de ação ocorreu nesta célula ($\max dV/dt$).

Contudo, para aproximar a velocidade instantânea na célula é necessário considerar um intervalo discreto de células para que seja possível estimar o tempo que levou para o estímulo percorrer a distância de uma célula até outra. Neste trabalho, o número de células utilizadas foi de $N_{cell} = 5$. Este valor foi calibrado considerando o tamanho da discretização temporal Δt e a velocidade de propagação que é observada nas fibras de Purkinje. Utilizando $\Delta t = 0.01$ ms e um número de células menor que $N_{cell} = 5$ não foi possível acompanhar uma velocidade de propagação de 2 m/s, a discretização temporal não estava pequena o suficiente. Outro fator que influenciou nesta escolha foi que valores muito pequenos para Δt geravam simulações muito custosas. E apoiado no fato que iriam ser feitas várias simulações com intuito de estudar como a variação de certos parâmetros influenciariam a velocidade de propagação e os tempos de ativação, optou-se por utilizar os valores descritos anteriormente para Δt e N_{cell} .

Assim a velocidade de propagação de um volume i no modelo numérico é calculada por

$$v_i = \frac{dist(i, i-5)}{t_i - t_{i-5}}, \quad (4.1)$$

onde $dist(i, i-5)$ determina a distância entre os volumes de controle i , que se está interessado em calcular a velocidade, e o volume $i-5$, que equivale ao volume de referência calculado com base no valor definido por N_{cell} . Os valores t_i e t_{i-5} equivalem ao tempo em que a derivada máxima do potencial elétrico ocorreu nos volumes i e $i-5$, respectivamente. A Figura 25 ilustra o procedimento para o cálculo da velocidade de propagação.

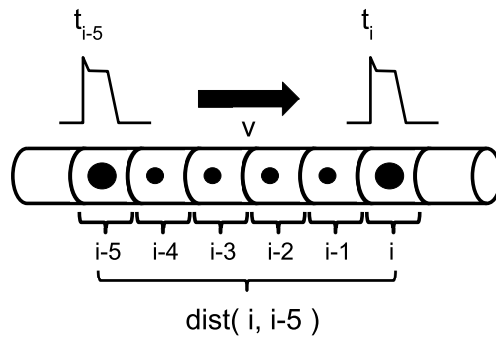


Figura 25 – Representação do cálculo da velocidade de propagação em um volume de controle i .

Para o cálculo do atraso característico nos JMPs foi utilizada a diferença entre os tempos de ativação da última célula de Purkinje da fibra e a célula do miocárdio. Porém, dependendo do valor de γ utilizado podem ocorrer bloqueios na propagação, com isso a célula do miocárdio não é estimulada propriamente. De forma que nos casos de bloqueio, foi definido que o tempo do atraso vale uma constante de grande magnitude (10^3), a fim de possibilitar a representação dos gráficos.

4.2 Primeiro Experimento: Modelo da Velocidade de Propagação

O primeiro experimento proposto neste trabalho teve como objetivo calibrar os parâmetros relacionados ao modelo do monodomínio para atingir o mesmo comportamento da expressão analítica dada pela equação (2.43), que descreve a velocidade de propagação.

Para isso é necessário calcular o parâmetro c relacionado ao modelo celular que compõe a fibra em questão. Em [38] é disponibilizada uma tabela com valores típicos para os parâmetros da equação (2.43) em diversos tipos de células, de forma que estes valores são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores típicos para parâmetros em células excitáveis. Tabela retirada e adaptada de [38].

Parâmetro	R_c	R_m	C_m	τ_m	λ_m
Unidade	$\Omega.cm$	$k\Omega.cm^2$	$\mu F/cm^2$	ms	cm
Axônio gigante de lula	30	1	1	1	0,65
Axônio gigante de lagosta	60	2	1	2	0,25
Axônio gigante de caranguejo	90	7	1	7	0,24
Axônio gigante de minhoca	200	12	0,3	3,6	0,4
Axônio gigante de verme marinho	57	1,2	0,75	0,9	0,54
Célula cardíaca de mamífero	150	7	1,2	8,4	0,15
Fibra muscular de crustáceo	30	0,23	20	4,6	0,28

De acordo com alguns trabalhos na literatura como [65, 66, 67], um valor aproximado para a velocidade de propagação em uma fibra de Purkinje de cachorro, cujo o diâmetro está na faixa de $d = 35 \mu m$, é de aproximadamente 2,0 a 3,5 m/s.

Com base nisto e considerando que as fibras são compostas por células cardíacas de mamíferos utilizaram-se os valores $R_m = 7 k\Omega.cm^2$, $R_c = 150 \Omega.cm$, $C_m = 1,2 \mu F/cm^2$, $d = 35 \mu m$ e $v = 2,6 m/s$ na equação (2.43) e foi ajustado o parâmetro do modelo celular com o valor de $c = 10,808$. Se variarmos o diâmetro da célula na equação (2.43) é possível verificar que a velocidade de propagação cresce com um fator proporcional a \sqrt{d} , conforme mostra a Figura 26. Esta observação também foi apontada nos experimentos realizados em fibras de Purkinje de cachorros no trabalho de [66]. O fato da velocidade de propagação ter esta relação com o diâmetro decorre de que quanto maior o diâmetro menor é a resistência longitudinal do citoplasma, observação que pode ser explicada pelo princípio dos resistores em paralelo. Com isso uma maior quantidade de corrente flui através da célula [48].

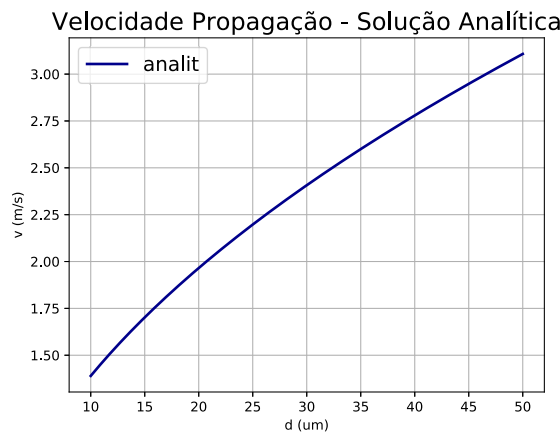


Figura 26 – Representação da solução analítica para a velocidade de propagação (m/s) quando ocorre a variação do diâmetro das células que compõem a fibra (μm).

4.2.1 Efeito do Diâmetro

A fim de ajustar este comportamento no nosso modelo numérico foi realizado o seguinte experimento. Considerou-se um cabo simples de tamanho 2 cm composto por células de Purkinje de cachorro com dimensões de diâmetro e comprimento iguais a $d = 35 \mu\text{m}$ e $h = 164 \mu\text{m}$, respectivamente. Estes valores foram baseados nos dados obtidos por [4]. Em seguida, mensurou-se a velocidade de propagação no ponto médio da fibra considerando os modelos celulares de Noble e Li e Rudy.

Foi variado então o valor da condutividade σ_x a fim de se obter uma velocidade de propagação próxima a que foi observada no modelo analítico. Após esta etapa, foi ajustado o valor de $\sigma_x = 0,004 \text{ mS/cm}$ para o modelo celular de Noble e o valor de $\sigma_x = 0,0019 \text{ mS/cm}$ considerando o modelo celular de Li e Rudy, de forma que ambos os modelos resultassem na mesma velocidade de propagação igual a $2,645 \text{ m/s}$.

Para comparar o comportamento do nosso modelo numérico com o analítico em termos da velocidade de propagação, foram realizadas simulações com estes valores de σ_x , porém variando o valor do diâmetro das células que compõem a fibra de Purkinje, $d = \{10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50\} \mu\text{m}$, em que estas medidas foram baseadas em valores da literatura [4, 30, 65, 66]. A Figura 27 ilustra a comparação entre os resultados dos modelos analítico e numérico.

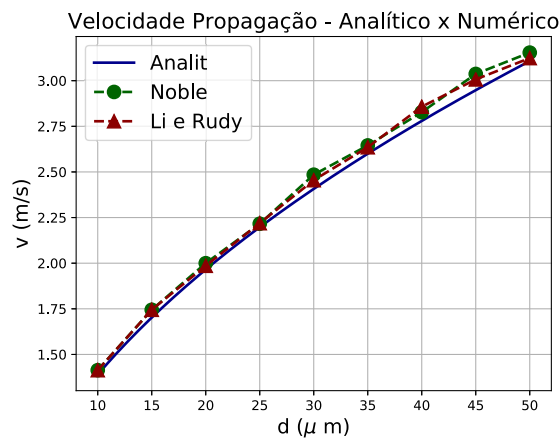


Figura 27 – Comparação entre a solução analítica mostrada com uma linha contínua no gráfico e dada pela equação (2.43) e a solução numérica em linhas tracejadas e dada pelo modelo numérico do experimento proposto. A velocidade de propagação no modelo numérico foi calculada a partir de uma célula localizada no meio da fibra de comprimento 2 cm e representa o comportamento do modelo celular de Noble (linha e círculos verdes) e o comportamento do modelo celular de Li e Rudy (linha e triângulos vermelhos).

De acordo com a Figura 27 pode-se verificar que o comportamento do modelo analítico conseguiu se aproximar do modelo numérico. A medida que se varia o diâmetro da

célula foi possível capturar a proporcionalidade entre os parâmetros d e v que é observada no modelo analítico de maneira satisfatória.

4.2.2 Efeito do Comprimento

Analisando a equação analítica da velocidade, (2.43), a variável de interesse depende do comprimento h da célula. Logo, um novo experimento foi realizado no modelo numérico com objetivo de verificar se mudanças no comprimento da célula não ocasionariam alterações nos valores da velocidade de propagação. Para este teste foi considerado um valor fixo para o diâmetro das células da fibra, $d = 35 \mu m$, e o seguinte intervalo de variação para o comprimento da célula de acordo com a literatura, $h = \{75, 100, 125, 150, 175, 200\} \mu m$ [30].

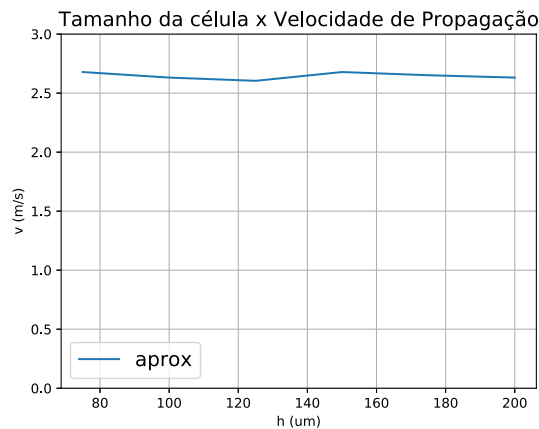


Figura 28 – Relação entre o comprimento da célula h e a velocidade de propagação para uma célula localizada no meio de uma fibra de 2 cm utilizando o modelo celular de Noble.

Conforme a Figura 28 ilustra verificou-se que mudanças no valor do comprimento da célula não geram grandes alterações na velocidade propagação. Para a faixa de valores considerada ocorrem pequenas oscilações, porém a velocidade, na média, se concentra sempre em torno de valores entre 2,6 m/s. Vale salientar que um resultado semelhante foi obtido quando se utilizou o modelo celular de Li e Rudy.

4.2.3 Efeito da Condutividade

Além disso, uma outra simulação foi realizada para verificar a influência da condutividade das células que formavam a fibra, visto que segundo a equação analítica dada por (2.43) existe uma relação de proporcionalidade igual a $\sqrt{\sigma_x}$ entre a condutividade e a velocidade de propagação. Nesta análise foi considerado para ambos os modelos celulares um cabo simples de comprimento 2 cm composto por células de Purkinje de cachorro com diâmetro igual $d = 35 \mu m$ e comprimento $h = 164 \mu m$. Em seguida, o valor da

condutividade σ_x foi variado dentro do intervalo $\sigma_x = \{0.0001, 0.004\} \text{ mS/cm}$ em ambos os modelos.

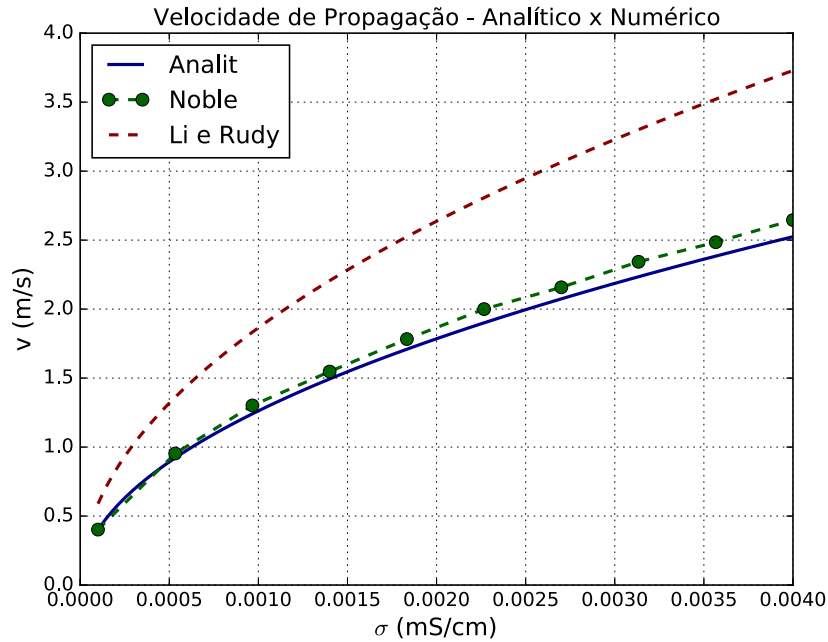


Figura 29 – Comparação entre a solução analítica mostrada com uma linha contínua no gráfico e dada pela equação (2.43) e a solução numérica em linhas tracejadas para os modelos de Noble (linhas e círculos verdes) e Li e Rudy (linha vermelha). A velocidade de propagação no modelo numérico foi calculada a partir de uma célula localizada no meio de uma fibra de 2 cm quando se variou o valor da condutividade σ_x das células de Purkinje.

De acordo com a Figura 29 pode-se perceber que existe uma proporcionalidade entre a velocidade de propagação v e a condutividade σ_x . Esta relação é proporcional a $\sqrt{\sigma_x}$ e está de acordo com o que é descrito pela equação analítica (2.43), visto que em ambos os modelos celulares foi observado este comportamento. De forma que, o modelo de Noble se mostrou mais próximo da solução analítica que o modelo de Li e Rudy, que se mostrou mais distante da solução analítica quando a condutividade era alterada para o cenário testado. Outra observação que pode ser tirada destes resultados é o comportamento de bloqueio na condução que ocorre quando a condutividade se aproximava de $\sigma_x = 0$.

4.2.4 Comportamento do Tempo de Ativação

Foi realizado também um último teste a fim de se verificar se o comportamento do tempo de ativação na fibra estava também de acordo com a equação analítica (2.50). Neste experimento considerou-se novamente um cabo simples composto por células de Purkinje de cachorro, porém variando tanto o tamanho da fibra, $l_{fiber} = \{1, 2, 3, 4, 5\}$ cm, quanto o diâmetro das células $d = \{10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50\} \mu\text{m}$. Em relação a

condutividade das células utilizaram-se os valores de $\sigma_x = 0.004$ mS/cm para o modelo de Noble e $\sigma_x = 0.0019$ mS/cm para o modelo de Li e Rudy. Foi medido então os tempos de ativação do último volume de controle de cada uma destas fibras, sendo que os resultados são mostrados na Figura 30.

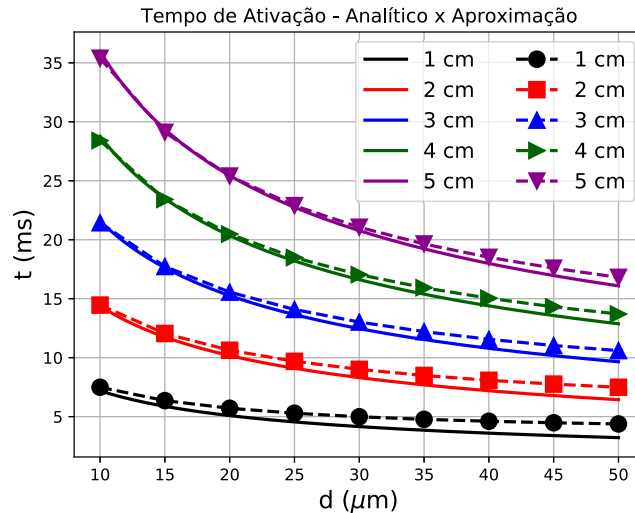


Figura 30 – Comparação entre a solução analítica dada em linhas contínuas e a solução numérica dada em linhas tracejadas pelo modelo numérico para o tempo de ativação do último volume de controle de cada fibra. Cada cor nas curvas representa um tamanho de fibra diferente.

Como pode-se notar na Figura 30 novamente o modelo analítico conseguiu aproximar satisfatoriamente o comportamento da solução numérica para o tempo de ativação em todos os casos de l_{fiber} .

4.3 Segundo Experimento: Modelo Considerando as Junções-Músculo-Purkinje

No próximo experimento deste trabalho é explorada a influência que a introdução de uma JMP irá ocasionar no comportamento da rede. As simulações foram feitas utilizando um cabo simples de 2 cm de comprimento, que representa a fibra de Purkinje. No ponto terminal da fibra foi adicionada uma JMP com resistência $R_{JMP} = 11000$ k Ω a qual é ligada a uma célula de miocárdio com dimensões $d_2 \times h_2$, conforme é representado pela estrutura da Figura 24, que foi apresentada na Seção 3.4 deste trabalho.

O protocolo de estimulação foi o mesmo utilizado no primeiro experimento. As 5 primeiras células da fibra geram pulsos em intervalos de 500 ms, de tal forma que é primeiro capturado o estado estacionário de todas as células da rede decorridos 2000 ms da primeira execução e em seguida este estado é utilizado como condição inicial para a simulação que irá mensurar os valores de interesse.

4.3.1 Efeito do Atraso Característico

O primeiro teste realizado teve como objetivo a verificação da modelagem matemática das equações (3.19) e (3.20), de forma a verificar se o valor do atraso característico estava de acordo com o que é obtido na literatura.

Considerando o modelo celular de Noble para a modelagem da dinâmica celular das fibras, um comprimento de $164 \mu\text{m}$, um diâmetro de $40 \mu\text{m}$ para as medidas de cada célula que compõe a fibra e um valor de $\gamma = 0,5$ foi obtido o resultado mostrado na Figura 31 para o potencial transmembrânico dos dois volumes envolvidos pela resistência R_{JMP} .

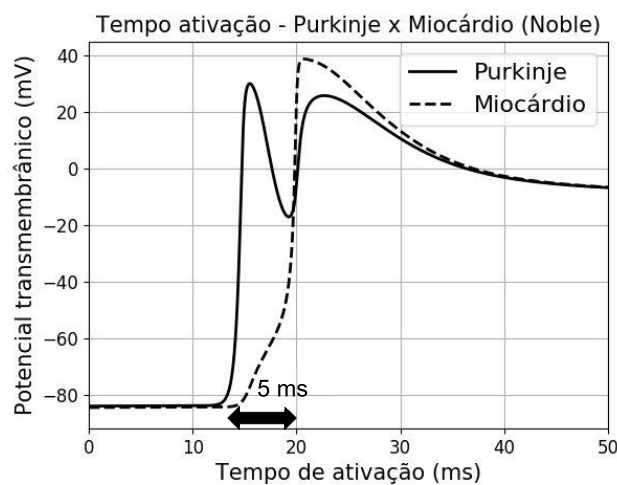


Figura 31 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP utilizando o modelo celular de Noble. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para o volume do miocárdio.

Já para o modelo celular de Li e Rudy com um comprimento de $164 \mu\text{m}$ e um diâmetro de $55 \mu\text{m}$ para as medidas de cada célula que compõe a fibra e um valor de $\gamma = 0,4$, obteve-se o resultado apresentado na Figura 32 para o potencial transmembrânico nos dois volumes de controle que se relacionam pela resistência R_{JMP} .

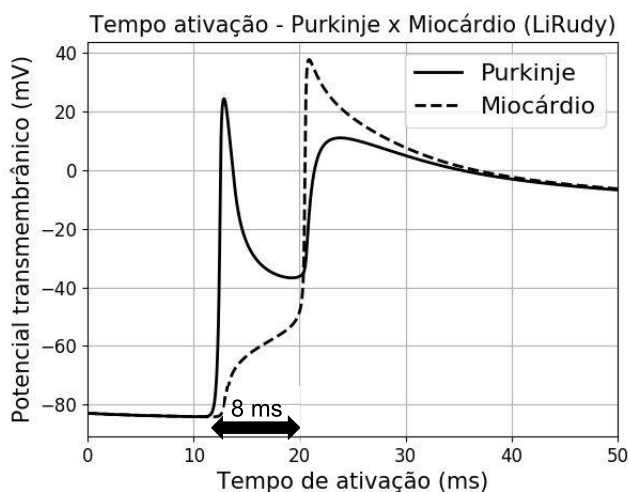


Figura 32 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP utilizando o modelo celular de Li e Rudy. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para o volume do miocárdio.

De acordo com as Figuras 31 e 32 o valor do atraso característico, que é dado pela diferença nos tempos de despolarização entre ambas as células, foi calculado com um valor bem próximo de 5 ms para o modelo de Noble e 8 ms no modelo de Li e Rudy. Estes resultados estão dentro da faixa de valores observada na literatura [32] e que é mencionada na Seção 3.4 deste trabalho (5-15 ms). Desta forma considerou-se de maneira satisfatória a modelagem das Junções-Músculo-Purkinje por meio das equações (3.17) e (3.18).

Outra observação importante nestas figuras é a variação brusca no formato do potencial transmembrânico da célula terminal da rede de Purkinje. Esta característica é observada mais precisamente entre o intervalo de tempo que vai de 10 a 20 ms.

Um comportamento semelhante a este também foi observado nas simulações de [5], em que se utilizou o modelo celular de DiFrancesco-Noble [68] para estudar a influência das JMs na propagação do estímulo para o tecido ventricular. Estes resultados são mostrados com mais detalhes na Figura 33, onde a descontinuidade pode ser observada no intervalo de 5 a 10 ms.

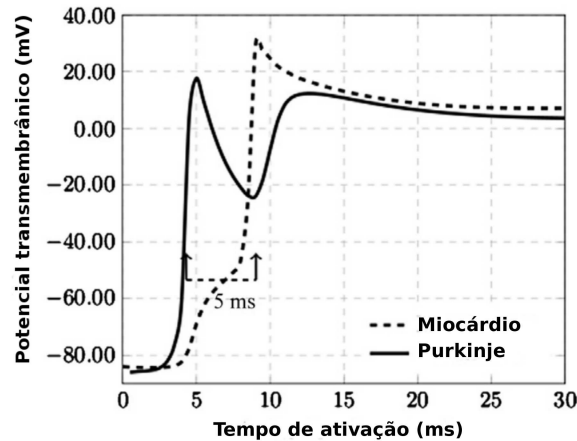


Figura 33 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP adaptada do trabalho de [5]. O comportamento do terminal da rede de Purkinje é representado por linhas contínuas, enquanto que em linhas tracejadas é mostrado o comportamento para uma célula do miocárdio.

A razão para este comportamento está ligado ao tempo necessário para que a célula do miocárdio consiga atingir o limiar de potencial necessário para que seja despolarizada. Note que durante o período de tempo em que o potencial transmembrânico na célula de Purkinje começa a diminuir, lentamente o potencial da célula do miocárdio começa a se elevar, até finalmente chegar próximo ao limiar para que ocorra sua despolarização, que é entre -70 a -65 mV no modelo de Noble e entre -60 a -55 mV no modelo de Li e Rudy.

A partir dos resultados pode-se notar que o tempo de atraso está intimamente ligado a quantidade de corrente que passa através da fibra. Algo que é controlado pelo diâmetro das células de Purkinje, a resistência do JMP e o volume da região a ser estimulado no miocárdio.

No modelo numérico proposto na Seção 3.4 tem-se que a resistência da JMP e o volume da região a ser estimulada no miocárdio são controlados a partir do parâmetro γ através da equação (3.25). Dessa forma a influência deste parâmetro está relacionado ao fato de que aumentando o seu valor estaríamos também aumentando ou o volume da célula do miocárdio ou a resistência da JMP.

Em ambos os casos isso faz com que a corrente elétrica ligada ao estímulo encontre uma maior resistência quando se chega no ponto da JMP. O que acaba dificultando a passagem de íons entre o terminal da rede e a célula do miocárdio, levando assim a um aumento no tempo de ativação, visto que com uma maior resistência a célula do miocárdio encontra muito mais dificuldade para atingir seu limiar de despolarização. Estas conclusões também foram obtidas no trabalho de [5], quando se variou tanto o tamanho da região a ser ativada pela fibra quanto o valor da resistência R_{JMP} considerada.

4.3.2 Bloqueio no Estímulo

Caso o valor de γ seja muito elevado ou o calibre da fibra de Purkinje seja muito pequeno pode ocorrer um bloqueio no estímulo, de maneira que a célula do miocárdio não será estimulada propriamente.

Um exemplo desse cenário é mostrado nas Figuras 34 e 35. Na Figura 34 foi utilizada uma fibra de 2 cm de comprimento composta por células de Purkinje com dimensões $h = 164 \mu m$, $d = 40 \mu m$, cuja dinâmica é baseada no modelo de Noble. O valor de γ foi aumentado para $\gamma = 2,0$. Na Figura 35 foi utilizada uma fibra de 2 cm de comprimento composta por células de Purkinje com dimensões $h = 164 \mu m$, $d = 55 \mu m$, com uma dinâmica celular baseada no modelo de Li e Rudy. O valor de γ foi ajustado para $\gamma = 2,0$. Este aumento no parâmetro de γ está relacionado a tentativa da fibra de Purkinje estimular um maior volume do músculo ventricular, de forma a não obter êxito.

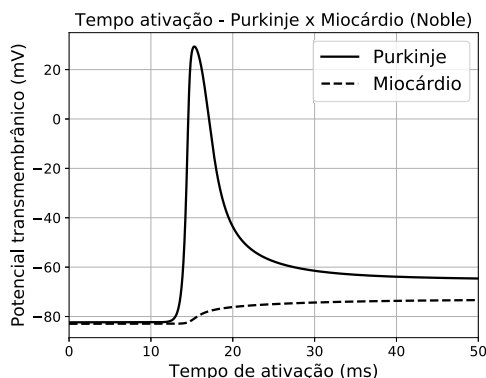


Figura 34 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP em um cenário de bloqueio de estímulo para o modelo celular de Noble.

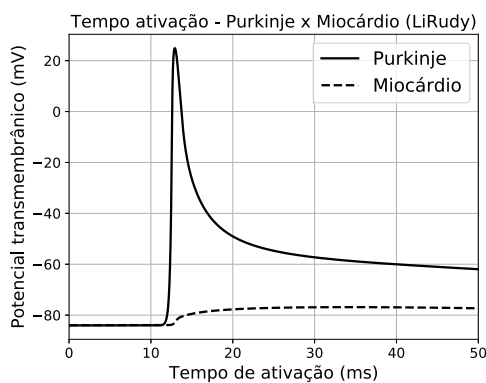


Figura 35 – Comparação entre o potencial transmembrânico dos volumes de controle ligados à resistência da JMP em um cenário de bloqueio de estímulo para o modelo celular de Li e Rudy.

Analisando as Figuras 34 e 35 verifica-se que a célula do miocárdio não consegue sofrer uma despolarização, pois o limiar de potencial não é atingido. Isto ocorreu devido ao aumento considerável no parâmetro γ que impossibilitou que o potencial transmembrânico no volume do miocárdio alcançasse um valor maior que -60 mV e que ocasionaria a despolarização do mesmo em ambos os modelos celulares.

4.3.3 Efeito do Diâmetro no Atraso Característico

Com intuito de analisar este comportamento de bloqueio e como o atraso característico nas JMPs são influenciados pelo valor de γ e do diâmetro d das células de Purkinje, realizou-se uma nova simulação variando estes parâmetros para cada um dos dois modelos celulares considerados neste trabalho.

Noble:

$$\begin{cases} \gamma = \{0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5\}, \\ d = \{10, 15, 17.5, 20, 22.5, 25, 27.5, 30, 32.5, 35, 40, 45, 50\} \mu m. \end{cases}$$

Li e Rudy:

$$\begin{cases} \gamma = \{0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5\}, \\ d = \{20, 25, 27.5, 30, 32.5, 35, 37.5, 40, 42.5, 45, 47.5, 50, 52.5, 55, 57.5, 60\} \mu m. \end{cases}$$

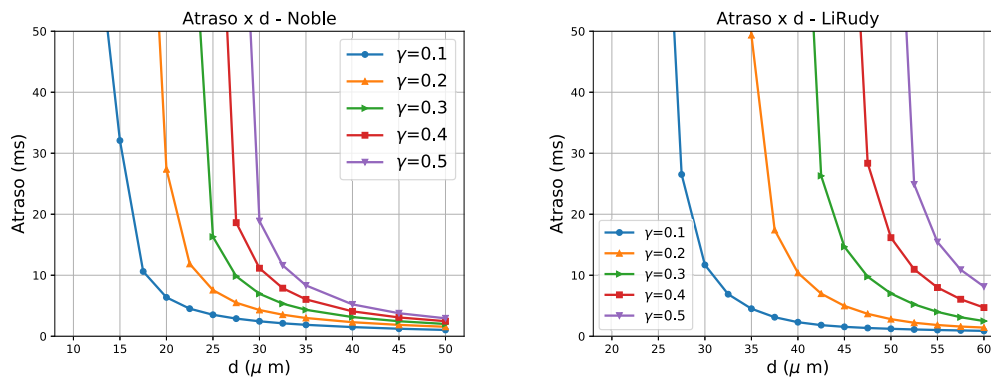


Figura 36 – Comparação do tempo de atraso para diferentes valores do diâmetro da célula de Purkinje e do parâmetro γ utilizando o modelo celular de Noble e de Li e Rudy.

A partir da Figura 36 pode-se verificar que os dois modelos obtiveram resultados semelhantes. Além disso, é possível verificar que realmente existe uma relação entre o diâmetro d e o valor de γ , conforme foi observado nos testes anteriores. De modo que, dependendo dos valores destes parâmetros podem ocorrer bloqueios. Comportamento que é representado nos gráficos pelas mudanças bruscas no valor do atraso quando nos aproximamos destes pontos levando a valores do atraso que tendem para um valor muito alto.

Além disso, é possível verificar uma relação de proporcionalidade entre o parâmetro γ e o tempo do atraso, visto que um aumento em γ ocasiona também um aumento no tempo do atraso característico. Isto ocorre porque quanto maior o valor de γ maior é o volume ventricular que estaríamos tentando estimular, logo é mais difícil despolarizar a célula do miocárdio, pois é necessário uma maior quantidade de corrente para que seja possível ultrapassar esta resistência.

Já quando se analisa o diâmetro da célula de Purkinje esta relação é inversamente proporcional, pois aumentando o diâmetro d acarreta em uma diminuição no tempo de atraso. Este comportamento pode ser justificado pelo fato de que como a corrente flui sobre a área transversal de um cilindro, quanto maior o seu diâmetro maior será sua área, portanto uma maior quantidade de corrente irá passar em cada célula. Dessa forma, o limiar de potencial necessário para despolarizar a célula do miocárdio pode ser alcançado mais facilmente.

Outra observação que pode ser tirada deste experimento é que o limiar de potencial necessário para despolarizar a célula do miocárdio é maior no modelo celular de Li e Rudy caso se compare com o modelo de Noble. Isto pode ser comprovado pelo intervalo de d utilizado, no modelo de Noble é possível estimular a célula do miocárdio com um atraso de 12 ms quando se utiliza um diâmetro de $30 \mu\text{m}$ e um valor de $\gamma = 0,4$. Um comportamento semelhante só pode ser alcançado no modelo celular de Li e Rudy caso se utilize um diâmetro próximo de $53 \mu\text{m}$ e um $\gamma = 0,4$.

4.3.4 Efeito do Comprimento no Atraso Característico

A seguir foi conduzido uma outra simulação cujo objetivo foi verificar a relação entre o comprimento da célula de Purkinje h e o atraso característico. Para isso foram considerados os seguintes intervalos para os parâmetros γ e h , $\gamma = \{0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5\}$ e $h = \{75, 100, 125, 150, 175, 200\} \mu\text{m}$, os valores do comprimento foram baseados nas medições de várias células cardíacas através dos experimentos conduzidos em [30]. O diâmetro da célula de Purkinje foi fixado com o valor de $d = 30 \mu\text{m}$ para o modelo celular de Noble e com o valor de $d = 55 \mu\text{m}$ para o modelo de Li e Rudy. Os resultados desta simulação são mostrados na Figura 37.

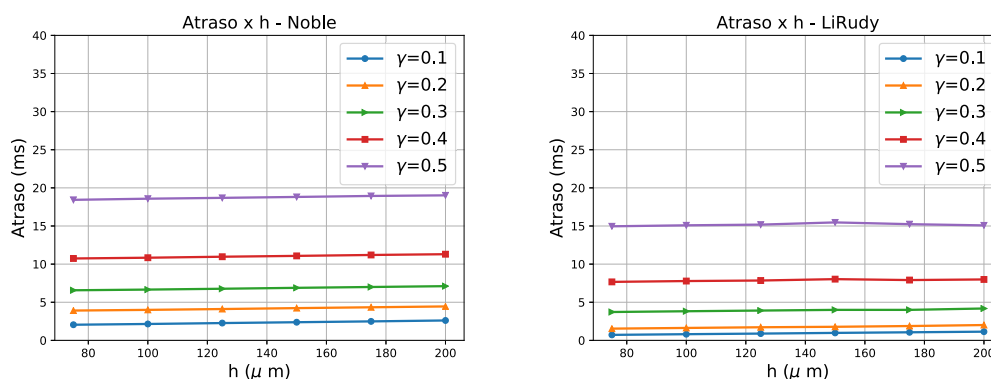


Figura 37 – Comparação do tempo de atraso para diferentes valores do comprimento da célula de Purkinje e do parâmetro γ utilizando o modelo celular de Noble e de Li e Rudy.

Conforme pode ser verificado na Figura 37 variando-se o comprimento da célula de Purkinje não ocorrem mudanças significativas no valor do atraso característico. Esta conclusão é apoiada pelos resultados obtidos no primeiro experimento, que foi mostrado na Seção 4.2. Concluiu-se que a velocidade de propagação ao longo da fibra sofre leves alterações caso se modifique o comprimento da célula, visto que a quantidade de corrente que passa de uma célula para outra sofre uma maior influência do diâmetro ao invés do comprimento.

Logo, para o experimento que analisa o atraso teríamos a mesma situação. A corrente que flui através da fibra será praticamente a mesma, pois a área transversal não irá mudar, desta forma o estímulo atinge a célula do miocárdio sempre com o mesmo valor independente do comprimento da célula utilizado.

4.4 Terceiro Experimento: Modelo Introduzindo Bifurcações

O último experimento que foi conduzido neste trabalho está relacionado ao estudo da influência de bifurcações na propagação do estímulo elétrico. O objetivo principal foi verificar se o número de bifurcações na rede é capaz de ocasionar diferenças no tempo de ativação e na velocidade de propagação das fibras. Para estes testes foram geradas redes binárias de forma iterativa. As redes construídas para este experimento são mostradas na Figura 38.

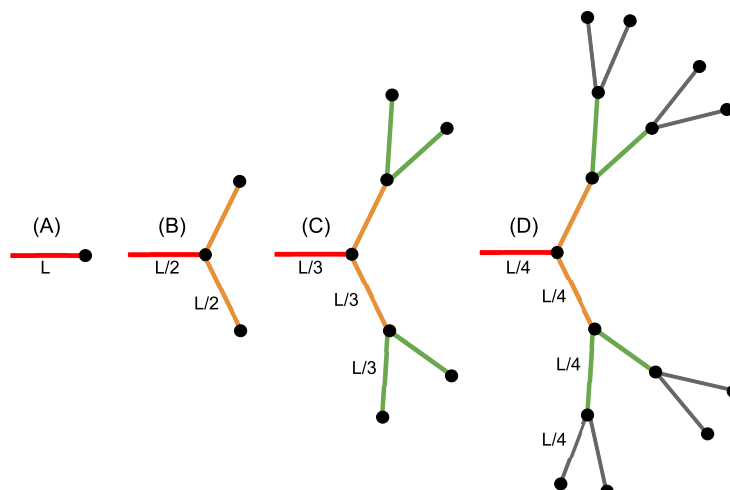


Figura 38 – Redes utilizadas para o experimento que avalia a influência das bifurcações no tempo de ativação. Cada uma das quatro redes representam um nível de crescimento do processo iterativo para a construção das estruturas. A distância entre a fonte do estímulo e os terminais da rede é sempre igual a L . (A) Nível 0. (B) Nível 1. (C) Nível 2. (D) Nível 3.

Vale salientar ainda que nestas redes a distância entre o ponto inicial, que é a fonte do estímulo, e todos os terminais é sempre a mesma, de forma que a corrente elétrica percorrerá sempre a mesma distância L independente do número de níveis de crescimento considerado. Assim, é possível verificar se a quantidade de bifurcações existentes entre a fonte e os sumidouros influenciam no tempo final de ativação dos terminais.

4.4.1 Efeito das Junções-Músculo-Purkinje em uma Rede com Bifurcações

O primeiro teste realizado utilizou as quatro redes mostradas na Figura 38 considerando um tamanho $L = 2$ cm. Foram realizadas dois tipos de simulação, uma que os terminais da rede não possuíam ligação com as JMPs e outra em que as JMPs eram adicionadas.

Da mesma forma como nos experimentos anteriores foram utilizados os dois modelos celulares, sendo que para o modelo de Noble os parâmetros ligados a geometria da célula de Purkinje foram $h = 164 \mu\text{m}$ e $d = 30 \mu\text{m}$. O valor de γ foi ajustado para $\gamma = 0,4$ para o teste que considerava as JMPs. Nos testes referentes ao modelo celular de Li e Rudy os valores foram $h = 164 \mu\text{m}$, $d = 40 \mu\text{m}$ e $\gamma = 0,2$.

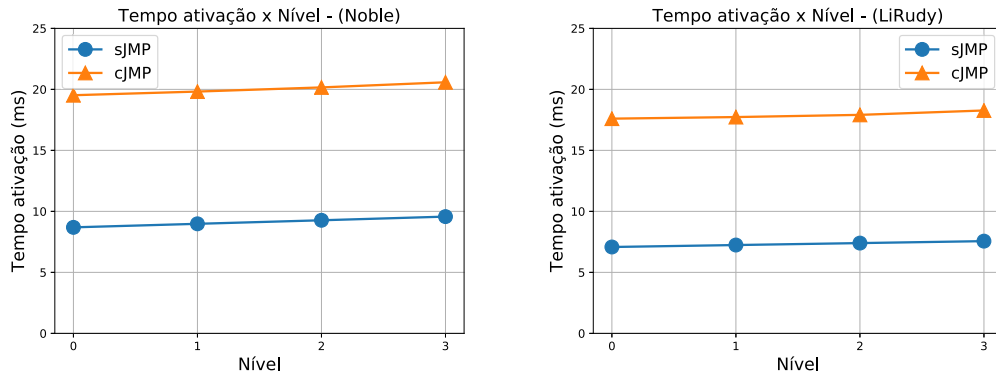


Figura 39 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy. As linhas azuis (sJMP) representam os resultados quando não se considera que os terminais da rede estão ligados a uma JMP. Em linhas laranjas (cJMP) mostra-se o resultado do tempo de ativação dos terminais considerando que os terminais estão ligados a uma JMP.

Com base nos resultados da Figura 39 pode-se concluir que a adição de bifurcações gera leves perturbações no tempo de ativação dos terminais tanto sem quanto com a inclusão das JMPs, visto que não há uma variação considerável nas medidas. Atentamos o leitor de que os resultados mostrados na Figura 39 refletem os mesmos valores obtidos para os outros terminais de cada rede, de forma que houve uma simetria nas medições.

Outra observação que pode ser retirada destes resultados é que o tempo relacionado ao atraso característico nas JMPs é mantido constante quando se aumenta o nível da rede. Isto porque o tempo do atraso pode ser calculado a partir da diferença entre as retas que representam o tempo de ativação com a adição das JMPs e sem as JMPs. A partir de uma análise dos gráficos pode-se concluir que as retas que refletem estes resultados são praticamente paralelas, de forma que o aumento no número de bifurcações não alterou esta medida.

4.4.2 Efeito da Variação do Diâmetro em uma Rede com Bifurcações

Em seguida foi conduzida uma segunda simulação em que se considerou uma variação do diâmetro das células de Purkinje, onde a motivação foi a morfologia das fibras de Purkinje, que é apresentada na Figura 3 da Seção 2.1.

Esta variação no diâmetro foi implementada de tal maneira que a cada iteração de crescimento da rede diminui-se o tamanho do diâmetro das células de Purkinje. De forma que o tamanho do diâmetro em um nível k qualquer da rede é dado por:

$$\begin{cases} d_k = d_0, & \text{se } k = 0, \\ d_k = \delta \cdot d_{k-1}, & \text{se } k \neq 0, \end{cases} \quad (4.2)$$

onde d_k equivale ao valor do diâmetro da célula de Purkinje no nível k da rede, d_0 representa o valor do diâmetro da célula de Purkinje no nível 0, k é um valor positivo referente ao nível da árvore considerada e δ está relacionada a porcentagem de diminuição do diâmetro.

Da mesma maneira como na simulação anterior os testes foram avaliados nos dois modelos celulares, considerando a presença ou não das JMPs e fixando o comprimento da célula de Purkinje igual a $h = 164 \mu\text{m}$.

A porcentagem de diminuição do diâmetro relacionada a equação (4.2) foi avaliada utilizando os valores de $\delta = \{90\%, 80\%, 70\%\}$ e considerando um diâmetro inicial $d_0 = 30 \mu\text{m}$ quando se utilizou o modelo celular de Noble. Já para o modelo de Li e Rudy utilizou-se o mesmo intervalo de valores para porcentagem δ , porém considerou-se um diâmetro inicial de $d_0 = 55 \mu\text{m}$. A Tabela 3 mostra o valor do diâmetro em cada um dos níveis das redes utilizadas para os dois modelos celulares considerados.

Tabela 3 – Valores dos diâmetros em cada um dos níveis das redes utilizadas no experimento e ilustradas pela Figura 38. O valor dos diâmetros foi calculado a partir da equação (4.2).

Nível	Noble			Li & Rudy		
	Diâmetro (μm)			Diâmetro (μm)		
	70 %	80 %	90 %	70 %	80 %	90 %
0	30,0	30,0	30,0	55,0	55,0	55,0
1	21,0	24,0	27,0	38,5	44,0	49,5
2	14,7	19,2	24,3	26,9	35,2	44,5
3	10,3	15,4	21,9	18,9	28,2	40,1

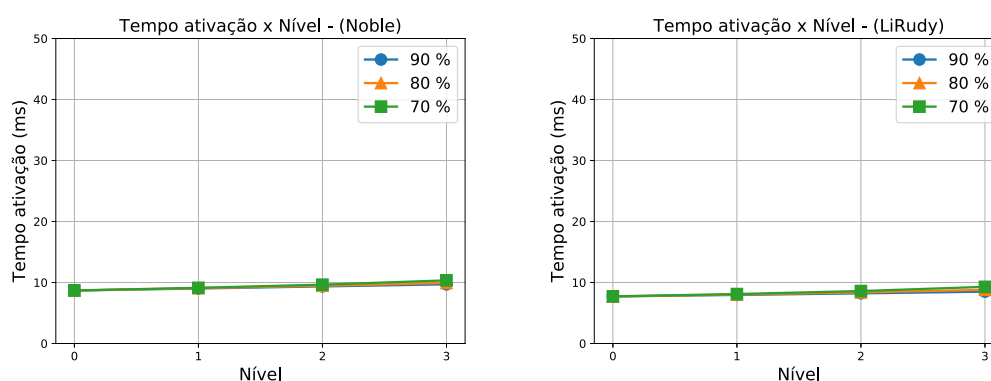


Figura 40 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede não estão ligados a uma JMP.

A partir da Figura 40 pode-se concluir para o caso em que os terminais da rede não estão ligados a uma JMP, que a adição de bifurcações ao longo do caminho de propagação do estímulo elétrico gera pequenas perturbações no tempo de ativação dos terminais em

ambos os modelos celulares. A porcentagem de diminuição do diâmetro das células de Purkinje também ocasiona leves mudanças no valor das medidas, de forma que o tempo de ativação quase permaneceu constante a medida que este parâmetro era alterado. Vale ressaltar que os resultados mostrados na Figura 40 refletem os mesmos valores obtidos para os outros terminais de cada rede.

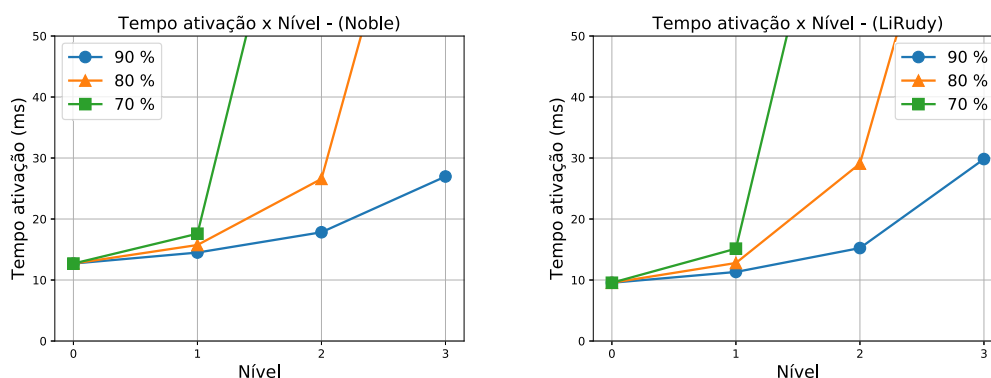


Figura 41 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede estão ligados a uma JMP.

Já quando se analisa a Figura 41 verifica-se que quando as JMP são adicionadas nos terminais das redes o tempo de ativação é alterado consideravelmente. À medida que se diminui a porcentagem de diminuição do diâmetro observou-se um aumento do tempo de ativação dos terminais da rede conforme o número de bifurcações era incrementado. Analisando os gráficos nota-se também que o comportamento de ambos os modelos celulares foram semelhantes.

Durante estes testes foram observadas situações de bloqueio na propagação do estímulo elétrico. Quando a porcentagem δ foi igual a 80% e 70% e a rede de Purkinje considerada é a de nível 3, o diâmetro das células de Purkinje está tão pequeno que a fibra não foi capaz de estimular propriamente a célula do miocárdio. Este resultado acaba confirmando uma observação destacada no segundo experimento apresentado na Seção 4.3, que mostrou que o tempo de ativação da célula do miocárdio é inversamente proporcional ao tamanho do diâmetro da célula de Purkinje. Isto porque, quando o calibre da fibra é muito pequeno, a mesma não tem a intensidade necessária para estimular a região do miocárdio, visto que a quantidade de corrente que chega neste local não é suficiente para ocasionar a despolarização da célula do miocárdio, caracterizando o estado de bloqueio do estímulo.

A velocidade de propagação também foi medida nestes testes. A mensuração ocorreu nos pontos demarcados na Figura 42, localizados sempre no meio dos segmentos. Dessa forma foi possível obter o valor da velocidade em que cada nível da árvore. A

justificativa para se ter utilizado somente um ponto de medida em cada nível da árvore é que o comportamento do estímulo foi simétrico ao longo da rede.

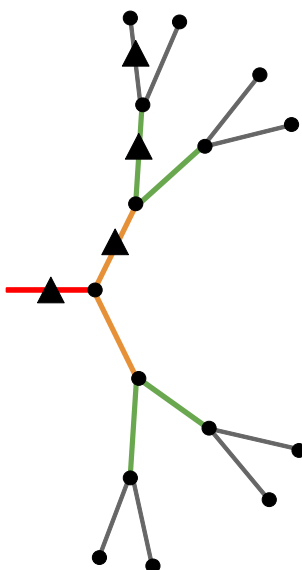


Figura 42 – Ilustração dos pontos utilizados para mensuração da velocidade de propagação em cada nível da rede. O cálculo da velocidade é feito nos pontos representados por triângulos na figura, de maneira que os mesmos se localizam nos pontos médios do segmento.

A partir dos resultados foi verificado uma diminuição da velocidade ao longo da rede quando se passava de um nível para o outro tanto com e sem as JMPs. A Figura 43 mostra os resultados da velocidade de propagação considerando as JMP ligadas aos pontos terminais da rede para cada nível. Os resultados comparam o valor da velocidade mensurada pelo modelo numérico com a velocidade analítica calculada a partir da equação (2.43), de maneira que o modelo numérico conseguiu se aproximar satisfatoriamente do resultado analítico em ambos os modelos celulares testados. Vale ressaltar que os valores para o caso sem as JMPs apresentaram resultados muito próximos aos que são apresentados a seguir, de modo que foram omitidos.

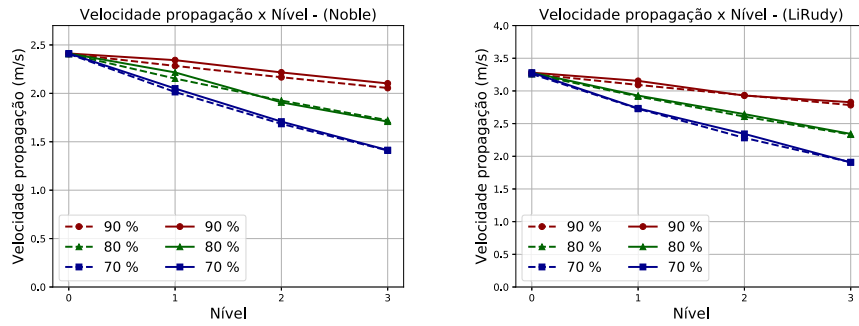


Figura 43 – Resultado da velocidade de propagação ao longo de cada nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy considerando a presença das JMPs nos pontos terminais. Em linhas contínuas é apresentado o resultado da equação analítica (2.43) e em linhas tracejadas é mostrado o resultado do modelo numérico em cada nível e para cada tipo de rede.

Este resultado nos faz concluir que a velocidade está relacionada diretamente com o diâmetro da célula, pois a diminuição do diâmetro é acompanhada de uma redução no valor da velocidade de propagação, uma conclusão semelhante foi retirada a partir do primeiro experimento.

Por meio disto, pode-se dizer que a princípio o comportamento da velocidade ao longo da rede é local, ou seja, levanta-se a hipótese de que regiões da fibra que possuem um tamanho maior do diâmetro, como nas fibras próximas do feixe de His, podem ter uma velocidade de propagação maior. Já em regiões com um diâmetro menor, como na rede de Purkinje, podem ter uma velocidade de propagação menor.

Este efeito está consistente com resultados da literatura. Eletrofisiologicamente, está bem estabelecido que a velocidade de propagação é proporcional ao tamanho das células cardíacas e ao valor da condutividade de suas células [38, 30].

4.4.3 Efeito da Distribuição do Volume a ser Estimulado em uma Rede com Bifurcações

Por último, foi conduzido mais uma simulação com o intuito de verificar se uma maior ramificação da rede de Purkinje distribui melhor os estímulos no tecido do miocárdio. De modo que, nesta simulação novamente utilizaremos as mesmas redes apresentadas na Figura 38 e com a diminuição dos diâmetros em cada nível da rede seguindo a equação (4.2). Porém, o parâmetro γ será diminuído proporcionalmente a cada nível, a fim de manter o volume total a ser estimulado no miocárdio. Esta relação é calculada a partir de:

$$\gamma_k = \frac{\gamma_0}{2^k}, \quad (4.3)$$

onde γ_k representa o valor de γ no nível k da rede e γ_0 o valor de γ no nível 0 da rede, cujo valor foi fixado em $\gamma_0 = 0.4$ para todos os testes realizados.

Conforme é apresentado na Figura 44, temos um exemplo de como os volumes a serem estimulados pelas JMPs são diminuídos proporcionalmente a medida que se aumenta o nível da rede. Ou seja, na primeira rede (A), um cabo simples estimula um volume igual a γ . Já quando se utiliza a rede (B) o volume a ser estimulado pelas JMPs decai pela metade em relação ao nível anterior, de forma que seu valor é dado por $\gamma/2$. Este comportamento ocorre para todos os próximos níveis, porém o volume total é sempre constante. A Tabela 4 mostra os valores de γ para cada nível das redes utilizadas.

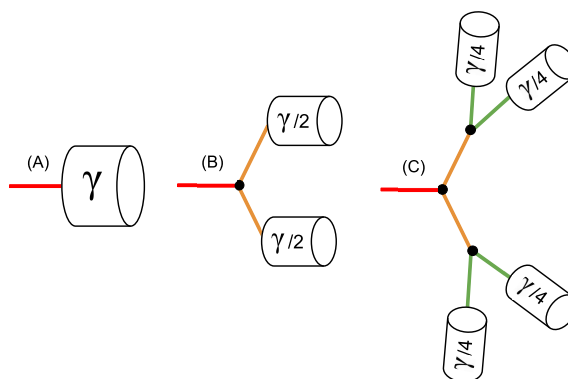


Figura 44 – Representação da diminuição do volume a ser estimulado pelas JMPs a partir da equação (4.3) a medida que o nível das redes é aumentado.

Tabela 4 – Valores do parâmetro γ , calculados a partir da equação (4.3), para cada um dos níveis das redes utilizadas no experimento.

Nível	γ
0	0,4
1	0,2
2	0,1
3	0,05

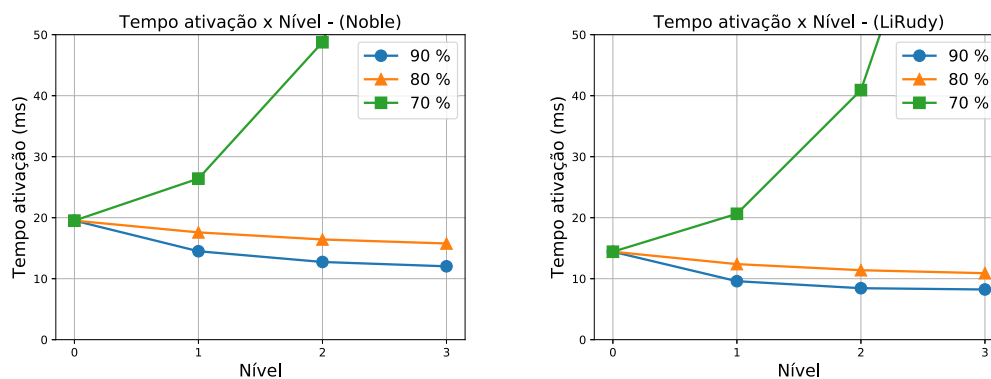


Figura 45 – Resultado do experimento mostrando o tempo de ativação dos terminais à medida que se aumenta o nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy quando os terminais da rede estão ligados a uma JMP. Nestes resultados foi levada em consideração a diminuição do parâmetro γ a partir da equação (4.3).

Analisando os resultados da Figura 45 pode-se notar que a diminuição do parâmetro γ conseguiu evitar os bloqueios na propagação que ocorriam nas redes com um maior número de ramificações e que foram observados nos testes anteriores. De forma que, só foi observado um bloqueio quando se utilizou a rede de nível 3 com uma diminuição de 70 % do valor do seu diâmetro em ambos os modelos celulares.

Este comportamento pode ser justificado pelo fato que o diâmetro equivalente ao último nível da rede é muito pequeno, de forma que no modelo celular de Noble seu valor inicial no nível 0 era de $30 \mu\text{m}$, enquanto no nível 3 ele decai para $10,29 \mu\text{m}$. Já para o modelo celular de Li e Rudy esta relação é de um diâmetro igual a $55 \mu\text{m}$ no nível 0 da rede contra um diâmetro de $18,86 \mu\text{m}$ no nível 3. Com isso a fibra não consegue estimular o miocárdio, pois não possui intensidade suficiente para ultrapassar o limiar de potencial.

Além disso, este comportamento se aproxima do que é observado na natureza [2, 30]. De forma que as ramificações que ocorrem nas fibras de Purkinje podem ser uma maneira de distribuir melhor o estímulo elétrico para o tecido do miocárdio, de forma a aumentar a área superficial. Isto leva a uma ativação mais homogênea e a uma minimização do custo energético relacionado a contração ventricular.

As velocidades de propagação em cada nível da rede também foram mensuradas da mesma forma como no experimento anterior e foram comparadas com a equação analítica dada por (2.43) por meio da substituição do valor do diâmetro em cada nível, conforme é apresentado pela Figura 46.

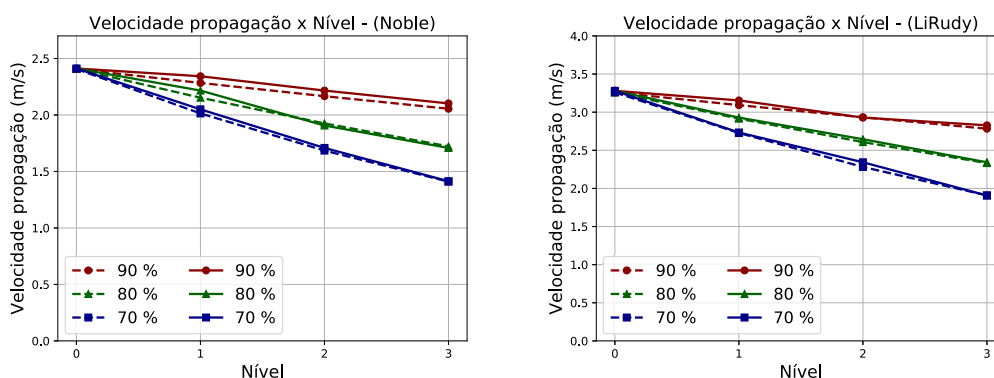


Figura 46 – Resultado da velocidade de propagação ao longo de cada nível da rede para os modelos celulares de Noble e Li e Rudy considerando a presença das JMPs nos pontos terminais e com a diminuição do parâmetro γ seguindo a equação (4.3). Em linhas contínuas é apresentado o resultado da equação analítica (2.43) e em linhas tracejadas é mostrado o resultado do modelo numérico em cada nível e para cada tipo de rede.

A partir da Figura 46 foi verificado o mesmo comportamento observado nos testes anteriores, o que já era esperado, pois a única alteração realizada foi nos volumes das JMPs. E como foi concluído anteriormente a velocidade de propagação ao longo da

rede, desconsiderando estes volumes, independe do valor utilizado por γ . Além disso, foi observado que a velocidade de propagação do modelo analítico conseguiu se aproximar satisfatoriamente do modelo numérico.

5 DISCUSSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Através dos resultados obtidos pelos experimentos realizados neste trabalho foi possível obter informações relevantes a respeito dos fatores que podem influenciar a velocidade de propagação e o tempo de ativação nas fibras de Purkinje.

A partir do primeiro experimento, que procurou avaliar a velocidade de propagação, foi possível validar comportamentos já observados em outros trabalhos da literatura [38, 48]. O modelo implementado foi capaz de reproduzir a proporcionalidade existente entre a velocidade e o diâmetro das células, que segundo os modelos analíticos é de \sqrt{d} . Através disso, reforçou-se a ideia de que a velocidade de propagação que é desenvolvida nas fibras de Purkinje pode ser controlada por fibras com diâmetros diferentes. Conclusão semelhante também foi retirada no terceiro experimento deste trabalho.

Outro fator que pode influenciar na velocidade de propagação são as propriedades celulares, como o parâmetro c dado pela equação (2.49). Quando se comparou os modelos celulares de Noble e Li e Rudy foi verificado que a propagação era mais rápida no segundo modelo, sendo que para equiparar a velocidade dos dois modelos foi necessário diminuir o valor da condutividade σ no modelo de Li e Rudy. Esta observação pode ser justificada pelo fato de que a despolarização das células é mais rápida no modelo de Li e Rudy que no modelo de Noble, isto porque a maior taxa de variação do potencial de ação ($max dV/dt$) é maior no modelo de Li e Rudy. Logo, quando uma célula se despolariza o período de tempo necessário para a próxima célula se despolarizar é menor fazendo com que a onda de ativação se propague mais rápido ao longo da fibra.

Com base no segundo experimento foi mostrado que fibras de Purkinje com diâmetro muito pequeno podem não conseguir estimular propriamente uma região muito grande do miocárdio, observação que foi verificada através da variação do parâmetro γ . Estes bloqueios podem ser fatores de risco para ocorrência de circuitos de reentrada, confirmando que as fibras de Purkinje tem um papel essencial na geração e manutenção de casos de arritmia ventricular. Visto que, teríamos regiões do músculo do ventrículo, que por conta destes bloqueios, estariam sendo estimuladas em uma frequência diferente da padrão. Logo, caso este estado seja sustentado por um longo período de tempo pode ocorrer uma dessincronização dos batimentos do coração, o que caracteriza um arritmia cardíaca. E que caso não seja devidamente tratado leva a uma condição de fibrilação ventricular.

O comportamento de bloqueio na condução do estímulo elétrico que ocorre nos JMPs é caracterizado como problema fonte-sumidouro. Quando o potencial de ação propaga na fibra a onda de ativação age como uma fonte de corrente de despolarização, enquanto que as células adjacentes são sumidouros que se encontram polarizadas. A densidade de corrente da fonte deve ser suficiente para que os sumidouros cheguem ao limiar de potencial necessário para que ocorra a sua despolarização. Caso a diferença

entre a fonte e os sumidouros seja muito grande não ocorre a estimulação nos pontos repolarizados [24]. A Figura 47 esquematiza como o problema fonte-sumidouro ocorre nas células cardíacas refletindo as observações obtidas através dos experimentos deste trabalho.

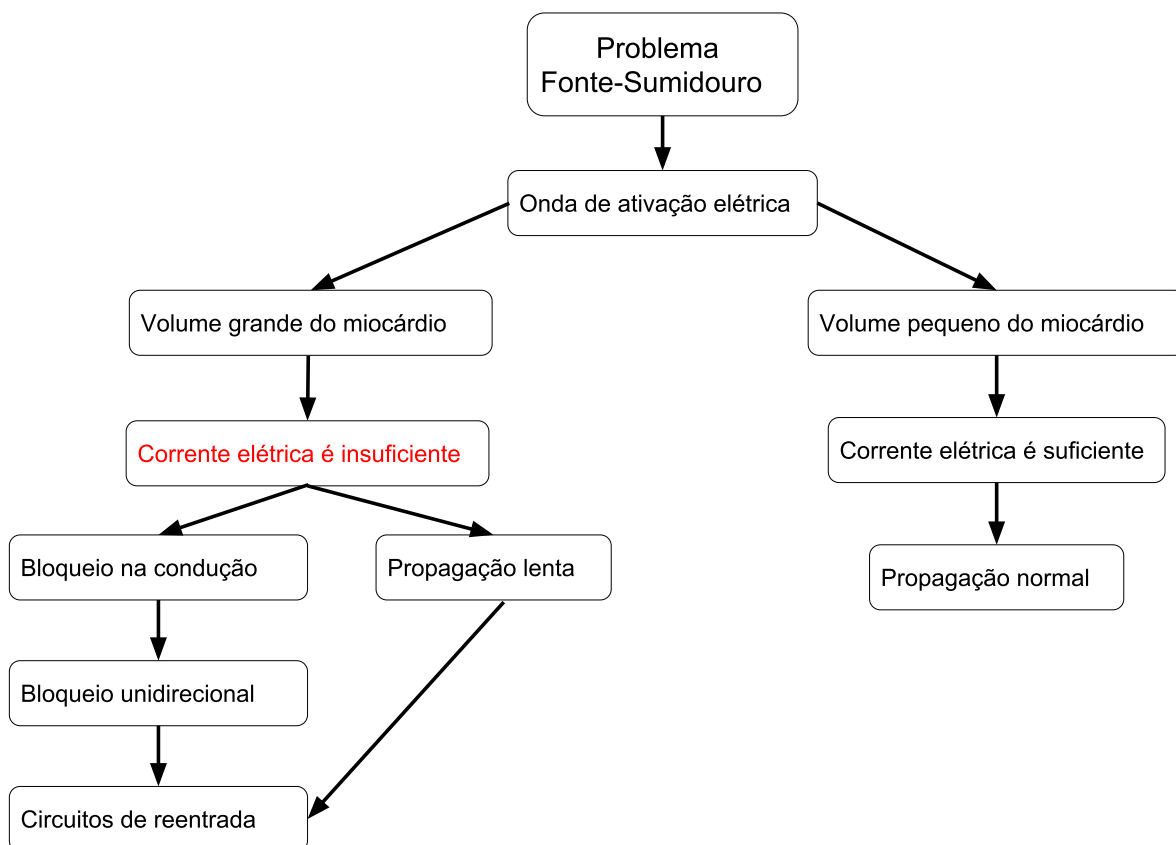


Figura 47 – Esquematização do problema fonte-sumidouro em células cardíacas.

Um circuito de reentrada pode ser formado a partir de um bloqueio na estimulação de uma região do miocárdio ou por uma condução lenta do estímulo. Casos de bloqueio podem estar relacionados a uma não ativação de uma JMP, por exemplo. No caso da condução lenta, o circuito de reentrada pode ser alimentado através de problemas na condução em certas células que compõem a fibra, de modo que algumas regiões conduzem o estímulo mais rápido do que outras, levando a regiões propensas a despolarizações prévias.

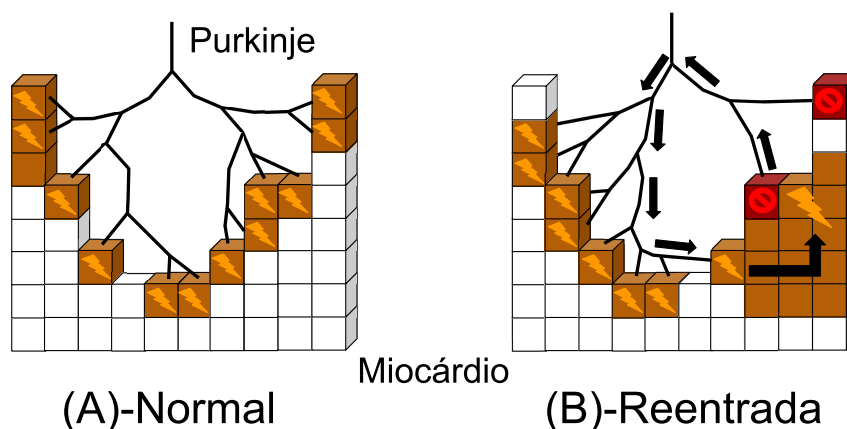


Figura 48 – Ilustração comparando a propagação do estímulo elétrico em um caso de normalidade e quando existe um circuito de reentrada na rede.

Para que o circuito de reentrada se sustente é necessário que um estímulo vindo de uma região já estimulada do ventrículo entre novamente pela rede de Purkinje através do ponto de bloqueio, conforme é mostrado na Figura 48.

Como foi verificado no segundo experimento existem três possibilidades para que ocorra um bloqueio: ou o diâmetro da fibra está muito pequeno, de forma que o estímulo não possui força suficiente para ativar o miocárdio; ou o volume ventricular que será ativado pela fibra é muito grande de forma que é necessário uma maior densidade de corrente para ocorrer uma despolarização das células dessa região; além disso, na junção entre as fibras e o ventrículo pode existir alguma anormalidade, fazendo com que o valor da sua resistência equivalente esteja muito alta, impossibilitando assim que o estímulo se propague normalmente e caracterizando uma JMP inativa.

Além disso, a própria geometria da rede de Purkinje pode influenciar na manutenção destes circuitos de reentrada, visto que dependendo da forma como a rede está distribuída pode-se ter uma fibra responsável por estimular uma região considerável do ventrículo aumentando assim a probabilidade de um bloqueio acontecer.

Os locais nos quais os bloqueios ocorrem são regiões propensas a formação de circuitos de reentrada. Estes circuitos se formam em pequenas regiões do sistema de condução e são responsáveis por gerar uma estimulação cíclica capaz de ocasionar uma frequência de ativação diferente da padrão. A Figura 48 ilustra este processo.

Por meio destas observações pode-se concluir que as regiões no entorno das JMPs são pontos críticos durante a condução do estímulo elétrico pela rede de Purkinje. De forma que pequenas mudanças em suas propriedades podem resultar em comportamentos de bloqueio.

Além disso, a geometria ramificada da rede de Purkinje pode ser pensada como uma maneira de evitar uma estimulação heterogênea do miocárdio, de modo a minimizar

pontos de bloqueio através de uma melhor distribuição dos ramos ao longo da superfície [61]. Este comportamento foi verificado nos últimos testes do terceiro experimento, em que a partir da diminuição do parâmetro γ houve uma redução na quantidade de bloqueios ocorridos. Sendo assim, uma rede de Purkinje que distribui melhor seus ramos no intuito de homogenizar a estimulação do tecido ventricular e muito menos propensa a possuir pontos de bloqueio na condução do estímulo elétrico.

Pensando nisto, um trabalho futuro poderia explorar esta hipótese por meio da implementação de um método de geração automática de redes de Purkinje sobre a superfície de um ventrículo de forma a minimizar o tempo total de ativação da região ventricular e levando em consideração a presença das JMPs nos cálculos das posições dos segmentos gerados.

Para que as simulações se tornem mais realistas deve-se acoplar o modelo unidimensional a um modelo tridimensional a fim de representar a dinâmica do fenômeno no tecido ventricular, substituindo assim o acoplamento simplificado que foi adotado durante o presente trabalho através da ligação das JMPs com um volume de controle bem maior que os modelados para as fibras de Purkinje. Visto que uma outra hipótese é que a geometria dos ventrículos também pode influenciar a ativação.

Por fim, poderia ainda realizar um estudo relacionado aos circuitos de reentrada com o intuito de verificar quais fatores podem influenciar sua geração e manutenção, tornando assim possível a identificação de regiões propensas no tecido ventricular a gerar este tipo de fenômeno.

6 CONCLUSÃO

Um alto índice de mortalidade no mundo está relacionado a doenças cardiovasculares. Grande parte destas patologias estão relacionadas a problemas no sistema de condução cardíaco e que acabam levando as arritmias cardíacas. Devido a este grave problema de saúde pública a modelagem computacional do coração tornou-se uma ferramenta essencial nos testes de novas drogas, na implementação de novos equipamentos e técnicas de diagnóstico, além de possibilitar uma redução nos custos com pesquisas clínicas e experimentais através da validação destes modelos.

Neste trabalho foi estudado quais características das fibras de Purkinje mais alteram o comportamento da velocidade de propagação e o tempo de ativação nestas estruturas, visto que estes atributos são importantes para estudar as causas de arritmias cardíacas. Através dos experimentos foi observado que parâmetros geométricos exerceram uma maior influência sobre a variação destas medidas.

Além disso, o modelo implementado foi capaz de validar determinados comportamentos que ocorrem na condução do estímulo elétrico através das fibras de Purkinje, como o atraso característico na propagação que acontece nas Junções-Músculo-Purkinje. A implementação utilizando o Método dos Volumes Finitos acoplando uma resistência a um volume de controle que representasse o tecido do miocárdio se mostrou bastante eficaz, de forma a reproduzir os mesmos tempos de atraso que foram observados em outros trabalhos da literatura.

As otimizações realizadas na implementação do modelo computacional também se provaram úteis, visto que tanto a paralelização do sistema não linear de EDOs quanto a utilização de uma matriz esparsa em conjunto com uma decomposição LU reduziram satisfatoriamente o tempo de execução das simulações e o consumo de memória para o armazenamento destas estruturas.

Com as contribuições e o ganho de conhecimento adquirido deste trabalho espera-se um aprimoramento nos algoritmos de geração automática de redes de Purkinje, através de métodos como o do trabalho submetido: *An optimization-based algorithm for the construction of cardiac Purkinje network models* para a revista *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* sob a autoria de L. Berg, J. Ulysses, E. M. Cherry, B. R. Liu, R. W. dos Santos, B. G. de Barros, B. M. Rocha, e R. A. B. de Queiroz em dezembro de 2017 e que se encontra em processo de revisão.

Neste trabalho foi proposto um algoritmo que utiliza os princípios do método *Constrained-Construction-Optimization* (CCO), que é um método que se baseia na geração de árvores arteriais otimizadas de maneira iterativa através da minimização de uma função custo, um exemplo das redes geradas neste trabalho são mostradas na Figura 49.

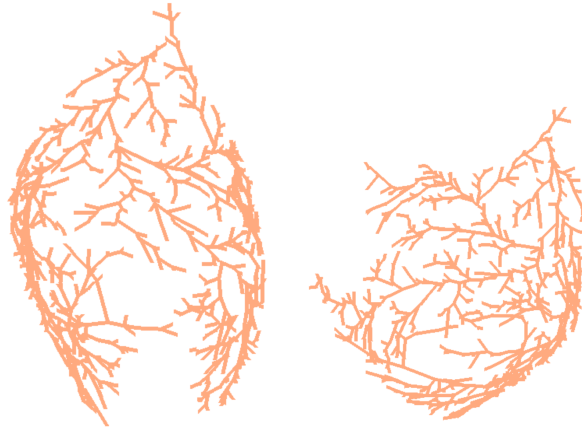


Figura 49 – Ilustração das redes de Purkinje geradas no trabalho submetido.

Quando se utilizou uma função custo que minimizava o tamanho médio dos segmentos da rede os resultados foram bem próximos do tempo total de ativação de uma rede histológica, porém pode-se utilizar os resultados da presente dissertação na implementação de uma função custo que esteja ligada ao tempo de ativação. De maneira que a função tempo de ativação poderia ser dada por:

$$T_a = T_{term} + T_{JMP}, \quad (6.1)$$

onde T_{term} seria o tempo de ativação do terminal da rede dado pela equação (2.50) e T_{JMP} o tempo de ativação da junção associada a este terminal que embora não tenha sido possível expressá-la de maneira analítica, de acordo com alguns resultados da literatura e com base nos resultados do presente trabalho seria proporcional a:

$$T_{JMP} \propto \frac{R_{JMP} \cdot V_{ol}}{c \cdot d}, \quad (6.2)$$

em que R_{JMP} é a resistência equivalente da junção, V_{ol} é o volume da região do miocárdio a ser estimulada, c são as propriedades celulares da fibra em questão, como a condutividade das células e propriedades do potencial de ação e d é o diâmetro da célula de Purkinje.

A partir da expressão (6.1) seria possível prever o tempo de ativação de um segmento em uma árvore, com isso a medida que se constrói a rede seria avaliado se a adição deste segmento melhoraria a solução pelo método de otimização através da avaliação da função custo relacionada ao tempo de ativação. Desta forma, espera-se que a rede resultante possua a melhor distribuição dos ramos de maneira a minimizar o tempo total de ativação.

REFERÊNCIAS

- [1] D. C. Sigg, P. A. Iaizzo, Y.-F. Xiao, and B. He, *Cardiac electrophysiology methods and models*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [2] R. Sebastian, V. Zimmerman, D. Romero, D. Sanchez-Quintana, and A. F. Frangi, “Characterization and modeling of the peripheral cardiac conduction system,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 32, no. 1, pp. 45–55, 2013.
- [3] D. Noble, “A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials,” *The Journal of Physiology*, vol. 160, no. 2, pp. 317–352, 1962.
- [4] P. Li and Y. Rudy, “A model of canine Purkinje cell electrophysiology and Ca^{2+} cycling,” *Circulation Research*, p. 111, 2011.
- [5] C. Vergara, M. Lange, S. Palamara, T. Lassila, A. F. Frangi, and A. Quarteroni, “A coupled 3d-1d numerical monodomain solver for cardiac electrical activation in the myocardium with detailed Purkinje network,” *Journal of Computational Physics*, vol. 308, pp. 218–238, 2016.
- [6] A. H. Association *et al.*, “Heart disease and stroke statistics: 2017 at-a-glance,” 2017.
- [7] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.
- [8] R. Plonsey, “Bioelectric sources arising in excitable fibers,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 16, no. 6, pp. 519–546, 1988.
- [9] M. Deo, P. M. Boyle, A. M. Kim, and E. J. Vigmond, “Arrhythmogenesis by single ectopic beats originating in the Purkinje system,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 299, no. 4, pp. H1002–H1011, 2010.
- [10] E. Behradfar, A. Nygren, and E. J. Vigmond, “The role of Purkinje-myocardial coupling during ventricular arrhythmia: a modeling study,” *PloS one*, vol. 9, no. 2, pp. 1–9, 2014.
- [11] W. Quan and Y. Rudy, “Unidirectional block and reentry of cardiac excitation: a model study,” *Circulation Research*, vol. 66, no. 2, pp. 367–382, 1990.
- [12] P. M. Boyle, M. Deo, G. Plank, and E. J. Vigmond, “Purkinje-mediated effects in the response of quiescent ventricles to defibrillation shocks,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 2, pp. 456–468, 2010.
- [13] H. Irisawa, H. Brown, and W. Giles, “Cardiac pacemaking in the sinoatrial node,” *Physiological Reviews*, vol. 73, no. 1, pp. 197–227, 1993.
- [14] J. M. Nerbonne and R. S. Kass, “Molecular physiology of cardiac repolarization,” *Physiological Reviews*, vol. 85, no. 4, pp. 1205–1253, 2005.

- [15] F. O. Campos, Y. Shiferaw, A. J. Prassl, P. M. Boyle, E. J. Vigmond, and G. Plank, "Stochastic spontaneous calcium release events trigger premature ventricular complexes by overcoming electrotonic load," *Cardiovascular Research*, vol. 107, no. 1, pp. 175–183, 2015.
- [16] O. Berenfeld and J. Jalife, "Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles," *Circulation Research*, vol. 82, no. 10, pp. 1063–1077, 1998.
- [17] J. S. Allison, H. Qin, D. J. Dossdall, J. Huang, J. C. Newton, J. D. Allred, W. M. Smith, and R. E. Ideker, "The transmural activation sequence in porcine and canine left ventricle is markedly different during long-duration ventricular fibrillation," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 18, no. 12, pp. 1306–1312, 2007.
- [18] P. B. Tabereaux, G. P. Walcott, J. M. Rogers, J. Kim, D. J. Dossdall, P. G. Robertson, C. R. Killingsworth, W. M. Smith, and R. E. Ideker, "Activation patterns of Purkinje fibers during long-duration ventricular fibrillation in an isolated canine heart model," *Circulation*, vol. 116, no. 10, pp. 1113–1119, 2007.
- [19] L. Li, Q. Jin, J. Huang, K.-A. Cheng, and R. E. Ideker, "Intramural foci during long duration fibrillation in the pig ventricle," *Circulation Research*, vol. 102, no. 10, pp. 1256–1264, 2008.
- [20] N. El-Sherif, R. H. Zeiler, W. Craelius, W. B. Gough, and R. Henkin, "Q_t prolongation and polymorphic ventricular tachyarrhythmias due to bradycardia-dependent early afterdepolarizations. afterdepolarizations and ventricular arrhythmias," *Circulation Research*, vol. 63, no. 2, pp. 286–305, 1988.
- [21] O. V. Aslanidi, P. Stewart, M. R. Boyett, and H. Zhang, "Optimal velocity and safety of discontinuous conduction through the heterogeneous Purkinje-ventricular junction," *Biophysical Journal*, vol. 97, no. 1, pp. 20–39, 2009.
- [22] M. Monserrat, J. Saiz, J. M. Ferrero, and N. V. Thakor, "Ectopic activity in ventricular cells induced by early afterdepolarizations developed in Purkinje cells," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 28, no. 11, pp. 1343–1351, 2000.
- [23] I. Schafferhofer-Steltzer, E. Hofer, D. J. Huelsing, S. P. Bishop, and A. E. Pollard, "Contributions of Purkinje-myocardial coupling to suppression and facilitation of early afterdepolarization-induced triggered activity," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 9, pp. 1522–1531, 2005.
- [24] Y. Xie, D. Sato, A. Garfinkel, Z. Qu, and J. N. Weiss, "So little source, so much sink: requirements for afterdepolarizations to propagate in tissue," *Biophysical Journal*, vol. 99, no. 5, pp. 1408–1415, 2010.
- [25] C. Vergara, S. Palamara, D. Catanzariti, C. Pangrazzi, F. Nobile, M. Centonze, E. Faggiano, M. Maines, A. Quarteroni, and G. Vergara, "Patient-specific computational generation of the Purkinje network driven by clinical measurements," *MOX Report*, no. 09, 2013.
- [26] D. Duan, S. Yu, Y. Cui, and C. Li, "Morphological study of the atrioventricular conduction system and Purkinje fibers in yak," *Journal of Morphology*, 2017.

- [27] A. C. Guyton, J. E. Hall, and A. C. Guyton, *Tratado de fisiologia médica*. Elsevier Brasil, 2006.
- [28] P. F. Carnefield, A. L. Wit, and B. F. Hoffman, “Conduction of the cardiac impulse. iii. characteristics of very slow conduction,” *The Journal of General Physiology*, vol. 59, p. 227, 1972.
- [29] D. Bers, *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force*, vol. 237. Springer Science & Business Media, 2001.
- [30] N. Ono, T. Yamaguchi, H. Ishikawa, M. Arakawa, N. Takahashi, T. Saikawa, and T. Shimada, “Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy,” *Archives of Histology and Cytology*, vol. 72, no. 3, pp. 139–149, 2009.
- [31] D. Sedmera and R. G. Gourdie, “Why do we have purkinje fibers deep in our heart?,” *Physiological research*, vol. 63, p. S9, 2014.
- [32] S. Palamara, C. Vergara, E. Faggiano, and F. Nobile, “An effective algorithm for the generation of patient-specific Purkinje networks in computational electrocardiology,” *Journal of Computational Physics*, vol. 283, pp. 495–517, 2015.
- [33] F. O. Campos, “Modelagem computacional da eletrofisiologia cardíaca: o desenvolvimento de um novo modelo para células de camundongos e a avaliação de novos esquemas numéricos,” *Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (UFJF)*, 2008.
- [34] C. C. Mendonça, “Modelagem da microestrutura de tecidos cardíacos,” *Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (UFJF)*, 2011.
- [35] B. G. d. Barros, “Simulações computacionais de arritmias cardíacas em ambientes de computação de alto desempenho do tipo multi-gpu,” *Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (UFJF)*, 2013.
- [36] B. L. Oliveira, “Modelagem quantitativa da eletromecânica do tecido cardíaco humano,” *Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional (UFJF)*, 2011.
- [37] L. Goldman and J. C. Bennett, *Tratado de medicina interna*. Macgraw-Hill interamericana, 2002.
- [38] J. P. Keener and J. Sneyd, *Mathematical physiology*, vol. 1. Springer, 1998.
- [39] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “Action potentials recorded from inside a nerve fibre,” *Nature*, vol. 144, no. 3651, pp. 710–711, 1939.
- [40] G.-N. Tseng and P. A. Boyden, “Multiple types of Ca^{2+} currents in single canine Purkinje cells.,” *Circulation Research*, vol. 65, no. 6, pp. 1735–1750, 1989.
- [41] Y. Hirano, H. A. Fozzard, and C. T. January, “Characteristics of l- and t-type Ca^{2+} currents in canine cardiac Purkinje cells,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 256, no. 5, pp. H1478–H1492, 1989.

- [42] W. Han, D. Chartier, D. Li, and S. Nattel, “Ionic remodeling of cardiac Purkinje cells by congestive heart failure,” *Circulation*, vol. 104, no. 17, pp. 2095–2100, 2001.
- [43] P. Stewart, O. V. Aslanidi, D. Noble, P. J. Noble, M. R. Boyett, and H. Zhang, “Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1896, pp. 2225–2255, 2009.
- [44] C. S. Henriquez, “Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model,” *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 21, no. 1, pp. 1–77, 1993.
- [45] M. Potse, B. Dubé, J. Richer, A. Vinet, and 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*, vol. 53, no. 12, pp. 2425–2435, 2006.
- [46] B. R. Liu and E. M. Cherry, “Image-based structural modeling of the cardiac Purkinje network,” *BioMed Research International*, vol. 2015, 2015.
- [47] R. S. Oliveira, B. M. Rocha, R. M. Amorim, F. O. Campos, W. Meira, E. M. Toledo, and R. W. dos Santos, “Comparing CUDA, OpenCL and OpenGL implementations of the cardiac monodomain equations,” in *International Conference on Parallel Processing and Applied Mathematics*, pp. 111–120, Springer, 2011.
- [48] N. Sperelakis, *Cell physiology source book: essentials of membrane biophysics*. Elsevier, 2012.
- [49] M. G. Larson and F. Bengzon, *The finite element method: Theory, implementation, and applications*, vol. 10. Springer Science & Business Media, 2013.
- [50] E. J. Vigmond and C. Clements, “Construction of a computer model to investigate sawtooth effects in the Purkinje system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 3, pp. 389–399, 2007.
- [51] W. F. Ames, *Numerical methods for partial differential equations: Finite Difference and Finite Volume Methods*. Academic press, 2014.
- [52] R. Eymard, T. Gallouët, and R. Herbin, “Finite volume methods,” *Handbook of Numerical Analysis*, vol. 7, pp. 713–1018, 2000.
- [53] J. Sundnes, G. T. Lines, X. Cai, B. F. Nielsen, K.-A. Mardal, and A. Tveito, *Computing the electrical activity in the heart*, vol. 1. Springer Science & Business Media, 2007.
- [54] T. Ijiri, T. Ashihara, T. Yamaguchi, K. Takayama, T. Igarashi, T. Shimada, T. Namba, R. Haraguchi, and K. Nakazawa, “A procedural method for modeling the Purkinje fibers of the heart,” *The Journal of Physiological Sciences*, vol. 58, no. 7, pp. 481–486, 2008.
- [55] T. Stankovičová, V. Bito, F. Heinzel, K. Mubagwa, and K. Sipido, “Isolation and morphology of single Purkinje cells from the porcine heart,” *General Physiology and Biophysics*, vol. 22, pp. 329–340, 2003.

- [56] M. Haissaguerre, E. Vigmond, B. Stuyvers, M. Hocini, and O. Bernus, “Ventricular arrhythmias and the his-Purkinje system,” *Nature Reviews Cardiology*, vol. 13, no. 3, pp. 155–166, 2016.
- [57] G. Guennebaud, B. Jacob, *et al.*, “Eigen v3,” 2010.
- [58] L. Clarke, I. Glendinning, and R. Hempel, “The MPI Message Passing Interface Standard,” in *Programming Environments for Massively Parallel Distributed Systems*, pp. 213–218, 1994.
- [59] J. Nickolls, I. Buck, M. Garland, and K. Skadron, “Scalable Parallel Programming with CUDA,” *Queue*, vol. 6, no. 2, pp. 40–53, 2008.
- [60] L. Dagum and R. Menon, “OpenMP: an industry standard API for shared-memory programming,” *Computational Science and Engineering, IEEE*, vol. 5, no. 1, pp. 46–55, 1998.
- [61] R. D. Walton, M. E. Martinez, M. J. Bishop, M. Hocini, M. Haissaguerre, G. Plank, O. Bernus, and E. J. Vigmond, “Influence of the Purkinje-Muscle-junction on transmural repolarization heterogeneity,” *Cardiovascular Research*, vol. 103, no. 4, pp. 629–640, 2014.
- [62] D. J. Huelsing, K. W. Spitzer, J. M. Cordeiro, and A. E. Pollard, “Conduction between isolated rabbit Purkinje and ventricular myocytes coupled by a variable resistance,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 274, no. 4, pp. H1163–H1173, 1998.
- [63] R. T. Wiedmann, R. C. Tan, and R. W. Joyner, “Discontinuous conduction at Purkinje-ventricular-muscle junction,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 271, no. 4, pp. H1507–H1516, 1996.
- [64] J. Li, H. Zhang, and M. Boyett, “Numerical analysis of conduction of the action potential across the Purkinje fibre-ventricular muscle junction,” in *Computing in Cardiology Conference (CinC), 2016*, pp. 265–268, IEEE, 2016.
- [65] K. Ten Tusscher and A. Panfilov, “Modelling of the ventricular conduction system,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 96, no. 1, pp. 152–170, 2008.
- [66] J. T. Bigger and W. J. Mandel, “Effect of lidocaine on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular-muscle-Purkinje fiber junction,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 172, no. 2, pp. 239–254, 1970.
- [67] D. G. Kassebaum and A. R. Van Dyke, “Electrophysiological effects of isoproterenol on Purkinje fibers of the heart,” *Circulation research*, vol. 19, no. 5, pp. 940–946, 1966.
- [68] D. DiFrancesco and D. Noble, “A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, vol. 307, no. 1133, pp. 353–398, 1985.