

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

Modelos eletromecânicos para simulação da função cardíaca

Fernando Gentil Mota Ferreira Pinto

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica

Orientador: Professor Doutor Marco Paulo Duarte Naia



Vila Real, 2021

UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO

Mestrado em Engenharia Biomédica

Os membros do Júri recomendam à Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro a aceitação da dissertação intitulada “ **Modelos eletromecânicos para simulação da função cardíaca**” realizada por **Fernando Gentil Mota Ferreira Pinto** para satisfação parcial dos requisitos do grau de **Mestre**.

Maio 2021

Presidente: **Doutor Luís José Calçada Torres Pereira,**
Professor Auxiliar do departamento de Engenharias da Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Vogais do Júri: **Doutor Ricardo Nuno Braço Forte Salvador,**
Diretor na Empresa Neuroelectrics em Barcelona

Professor Doutor Marco Paulo Duarte Naia,
Professor Auxiliar do Departamento de Física da Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Orientação Científica :

Professor Doutor Marco Paulo Duarte Naia

Professor Auxiliar do
Departamento de Física da Escola de Ciências e Tecnologia
Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

"Genius is one percent inspiration, ninety-nine percent perspiration."

Thomas A. Edison

Resumo

Nos últimos anos têm sido feitos enormes avanços no campo da simulação cardíaca. Foi possível o avanço de sistemas simplificados para representações detalhadas da fisiologia do coração. No entanto, a relação entre uma descrição detalhada da anatomia e fisiologia do coração e o aumento do custo computacional ainda é bastante evidente. Modelos incrivelmente detalhados a nível geométrico, fisiológico ou matemático requerem muitas vezes o uso de supercomputadores. Modelos simplificados podem constituir um passo essencial na compreensão e posterior implementação de métodos mais complexos. Neste trabalho pretende-se proceder ao estudo e construção de um modelo 3D que inclua a eletrofisiologia do coração e a mecânica do miocárdio a um nível relativamente simples de implementar e leve do ponto do ponto de vista computacional. Ao longo do mesmo foram efetuados estudos com diferentes complexidades ao nível da descrição matemática e geométrica. Os estudos do funcionamento dos sistemas foram efetuados por simulação e modelação numérica através do programa *COMSOL Multiphysics*. No final, o modelo desenvolvido permitiu a simulação dos potenciais gerados nas diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco e correspondentes potenciais à superfície do torso bem como a geração do ECG. A otimização deste tipo de sistema poderá permitir o estudo de diversos fenómenos locais gerados através de alguma alteração anormal da estrutura

ou fisiologia do coração. O desenvolvimento de um modelo 3D do coração a partir de imagens médicas em conjunto com um sistema totalmente acoplado (eletrofisiologia, mecânica do miocárdio e dinâmica de fluídos) poderá constituir um posterior programa de investigação no âmbito da Engenharia Biomédica.

Abstract

In recent years, enormous advances have been made in the field of cardiac simulation. It was possible to advance from simplified systems to more detailed representations of the physiology of the heart. However, the relationship between a detailed description of the anatomy and physiology of the heart and the increased computational cost is still quite evident. Incredibly detailed models at the geometric, physiological or mathematical level often require the use of supercomputers. Simplified models can be an essential step in understanding and subsequently implementing more complex methods. In this work we intend to proceed to the study and construction of a 3D model that includes the electrophysiology of the heart and the mechanics of the myocardium at a relatively simple level to implement and light from the computational point of view. Throughout it, studies were carried out with different complexities in terms of mathematical and geometric description. The studies of the functioning of the systems were carried out by simulation and numerical modeling using the program *COMSOL Multiphysics*. In the end, the developed model allowed the simulation of the potentials generated in the different structures of the cardiac conduction system and the corresponding potentials on the surface of the torso as well as the generation of the ECG. The optimization of this type of system may allow the study of several local phenomena generated through some abnormal

change in the structure or physiology of the heart. The development of a 3D model of the heart from medical images in conjunction with a fully coupled system (electrophysiology, myocardial mechanics and fluid dynamics) may constitute a posterior research program within the scope of Biomedical Engineering.

Agradecimentos

Muitas pessoas tiveram um papel importante no percurso do meu mestrado e em particular na escrita da minha dissertação. Como tal, esta página pertence a todos, que de forma direta ou indireta, contribuíram para que a realização da mesma fosse possível.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador Professor Doutor Marco Paulo Duarte Naia pela partilha de conhecimento, por todo o tempo despendido e dúvidas esclarecidas, pela orientação nesta dissertação e pela possibilidade de trabalhar num tema tão inspirador como é o caso da modelação cardíaca.

A todos os meus colegas e professores da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro cujas palavras, conselhos e partilha de conhecimento culminou nesta etapa e tornou possível a realização da minha dissertação.

Um especial agradecimento à minha mãe, sem a qual nada disto seria possível, pelo amor e apoio incondicional.

Por último mas não menos importante, um profundo agradecimento à Ângela pelo carinho, incentivo, paciência, partilha de conhecimento e amor nesta jornada da minha vida.

Este trabalho é dedicado a todos vocês.

Fernando Gentil Mota Ferreira Pinto

Vila Real, Maio de 2021

Índice geral

Resumo	ix
Abstract	xi
Agradecimentos	xiii
Índice de tabelas	xix
Índice de figuras	xxi
Glossário, acrónimos e abreviaturas	xxv
1 Introdução	1
1.1 Contexto/Motivação	1
1.2 Objetivos	3
1.3 Organização da dissertação	3
2 Coração	7
2.1 Anatomia e função	8
2.2 Eletrofisiologia	11
2.3 Histologia	12
2.3.1 Parede do coração	12
2.3.2 Cardiomiócitos	13
2.4 Morfologia do potencial de ação	15
2.4.1 Células contráteis	17

2.4.2	Células autorritmicas	18
2.5	Ciclo cardíaco	18
2.6	Eletrocardiograma	20
3	Modelos matemáticos do coração	23
3.1	Eletrofisiologia do miocárdio	24
3.1.1	Modelos celulares iônicos	26
3.1.2	Modelos de tecido cardíaco excitável	30
3.2	Mecânica do miocárdio	34
3.2.1	Tensões passivas	36
3.2.2	Tensões ativas	36
3.3	Acoplamento de modelos	38
3.3.1	Acoplamento fluido-sólido	38
3.3.2	Acoplamento eletromecânico	40
3.4	Modelos desenhados para o paciente	41
3.4.1	Aquisição de imagem	43
3.4.2	Segmentação das imagens	45
3.4.3	Aplicações clínicas	46
4	Implementação computacional	47
4.1	Método	47
4.2	Simulação	49
4.2.1	Geometria (<i>Geometry</i>)	50
4.2.2	Materiais (<i>Materials</i>)	50
4.2.3	Módulos físicos (<i>Physics</i>)	50
4.2.4	Malha (<i>Mesh</i>)	51
4.2.5	Parâmetros de estudo (<i>Study</i>)	52
4.2.6	Convergência de resultados	52
4.3	Modelo de validação (<i>Benchmark</i>)	53
4.3.1	Descrição do modelo	53
4.3.2	Estudo da resolução temporal	56
4.3.3	Estudo da resolução espacial	57
4.4	Modelo eletrofisiológico de monodomínio da parede atrial	61
4.4.1	Descrição do modelo	61
4.4.2	Propagação do potencial transmembranar	64
4.5	Modelo eletrofisiológico de bidomínio da parede atrial	66
4.5.1	Descrição do modelo	66
4.5.2	Propagação do potencial transmembranar (V_M) e variável de recuperação (u)	69
4.6	Modelo eletromecânico da parede ventricular	72

4.6.1	Descrição do modelo	72
4.6.2	Excitação induzida pela deformação do tecido cardíaco	75
5	Simulação eletrofisiológica 2D numa geometria simplificada	79
5.1	Descrição do modelo	79
5.2	Estudo da propagação do potencial membranar	82
5.3	Simulação do ECG	85
6	Simulações 3D	89
6.1	Modelo 3D eletrofisiológico	89
6.1.1	Descrição do modelo	90
6.1.2	Propagação do potencial transmembranar	93
6.1.3	Simulação do ECG	97
6.2	Modelo 3D eletromecânico	100
6.2.1	Descrição do modelo	100
6.2.2	Excitação-contração do modelo biventricular	104
7	Conclusões finais e trabalho futuro	105
7.1	Conclusões finais	105
7.2	Trabalho futuro	106
	Referências bibliográficas	109
A	Simulação computacional cardíaca	121
A.1	Introdução	121
A.2	Definição do modelo	122
A.3	Modelação	122
A.3.1	Instruções	123
A.3.2	Definição de parâmetros gerais	123
A.3.3	Definição de funções	125
A.3.4	Definição de variáveis	125
A.3.5	Geometria	126
A.3.6	<i>Physics</i>	126
A.3.7	<i>Mesh</i>	128
A.3.8	<i>Study</i>	128
B	Segmentação do coração através de imagens CT	131
B.1	Aquisição de imagens	131
B.2	Segmentação de imagens	132
B.3	Tratamento do modelo	138
B.3.1	<i>MeshLab</i>	138

B.3.2	<i>Meshmixer</i>	140
C	Modelo 3D eletromecânico	141
C.1	Descrição	141

Índice de tabelas

4.1	Descrição de alguns dos módulos físicos do <i>COMSOL Multiphysics</i> .	51
4.2	Parâmetros gerais do estudo	55
4.3	Erros relativos	60
4.4	Variáveis e parâmetros gerais do modelo	64
4.5	Variáveis e parâmetros gerais do modelo.	69
5.1	Variáveis e parâmetros gerais do modelo.	81
A.1	Parâmetros gerais do estudo	124
A.2	Adicionar a <i>Variables1</i>	125
C.1	Parâmetros de funcionamento do modelo	143

Índice de figuras

2.1	Subdivisões do <i>mediastinum</i> (adaptado de (Ahmed-Nusrath and Swanvellder, 2007))	8
2.2	Sistema de condução cardíaco (adaptado de (Monteiro et al., 2017)) . .	10
2.3	Potenciais de ação nas diferentes regiões do coração (adaptado de (Nerbonne, 2000))	16
2.4	Fases do potencial de ação nas diferentes células (adaptado de (Pinnell et al., 2007)).	17
2.5	Diagrama de Wiggers	19
3.1	Esquema de uma abordagem à construção de um modelo eletrofisiológico do coração. Imagem do modelo iônico celular retirada de ((Marbán, 2002))	26
3.2	Esquema de uma abordagem à construção de um modelo mecânico do coração.	38
3.3	Esquema dos passos envolvidos na criação de um desenhado para o paciente.	43
4.1	Modelo físico de <i>benchmark</i>	54
4.2	Diagonal na qual os tempos de ativação foram estudados.	56

4.3	Tempos de ativação ao longo da diagonal do cuboide com variações nos tempos de tolerância relativa.	57
4.4	Tempos de ativação ao longo da diagonal do cuboide com variações no tamanho dos elementos usados na construção da malha.	58
4.5	Comparação dos tempos de ativação, ao longo da diagonal do cuboide, entre os diferentes algoritmos.	59
4.6	Modelo geométrico utilizado.	62
4.7	Simulação da propagação do potencial transmembranar V_M para o modelo de monodomínio.	65
4.8	Propagação das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de monodomínio, em 3 pontos, $x=0$, $x=5$ e $x=10$	65
4.9	Modelo geométrico utilizado.	67
4.10	Condições fronteira.	68
4.11	Simulação da propagação do potencial transmembranar V_M para o modelo de bidomínio.	70
4.12	Valor das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em 2 pontos, $x=0$ e $x=5$	71
4.13	Valor das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em 2 pontos, $x=0$ e $x=5$	71
4.14	Valor da variável dependente V_2 ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em $x=15$	72
4.15	Modelo geométrico utilizado.	74
4.16	Simulação da propagação do potencial ao longo do volume do modelo e correspondente deslocamento do tecido para diferentes instantes de tempo.	76
5.1	Modelo geométrico utilizado.	80
5.2	Condições fronteira.	81
5.3	Simulação da propagação do potencial ao longo da geometria do modelo em diferentes instantes de tempo.	83

5.4	Pontos nos quais foram retirados os potenciais de ação: SAN= nó sinoatrial, AD= Aurícula direita, AE= Aurícula esquerda, HIS= feixe de HIS, NAV= nó atrioventricular, BNL= ramos do feixe de HIS, PKJ= fibras de Purkinje, VD= ventrículo direito, VE= ventrículo esquerdo	84
5.5	Potencial transmembranar nas diferentes estruturas.	85
5.6	Localização dos elétrodos no modelo 2D eletrofisiológico.	86
5.7	Simulação das 3 derivações do ECG.	87
6.1	Modelo geométrico utilizado.	90
6.2	Plano de corte e respetiva representação 2D do modelo 3D utilizado.	91
6.3	Localização do SAN.	91
6.4	Modelo geométrico completo.	92
6.5	Condições fronteira.	93
6.6	Simulação da propagação do potencial ao longo do volume do modelo.	94
6.7	Simulação da propagação do potencial ao longo da superfície do modelo sobre o plano $y=0$	95
6.8	Pontos nos quais foram estudados a variação do potencial ao longo do tempo.	96
6.9	Variação do potencial nas diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco ao longo do tempo.	97
6.10	Pontos nos quais os elétrodos foram colocados.	98
6.11	Derivação VII de Einthoven.	99
6.12	Modelo geométrico.	100
6.13	Localização do SAN.	103
6.14	Deformação dos ventrículos.	104
A.1	Modelo físico de <i>benchmark</i>	122
B.1	Estruturas definidas.	133
B.2	Definição da região de interesse num segmento de aorta.	134
B.3	Segmentação interativa de um plano de corte da aorta.	135

B.4	Resultado final da segmentação. À esquerda pode ser observada uma imagem com as diferentes estruturas já segmentadas e à direita uma visão geral do total de imagens segmentadas.	136
B.5	Resultado 3D final com as diferentes estruturas segmentadas representadas a diferentes cores.	137
B.6	Resultado 3D final realista.	138
B.7	Aplicação de filtros no <i>MeshLab</i> . À esquerda encontra-se uma imagem do ventrículo esquerdo antes da aplicação dos filtros e à direita após a aplicação.	139
C.1	Modelo eletromecânico 3D com incorporação das estruturas do CCS.	142

Glossário, acrónimos e abreviaturas

Lista de acrónimos

Sigla	Expansão
2D	Duas dimensões, bidimensional
3D	Três dimensões, tridimensional
4D	Quatro dimensões, quadridimensional
4DCT	Tomografia computadorizada quadridimensional
AD	Aurícula direita
AEC	Acoplamento excitação-contração
AE	Aurícula esquerda
ALE	Método Euleriano-Lagrangiano
ATP	Adenosina Trifosfato
AV	Atrioventricular
BNL	Ramos do feixe de HIS (<i>Bundle branches</i>)
CA	Modelos celulares autómatos simples (<i>Cellular automata</i>)
CAD	Desenho assistido por computador (<i>Computer aided design</i>)

Sigla	Expansão
CAE	Engenharia assistida por computador (<i>Computer aided engineering</i>)
CCS	Sistema de condução cardíaco
CML	Redes de mapeamento acopladas (<i>Coupled map lattices</i>)
CODEL	<i>Lattices of coupled ordinary differential equations</i>
CT	Tomografia computadorizada
DL	<i>Deep learning</i>
DOF	Graus de liberdade
ECG	Eletrocardiograma
FDM	Método das diferenças finitas (<i>Finite difference method</i>)
FEM	Método dos Elementos Finitos (<i>Finite element method</i>)
FI	Fronteiras imersíveis
FSI	Interação fluido-estrutura
HIS	Feixe de HIS
MEF	<i>Feedback</i> mecânico-elétrico
ML	<i>Machine learning</i>
MRI	Imagiologia por ressonância magnética
NAV	Nó atrioventricular
ODE	Equação diferencial ordinária
OMS	Organização mundial de saúde
PA	Potencial de ação
PDE	Equação diferencial parcial
PET	Tomografia por emissão de positrões
PKJ	Fibras de Purkinje
SAN	Nó sinoatrial
SAC	Correntes de estiramento
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único

Sigla	Expansão
US	Ultrasons
VD	Ventriculo direito
VE	Ventriculo esquerdo
VEM	Método dos elementos de volume

Lista de símbolos

Símbolo	Significado(s)
∇	Operador de gradiente
ρ_s	Densidade
σ_e	Condutividade extracelular
σ_i	Condutividade intracelular
ϕ_e	Potencial extracelular
ϕ_i	Potencial intracelular
Ca^{2+}	Ião de cálcio
Ca	Cálcio
C_m	Capacitância da membrana
K	Potássio
s	Segundo - unidade de tempo SI
t	Tempo [s]
V	Volt - unidade de tensão elétrica SI
V_M	Potencial da membrana

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado(s)
<i>etc.</i>	etcetra
FHN	FitzHugh-Nagumo
RMC	Rogers-McCulloch

1

Introdução

Este capítulo introdutório visa descrever o fardo econômico e social produzido mundialmente pelas doenças cardiovasculares e que deu origem à motivação para a criação desta dissertação. Sendo uma das principais causas de morte a nível mundial, numa primeira abordagem, é referida a importância da simulação cardíaca no estudo das causas e mecanismos que dão origem a este tipo de doenças, o facto de ser uma ferramenta que não levanta questões éticas, barata, rápida e com possibilidade de repetição de testes ao contrário do que muitas vezes acontece nas experiências *in vivo*. Por último, é feito um resumo dos objetivos a alcançar nesta dissertação e como esta se encontra organizada.

1.1 Contexto/Motivação

As doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte global entre 2001 e 2016. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), das 56.9 milhões de mortes ocorridas em 2016, 15,2 milhões ocorreram devido a enfartes ou doenças coronárias (Organization, 2018). Contudo e parcialmente talvez derivado do crescente aumento em número da população envelhecida, estes números aumentam a cada

ano. É, inclusivamente, previsto que até ao ano 2030 o número de mortes devido a doenças cardiovasculares alcance os 23,3 milhões a nível mundial (Mathers and Loncar, 2006)(Organization, 2011). Com um número tão elevado de mortes este tipo de doenças tornou-se num grande problema de saúde pública e têm despertado cada vez mais interesse em muitas áreas, sendo uma delas a simulação cardíaca. A modelação numérica, tal como em outras áreas de simulação, pode representar um papel importante no estudo das causas e, eventualmente, até mesmo na prevenção de certas doenças através de um método não invasivo. De modo a melhor compreender as causas e mecanismos por detrás desta elevada taxa de mortalidade, atualmente existe uma grande variedade de modelos de simulação cardíaca, que vão desde modelos simplificados a modelos altamente complexos e computacionalmente exigentes.

O coração é um sistema multifísico e com múltiplas escalas, a sua descrição levou ao desenvolvimento dos modelos matemáticos mais sofisticados nas áreas da fisiologia computacional e medicina (Trayanova and Rice, 2011). Por ser um sistema que engloba diferentes escalas espaciais, desde o arranjo microscópico das células até á caracterização macroscópica das estruturas cardíacas e ser necessária uma descrição dos diferentes processos intrínsecos ao funcionamento do coração, a simulação da função cardíaca não é fácil e pode resultar em problemas complexos devido a estes acoplamentos (Santiago, 2018). Existem três processos físicos associados ao ritmo cardiaco, o estímulo cardiaco originado no nó sinoatrial que depois se propaga ao longo dos cardiomiócitos origina contrações que resultam na deformação da geometria macroscópica do coração. Ao mesmo tempo, e visto que as câmaras cardíacas se encontram com sangue no seu interior, são originadas diferentes pressões exercidas pelo sangue contra a parede cardíaca.

Os modelos biofísicos da atividade elétrica cardíaca permitem calcular os potenciais na superfície do torso cada vez com mais detalhes. No entanto, o cálculo detalhado destes potenciais torna o modelo bastante exigente do ponto de vista computacional o que muitas vezes pode resultar na necessidade do uso de supercomputadores. Isto torna-se especialmente verdadeiro para modelos de bidomínio da atividade elétrica

do coração que acoplam potenciais celulares transmembranares e campos extracelulares, o que requer um relativo elevado número de graus de liberdade de modo a resolver e determinar todas as variáveis dependentes (Sovilj et al., 2014).

1.2 Objetivos

Os principais objetivos para a realização desta dissertação são o desenvolvimento de modelos simplificados capazes de incluir algumas características fundamentais do funcionamento do coração a nível eletrofisiológico e mecânico. O plano de trabalho foi então dirigido para a modelação e simulação das seguintes características: ativação espontânea celular ao nível do nó sinoatrial, formação dos potenciais transmembranares devidos dessa ativação, propagação dos sinais eletrofisiológicos até à superfície do torso, desenvolvimento de um eletrocardiograma (ECG) morfologicamente realista e simulação do efeito mecânico no sinal elétrico.

A modelação destas características assenta em fenómenos elétricos e mecânicos e na sua interação. O trabalho foi desenvolvido através da construção de modelos parcelares, de forma a simular cada uma das características isoladamente.

Com esta estratégia, o objetivo final é conseguir integrar todas as características relevantes num modelo complexo de multifísica, capaz de incorporar e descrever os efeitos da interação de fenómenos de diferentes naturezas.

1.3 Organização da dissertação

A dissertação encontra-se dividida em sete capítulos e incorpora três apêndices. O trabalho realizado para a dissertação foi dividido em sete capítulos de forma a enquadrar a construção dos diferentes modelos de simulação desenvolvidos. No entanto, foram acrescentados mais três apêndices com trabalho não incorporado ou informação complementar para a construção dos modelos.

Numa primeira parte deste capítulo introdutório é fornecida uma contextualização do tema e justificação da necessidade de mais estudos na área da simulação cardíaca. São referidas as principais motivações que culminaram na escolha do tema e identificados os principais objetivos a alcançar. Por último é feita uma descrição acerca da forma como a dissertação foi organizada.

Uma vez que o tema da simulação cardíaca implica o conhecimento da anatomia, fisiologia e funcionamento do coração, o segundo capítulo tem como objetivo a abordagem dos principais conceitos fundamentais à sua compreensão desde o nível celular até ao nível do tecido. É dada elevada importância à eletrofisiologia, nomeadamente à origem e consequências da propagação do potencial de ação cardíaco. Por último é feito um pequeno resumo do principal exame médico utilizado na avaliação da função cardíaca, o ECG.

No terceiro capítulo é apresentado o estado de arte dos modelos de simulação cardíaca. Este capítulo encontra-se dividido pelas componentes envolvidas no funcionamento do coração (eletrofisiologia, mecânica dos meios contínuos e dinâmica de fluídos). Uma vez que seria impossível descrever todos os modelos cardíacos existentes, não foi abordada a dinâmica de fluídos e optou-se por fornecer apenas uma visão geral da implementação da mecânica dos meios contínuos e de algumas estratégias de acoplamento das diferentes componentes num único modelo. Foi dada uma maior importância à revisão dos modelos eletrofisiológicos, mais especificamente, aos modelos celulares iónicos simplificados pois foram integrados no desenvolvimento desta dissertação.

No quarto capítulo é feita uma pequena introdução ao funcionamento do software utilizado no desenvolvimento da dissertação (*COMSOL Multiphysics 5.3*). De seguida, procede-se à construção de um modelo de benchmark utilizado na validação do software. Posteriormente, o problema da simulação cardíaca é decomposto. São feitas três simulações de diferentes níveis de complexidade de modo a cobrir todos os métodos que poderiam ser implementados nos capítulos seguintes. As duas primeiras simulações são eletrofisiológicas mas em diferentes formulações (mono e bidomínio), na terceira procede-se à modelação da parte mecânica.

No quinto capítulo foi desenvolvido um modelo simplificado do coração. Este modelo representa um plano bidimensional de um coração 3D simplificado e inclui diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco. O modelo utiliza os modelos celulares iônicos de Rogers-McCulloch (RMC) e FitzHugh-Nagumo (FHN) para a descrição da ativação celular numa formulação de bidomínio capaz de simular a propagação dos potenciais ao nível do tecido.

O sexto capítulo resulta do culminar dos diferentes estudos efetuados nos capítulos anteriores. Numa primeira parte é feita a simulação da eletrofisiologia (ativação espontânea, ativação sequencial das estruturas e geração do ECG) numa geometria 3D construída com base na utilizada no capítulo 5. Numa segunda parte procedeu-se à modelação de um modelo eletro-mecânico biventricular.

O sétimo capítulo é reservado para uma pequena discussão dos objetivos alcançados nos diferentes capítulos, algumas conclusões gerais e identificação de possíveis trabalhos futuros que possam ser realizados.

De seguida foram criados três anexos com vista a complementar alguns trabalhos realizados ao longo da dissertação.

No anexo A, procedeu-se à construção do modelo de *benchmark* utilizado no capítulo quatro. Este anexo apresenta passo a passo o procedimento realizado desde a construção do modelo, à implementação e simulação do mesmo.

O anexo B representa uma etapa da construção de um modelo que seria posteriormente utilizado no capítulo 6, no entanto, devido à alta complexidade do modelo e tempo limitado de desenvolvimento não foi possível terminar os objetivos traçados e como tal, foi incluído em anexo o que foi alcançado. Este modelo 3D seria o passo inicial para o posterior desenvolvimento de um modelo dependente do paciente.

Finalmente, o anexo C serve essencialmente como complemento do segundo modelo do capítulo seis. Este anexo apresenta algumas equações e parâmetros utilizados na construção do modelo bem como uma pequena contextualização do que foi alcançado.

2

Coração

Neste capítulo introdutório abordam-se aspetos necessários para uma melhor compreensão do funcionamento do órgão em estudo nesta dissertação. Para que a discussão do trabalho realizado seja consistente é necessário não só a aquisição de conhecimentos na área da simulação como também da fisiologia e anatomia do coração, visto que são estas que originam e influenciam o potencial de ação (PA) e a forma como se propaga no tecido. Como tal, começa-se por localizar o órgão no tórax e identificar as principais estruturas que o compõem. De seguida, são abordados os mecanismos fisiológicos para a geração do denominado PA e a histologia do tecido cardíaco, pois é o tecido base à propagação e resposta do coração ao estímulo elétrico. Neste último, é dada elevada importância ao miocárdio e aos seus principais constituintes, os cardiomiócitos, pois são considerados os elementos fundamentais na propagação e contração do coração em resposta ao PA. Por fim é feita uma abordagem dos processos que ocorrem durante o ciclo cardíaco e a sua relação com o diagrama de Wiggers, terminando com uma breve descrição do principal exame utilizado na avaliação da função cardíaca, o eletrocardiograma (ECG).

2.1 Anatomia e função

O coração é uma bomba muscular altamente complexa e eficiente, cujo principal objetivo é o bombeamento de sangue para todo o corpo através do sistema circulatório. Ocupa uma posição oblíqua no tórax, mais especificamente um espaço entre as cavidades pleurais designado de *middle mediastinum*, definido como sendo o espaço dentro do pericárdio. O *middle mediastinum* é uma membrana serosa que engloba um fluido lubrificante entre a sua camada interna e externa, este fluido permite o deslizamento da camada visceral do pericárdio sobre a camada parietal (Iaizzo, 2005).

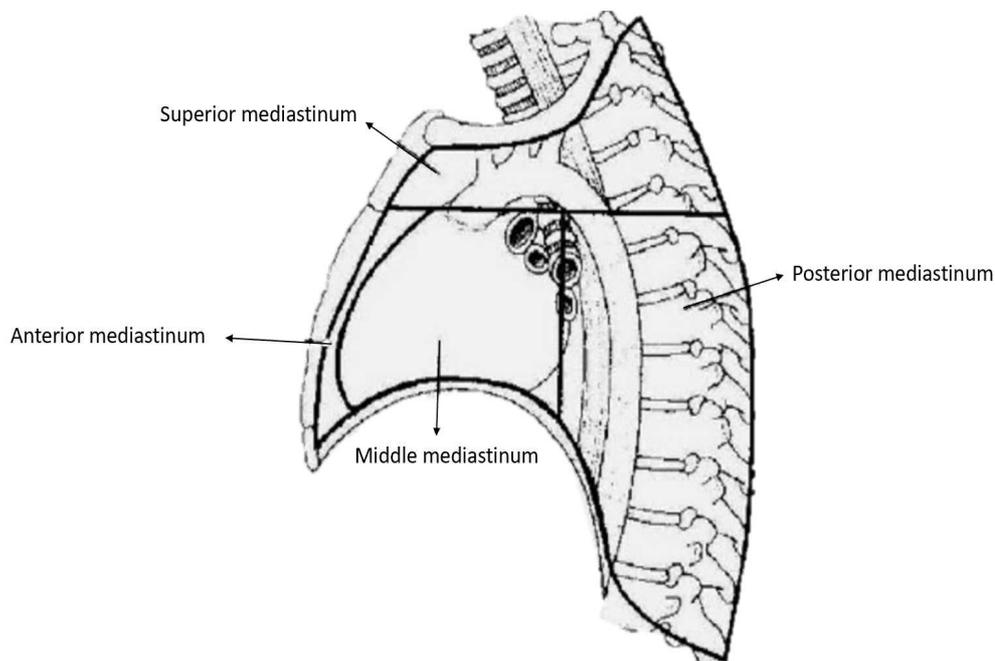


Figura 2.1 – Subdivisões do *mediastinum* (adaptado de (Ahmed-Nusrath and Swanvelder, 2007) .

A anatomia interna do coração pode ser dividida em quatro quadrantes, aurícula direita (AD), aurícula esquerda (AE), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE). As duas câmaras superiores (aurículas) funcionam principalmente como coletoras enquanto que as duas inferiores (ventrículos) têm como principal função o

bombeamento de sangue para fora do coração através das grandes artérias. Através do coração existe apenas uma direção de fluxo sanguíneo mantido através das quatro válvulas existentes. As válvulas atrio ventriculares (tricúspide e bicúspide) permitem apenas o fluxo de sangue das aurículas para os ventrículos enquanto que as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) permitem apenas o fluxo de sangue dos ventrículos para fora do coração através das grandes artérias (Iaizzo, 2005).

De modo a garantir o sucesso das contrações e relaxamentos rítmicos do miocárdio que por sua vez garantem o fluxo de sangue unidirecional a uma pressão adequada é necessária uma interação próxima entre os componentes do sistema elétrico e mecânico do coração, o sistema de condução cardíaco (CCS) e as componentes contráteis. A despolarização do coração é feita através deste sistema de condução especializado, designado de CCS, que é responsável pela despolarização síncrona das quatro câmaras cardíacas. Este sistema é principalmente constituído por componentes contráteis especializados cuja arquitetura citológica e propriedades eletrofisiológicas variam entre os diferentes constituintes de acordo com a sua função (Monteiro et al., 2017). Os principais constituintes deste sistema são o nó sinoatrial (SAN), nó atrioventricular (NAV), feixe de HIS (HIS) que posteriormente se divide em dois ramos (direito e esquerdo) e fibras de Purkinje (PKJ), como pode ser observado na figura 2.2.

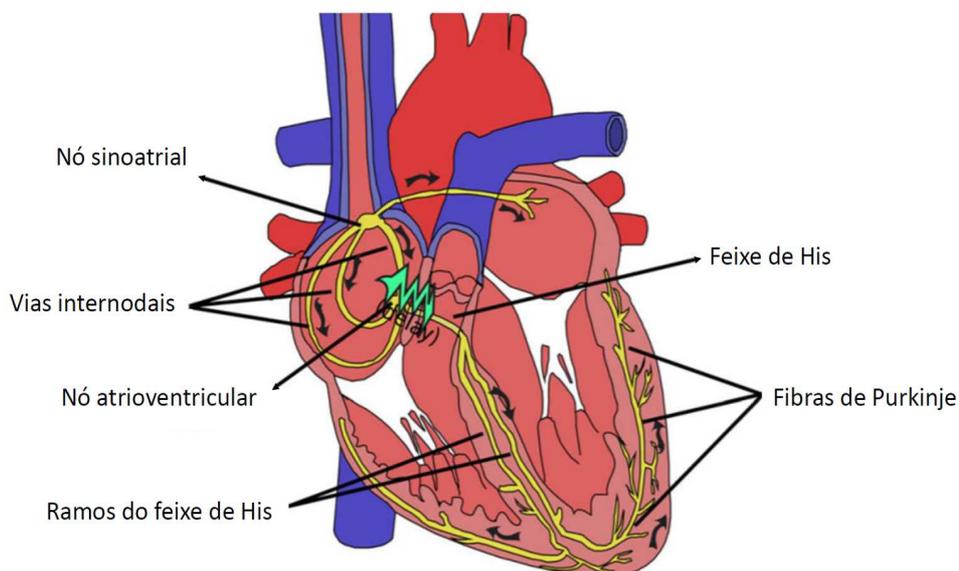


Figura 2.2 – Sistema de condução cardíaco (adaptado de (Monteiro et al., 2017) .

O nó sinoatrial encontra-se localizado na aurícula direita, perto da abertura da veia cava superior. Este nó é o marcapasso do coração e como tal produz o seu próprio estímulo elétrico designado de potencial de ação. O PA é então conduzido através de canais de condução especializados denominados de vias internodais até ao nó atrioventricular resultando na despolarização das aurículas. O nó atrioventricular (NAV) também localizado na aurícula direita, mas na parte inferior do septo interauricular próximo da válvula tricúspide, faz a ponte entre as aurículas e os ventrículos. Este nó tem por sua vez a importante função de atrasar, cerca de 120 ms, a transmissão dos impulsos. Este atraso permite que a fase de contração das aurículas termine resultando no correto enchimento dos ventrículos com sangue antes de dar início à propagação do PA para os ventrículos, de forma a otimizar a função cardíaca. Após esse atraso na propagação do sinal, o NAV começa o PA que por sua vez é conduzido até ao feixe de HIS. O feixe de HIS ramifica-se em dois canais através do septo interventricular e continua a transmissão do estímulo através desses canais até às fibras de Purkinje. Uma vez tendo o PA alcançado as fibras de Purkinje a despolarização dos ventrículos ocorre quase instantaneamente o que resulta na sua

contração (Santiago, 2018).

2.2 Eletrofisiologia

O PA é gerado através das breves diferenças de potencial ao longo da membrana celular. Esta alteração no potencial transmembranar é resultado das trocas de iões entre o interior e exterior da célula. De uma forma geral pode ser afirmado que existem duas forças que atuam sobre estes iões de forma a criar a diferença de potencial através da membrana da célula, uma força química e uma elétrica. O movimento de iões entre o interior e exterior estabelece um gradiente elétrico que atua como oposição ao gradiente químico. Durante o relaxamento, as concentrações de cada ião no meio intra e extracelular são bastante diferentes o que explica a necessidade da existência de um gradiente elétrico capaz de equilibrar essas diferenças de concentração (Pullan et al., 2005).

De uma forma geral pode ser dito que o PA originado no músculo cardíaco é controlado por duas correntes principais com fluxo para o interior da célula, uma de sódio e outra de cálcio e por quatro correntes principais de potássio, nomeadamente a corrente de retificação retardada do tipo rápida (IKr), a do tipo lenta (IKs), a corrente transiente de efluxo (Ito), a corrente retificadora de influxo (IK1), outras correntes de efluxo não tão bem caracterizadas e alguns mecanismos eletrogênicos.

Do ponto de vista eletrofisiológico, a geração dos potenciais de ação cardíacos reflete a consecutiva ativação e inativação dos canais iónicos que conduzem as correntes despolarizadoras, ou de influxo, de sódio e de cálcio e as repolarizadoras, ou de efluxo, de potássio (Nanasi, 2009). Relativamente aos canais iónicos, estes apresentam duas propriedades fundamentais que os diferenciam, como a permeabilidade seletiva a certos tipos de iões e o *gating* (abertura e fecho dos canais iónicos).

A permeabilidade seletiva é uma base de classificação dos canais iónicos. Diferentes canais possuem diferentes afinidades para a passagem de certos iões (sódio, cálcio e potássio). Esta seletividade é feita através de algumas propriedades determinantes

dos iões, como tamanho, valência ou energia de hidratação.

Os canais iónicos podem também ser classificados de acordo com o mecanismo de *gating*, nomeadamente em dependentes de voltagem, dependentes de ligantes ou mecano-sensíveis. Os canais voltagem dependentes representam o mecanismo mais comum entre canais iónicos e são capazes de alterar a sua condutância em resposta a variações no potencial membranar (Grant, 2009). Os canais dependentes de ligantes, como o próprio nome indica, possibilitam a entrada de iões através da sua abertura em resposta à ligação de certos tipos de mensageiros celulares a recetores específicos. Os canais iónicos mecano-sensíveis possuem a capacidade de transformar certos estímulos mecânicos, tais como extensão, alteração da curvatura ou espessura da membrana e até mesmo interações entre proteínas e matriz, em estímulos elétricos e bioquímicos (Peyronnet et al., 2016) através da alteração da condutância do canal (Grant, 2009).

2.3 Histologia

2.3.1 Parede do coração

Do ponto de vista histológico, a parede do coração é constituída por três camadas, são elas o pericárdio, o miocárdio e o endocárdio. O pericárdio é normalmente associado à camada exterior do coração, no entanto, pode ser subdividido em duas camadas. Uma camada superficial fibrosa e uma mais interior serosa podendo esta última ser ainda dividida em duas camadas, uma mais exterior inseparável do pericárdio fibroso e uma mais interior que se sobrepõe ao miocárdio. Entre estas duas camadas do pericárdio seroso existe um espaço designado de cavidade pericardial que engloba um fluido no seu interior. De uma forma mais generalizada, a junção do pericárdio fibroso com a camada exterior do pericárdio seroso constituem o pericárdio parietal e a camada interior do pericárdio seroso é designado de pericárdio visceral (Arackal and Alsayouri, 2020). Histologicamente, o pericárdio é composto principalmente por células mesoteliais. Abaixo desta camada de células mesoteliais

encontra-se uma pequena camada de tecido adiposo e tecido conjuntivo que une o epicárdio ao miocárdio.

O endocárdio é a camada mais interior do coração e alinha as superfícies interior das câmaras cardíacas incluindo as válvulas. O endocárdio é constituído por duas camadas, uma mais interior constituída por células endoteliais e que alinha as câmaras cardíacas e uma mais externa composta por um tecido conjuntivo subendocardial que é contínuo ao tecido conjuntivo do miocárdio. Esta última camada tem presente alguns ramos do sistema condutor cardíaco.

O miocárdio é, do ponto de vista funcional, o principal constituinte do coração e das três camadas a mais espessa. É um tecido muscular que permite as contrações do coração e em termos de volume é constituído maioritariamente por cardiomiócitos, apesar de em número poderem ser ultrapassados pelos fibroblastos. Os fibroblastos possuem um papel principal na manutenção da matriz extracelular que por sua vez é a principal responsável pelas propriedades mecânicas passivas do tecido cardíaco (Clayton et al., 2011). Apesar da estrutura do miocárdio ser a mesma nas aurículas e ventrículos, esta é mais espessa nos ventrículos devido à elevada pressão hidrostática que estes têm de superar ao bombear o sangue para fora do coração através das grandes artérias. O miocárdio pode ser considerado como um material ortotrópico com preferência longitudinal na condução elétrica e tensões geradas, o que faz com que a distribuição celular seja determinante na maneira como o músculo despolariza e contrai (Santiago, 2018).

2.3.2 Cardiomiócitos

Os cardiomiócitos, como foi dito anteriormente, são o principal constituinte do coração pois permitem a contratilidade do mesmo. Estas células incorporam no seu interior mitocôndrias de modo a garantir o fornecimento contínuo de ATP necessário à contração cardíaca (Pinnell et al., 2007). Cardiomiócitos adjacentes encontram-se ligados uns aos outros em certos pontos designados de discos intercalares. Nestes pontos as membranas das células formam uma espécie de dobras paralelas ligadas

através de desmossomas. A comunicação entre um cardiomiócito e o adjacente é efetuada através de junções gap localizadas maioritariamente nos discos intercalares, junções estas que permitem tanto a sinalização intercelular como o fornecimento de vias com pouca resistência à propagação do potencial de ação (Pinnell et al., 2007). Os cardiomiócitos podem ser divididos em duas categorias, células auto rítmicas e células contráteis. As células contráteis exibem um maior e mais estável potencial de repouso membranar bem como um PA mais prolongado. As células auto rítmicas, por sua vez, possuem potenciais membranares de repouso mais pequenos e instáveis o que faz com que a despolarização espontânea seja possível nestas células, gerando dessa forma a atividade elétrica normal do coração. Este tipo de células pode ser maioritariamente encontrada no nó sinoatrial apesar de também existirem no nó atrioventricular, feixe de HIS e em algumas das células de Purkinje. No entanto como o ritmo de despolarização do SAN é muito maior acaba por ocorrer a supressão das restantes regiões (Pinnell et al., 2007). No caso particular das células auto rítmicas do NAV, estas têm capacidade de gerar o potencial de ação caso o SAN falhe, funcionando como um marca-passo secundário (Kurian et al., 2010).

Os cardiomiócitos apresentam uma forma tubular alongada com duas funções principais, a condução elétrica e a contração. A condução elétrica acontece principalmente na membrana celular como uma consequência das correntes transmembranares. Quando a superfície é despolarizada, um processo de tudo ou nada é iniciado, se o impulso gerado não atingir um limiar mínimo sensível pela célula a mesma permanece inerte, se o limiar for alcançado o impulso elétrico é iniciado. A contração por sua vez, acontece exclusivamente no interior da célula, mais especificamente no sarcoplasma (Clayton et al., 2011). A estrutura interna dos cardiomiócitos apresenta miofilamentos (filamentos finos de actina e filamentos grossos de miosina em conjunto com as proteínas reguladoras troponina e tropomiosina). Os miofilamentos são estruturas proteicas longas que reagem na presença de cálcio (Ca) libertado pelo retículo sarcoplasmático (Clayton et al., 2011). O sarcómero, definido como a menor unidade funcional de contração é composto por filamentos finos e grossos dispostos em feixes paralelos (Niederer et al., 2019). Cada filamento grosso encontra-se normalmente rodeado por seis filamentos finos. Este padrão repetitivo faz com que os

dois sistemas de filamentos se encontrem interligados e que sejam capazes de deslizar um sobre o outro (Huxley and Niedergerk, 1954). A proximidade entre os sistemas de filamentos permite que as proteínas motor de miosina presentes nos filamentos grossos se liguem aos sítios de ligação dos filamentos finos. Estas ligações mecânicas entre os dois filamentos são designadas de pontes cruzadas (Spudich, 2001). Depois da formação das pontes cruzadas a miosina sofre um rearranjo molecular induzido pelo ATP que distorce a ponte cruzada e cria uma força capaz de fazer os filamentos finos e grossos deslizar em sentidos opostos. Após a criação desta força e da ligação de uma nova molécula de ATP à “cabeça” da miosina, esta liberta-se do filamento fino. Quando números suficientes de “cabeças” de miosina se ligam, puxam e libertam-se dos filamentos finos o sarcômero contrai. Como já foi referido anteriormente, os iões de cálcio são o sinal de controlo que permite a contração ao nível do sarcômero. Em condições de baixas concentrações de Ca^{2+} , a tropomiosina bloqueia os sítios de ligação da miosina na actina o que não permite a formação das pontes cruzadas e como tal não ocorre contração. Quando suficientes concentrações de Ca^{2+} se encontram presentes, estes iões ligam-se a um sítio único na troponina C, a qual inicia uma série de mudanças conformacionais no complexo actina-miosina e que resulta no movimento da miosina de forma a expor os sítios de ligação, iniciando a contração (Niederer et al., 2019).

2.4 Morfologia do potencial de ação

A morfologia do potencial de ação pode variar de acordo com diferentes características, nomeadamente espécie, ritmo cardíaco, estado de desenvolvimento, resposta a medicamentos, neuro-hormonas ou até mesmo de acordo com as diferentes regiões do coração (Santana et al., 2010). Em relação às diferenças observadas entre diferentes regiões do coração como pode ser observado na figura 2.3, estas podem ser explicadas através das diferenças nas propriedades dos subjacentes canais iónicos em cada região do coração. Estas diferenças, por sua vez, contribuem para a normal propagação unidirecional do estímulo bem como para a geração de um ritmo

cardíaco normal (Nanasi, 2009).

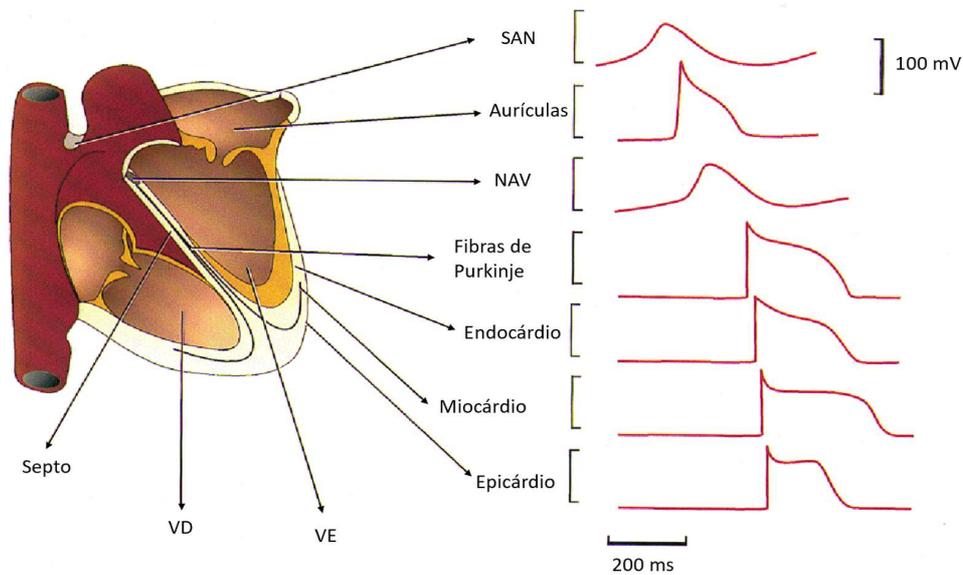
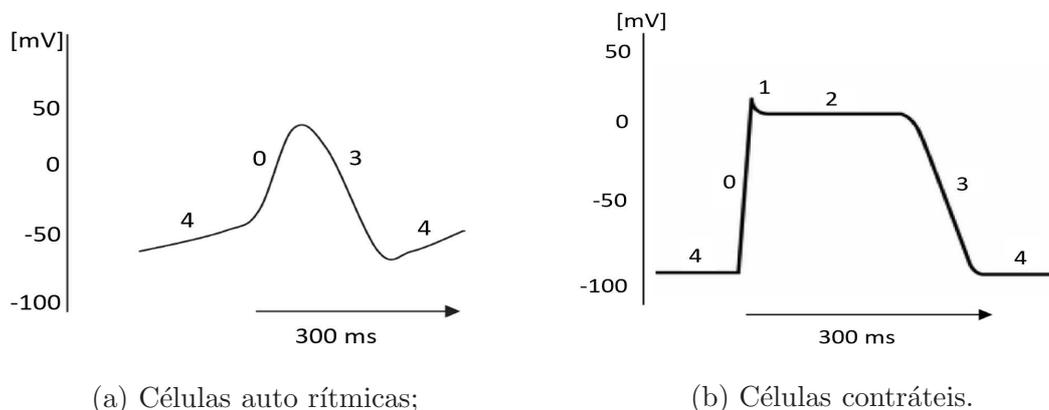


Figura 2.3 – Potenciais de ação nas diferentes regiões do coração (adaptado de (Nerbonne, 2000) .

Como já foi referido anteriormente, a forma do PA varia de acordo com o tipo de cardiomiócito. Na figura 2.4 podem ser observadas as diferenças entre o PA de uma célula auto rítmica e de uma célula contrátil. Com estas diferenças em consideração, o PA cardíaco pode então ser dividido em cinco fases no caso das células contráteis e em três fases no das células auto rítmicas, como é o caso das células do nó sinoatrial.



(a) Células auto rítmicas;

(b) Células contráteis.

Figura 2.4 – Fases do potencial de ação nas diferentes células (adaptado de (Pinnell et al., 2007)).

2.4.1 Células contráteis

Nas células contráteis, a fase 4 observada na figura 2.4 corresponde ao potencial de repouso e é normalmente apresentado como estável em cerca de -90 mV (Grant, 2009) resultado da permeabilidade seletiva da membrana celular ao potássio e do gradiente de potássio (K) que é próximo do potencial de equilíbrio de Nernst para o potássio (Pinnell et al., 2007). A fase 0 corresponde à fase de despolarização rápida. Esta despolarização pode ser explicada pela diminuição na permeabilidade da membrana ao potássio e consequente abertura dos canais de sódio. Nesta fase o potencial rapidamente é capaz de alcançar valores positivos na ordem dos 10 mV (Pinnell et al., 2007). A fase 1 corresponde à fase de repolarização rápida (Grant, 2009) derivada do decréscimo na permeabilidade da membrana ao sódio (Pinnell et al., 2007). A fase 2 é a fase de *plateau* e corresponde à fase mais longa do potencial de ação. Este prolongamento do PA pode ser explicado pelo acréscimo na permeabilidade da membrana ao cálcio o que mantém a despolarização (Pinnell et al., 2007). A fase 3 corresponde à fase de repolarização rápida. Esta fase restaura o potencial da membrana ao seu valor de repouso através da inativação dos canais de sódio no final da fase 2 e de uma corrente de influxo de potássio que provoca a repolarização (Pinnell et al., 2007).

2.4.2 Células autorritmicas

A primeira observação lógica na comparação entre os dois tipos de potencial de ação é a ausência da primeira e segunda fases no potencial de ação das células autorritmicas. Algumas observações complementares podem incluir o facto do potencial de membrana da fase 4 ser mais despolarizado nas células autorritmicas, na ordem dos -50 mV a -65 mV (Grant, 2009) e o facto de não possuir um potencial de repouso estável ao contrário do que acontece nas células contráteis (Pinnell et al., 2007). O facto de não possuírem um potencial de repouso permite que as células autorritmicas tenham a capacidade de despolarização espontânea. Através de um decréscimo na permeabilidade da membrana ao potássio é originado o potencial que por sua vez fornece ao coração a sua capacidade de autorritmicidade (Pinnell et al., 2007). Pode também ser observado que a fase 0 das células auto rítmicas é mais lenta que nas células contráteis. Este atraso resulta na baixa velocidade de condução do estímulo nas regiões dos nós (Grant, 2009).

2.5 Ciclo cardíaco

O ciclo cardíaco é definido como sendo o período de tempo decorrido desde a contração das aurículas até ao relaxamento dos ventrículos e descreve os processos que ocorrem no interior do coração desde o início de um batimento cardíaco até ao início do próximo. O ciclo cardíaco pode ser, de um modo geral, dividido em duas fases, são elas a sístole e a diástole que estão presentes tanto nas aurículas como nos ventrículos. Durante a sístole ocorre a contração das estruturas de modo a ser possível o bombeamento de sangue do coração para a circulação sanguínea enquanto que a diástole é caracterizada pelo relaxamento das estruturas de modo a que estas sejam de novo preenchidas pelo sangue. A coordenação destes componentes do ciclo cardíaco é essencial para o eficiente bombeamento do sangue. De um modo mais específico o ciclo cardíaco pode ser dividido em quatro fases, são elas a contração

isovolumétrica, sístole, relaxamento isovolumétrico e diástole. No diagrama da figura 2.5 podem ser observados os eventos que ocorrem durante um ciclo cardíaco em função do tempo, nomeadamente as variações de pressão em diferentes estruturas, a variação do volume ventricular e o eletrocardiograma.

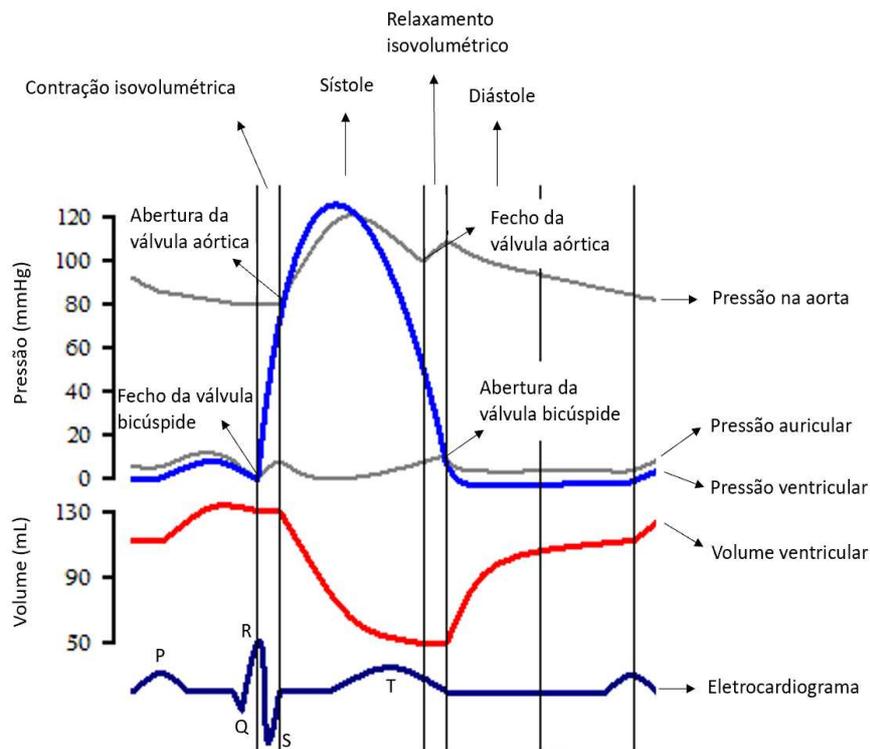


Figura 2.5 – Diagrama de Wiggers .

Como já foi referido anteriormente, a diástole é a parte do ciclo onde as aurículas enchem os ventrículos. Este evento é principalmente causado pelas diferenças de pressões entre as câmaras superiores e inferiores, mas também pelo *atrial kick*. O *atrial kick* é o fenómeno de aumento de força gerada pela aurícula durante a contração. Este evento ocorre durante o fluxo de sangue da aurícula para o ventrículo e tem como objetivo o aumento de fluxo através de um aumento do gradiente de pressão. A fase de contração isovolumétrica sucede o início da contração dos ventrículos e ocorre quando a pressão intra-cavidade aumenta sem alteração do volume. A sístole é iniciada quando a pressão intra-ventricular aumenta acima da

pressão dos vasos sanguíneos. Esta diferença de pressão resulta na abertura das válvulas e ejeção do sangue para a corrente sanguínea. A sístole ocorre até que as pressões nos ventrículos e aorta se encontrem em equilíbrio o que resulta no fecho das válvulas. Por fim, a fase de relaxamento isovolumétrico dos ventrículos ocorre quando a pressão intra-cavidade diminui a um volume constante e termina quando a pressão ventricular é baixa o suficiente. Este decréscimo na pressão resulta na abertura das válvulas atrioventriculares e conseqüentemente no fluxo de sangue das aurículas para os ventrículos (Santiago, 2018).

2.6 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma trata-se de um dos exames complementares de diagnóstico não invasivos mais frequentemente utilizados para avaliar a função cardíaca. Apesar da contínua evolução nas tecnologias utilizadas para o estudo do coração, este tipo de exame ainda mantém um papel central na investigação de várias doenças cardíacas. Cada contração do músculo cardíaco ou das válvulas do coração é comandado por pequenos impulsos elétricos gerados no próprio coração. O ECG consegue identificar os padrões normais de transmissão e geração destes impulsos elétricos através da colocação de elétrodos em locais estratégicos. Até ao momento é o exame mais indicado para avaliar arritmias cardíacas, na interpretação do ritmo cardíaco e para a investigação inicial da isquemia cardíaca (CUF, 2020).

O gráfico obtido através do ECG representa a soma dos diferentes potenciais de ação nas diferentes regiões do coração (Shih, 1994). Neste gráfico é possível distinguir três características principais, são elas a onda P, o complexo QRS e a onda T. A onda P é associada à despolarização das aurículas, o complexo QRS, que tipicamente apresenta uma série de três deflexões, é associado à despolarização ventricular e a onda T associada à repolarização ventricular. Uma vez que a repolarização das aurículas ocorre geralmente em simultâneo com a despolarização ventricular, e visto que a primeira é de muito menor amplitude, devido à menor massa auricular quando comparada com a ventricular, a repolarização das aurículas encontra-se englobada

no complexo QRS (Pullan et al., 2005). Apesar destas serem as três características principais do gráfico do ECG, é ainda possível obter alguma informação adicional, por exemplo, o facto de o segmento ST se encontrar apresentado isoeletrico com a linha de base do gráfico reflete a ausência de fluxo de corrente associado à fase 2 da repolarização ventricular. O intervalo PR representa o período de tempo decorrido desde a despolarização inicial das aurículas até à despolarização dos ventrículos e reflete o atraso fisiológico na condução do estímulo imposto pelo nó atrioventricular (Temple et al., 2013). Por sua vez, o intervalo QT representa o tempo decorrido entre a despolarização e repolarização dos ventrículos e pode ser portanto uma forma de medição da duração do potencial de ação ventricular.

3

Modelos matemáticos do coração

Nos últimos anos a simulação cardíaca tem sido uma área com enorme procura e desenvolvimento. Com o aumento da capacidade de cálculo dos computadores têm sido desenvolvidas simulações cada vez mais complexas e realistas, com o objetivo de serem introduzidas na prática clínica, não apenas como uma ferramenta de prevenção ou diagnóstico, mas também para auxílio em intervenções cirúrgicas complexas. Existe uma grande variedade de modelos de células e tecidos cardíacos, desde modelos simplificados a modelos mais complexos e modelos realistas específicos de uma espécie, duma região anatômica ou construídos para um determinado paciente. Como o coração é um sistema multifísico que engloba três fenomenologias intrinsecamente acopladas, os modelos nesta área podem ser desenvolvidos de forma a simular um, dois ou até mesmo três processos simultaneamente. Como tal, este capítulo encontra-se dividido pela natureza dos processos, simulação da eletrofisiologia do coração, mecânica do miocárdio e posteriormente estratégias de acoplamento dos diferentes processos. É dada elevada importância aos modelos eletrofisiológicos, nomeadamente nos modelos celulares iónicos aos modelos simplificados e nos modelos de tecidos excitáveis à formulação contínua. De seguida são referidos os principais métodos utilizados para simulação da parte mecânica do miocárdio bem como os

principais métodos e desafios existentes na incorporação/acoplamento dos processos de natureza diferente no mesmo modelo. Por último, é feita uma descrição dos modelos desenhados especificamente para o paciente uma vez que representam a evolução dos modelos cardíacos e têm capacidade para revolucionar a forma como os modelos de simulação cardíaca são vistos na prática clínica.

3.1 Eletrofisiologia do miocárdio

Do ponto de vista histórico a eletrofisiologia do tecido cardíaco foi a primeira fenomenologia do coração a ser estudada e modelada. Tendo começado através do pioneiro trabalho de Hodgkin e Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952) nos potenciais de ação das células nervosas, rapidamente surgiram mais estudos e modelos cada vez mais capazes de representar propriedades e efeitos realistas dos estímulos cardíacos. Hodgkin e Huxley foram os primeiros a propor um modelo matemático quantitativo de propagação do potencial de ação através de um nervo de lula. No seu trabalho foram capazes de dividir as correntes por detrás da formação do potencial de ação do nervo em dois constituintes, uma corrente de sódio, com fluxo direcionado para o interior, seguida de um fluxo de potássio para o exterior. A formulação das equações necessárias para a descrição da variação de estas correntes com o potencial de tensão transmembranar e com o tempo valeu aos autores o prémio Nobel da medicina, em 1963.

Uma vez que as células nervosas e cardíacas apresentam bastantes características em comum, grande parte da matemática que regula a modelação das células cardíacas hoje em dia resulta do trabalho de Hodgkin e Huxley. Foi com base neste modelo que Noble (Noble, 1962) desenvolveu o primeiro modelo fisiológico complexo do tecido cardíaco. Posteriormente, tendo em conta o trabalho de Noble e as experiências *voltage clamp* e *patch clamp* de McAllister e Noble (McAllister et al., 1975), Beeler (Beeler and Reuter, 1977), DiFrancesco e Noble (DiFrancesco and Noble, 1985) e Luo e Rudy (Luo and Rudy, 1991) foi possível o desenvolvimento de vários modelos realistas da atividade iónica no tecido cardíaco.

Este tipo de modelos começa normalmente com uma descrição matemática dos eventos elétricos que ocorrem a nível celular e que levam à formação dos potenciais de ação cardíacos e terminam com uma descrição ao nível do tecido. Como os eventos elétricos que ocorrem a nível celular resultam das correntes iônicas transmembranares, alguns modelos utilizam formulações destas correntes em conjunto com a tensão, concentrações iônicas e cinética dos canais iônicos responsáveis pela sua formação (Fenton and Cherry, 2008). Existe uma enorme variedade na complexidade dos modelos iônicos utilizados para a descrição da eletrofisiologia celular do coração. Os modelos mais complexos tentam descrever a corrente iônica com base na sua relação com as subjacentes correntes transmembranares e respectivos canais e permutadores, oferecendo por um lado uma maior significância científica mas ao mesmo tempo tornando o modelo computacionalmente pesado e complexo do ponto de vista matemático. Outros tipos de modelos tentam uma abordagem mais simples, de modo a poder fornecer uma maior liberdade do ponto de vista matemático e computacional utilizando para isso, por exemplo, processos matemáticos únicos capazes de representar propriedades de diferentes canais (Noble and Rudy, 2001).

A simulação da eletrofisiologia do tecido cardíaco começa normalmente pela descrição de um modelo iônico celular capaz de representar o fluxo de corrente através dos canais iônicos, bombas e permutadores. Esta descrição celular em conjunto com um grupo de equações diferenciais parciais (PDE) capazes de descrever a propagação do PA, através de uma formulação contínua constituem a descrição da propagação do PA no tecido, como pode ser observado mais à frente. Um resumo de uma abordagem à formulação de um modelo eletrofisiológico, pode ser observado no esquema da figura 3.1.

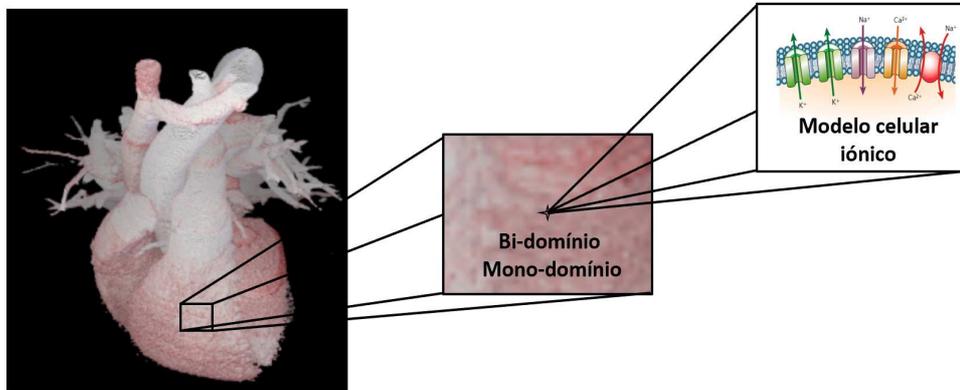


Figura 3.1 – Esquema de uma abordagem à construção de um modelo eletrofisiológico do coração. Imagem do modelo iônico celular retirada de ((Marbán, 2002))

A componente elétrica do modelo eletrofisiológico é capaz de simular a propagação do potencial transmembranar sobre o volume do coração através da resolução de um PDE, no caso da formulação de monodomínio reação-difusão, ou através de um sistema de PDE, no caso da formulação de bidomínio (Trayanova and Rice, 2011). A representação dos processos iônicos que ocorrem a nível celular e respetivo cálculo do fluxo de corrente é por sua vez feita através dos modelos celulares iônicos. Estes processos podem ser governados por um conjunto de equações diferenciais ordinárias (ODE) ou equações algébricas dependendo da complexidade do modelo iônico celular utilizado. A resolução simultânea das equações diferenciais parciais (PDE) em conjunto com as equações de governo do modelo iônico celular são, então, capazes de simular a propagação da onda elétrica no coração.

3.1.1 Modelos celulares iônicos

Como já foi referido anteriormente, existe uma grande variedade de modelos iônicos utilizados para a simulação da propagação das correntes transmembranares nas

células cardíacas. Contudo, os modelos celulares iônicos recaem sobre duas categorias principais, modelos complexos ou modelos simplificados. Uma vez que os modelos iônicos de grande escala (complexos) podem incluir a utilização de cerca de 30 a 100 variáveis e centenas de equações (Clayton et al., 2011), a complexidade matemática e o esforço computacional constituem dois dos grandes problemas e principais desvantagens na utilização destes modelos. De forma a simplificar a descrição e propagação do potencial de ação no tecido e, conseqüentemente, diminuir o custo computacional dos modelos iônicos de grande escala surgiu a necessidade do desenvolvimento de modelos simplificados. Estes modelos normalmente incorporam entre 2 a 10 variáveis o que resulta numa redução significativa do número de equações necessárias para a descrição da propagação do sinal elétrico (Clayton et al., 2011). Como já foi referido anteriormente, nesta dissertação, é dada uma maior importância aos modelos iônicos simplificados. Devido à maior simplicidade matemática e controlo sobre o modelo, esta abordagem foi considerada a melhor para a realização prática do trabalho. De acordo com Clayton, os modelos simplificados podem geralmente ser divididos em três subcategorias, redução de modelos mais detalhados, modelos genéricos e modelos fenomenológicos.

Redução de modelos detalhados

A redução de modelos detalhados como o próprio nome indica podem ser alcançadas através de redução de modelos iônicos mais complexos. A eliminação adiabática de certas variáveis de *gating* ou a simples redução do número de variáveis são exemplos de algumas abordagens que podem ser efetuadas de forma a reduzir um modelo mais complexo. Um exemplo da eliminação adiabática de variáveis é o caso do modelo de 2 variáveis de Karma (Karma, 1993), que resulta de uma simplificação do modelo de 4 variáveis de Noble (Noble, 1962). A redução do número de variáveis pode ser uma outra abordagem de simplificação. Neste caso, a redução do número de variáveis pode ser alcançada, por exemplo, assumindo algumas concentrações iônicas como constantes (Fink et al., 2011).

Modelos genéricos

Os modelos genéricos de meios excitáveis conseguem alcançar a simplificação computacional através da simplificação da matemática envolvida na descrição da propagação das correntes. Nestes modelos as propriedades dos diferentes canais iônicos podem ser representadas através de processos matemáticos únicos (Noble and Rudy, 2001). Os primeiros estudos na modelação do PA no tecido cardíaco começaram com este tipo de abordagem, mais propriamente com o modelo de 2 variáveis de FHN (FitzHugh, 1961) que na sua essência é uma redução do modelo de Hodgkin e Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952). No modelo de FitzhHugh-Nagumo a formulação do modelo recai sobre a definição de uma variável de excitação u e uma de recuperação v , como pode ser observado nas equações 3.1, 3.2 constituindo um sistema reação-difusão. Parâmetros como a , b , c_1 , c_2 e d definem propriedades da membrana e são capazes de alterar a forma do PA enquanto n representa um vetor normal em relação à fronteira (Rogers and McCulloch, 1994). A equação 3.3 representa a condição fronteira.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla u + c_1 u(u - a)(1 - u) - c_2 v \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = b(u - dv) \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial u}{\partial n} = 0 \quad (3.3)$$

Os modelos como de Rogers-McCulloch (RMC) (Rogers and McCulloch, 1994) que por sua vez é uma evolução do modelo de FitzHugh-Nagumo recaem também na definição de modelos genéricos. No entanto, existem algumas diferenças inovadoras entre os dois modelos. Enquanto o modelo original de FHN descreve uma variável de ativação u e uma de recuperação v adimensionais, no modelo de RMC o modelo é formulado em função do PA dado pelo rumo do potencial transmembranar V_M .

Esta abordagem na formulação do problema resulta na descrição da corrente iônica total através da taxa de variação temporal da variável de ativação, com os devidos parâmetros do modelo original ajustados de modo a fornecer a dimensionalidade correta. De acordo com a formulação de Rogers-McCulloch, a corrente iônica por unidade de volume pode ser obtida através do cálculo simultâneo das equações 3.4 e 3.5, onde parâmetros como k , c_1 , c_2 , A , B , a , b e d representam parâmetros do modelo, k representa a escala de tempo do modelo, V_M o potencial membranar e u a variável de excitação/recuperação (Biasi and Tognetti, 2019). Enquanto a equação 3.4 representa a função de descrição da corrente iônica, a equação 3.5 representa a variável de ativação.

$$I_{ion} = kc_1(V_M - B)\left(a - \frac{V_M - B}{A}\right)\left(1 - \frac{V_M - B}{A}\right) + kc_2u(V_M - B) \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = ke\left(\frac{V_M - B}{A} - du - b\right) \quad (3.5)$$

Modelos fenomenológicos

Os modelos fenomenológicos, por sua vez, baseiam-se normalmente num resumo das correntes de efluxo e influxo, em vez de recorrerem à descrição dos permutadores, bombas e canais iônicos celulares. Neste tipo de modelos uma redução no número de variáveis de estado pode ser alcançada através da substituição da descrição das correntes iônicas por métodos iterativos simples (Lopez-Perez et al., 2015). Esta abordagem resulta no uso de menos variáveis e equações necessárias para a sua descrição. O principal objetivo deste tipo de modelos é a reprodução de certas propriedades dinâmicas chave das células e do tecido sem a necessidade de serem incluídos demasiados detalhes acerca dos canais iônicos (Clayton et al., 2011). O modelo de Fenton-Karma (Fenton and Karma, 1998) e consequentes extensões (Bueno-Orovio et al., 2008) (Cherry and Fenton, 2004) podem ser considerados como exemplos de modelos fenomenológicos.

3.1.2 Modelos de tecido cardíaco excitável

A nível celular é observado um atraso na propagação da onda de despolarização entre um miócito e os seus vizinhos, este efeito é normalmente atribuído às junções gap (hiato) existentes entre miócitos (Clayton et al., 2011). A esta escala espacial, a propagação do PA pode então ser representada como um processo discreto (Kleber and Rudy, 2004). No entanto, a escalas espaciais maiores, algumas centenas ou milhares de miócitos, a despolarização parece ocorrer de forma contínua (Durrer et al., 1970). Foi com base nestas observações que foi formulada a hipótese do contínuo, ou seja, em alguns casos é possível ignorar a natureza discreta da propagação do PA cardíaco para que esta seja considerada como contínua, simplificando bastante a formulação matemática da propagação do impulso no tecido (Clayton et al., 2011). Desta forma os modelos de tecido cardíaco excitável podem, de uma maneira geral, ser divididos em duas categorias, modelos discretos e modelos contínuos. Os modelos contínuos podem, no entanto, ser posteriormente divididos em modelos de monodomínio ou bidomínio. Como é referido anteriormente, nos modelos discretos (nível celular) o tecido cardíaco é caracterizado por uma representação explícita de células individuais. Já nos modelos contínuos, o tecido cardíaco é abordado a uma escala maior, como um sincício funcional de células eletricamente acopladas (Clayton et al., 2011).

Modelos discretos

Relativamente aos modelos discretos, as principais descrições matemáticas deste tipo de modelos incluem modelos celulares autómatos simples/elementares (CA), *coupled map lattices* (CML) e *lattices of coupled ordinary differential equations* (CODEL) (Clayton et al., 2011). Os modelos CA são descrições simplificadas do tecido cardíaco. Estes modelos consistem numa rede de células, onde cada célula possui um número finito de estados, como por exemplo, ligado e desligado. Para cada célula individual, um grupo de células designado de vizinhança é definido em relação à

célula específica. O estado inicial ($t=0$) das células é atribuído a cada célula individual. A nova geração ($t=1$) é então criada de acordo com alguma regra definida, por exemplo, uma função matemática que determina o novo estado da célula de acordo com o seu estado atual bem como o estado da sua vizinhança (Clayton et al., 2011).

Os modelos CML são um desenvolvimento dos CA nos quais os estados de cada célula são representados como contínuos e atualizados dentro de um lattice (Waller and Kapral, 1984). A cada interação pode ser atribuída uma força de acoplamento diferente de forma a ser possível a modelação de uma propagação anisotrópica.

Os CODEL são um desenvolvimento dos CML nos quais um conjunto de equações diferenciais ordinárias são acopladas de forma a ser possível a descrição da cinética de uma célula individual. Nesta abordagem são utilizadas resistências de forma a representar as junções gap (Clayton et al., 2011).

Modelos contínuos

Ao contrário do que acontece nos modelos discretos em que o tecido é considerado como uma composição de células individuais, nos modelos contínuos o tecido é abordado como um sincício funcional de células eletricamente acopladas (Clayton et al., 2011). De forma a ser possível uma descrição contínua, pode ser aplicada a homogeneização da representação discreta do tecido cardíaco através da consideração do tecido como uma rede de resistências (Neu and Krassowska, 1993). Nestes casos também o seu comportamento elétrico ideal é considerado como um meio excitável onde as células excitáveis se encontram acopladas difusamente através da tensão transmembranar V_M (Clayton et al., 2011).

Modelos de bidomínio

Neste tipo de abordagem aos modelos contínuos são consideradas as regiões intra e extracelulares como dois domínios contínuos e sobrepostos mas separados pela membrana celular (Clayton et al., 2011). Esta separação entre os meios é necessária de forma a ser possível a injeção de corrente no meio extracelular durante o estímulo

externo ou desfibrilação (Trayanova, 2006). A descrição de cada domínio é, no entanto, baseada numa versão generalizada da lei de Ohm. Nesta descrição é definida a relação entre o campo elétrico, a densidade de corrente e o tensor de condutividade. De uma forma geral, os modelos de bidomínio representam o tecido cardíaco a uma escala macroscópica relacionando a corrente iónica com o potencial da membrana e potencial extracelular (Potse et al., 2006). Os modelos de bidomínio foram inicialmente formulados de forma ser possível a computação dos potenciais extracelulares e da superfície do corpo. Posteriormente estes modelos foram melhorados de forma a serem capazes de incorporar vários modelos membranares, designando-se assim modelos de bidomínio reação-difusão (Roth, 1991). O processo de reação é atribuído ao PA celular enquanto processo de difusão representa o fluxo de corrente entre células (Clayton et al., 2011). Uma vez que os modelos de bidomínio reação-difusão têm de resolver uma equação implícita de forma a obter o potencial extracelular a cada tempo simulado, estão muitas vezes restritos a modelos relativamente pequenos (Potse et al., 2006). A formulação das equações de bidomínio são apresentadas em 3.6 e 3.7, onde a primeira equação corresponde à descrição do domínio intracelular e a segunda à do domínio extracelular. Através da consideração de que os dois domínios são contínuos e isotrópicos, as equações de bidomínio podem ser obtidas, como já foi referido anteriormente, através da lei de Ohm e da lei da conservação da corrente (Biasi and Tognetti, 2019).

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} - \frac{\partial \phi_o}{\partial t} - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = -I_{ion} \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial \phi_e}{\partial t} - \frac{\partial \phi_i}{\partial t} - \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = I_{ion} \quad (3.7)$$

Nestas equações os potenciais intra e extracelulares são representados por ϕ_i e ϕ_e respetivamente, enquanto as condutividades intra e extracelulares são representadas por σ_i e σ_e . A corrente iónica da membrana por unidade de volume é representada por I_{ion} . Nesta formulação a capacitância da membrana por unidade de volume

é considerada como unitária. Ao utilizar uma abordagem de bidomínio, a caracterização dos dois domínios, intra e extracelular, resulta na representação da área ou volume total do coração. Desta forma, tanto o potencial intracelular como o extracelular são definidos em cada ponto do correspondente domínio. O potencial da membrana pode posteriormente ser calculado através da diferença de potencial entre o espaço intra e extracelular, como pode ser observado na equação 3.8.

$$V_M = \phi_i - \phi_e \quad (3.8)$$

Modelos de monodomínio

De forma a simplificar a formulação de bidomínio e conseqüentemente diminuir o custo computacional, os modelos de bidomínio podem então ser simplificados para um modelo de monodomínio. O modelo de monodomínio pode ser obtido se a anisotropia dos espaços intra e extracelular for considerada como igual, ou seja, através da consideração de que a condutividade do espaço extracelular é proporcional à condutividade do espaço intracelular (Clayton et al., 2011). Este tipo de modelos são normalmente descritos por uma única equação de derivadas parciais, equação 3.9, o que facilita bastante o cálculo das soluções numéricas e resulta na conseqüente redução do tempo de computação do modelo.

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V_M) = \beta (C_m \frac{\partial V_M}{\partial t} + I_{ion}) \quad (3.9)$$

Apesar deste tipo de modelos simplificar bastante a caracterização do tecido muitas vezes não podem ser utilizados pois não permitem a influência das correntes do meio extracelular no potencial membranar e correntes iônicas. Esta desvantagem deve ser tida em consideração quando existem correntes aplicadas devido ao *pacinig* (marca-passo) ou desfibrilação (Potse et al., 2006). Este tipo de formulação não permite portanto, a simulação de sinais extracelulares como é o caso do ECG que resulta da atividade elétrica do tecido (Dokos, 2017). No entanto, foi observado por Franzone (Franzone et al., 2005) que na ausência de injeção de corrente no meio extracelular,

a descrição do PA era muito semelhante entre modelos de mono e bidomínio mesmo em casos em que o rácio anisotrópico era diferente entre os meios intra e extracelular. À semelhança do que foi observado por Franzone, Potse observou que no caso de não existirem estímulos externos, os padrões de propagação do PA obtidos através de formulações de mono e bidomínio também eram idênticos (Potse et al., 2006). Com base nestas observações, existem casos práticos em que a formulação de monodomínio pode obter resultados tão precisos como os da formulação de bidomínio, com um menor custo computacional.

3.2 Mecânica do miocárdio

Os ventrículos e particularmente o ventrículo esquerdo são, das quatro câmaras que compõem o coração, os mais estudados do ponto de vista fisiológico e matemático. O interesse nesta pequena estrutura do coração pode ser explicado, talvez, pela maior letalidade das desordens ventriculares, em relação a outras desordens estruturais (Lopez-Perez et al., 2015). Desde o final do século XIX até ao presente muitos estudos e avanços foram feitos nesta área (Nash and Hunter, 2000), desde os primeiros modelos analíticos de parede-fina para a tensão na parede ventricular (Woods, 1892) até aos mais “recentes” e realistas modelos biofísicos dos anos 70. Durante este período foram feitos alguns desenvolvimentos chave que ainda hoje servem de regra na construção deste tipo de modelos. Estes desenvolvimentos incluem certas condições e propriedades essenciais que os modelos deveriam incorporar de forma a representarem realisticamente as propriedades do tecido cardíaco. Tais propriedades incluem, a necessidade de incorporar a análise de deformação finita em vez da clássica teoria da elasticidade (Mirsky, 1973), o uso do método dos elementos finitos (FEM) de modo a ser possível a correta descrição da complexa geometria das estruturas do coração de forma precisa e eficiente, a significância da anisotropia e heterogeneidade do material na previsão da pressão na parede (JANZ and Grimm, 1972) e o uso de relações tensão-deformação não lineares de forma a serem possíveis

previsões mais realistas das deformações da parede (Janz and Grimm, 1973). Enquanto a tensão é definida como sendo a força por unidade de área e é responsável pela caracterização de cargas, a deformação é responsável pela caracterização das deformações do material e como tal, pode de uma maneira geral ser definida como a mudança no comprimento do tecido em relação ao comprimento final (Dokos, 2017).

Uma vez que as células cardíacas podem variar mais de 20% em tamanho durante um ritmo cardíaco normal, a análise mecânica, como já foi referido anteriormente, deve ser baseada na teoria da deformação elástica finita (Nash and Hunter, 2000). A teoria da deformação elástica finita implica que deve existir uma clara distinção entre a configuração não deformada do tecido e aquela deformada. Nestas condições, o deslocamento desconhecido do tecido é normalmente calculado através da resolução da equação da conservação do momento (equação 3.10) (Gerbi, 2018).

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_s \frac{\partial^2 \mathbf{d}_s}{\partial t^2} - \nabla_0 \cdot \mathbf{P}(\mathbf{d}_s) = 0 \\ + \text{cond. fronteira} \\ + \text{cond. iniciais} \end{array} \right. \quad (3.10)$$

A densidade (ρ_s) e o primeiro tensor das tensões de Piola-Kirchhoff (\mathbf{P}) entra para a consideração das propriedades do material. A imposição das condições iniciais e de fronteira é necessária de modo a garantir a correta descrição do problema. Normalmente, o miocárdio é considerado como um material hiperelástico (Ogden, 1977), de modo que a relação entre a tensão e a deformação derive da função densidade de energia de deformação (equação 3.11).

$$\mathbf{P} = \frac{\partial W(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{F}} \quad (3.11)$$

Na modelação da parte mecânica do coração devem ser tidas em consideração as duas tensões presentes na deformação do coração durante o ciclo cardíaco, a tensão passiva e a ativa. Enquanto as tensões passivas são uma consequência das propriedades estruturais das células e tecidos, as tensões ativas devem-se à atividade

eletromecânica do coração (Santiago, 2018).

3.2.1 Tensões passivas

Apesar de o comportamento dos tecidos moles, desde muito cedo, ser descrito como não linear sobre deformações finitas (Roy, 1881), a facilidade e simplicidade da teoria linearizada fez com que os primeiros modelos mecânicos de representação dos tecidos moles fossem considerados como lineares. Hoje em dia a vasta maioria dos modelos existentes neste campo são baseados no modelo de Yin (Yin, 1981), com alguns tipos de propriedades ortotrópicas derivadas da distribuição conhecida das fibras helicoidais do coração (Streeter and Bassett, 1966).

3.2.2 Tensões ativas

Quando os primeiros modelos das tensões ativas começaram a ser desenvolvidos ocorreu um cruzamento entre a eletrofisiologia e os modelos de tensão passiva (Santiago, 2018). Uma vez que a despolarização da membrana induz uma resposta mecânica dos miócitos num fenómeno que é normalmente designado de acoplamento excitação-contração (AEC), os primeiros modelos desenvolvidos neste campo (Hunter and Smaill, 1988) eram essencialmente funções de transferência tensão elétrica-tensão mecânica (Santiago, 2018). Posteriormente tanto os modelos de tensão passiva como os modelos AEC evoluíram, permitindo simulações mais complexas na área da modelação eletromecânica do coração (Santiago, 2018).

Deste modo, à semelhança do que acontece com os modelos eletrofisiológicos do coração, uma abordagem à modelação da componente mecânica passa por definir um conjunto de equações que representem o comportamento mecânico a nível celular (sarcómeros) e posteriormente acoplar com a mecânica dos meios contínuos de modo a ser possível a obtenção do comportamento ao nível do tecido. Enquanto a contração dos ventrículos resulta da tensão ativa gerada pelos miócitos, a deformação do órgão pode ser descrita pelas equações da mecânica dos meios contínuos. A solução

simultânea, das equações do modelo de miofilamento em conjunto com as equações da componente passiva da mecânica cardíaca para o volume total do coração, constitui a simulação da contração cardíaca total (Trayanova, 2011).

Existe uma grande variedade de modelos celulares que se distinguem pela sua complexidade e mecanismos que são capazes de reproduzir. Enquanto modelos anteriores tinham como objetivo a caracterização dos estados bioquímicos da ponte-cruzada ou do desenvolvimento de tensão na ausência de regulação dos filamentos finos, modelos mais recentes incorporam a cinética tanto dos filamentos finos como dos grossos (Fink et al., 2011). A nível celular, de acordo com Kerckhoffs, os modelos de tensões ativas podem ser divididos na sua essência em 3 grupos (Kerckhoffs et al., 2006). Modelos de elastância variável no tempo, modelos de Hill ou modelos totalmente dependentes da história. Os modelos de elastância variável no tempo são modelos que incluem a dependência do desenvolvimento da força ativa cardíaca no comprimento do músculo e no tempo. Modelos de Hill, foi o nome dado a este tipo de modelos após o estudo de A.V Hill publicado em 1938, onde foi capaz de descrever certas propriedades fundamentais da mecânica do músculo (Hill, 1938). Este autor foi capaz de desenvolver um modelo reológico fenomenológico onde relacionava a libertação de energia do músculo com o trabalho mecânico realizado pelo músculo, a força de contração e a velocidade de encurtamento e através destas variáveis obter a curva característica de força-velocidade (Niederer et al., 2019). Apesar de muitos dos primeiros modelos neste campo terem sido desenvolvidos com base nos modelos do músculo esquelético de Hill, estes modelos não são apropriados para a descrição da mecânica cardíaca uma vez que apenas consideram a contração tetânica, contração que não é possível ocorrer no músculo cardíaco (Kerckhoffs et al., 2006). Os modelos totalmente dependentes da história podem ser divididos em duas abordagens, baseados na teoria das pontes cruzadas de Huxley (Huxley, 1957) ou em modelos de ativação do miofilamento. Enquanto os primeiros são normalmente descritos através de um sistema de equações diferenciais parciais como funções do tempo e da posição das pontes cruzadas, os modelos de miofilamentos são descritos através de um sistema de equações diferenciais ordinárias como funções do tempo e da velocidade de encurtamento (Kerckhoffs et al., 2006).

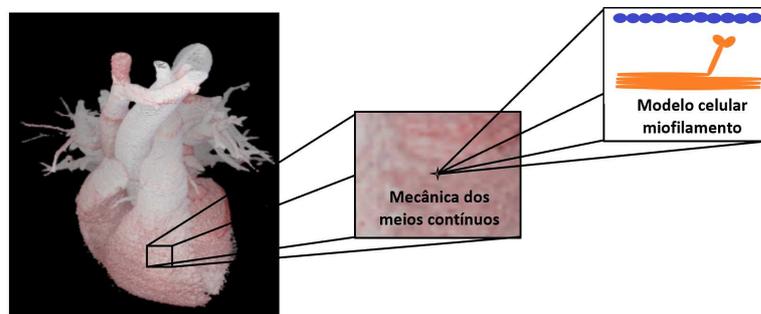


Figura 3.2 – Esquema de uma abordagem à construção de um modelo mecânico do coração.

3.3 Acoplamento de modelos

O acoplamento de diferentes modelos gera muitas vezes complicações a nível matemático e conseqüentemente a nível de computação. Nesta secção são abordados os diferentes acoplamentos entre modelos e as suas físicas, enumerados alguns métodos existentes e algumas vantagens e desvantagens de cada método.

3.3.1 Acoplamento fluido-sólido

No acoplamento entre a mecânica de fluidos e a mecânica do tecido a interação entre o fluido e a estrutura gera um grande número de problemas de engenharia devido às complexas geometrias e interações entre o fluido e a estrutura. Uma vez que a representação destes processos requer o uso de leis e equações de diferentes campos da física e visto que os conseqüentes subproblemas não podem ser resolvidos independentemente, pois tanto o fluido tem um grande impacto na estrutura como a estrutura tem no fluido, é necessário recorrer ao uso de aplicações multifísica. As duas físicas envolvidas neste acoplamento são a dinâmica de fluidos e a dinâmica estrutural. Visto que ambas podem ser descritas pela mecânica dos meios contínuos a solução para o acoplamento dos dois problemas é normalmente alcançada através

das suas relações com a mecânica dos meios contínuos e é geralmente resolvida através de métodos numéricos (Trayanova, 2011).

Existem duas formas de descrever a interação entre fluido e estrutura (FSI), são elas a simulação acoplada de uma via (resposta unidirecional) e a de duas (resposta bidirecional). No caso do método aplicado ser de uma via são apenas transferidos deslocamentos do sólido para o fluido, enquanto no caso bidirecional existe também comunicação do fluido para o sólido. No caso bidirecional são necessárias iterações de forma a ser possível a convergência da posição e força nas fronteiras de contacto (Santiago, 2018). Apesar do método unidirecional facilitar a implementação e convergência de resultados falha na representação física do problema FSI, uma vez que falta a resposta bidirecional, ou seja, a influência que o fluido tem no sólido. Ao usar uma abordagem bidirecional significa que são impostas forças do fluido na fronteira do sólido, o que resulta na modificação da solução do domínio sólido. Apesar deste último método ser mais realista na representação do problema quando aplicado em tecidos moles pode resultar em inúmeras instabilidades numéricas e conseqüentemente no aumento do custo computacional. Tanto nos casos unidirecionais como bidirecionais, as equações de Navier-Stokes são resolvidas no domínio do fluido para computar a dinâmica do fluido (Santiago, 2018).

As três principais abordagens ao problema de interação entre fluido e estrutura (FSI), segundo Cheng (Cheng et al., 2005) podem ser divididas em métodos de computação de dinâmica de fluidos com prescrição da geometria, métodos FSI fictícios e métodos FSI realistas. Os métodos com prescrição da geometria são maioritariamente obtidos através da reconstrução dos dados de imagens médicas de tomografia computadorizada (CT) ou imagiologia por ressonância magnética (MRI) onde é possível a obtenção de informações acerca do movimento das fronteiras em estudo. Este método é geralmente unidirecional uma vez que não inclui a interação da estrutura no fluido (Cheng et al., 2005). Os métodos FSI fictícios, maioritariamente a técnica das fronteiras imersíveis (FI), são um género de aproximação macroscópica (Cheng et al., 2005). A técnica FI recorre ao uso de uma malha fixa no fluido e posteriormente procede à interpolação da posição da superfície molhada através da

malha sólida Lagrangiana (Santiago, 2018). Nestes métodos o acoplamento entre as duas estruturas é geralmente feita através de algoritmos de acoplamento realistas (Cheng et al., 2005). Relativamente aos métodos FSI realistas, existem três aspectos que o modelo deve apresentar de modo a garantir o seu sucesso: i) a estrutura do modelo deve ser capaz de representar as características anisotrópicas, não lineares e heterogêneas reais da parede cardíaca; ii) a dinâmica de fluidos deve ser capaz de computar grandes deformações do domínio do fluido e atualizar as soluções da malha computacional de acordo com as deformações; e por último iii) o algoritmo de acoplamento deve garantir a convergência do sistema a partir de um acoplamento correto entre o sistema fluido e estrutural.

Em biomecânica, as duas principais técnicas utilizadas para a resolução do problema FSI são o método arbitrário Lagrangiano-Euleriano (ALE) e a técnica das fronteiras imersíveis (FI). Como já foi referido anteriormente, a técnica FI recorre ao uso de uma malha fixa no fluido, no entanto, o método ALE procede à deformação da malha do fluido através do uso de deslocamentos de fronteira impostos (Santiago, 2018). Os dois métodos podem ser formulados como uni ou bidirecionais, porém a formulação ALE para as equações de Navier-Stokes tem sido usada com bastante sucesso na descrição do movimento da malha, tanto em dinâmica de fluidos computacional como na interação fluido-estrutura (Souli et al., 2000)(Zhang and Hisada, 2001).

3.3.2 Acoplamento eletromecânico

É importante notar que, à semelhança do que acontece no acoplamento fluido-sólido, também neste caso existe uma resposta bidirecional no caso do fenómeno de acoplamento excitação-contração (AEC). A atividade elétrica induz uma resposta mecânica nos miócitos, mas um estímulo mecânico pode também induzir correntes transmembranares que posteriormente se desenvolvem em atividade elétrica. Como foi demonstrado em (Nash and Panfilov, 2004) a deformação mecânica pode afetar fenómenos eletrofisiológicos complexos como, por exemplo, a ruptura da onda espiral

(Santiago, 2018). Neste tipo de acoplamento, a parte elétrica é normalmente resolvida através de um sistema reação-difusão que é capaz de simular a propagação do impulso de potencial transmembranar. Já a parte mecânica, regra geral, é resolvida através da mecânica dos meios contínuos, onde a tensão ativa gerada pelos miócitos é utilizada de forma a calcular a deformação do tecido. A solução é normalmente alcançada através do uso do FEM de forma a que as equações sejam resolvidas na malha computacional (Trayanova and Rice, 2011). Uma estratégia de acoplamento entre a parte elétrica e mecânica do modelo pode ser, por exemplo, o uso do cálcio intracelular. O aumento na concentração de cálcio no modelo iónico celular da componente elétrica pode servir como um *input* para o modelo celular do miofilamento da componente mecânica, como uma representação da tensão ativa gerada dentro de cada miócito (Trayanova and Rice, 2011).

3.4 Modelos desenhados para o paciente

O tratamento individual de pacientes na prática clínica de cardiologia está cada vez mais dependente das técnicas de imagiologia, dispositivos médicos e da identificação genética de pacientes que apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento de certas desordens (Niederer et al., 2018).

Atualmente a simulação cardíaca aponta para um desenvolvimento em modelos especificamente desenhados para o paciente (*patient-specific*). O avanço nas técnicas de aquisição de imagens médicas em conjunto com a disponibilidade das mesmas, e com métodos CAD melhorados, constituem as principais causas no crescente interesse na área da simulação cardíaca aplicada às práticas clínicas. Este interesse permitiu o avanço de modelos genéricos para modelos 3D específicos para o paciente, com capacidade de reproduzir características reais da função e anatomia do coração de pacientes vivos. Estes modelos começam a ser implementados na prática clínica, diretamente através de dispositivos comercializados, ou indiretamente através de contribuições para o melhoramento de conhecimentos acerca de certos mecanismos ou patologias, em contexto clínico (Gray and Pathmanathan, 2018).

A construção de um modelo desenhado para o paciente, bem como o seu grau de personalização varia muito consoante o autor e objetivo de cada modelo. Normalmente, um passo comum a todos os modelos paciente-específicos envolve a representação de uma parte anatómica específica do paciente adquirida através de alguma modalidade de imagem médica. Os três passos necessários à obtenção da parte anatómica real são a aquisição de imagem (CT, MRI, *etc.*), segmentação de imagem e a geração da malha computacional. Estas técnicas de aquisição de imagem podem ainda ser sincronizadas com o ECG e ciclo respiratório de modo a diminuir o ruído e artefatos presentes nas imagens devido ao movimento. Estas abordagens permitiram a construção de modelos dinâmicos capazes de incluir variações anatómicas intra-sujeito do coração devido ao ciclo cardíaco (Lopez-Perez et al., 2015).

Outros aspectos de personalização dos modelos, como já foi referido anteriormente podem variar muito. Os parâmetros personalizados podem ser obtidos através de medições diretas do paciente ou indiretamente através da computação de dados do paciente. As medições diretas podem ser efetuadas, por exemplo, através de biópsias, onde é possível calcular diretamente certos parâmetros como rigidez do material (Gray and Pathmanathan, 2018). As medições indiretas da rigidez do material podem ser feitas, por exemplo, através do cálculo da relação pressão-volume, onde a pressão é medida diretamente no paciente e o volume é calculado através da malha computacional (Aguado-Sierra et al., 2011).

Um modelo *patient-specific* é portanto uma junção de dados específicos do paciente com dados externos. Informações como idade, sexo, diagnósticos médicos e certas medições efetuadas através de modalidades de imagem médica sofisticadas são consideradas como dados em bruto (*Raw data*), ou seja, dados não processados específicos do paciente. São considerados dados externos, quaisquer dados que não sejam específicos do paciente, tais como resultados experimentais, estudos clínicos, literatura ou equações que vão governar os processos físicos do modelo. A implementação deste tipo de modelo inclui o processamento de dados do paciente e a incorporação desses dados com um algoritmo capaz de fornecer previsões clínicas personalizadas como pode ser observado no esquema da figura 3.3.

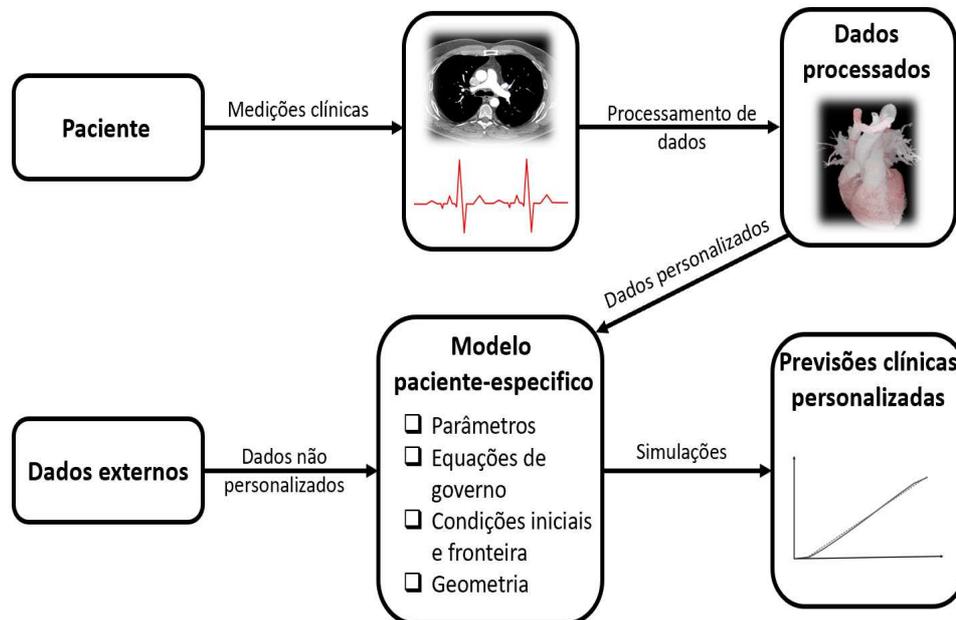


Figura 3.3 – Esquema dos passos envolvidos na criação de um desenho para o paciente.

3.4.1 Aquisição de imagem

Apesar de existirem inúmeros modelos construídos a partir de imagens médicas *ex vivo* e serem claras as vantagens da incorporação deste tipo de método de aquisição de imagem, são as imagens *in vivo* que representam a capacidade de fornecer tratamentos adequados e específicos para cada paciente em vez de um modelo generalizado. As imagens médicas *ex vivo* apresentam a grande vantagem de oferecerem uma melhor resolução espacial. Esta melhor resolução pode ser explicada através de fatores como a ausência de movimento do órgão, capacidade de remoção de tecido não útil ao desenvolvimento do modelo bem como a ausência das limitações impostas por pacientes vivos em termos de radiação (no caso da CT) (Lopez-Perez et al., 2015). As imagens *in vivo* apesar de possuírem uma pior qualidade espacial podem fornecer informações anatômicas e temporais específicas do paciente que as imagens *ex vivo* não são capazes. Estas informações podem ser agrupadas de forma a, por

exemplo, permitir a caracterização do movimento do coração.

Os modelos cardíacos 3D baseados em imagens médicas têm aumentado bastante nos últimos anos devido ao avanço nas técnicas de aquisição de imagem. Imagiologia por ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (CT), tomografia por emissão de positrões (PET), tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e ultrasons (US) são das técnicas mais utilizadas em cardiologia para fins de diagnóstico e estudo da fisiologia (Kang, 2012). No entanto as modalidades mais utilizadas na construção deste tipo de modelos são a CT e a MRI.

A CT é um método de aquisição de imagem que funciona através da emissão rotacional de raios-x e no qual diretamente do lado oposto ao emissor se encontram receptores de raio-x digitais especiais. Cada vez que o emissor completa uma rotação completa, o computador usa técnicas matemáticas sofisticadas de forma construir uma imagem 2D dos tecidos (of Biomedical Imaging and Bioengineering, 2020). Uma vez que diferentes tecidos absorvem diferentes quantidades de raios-x, as imagens obtidas possuem diferentes escalas de cinzento. Tecidos duros que absorvem grandes quantidades de raios-x, como é o caso dos ossos, vão ser apresentados com uma coloração branca. Tecidos moles como pele, músculos e alguns órgãos apresentam uma coloração acinzentada enquanto que órgãos como os pulmões absorvem muito poucos raios-x e como tal aparecem a preto. Quando comparado com outras modalidades como US ou MRI, a CT é capaz de fornecer informações detalhadas acerca das câmaras cardíacas, grandes vasos e artérias coronárias sendo muitas vezes preferida em relação às outras modalidades devido ao melhor rácio sinal-ruído e resolução espacial (Larrey-Ruiz et al., 2014).

Alguns modelos do tipo *patient-specific* utilizam na sua construção imagens 4DCT, a dimensão extra faz referência à adição do tempo como uma dimensão. Nesta modalidade são adquiridas várias imagens ao longo do tempo de forma a ser possível a observação de certos processos biológicos bem como o movimento dos órgãos. De forma a ser possível a aquisição de dados 4D é necessário conhecer um ponto do ciclo respiratório em cada projeção. Algumas abordagens para a marcação desse ponto podem incluir a colocação de um cinto ou de um marcador infravermelho no

tórax do paciente durante a realização do exame. Isto permite que seja possível o rastreamento do movimento dos órgãos ao longo do tempo. No entanto, imagens 4DCT possuem por norma mais ruído que as tradicionais CT uma vez que existe uma maior limitação na dose de radiação utilizada (Dieterich et al., 2015).

A MRI é um método de aquisição de imagem que não depende da utilização de radiação ionizante ao contrário do que acontece na CT. Este método utiliza a geração de um forte campo magnético em conjunto com ondas de rádio de forma a excitar os núcleos de hidrogênio presentes nos tecidos. As imagens são então obtidas através da medição da resposta dos núcleos (Chen et al., 2020). A MRI produz bons contrastes entre os diferentes tecidos moles e as imagens podem ser obtidas em qualquer orientação, o que permite a especificação do plano anatómico no qual se pretende que as imagens sejam obtidas (Peng et al., 2016). Esta modalidade é capaz de fornecer uma visualização de grande resolução dos volumes das câmaras cardíacas, funções e da massa miocárdial (Alfakih et al., 2004). Algumas das vantagens do uso de imagens de MRI na segmentação do coração incluem um bom contraste dos tecidos moles, alta resolução espacial e uma boa relação sinal ruído (Kang, 2012).

3.4.2 Segmentação das imagens

A segmentação das imagens resultantes é uma das etapas mais difíceis e dispendiosas em termos de tempo na construção de modelos deste género. A segmentação pode ser efetuada manualmente, através de métodos semi-automáticos ou automáticos.

A segmentação manual para além de ser uma tarefa muito demorada, uma vez que pode incluir a segmentação de centenas de imagens com diferentes estruturas por imagem, é também uma tarefa que exige um elevado conhecimento da anatomia cardíaca e que está sujeita a variabilidade inter e intra-observador (Kang, 2012). Por estes motivos, têm sido incorporados cada vez mais na prática clínica, métodos de segmentação automáticos rápidos, objetivos e precisos capazes de extrair as fronteiras das câmaras cardíacas (Peng et al., 2016).

A segmentação semi-automática e automática de imagens cardíacas tem sido alvo de bastantes estudos e sofreu uma enorme evolução nos últimos anos. Métodos que incorporam *machine learning* (ML) bem como *deep learning* (DL) têm sido cada vez mais utilizados de forma a fornecer métodos fiáveis de segmentação de imagens médicas. Técnicas tradicionais de ML demonstraram ser capazes de um bom desempenho na tarefa da segmentação de imagens médicas cardíacas. No entanto, de modo a serem capazes de alcançar resultados satisfatórios, é normalmente necessário conhecimento prévio ou a manipulação de certas características das imagens (Chen et al., 2020). Os métodos baseados em DL aplicados à segmentação de imagens cardíacas surgiram devido à necessidade de contornar esse tipo de problemas. Uma vez que este género de algoritmos apresentam bons resultados na descoberta automática de características complexas através dos dados, são facilmente aplicáveis na detecção de objetos e segmentação de imagens (Chen et al., 2020).

3.4.3 Aplicações clínicas

Estes modelos têm sido incorporados na prática clínica de forma direta através de dispositivos comercializáveis ou indireta através do melhoramento do conhecimento acerca de certos mecanismos subjacentes da saúde ou doença cardiovascular (Gray and Pathmanathan, 2018). Modelos eletrofisiológicos têm mostrado resultados promissores em estudos de mutações genéticas (Hoefen et al., 2012), terapia de ablação (Smith et al., 2011) e critérios de classificação clínicos (Galeotti et al., 2013). Os modelos biventriculares eletromecânicos têm sido usados no estudo das falhas cardíacas (Aguado-Sierra et al., 2011), dispositivos de assistência ao ventrículo esquerdo (Smith et al., 2011) e na terapia de ressincronização cardíaca (Crozier et al., 2016). Os modelos computacionais de dinâmica de fluidos têm sido por sua vez utilizados no estudo de aneurismas aórticos (Vorp, 2007), estenose coronária (Taylor et al., 2013), válvulas cardíacas (Votta et al., 2013) e na cardiopatia congénita (Pittaccio et al., 2005).

4

Implementação computacional

Com o aumento do desempenho dos computadores comuns, os métodos numéricos tornaram-se práticos e úteis na resolução de diversos problemas de engenharia. Para o desenvolvimento prático do problema estudado nesta dissertação o software escolhido foi o *COMSOL Multiphysics 5.3*. Neste capítulo começa-se por fazer uma breve descrição do software e módulos utilizados no estudo prático. De seguida, é descrita a construção do modelo de *benchmark* (Niederer et al., 2011) de monodomínio utilizado na validação das soluções com o software *COMSOL*. Depois são desenvolvidos dois modelos eletrofisiológicos 2D da parede atrial, o primeiro numa formulação de monodomínio e o segundo numa de bidomínio. Por último é efetuado o estudo de um modelo eletromecânico da parede atrial.

4.1 Método

Com o desenvolvimento de computadores de baixo custo e alto desempenho, os métodos numéricos têm sido cada vez mais utilizados para a resolução de problemas de simulação cardíaca. A modelação computacional é uma forma de estudo baseada

em testes computacionais, ou *in silico*, e é normalmente designada de CAE (*Computer aided-engineering*). Este tipo de tecnologia permite a simulação e repetibilidade de testes em diversos ambientes e sob diferentes condições. Estes testes são muitas vezes efetuados sobre diferentes geometrias CAD (*Computer aided-design*) de forma a observar o seu comportamento em condições controladas. Estes métodos oferecem ao utilizador a possibilidade de, por exemplo, testar um produto de forma a observar o seu comportamento quando sujeito a condições típicas ou extremas e se necessário efetuar ajustes de forma a melhorar o produto. Permitem também efetuar estudos em tecidos biológicos oferecendo a possibilidade de proceder a testes que *in vivo* seriam muito complicados ou mesmo impossíveis de efetuar. Os estudos CAE, recorrendo a métodos numéricos, são capazes de abordar problemas de objetos com geometrias complexas em quase todo o tipo de condições alcançando soluções muito aproximadas. Apesar de os métodos que recorrem a processos de resolução iterativos estarem sempre sujeitos a problemas de estabilidade e convergência de soluções se o problema for bem formulado normalmente obtém-se uma solução, que obviamente tem de ser criteriosamente analisada e validada. Os métodos numéricos mais utilizados são, o método das diferenças finitas (FDM), método dos elementos finitos (FEM), método de elementos de fronteira (BEM) e o método dos elementos de volume (VEM) (Pidaparti, 2017).

Para o desenvolvimento desta dissertação o *software* de simulação escolhido foi o *COMSOL Multiphysics 5.3*. Por ser um simulador baseado na análise de elementos finitos permite a resolução de diversos problemas complexos de geometria. Como já possui módulos com as correspondentes equações de governo pré desenvolvidas para diversas fenomenologias facilita bastante a programação do modelo. Este *software* apresenta, entre muitos outros, módulos para a resolução de problemas de mecânica, eletromagnetismo, termodinâmica, eletroquímica e matemática. Através da especificação de valores iniciais e algumas condições fronteira o software é capaz de resolver o problema recorrendo ao FEM. Os FEM são largamente utilizados em problemas de engenharia de modo a resolver numericamente problemas de fluídos, estruturas ou até mesmo multi física. Ao utilizar o FEM, grandes sistemas de equações algébricas têm de ser agrupados e resolvidos, e é nesta etapa que o computador fornece os meios

necessários para cumprir a tarefa (Bathe, 2008). A descrição das leis da física para problemas no espaço e dependentes do tempo são normalmente alcançadas através de PDE. Uma vez que para a maior parte das geometrias e problemas estas PDE não podem ser resolvidas através de métodos analíticos, uma solução passa por ser feita uma aproximação dessas equações, normalmente baseadas em diferentes tipos de discretizações. Estes métodos de discretização aproximam as PDE através de equações numéricas do modelo que podem por sua vez ser resolvidas através de métodos numéricos. Nestes casos, as soluções numéricas do modelo constituem uma aproximação da solução real das PDE, onde o *COMSOL* utiliza o FEM de modo a computar essas aproximações (COMSOL, 2016).

No *COMSOL* toda a geometria (sólido/estrutura) tem um material associado que é discretizado através de uma malha de elementos interligados entre si através de nós. Cada elemento pode apresentar uma forma específica (linha, triângulo ou poliedro), de forma a cobrir toda a geometria. O *software* apresenta a possibilidade de escolha da forma dos elementos, caso esta não seja escolhida, o programa consegue gerar uma malha adaptada ao problema, ou seja, adaptar-se à forma da geometria em estudo e ao tipo de equações a resolver. As variáveis do problema neste caso são matrizes cujos elementos se encontram associados aos nós da malha (Pidaparti, 2017).

4.2 Simulação

O *COMSOL* é uma ferramenta de simulação versátil que permite a combinação de diferentes processos físicos acoplados. Dependendo da escolha do módulo necessária para o estudo em questão são aplicadas diferentes equações em conjunto com as correspondentes condições fronteira. Este *software* apresenta ainda a possibilidade de interligar diferentes fenomenologias e por isso é designada como uma aplicação multifísica.

4.2.1 Geometria (*Geometry*)

O primeiro passo para a criação do modelo passa pela caracterização da geometria. O programa permite a criação de objetos 0D, 1D, 2D e 3D, com ou sem geometrias gerais associadas, e até a importação de uma geometria, por exemplo, desenvolvida em sistema CAD. Este software permite ainda a combinação de diferentes objetos dentro da mesma geometria.

4.2.2 Materiais (*Materials*)

Por norma, o segundo passo na criação de um modelo passa pela associação dos parâmetros físicos dos diversos materiais às diferentes estruturas do modelo. O *COMSOL* apresenta uma vasta biblioteca de materiais, com os valores das suas principais propriedades estabelecidos. Nos casos em que as propriedades dos materiais não se encontram previamente definidas o programa oferece a possibilidade de as acrescentar. Apresenta, entre muitos outros, módulos de materiais utilizados em edifícios, componentes elétricos e até mesmo alguns tecidos biológicos. O programa oferece inclusivamente a possibilidade de criar um material de raiz e especificar as propriedades que vão ser necessárias ao estudo. Neste trabalho este módulo não foi utilizado uma vez que, como vai ser demonstrado mais à frente, todas as propriedades dos tecidos necessárias aos estudos efetuados no modelo foram especificadas nas equações de governo.

4.2.3 Módulos físicos (*Physics*)

O passo seguinte passa pela especificação do módulo físico que se pretende utilizar. Também neste caso o *COMSOL* apresenta uma grande variedade de módulos físicos que podem ser utilizados para efetuar as simulações. Um resumo de alguns dos módulos físicos disponíveis no programa pode ser observado na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Descrição de alguns dos módulos físicos do *COMSOL Multiphysics*.

Modelo físico	Descrição
<i>AC/DC</i>	Permite o estudo do eletromagnetismo a baixas frequências
<i>Acoustics</i>	Permite o estudo de ondas sonoras
<i>Chemical Species Transport</i>	Permite o estudo de reações químicas
<i>Electrochemistry Module</i>	Permite o estudo eletroquímico. Ex: Geração de energia elétrica através de uma reação química
<i>Heat Transfer</i>	Permite o estudo da transferência de calor em sólidos, líquidos ou tecidos biológicos
<i>Bioheat</i>	Permite o estudo da transferência de calor em tecidos biológicos.
<i>Radio frequency</i>	Permite o estudo da radiofrequência e campos magnéticos de alta frequência através das equações de Maxwell
<i>Mathematics</i>	Permite um estudo mais personalizado através de PDE e ODE
<i>Multiphysics</i>	Permite a junção de vários módulos físicos

4.2.4 Malha (*Mesh*)

O *software* utiliza diferentes técnicas numéricas dependendo do tipo de estudo físico que vai ser efetuado, sendo o método de implementação geral baseado nos elementos finitos. O *COMSOL* incorpora um gerador de malha automático capaz de utilizar os tipos de elementos mais adequados à geometria e às técnicas numéricas utilizadas. Como já foi referido anteriormente, o algoritmo padrão é capaz de utilizar uma malha tetraédrica livre ou combinações de diferentes tipos de elementos, de modo a fornecer resultados mais rápidos e precisos (COMSOL, 2019).

O tamanho dos elementos pode em alguns casos ser um parâmetro fundamental na

obtenção de resultados precisos. Quanto menor for o tamanho dos elementos melhor vai ser a capacidade da malha em adaptar-se à forma da geometria e fornecer resultados mais precisos. No entanto, à medida que se diminui o tamanho dos elementos aumenta o número de nós o que resulta num aumento do número de cálculos necessários e conseqüentemente num aumento do custo computacional. O tamanho da malha ótima vai depender portanto muito da geometria do objeto, quanto mais variações e degraus a geometria tiver menor será os tamanhos dos elementos de forma a descrever com precisão a geometria. O *software* apresenta uma versão automatizada de geração da malha, onde a única escolha assenta numa lista de tamanhos que vai desde extremamente grossa (maior tamanho dos elementos) até extremamente fina (menor tamanho dos elementos). O programa oferece inclusivamente ao utilizador a possibilidade de criação de uma malha personalizada, através da especificação de diversos parâmetros.

4.2.5 Parâmetros de estudo (*Study*)

O último passo na criação e simulação do modelo consiste na escolha do estudo a realizar sobre os objetos. A escolha do tipo de estudo influencia as equações matemáticas que são aplicadas nos módulos físicos. As equações necessárias, por exemplo, para um estudo dependente do tempo são diferentes das necessárias para regime estacionário. Também neste campo, o *software* oferece diversas possibilidades. Para além do regime estacionário e dependente do tempo referidos anteriormente podem ainda ser feitos estudos no domínio da frequência ou até mesmo a criação de um novo estudo.

4.2.6 Convergência de resultados

A convergência de resultados é assegurada através do critério de paragem do algoritmo de resolução utilizado (*solver*). Se a solução alcançada se encontrar dentro de um intervalo aceitável (tolerância relativa de, por exemplo, 0.1%) significa que

a solução numérica encontrada satisfaz o critério de convergência numérica e o algoritmo vai parar. O *COMSOL* é capaz de detectar não linearidades de forma automática e como tal não é necessário o utilizador seleccionar o algoritmo para a resolução do problema. Esta detecção é feita através da análise de variáveis que contribuem para a matriz de resíduos.

4.3 Modelo de validação (*Benchmark*)

Após a breve descrição do funcionamento do *software* de simulação utilizado é apresentada a forma de construção do modelo de *benchmark* (Niederer et al., 2011) utilizado na comparação e validação do *software* de resolução. A presente seção visa descrever a simulação e avaliação dos tempos de ativação ao longo da geometria do modelo.

4.3.1 Descrição do modelo

Para o desenvolvimento deste estudo teve-se por base o estudo de Niederer e a sua proposta de um modelo de referência para comparação das soluções de diferentes programas de simulação (Niederer et al., 2011). Neste estudo simplificado procedeu-se à construção de um cubóide cardíaco caracterizado por um paralelepípedo maciço no qual, num dos cantos inferiores, foi incorporado um cubo também ele maciço (figura 4.1). Este sistema é constituído por um cubo de dimensões 1,5x1,5x1,5 mm (A) que corresponde à zona de origem do estímulo. O paralelepípedo de dimensões 20x7x3 mm (B) representa o tecido cardíaco onde se vai estudar a onda de propagação do sinal.

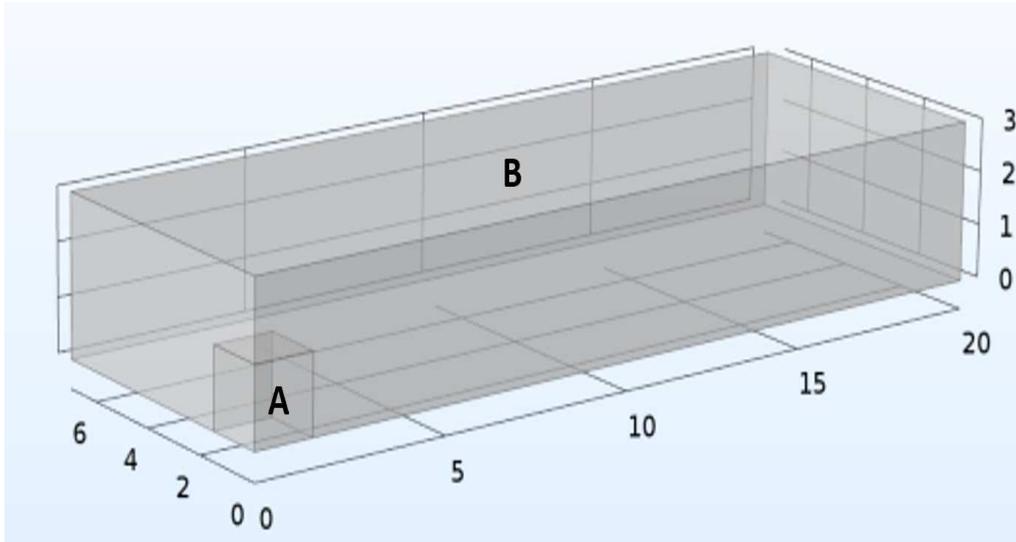


Figura 4.1 – Modelo físico de *benchmark*.

O estímulo aplicado no cubo A é modelado através de uma função retangular aplicada no cuboide de dimensões inferiores. Este estímulo possui uma densidade de corrente de 50 mA/cm^2 e duração de 2 ms.

No cuboide de dimensões superiores o estímulo é definido como sendo 0, o que garante que não ocorre estímulo nesta parte da geometria e que as únicas variações ocorrem por influência da propagação do potencial transmembranar. O potencial de repouso definido encontra-se fixo em $-85,23\text{mV}$ para toda a geometria.

A excitação celular que governa no modelo é baseada na equação de Rogers-McCulloch (equação 4.5) e a variável de recuperação (u) é calculada através da equação 4.3, definidas na secção 4.4. Este sistema é modelado numa formulação de monodomínio que governa a propagação do impulso elétrico ao longo geometria do modelo (equação 4.6).

Os parâmetros utilizados na construção do modelo encontram-se definidos na tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Parâmetros gerais do estudo

Variável	Valor	Unidades	Descrição
S_v	1000	1/cm	Rácio superfície-volume
C_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	Capacitância da membrana
σ_{ix}	0,17	S/m	Condutividade intra-longitudinal
σ_{iy}	0,019	S/m	Condutividade intra-transversal
σ_{ex}	0,62	S/m	Condutividade extra-longitudinal
σ_{ey}	0,24	S/m	Condutividade extra-transversal
A	140	mV	Amplitude
B	-85,23	mV	Potencial de repouso
I	50	mA/cm^2	Densidade de corrente
a	0,13		Parâmetro do sistema
c_1	2,6		Parâmetro do sistema
c_2	1		Parâmetro do sistema
e	0,006		Parâmetro do sistema
k	1000		Parâmetro do sistema
D_x	$\sigma_x/(S_v * C_m)$		Difusividade do tecido em xx
D_y	$\sigma_y/(S_v * C_m)$		Difusividade do tecido em yy

Foi definido como tempo de ativação, o tempo no qual um certo ponto da geometria alcança o limiar dos 0 mV pela primeira vez. Os tempos de ativação foram retirados ao longo da diagonal do cuboide em 11 pontos equidistantes (figura 4.2).

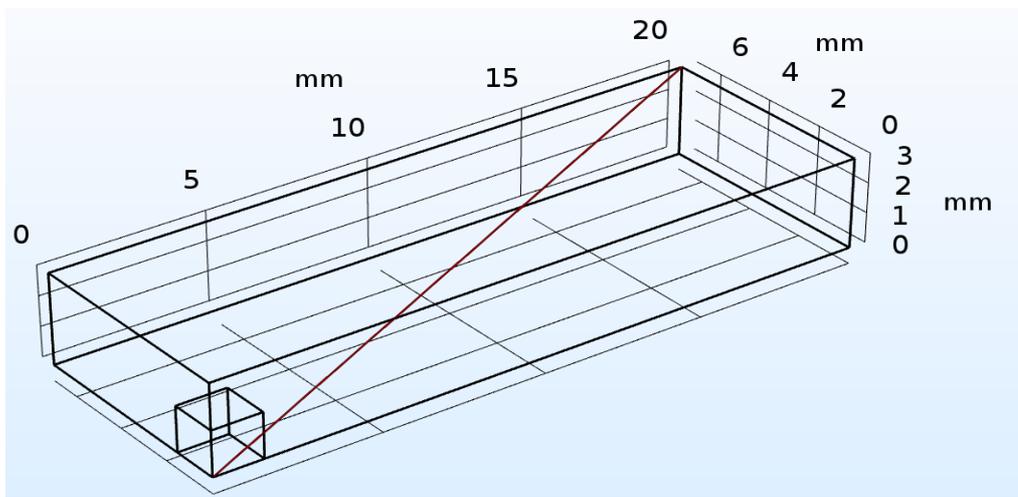


Figura 4.2 – Diagonal na qual os tempos de ativação foram estudados.

4.3.2 Estudo da resolução temporal

De modo a verificar a partir de que valor a resolução temporal deixa de ser um problema na influência dos valores numéricos dos tempos de ativação foram tidas em consideração três situações. Para as três situações foi definido um *time step* de 0,5 ms, e alterado o valor de tolerância relativa entre 0,1, 0,01 e 0,001. Para a realização destas três simulações foi utilizada a mesma malha de modo a que esta não tenha influência nos resultados. A malha, constituída por elementos livres, foi construída na configuração *finer* dada pelo programa de simulação e que corresponde a um tamanho máximo dos elementos de 1,1 mm. Os resultados obtidos podem ser observados no gráfico da figura 4.3.

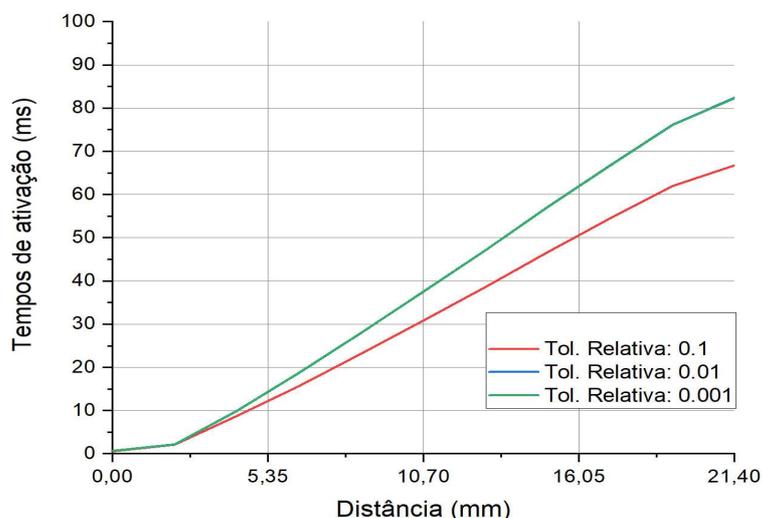


Figura 4.3 – Tempos de ativação ao longo da diagonal do cuboide com variações nos tempos de tolerância relativa.

Como pode ser observado no gráfico da figura 4.3, as linhas correspondentes às tolerâncias relativas de 0,01 e 0,001 encontram-se sobrepostas. Uma vez que as simulações com tolerâncias de 0,01 e 0,001 alcançam soluções numéricas muito aproximadas, significa que a tolerância de 0,01 é suficiente para a convergência das soluções numéricas. Deste modo, é possível diminuir o custo computacional e o tempo de simulação do modelo e ao mesmo tempo assegurar a convergência dos resultados.

4.3.3 Estudo da resolução espacial

Para o estudo da resolução espacial foram efetuadas 5 simulações com diferentes tamanhos dos elementos. Para estas simulações o *time step* utilizado foi de 0,5 ms e a tolerância relativa de 0,01, pois como foi observado anteriormente é suficiente para assegurar a convergência das soluções numéricas. Para as diferentes simulações foram utilizadas malhas de elementos livres com as designações de *coarse*, *normal*, *fine*, *finer* e *extra finer*. A configuração *coarse* utilizou um tamanho máximo de elementos de 3 mm, a *normal* de 2 mm, a *fine* de 1,6 mm, a *finer* de 1,1 mm e a *extra fine* de 0,7 mm. Os resultados obtidos podem ser observados no gráfico da

figura 4.4.

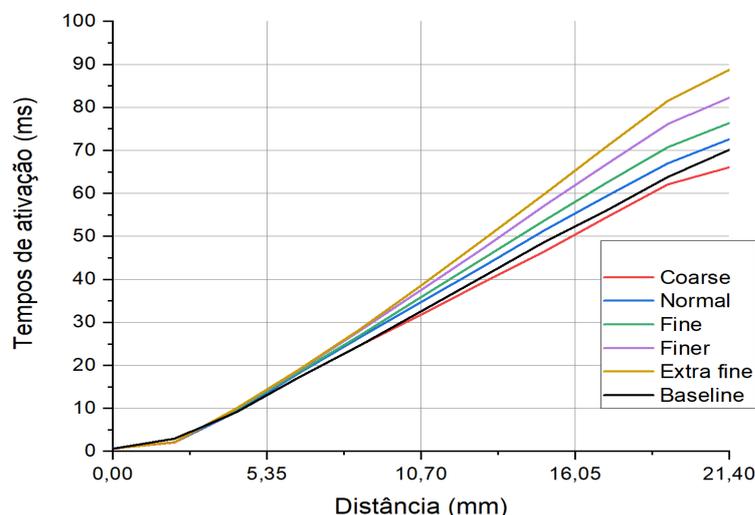


Figura 4.4 – Tempos de ativação ao longo da diagonal do cuboide com variações no tamanho dos elementos usados na construção da malha.

Por observação do gráfico 4.4 podemos verificar que existe um padrão na convergência dos resultados com a modificação da malha utilizada. No entanto, é possível observar que as soluções numéricas variam bastante consoante a malha utilizada para a discretização espacial. Conclui-se portanto que a escolha de uma malha adequada é muito importante para a correta descrição do problema.

Uma vez que quanto menor o tamanho dos elementos utilizados melhor a descrição do problema e mais próximas as soluções numéricas se encontram do valor real, para a posterior comparação de resultados foram utilizadas as soluções numéricas obtidas com a malha *extra-fine*. Tendo como base estas soluções, a comparação foi feita em relação ao melhor resultado obtido em dois códigos diferentes de (Niederer et al., 2011) (código A e código B), à linha de referência de (Jilberto and Hurtado, 2018) (*baseline*) e aos resultados obtidos com a malha *coarse*. No gráfico da figura 4.5 podem ser observados estes resultados em duas escalas diferentes, linear e logarítmica.

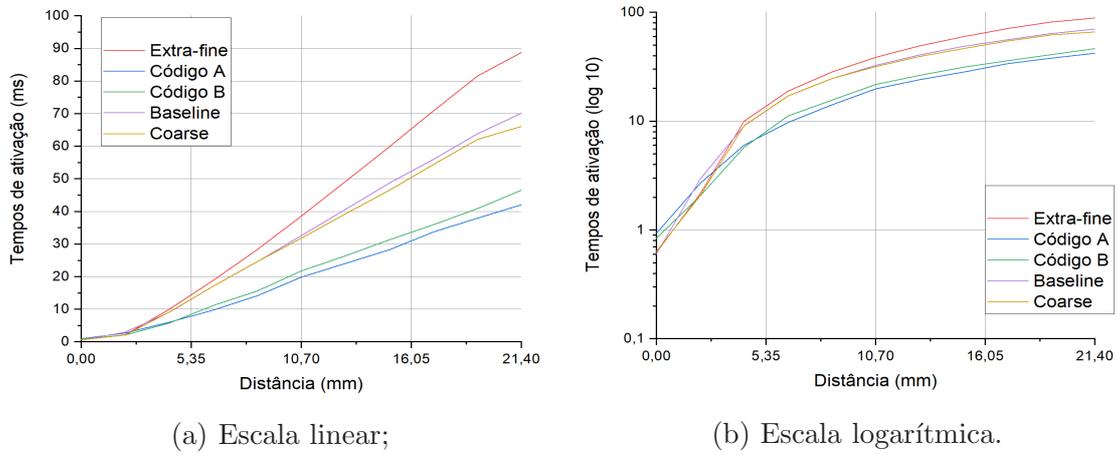


Figura 4.5 – Comparação dos tempos de ativação, ao longo da diagonal do cuboide, entre os diferentes algoritmos.

Tendo como referência as soluções alcançadas com a malha *Extra-fine* foram calculados os erros relativos em relação aos diferentes algoritmos dos dois artigos anteriormente citados e às soluções obtidas com a malha *Coarse*. Através da equação 4.1, os cálculos foram efetuados para 11 pontos equidistantes ao longo da diagonal do modelo.

$$\text{Erro relativo}(\%) = \frac{|Esperado - Modelo|}{Modelo} \quad (4.1)$$

Na tabela 4.3 podem ser observados os erros relativos obtidos através desta comparação.

Tabela 4.3 – Erros relativos

Distância (mm)	Erro relativo (%)			
	Código A	Código B	<i>Baseline</i>	<i>Coarse</i>
0,00	50,49	35,92	2,59	2,75
2,14	24,88	4,36	36,49	3,67
4,28	39,73	42,34	9,25	8,64
6,42	48,40	40,87	9,53	9,50
8,56	50,15	44,95	13,19	13,08
10,7	48,59	43,69	15,54	17,66
12,84	51,12	46,36	17,42	20,14
14,98	52,84	47,69	18,63	22,32
17,12	52,41	49,26	20,99	23,19
19,26	53,47	49,87	21,72	23,84
21,40	52,63	47,60	20,96	25,57

Como pode ser observado pelo gráfico da figura 4.5, e pela tabela 4.3, quando comparados os resultados obtidos com o nosso algoritmo nos dois cenários opostos (melhor resultado com o pior resultado) verifica-se que pode existir uma incerteza na ordem dos 25%. Apesar de a discretização temporal não constituir um grande problema na descrição do problema, como foi visto anteriormente, o mesmo não pode ser verificado em relação à discretização espacial, ou seja, as soluções numéricas são altamente dependentes da discretização espacial.

Quando comparadas as soluções numéricas alcançadas com a malha *extra-fine* e os diferentes casos (código A, código B e *baseline*) verifica-se que podem ocorrer erros na ordem dos 50%. Tendo em conta que os códigos A e B utilizaram o modelo iónico de Tusscher e Panfilov (Tusscher and Panfilov, 2006) e que na *baseline* (Jilberto and Hurtado, 2018) foi utilizado o modelo de Aliev-Panfilov (Aliev and Panfilov, 1996), descrito em pormenor num trabalho anterior (Hurtado et al., 2016), podemos verificar que os valores absolutos das soluções numéricas também podem variar bastante consoante o modelo iónico celular utilizado. Apesar de Niederer ter concluído que dependendo da discretização espacial utilizada podem ocorrer erros na ordem dos

180-230%, é possível verificar que o erro obtido com a nossa discretização espacial não ultrapassa os 50% (Niederer et al., 2011). Como tal, apesar de com o nosso algoritmo não ser possível discutir o valor absoluto das soluções numéricas, devido a este erro intrínseco, é possível discutir efeitos obtidos.

4.4 Modelo eletrofisiológico de monodomínio da parede atrial

Nesta secção o modelo implementado é capaz de ativação espontânea do nó sinoatrial através do modelo iónico celular de FitzHugh-Nagumo. O fluxo iónico através da parede atrial é por sua vez modelado através das equações de Rogers-McCulloch. Através de uma formulação de monodomínio é possível observar a propagação do potencial transmembranar e do impulso de despolarização através do SAN e da parede atrial.

4.4.1 Descrição do modelo

O modelo implementado nesta secção é composto por 2 estruturas. No centro da geometria encontra-se um semicírculo que representa o nó sinoatrial, enquanto o cubóide representa a parede atrial. O nó sinoatrial, composto por um semicírculo com um raio de 2 mm, incorporado neste modelo é capaz de ativação espontânea. A parede atrial que reveste o SAN é representada por um cubóide de dimensões 20x20x4 mm e é capaz de simular a propagação da onda de despolarização na geometria do tecido. Na figura 4.6 é possível observar o modelo geométrico utilizado nas simulações efetuadas.

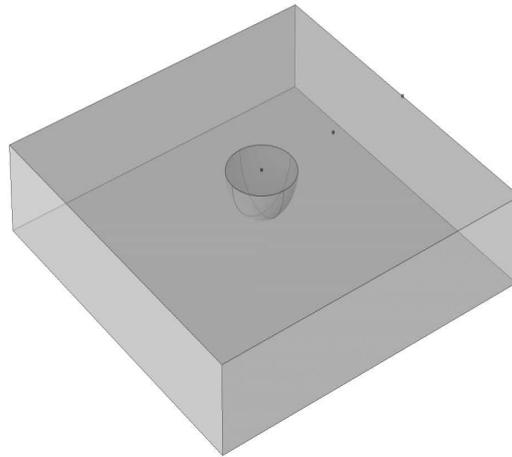


Figura 4.6 – Modelo geométrico utilizado.

Como já foi referido anteriormente este modelo é simulado numa formulação de monodomínio. Para determinação do potencial transmembranar nas células da região do nó sinoatrial, utilizou-se o modelo modificado de FitzHugh-Nagumo (FHN) enquanto nas células da região atrial foi utilizado o modelo de Rogers-McCulloch. Estes modelos fenomenológicos são computacionalmente simples de implementar e garantem um menor custo computacional que outros modelos iónicos mais complexos. O potencial da membrana (V_M) e a variável de recuperação (u) podem então ser descritos localmente através das equações 4.2 e 4.3.

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -I_{ion} \quad (4.2)$$

$$\frac{du}{dt} = ke\left(\frac{V_m - B}{A} - du - b\right) \quad (4.3)$$

Na região do SAN a densidade de corrente transmembranar iónica I_{ion} pode ser modelada através da equação do tipo FHN (equação 4.4).

$$I_{ion} = kc_1(V_M - B)\left(-\frac{(V_M - B)}{A} + a\right)\left(-\frac{V_M - B}{A} + 1\right) + kc_2u \quad (4.4)$$

Na região do átrio, a densidade de corrente é descrita pela equação de Rogers-McCulloch (equação 4.5).

$$I_{ion} = kc_1(V_M - B)\left(-\frac{(V_M - B)}{A} + a\right)\left(-\frac{V_M - B}{A} + 1\right) + kc_2u(V_M - B) \quad (4.5)$$

As variações espaciais e temporais do potencial membranar (V_M) nos diferentes tecidos podem ser modeladas pela equação de derivadas parciais (equação 4.6) que incorpora as equações de FitzHugh-Nagumo e de Rogers-McCulloch para os diferentes tecidos (equações 4.3, 4.4 e 4.5).

$$\frac{\partial V_M}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot (D \vec{\nabla} V_M) - I_{ion} \quad (4.6)$$

A difusividade, ou constante de difusão, do tecido (D) é dependente da condutividade do tecido (σ), do rácio superfície-volume da membrana (β) e da capacitância da membrana por unidade de área (C_m) e pode ser calculada através da equação 4.7.

$$D = \frac{\sigma}{\beta C_m} \quad (4.7)$$

Os parâmetros gerais de funcionamento do modelo podem ser observados na tabela 4.4.

Tabela 4.4 – Variáveis e parâmetros gerais do modelo

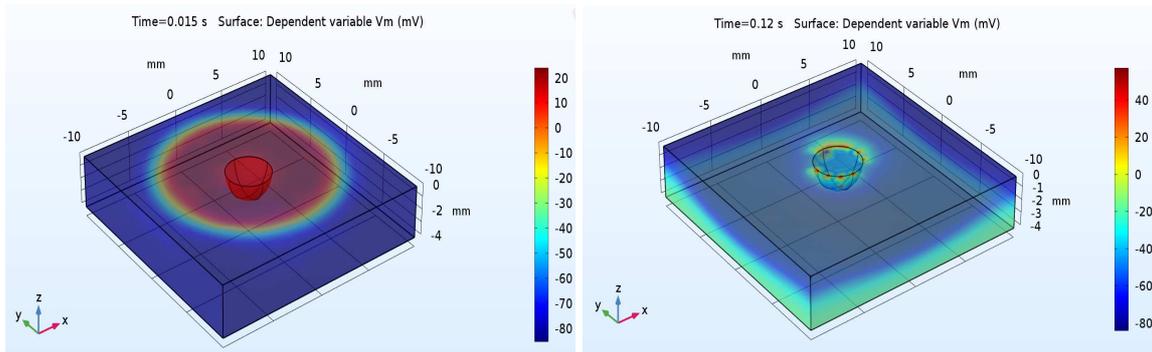
Variável	Valores/Expressões	
	SAN	Átrio
a	-0,6	0,13
b	-0,3	0,0
c_1	1000	2,6
c_2	1	1
d	0	1
e	0,080	0,0132
A	0,033 [V]	0,120 [V]
B	-0,022 [V]	-0,085 [V]
k	1000 [1/s]	1000 [1/s]
u_0	-3,7	0,1
D	0,00005 [m ² /s]	0,0005 [m ² /s]
V_{m0}	-0,035 [V]	-0,085 [V]

Como já foi referido anteriormente, a modelação de I_{ion} é feita através das equações 4.4 e 4.5 para as diferentes regiões e como tal não se encontram referidas na tabela.

A malha utilizada para a discretização espacial do modelo foi a de configuração livre com a designação de *Normal* e resultou na caracterização de 3800 elementos de domínio, 944 elementos de fronteira e 112 elementos de borda. Para a discretização temporal foi utilizado um *time step* de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01. O tempo simulado foi de 1 s. O modelo foi resolvido para 11972 graus de liberdade (DOF) e 4628 DOF internos. O tempo total de simulação do modelo foi de 8 minutos e 21 segundos.

4.4.2 Propagação do potencial transmembranar

Na figura 4.7 é possível observar a simulação do potencial transmembranar ao longo da geometria para dois instantes, primeiro para 15ms e depois para 120ms.



(a) Despolarização;

(b) Repolarização.

Figura 4.7 – Simulação da propagação do potencial transmembranar V_M para o modelo de monodomínio.

Em a) é possível observar que a propagação da frente de onda de despolarização ocorre de forma circular. Em b), após ocorrer a despolarização de toda a geometria é possível observar o início da repolarização.

A forma dos potenciais de ação bem como da variável de recuperação ao longo do tempo foram estudados nos 3 pontos observados na figura 4.6. O primeiro ponto localizado no centro do SAN, o segundo no centro do tecido atrial e o terceiro na borda superior do tecido atrial. Os resultados obtidos podem ser observados nos gráficos da figura 4.8.

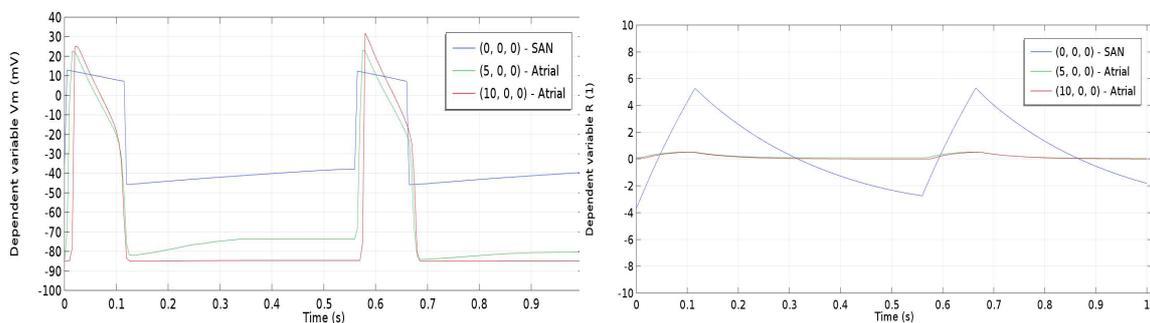
(a) Potencial membranar (V_m);(b) Variável de recuperação (u).

Figura 4.8 – Propagação das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de monodomínio, em 3 pontos, $x=0$, $x=5$ e $x=10$.

Como pode ser observado pelos gráficos da figura 4.8, em um segundo de tempo simulado ocorrem dois ciclos de despolarização e repolarização. O SAN uma vez que é o marca-passo cardíaco é o primeiro a despolarizar e é capaz de despoletar a despolarização do restante tecido.

4.5 Modelo eletrofisiológico de bidomínio da parede atrial

Nesta secção foi adaptado o modelo construído na secção anterior de modo a ser possível a simulação dos potenciais intra e extracelulares. Foi também incluído um tecido representativo do torso. Através da utilização dos mesmos modelos celulares iónicos mas numa formulação de bidomínio foi possível a modelação dos diferentes potenciais ao longo da geometria e do torso.

4.5.1 Descrição do modelo

A geometria do modelo implementado é semelhante à geometria do modelo de monodomínio, no entanto, foi acrescentado um segundo cuboide de dimensões 40x40x4 mm que representa o torso. Neste caso, para além da distinção das correntes intra e extracelulares é possível observar a propagação do potencial extracelular ao longo do torso. Na figura 4.9 é possível observar o modelo geométrico utilizado nas simulações.

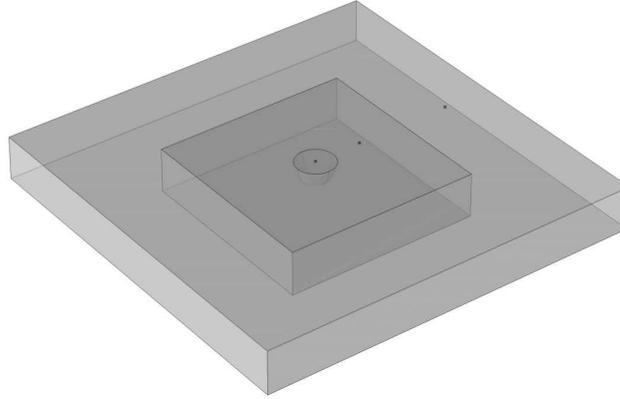


Figura 4.9 – Modelo geométrico utilizado.

Como já foi referido anteriormente, este modelo utiliza os mesmos modelos celulares iónicos que o modelo de monodomínio, no entanto, por ser utilizada uma formulação de bidomínio significa que existe uma diferenciação das correntes intra e extracelulares. O cálculo do potencial membranar é então efetuado através da diferença entre o potencial intra e extracelular, como pode ser observado na equação 4.8.

$$V_M = V_i - V_e \quad (4.8)$$

As equações de bidomínio que descrevem a propagação nos meios intra e extracelulares podem ser observadas nas equações 4.9 e 4.10 respetivamente.

$$\frac{\partial V_i}{\partial t} - \frac{\partial V_e}{\partial t} + \nabla(-\sigma_i \nabla V_i) = -I_{ion} \quad (4.9)$$

$$\frac{\partial V_e}{\partial t} - \frac{\partial V_i}{\partial t} + \nabla(-\sigma_e \nabla V_e) = I_{ion} \quad (4.10)$$

As fronteiras em contacto com o torso foram impostas segundo a condição $V=V_e$, sendo o V_e a tensão extracelular dentro da parede atrial. Todas as fronteiras externas

do torso foram eletricamente isoladas e uma das arestas definida como a massa do sistema. Estas condições podem ser observadas na figura 4.10.

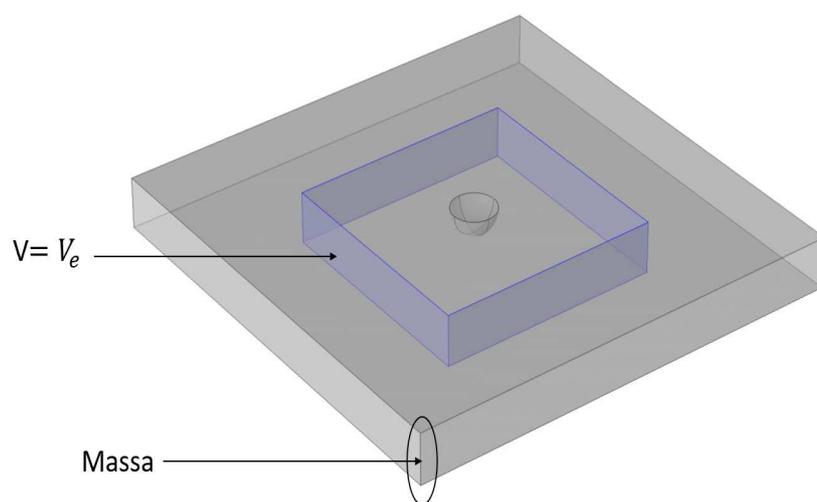


Figura 4.10 – Condições fronteira.

Os parâmetros gerais de funcionamento do modelo podem ser observados na tabela 4.5.

Tabela 4.5 – Variáveis e parâmetros gerais do modelo.

Variável	Valores/Expressões		
	SAN	Átrio	Torso
a	-0,60	0,13	
b	-0,30	0,00	
c_1	1000	2,60	
c_2	1,00	1,00	
d	0,00	1,00	
e	0,066	0,0096	
A	33 [mV]	140 [mV]	
B	-22 [mV]	-85 [mV]	
k	1000	1000	
V_{e0}	0 [mV]	0 [mV]	
V_{i0}	-60 [mV]	-85 [mV]	
u_0	-3	0,10	
σ_e	0,5 [mS/m]	8 [mS/m]	
σ_i	0,5 [mS/m]	8 [mS/m]	
σ			0,2 [mS/m]

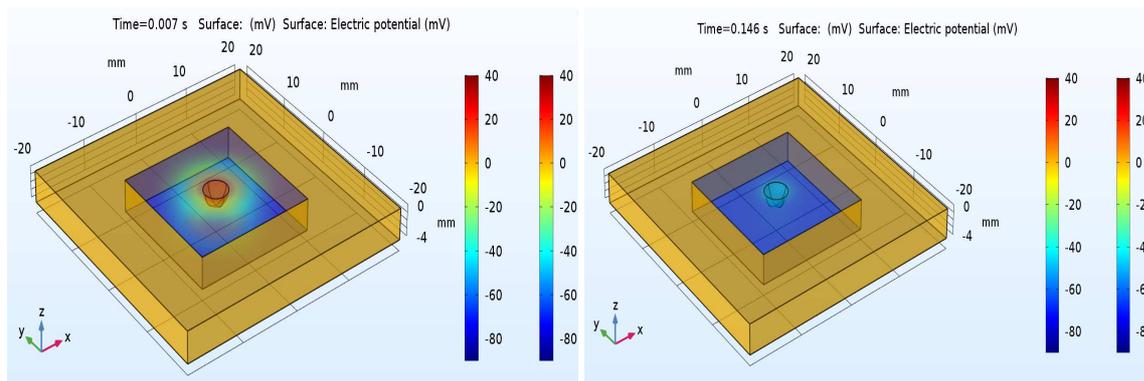
A malha utilizada para a discretização espacial do modelo foi a de configuração livre com a designação de *Normal* e resultou na caracterização de 2457 elementos de domínio, 948 elementos de fronteira e 152 elementos de borda.

Para a discretização temporal foi utilizado um *time step* de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01. O modelo foi resolvido para 8347 DOF mais 3474 DOFs internos o que resultou num tempo de simulação de 6 minutos e 33 segundos.

4.5.2 Propagação do potencial transmembranar (V_M) e variável de recuperação (u)

Como termo de comparação com o modelo anteriormente utilizado, foram efetuadas duas simulações para dois instantes de tempo de modo a ser possível observar a frente

de onda de despolarização e o momento em que se observa a repolarização do modelo. Os dois instantes de tempo que podem ser observados na figura correspondem a $t=7$ ms e $t=146$ ms.



(a) Despolarização;

(b) Repolarização.

Figura 4.11 – Simulação da propagação do potencial transmembranar V_M para o modelo de bidomínio.

Na simulação visual da propagação dos potenciais da figura 4.11 não é possível verificar a propagação do potencial no torso. Uma vez que o potencial nesta parte da geometria é muito baixo, na ordem dos 3 mV, e uma vez que as escalas foram fixadas de modo a manter a coerência das cores observadas o potencial parece inexistente no torso (0 mV), no entanto, a propagação do potencial acontece.

À semelhança do estudo efetuado na seção 4.4, também para este modelo foram efetuados estudos em 3 pontos. O primeiro ponto na região sinoatrial, o segundo na região atrial e o terceiro no torso. Para os dois primeiros pontos foi simulada a propagação das variáveis V_M , u , V_i e V_e ao longo do tempo. Os resultados obtidos podem ser observados nos gráficos das figuras 4.12 e 4.13.

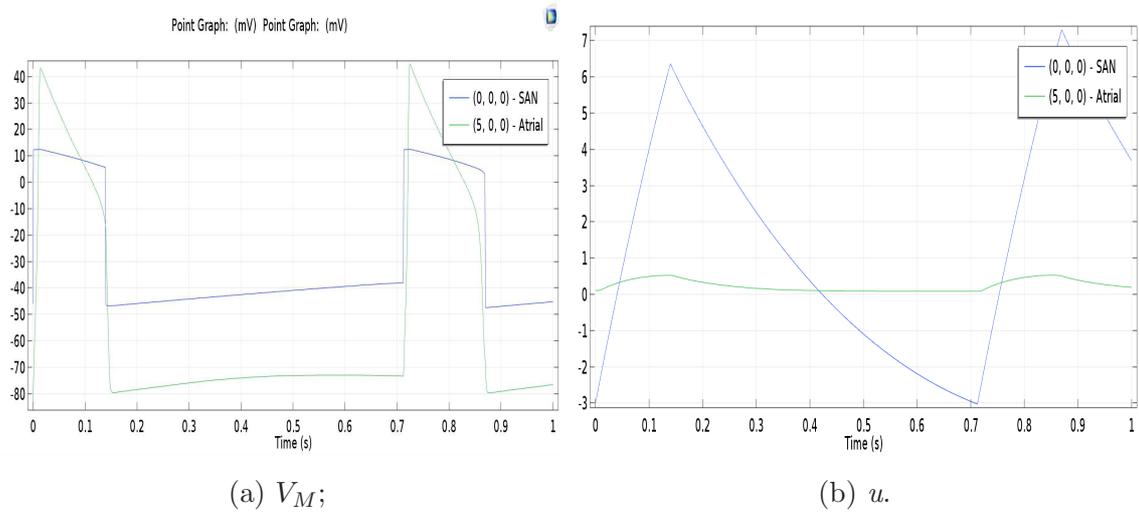


Figura 4.12 – Valor das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em 2 pontos, $x=0$ e $x=5$.

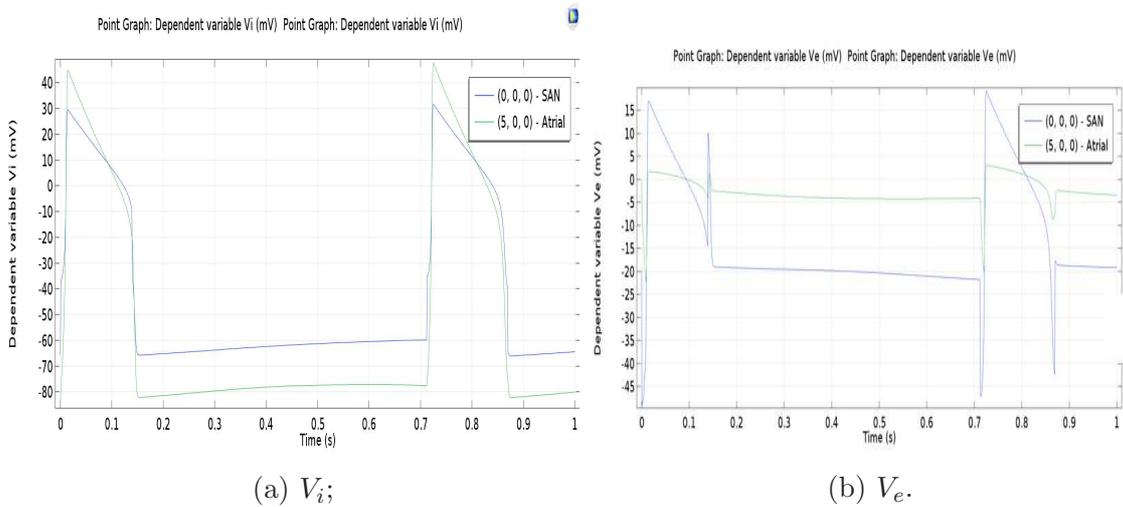


Figura 4.13 – Valor das variáveis dependentes ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em 2 pontos, $x=0$ e $x=5$.

Para o terceiro ponto, no torso, foi efetuada a simulação da propagação da variável V_2 ao longo do tempo (figura 4.14). V_2 é o equivalente do V_e no domínio do torso.

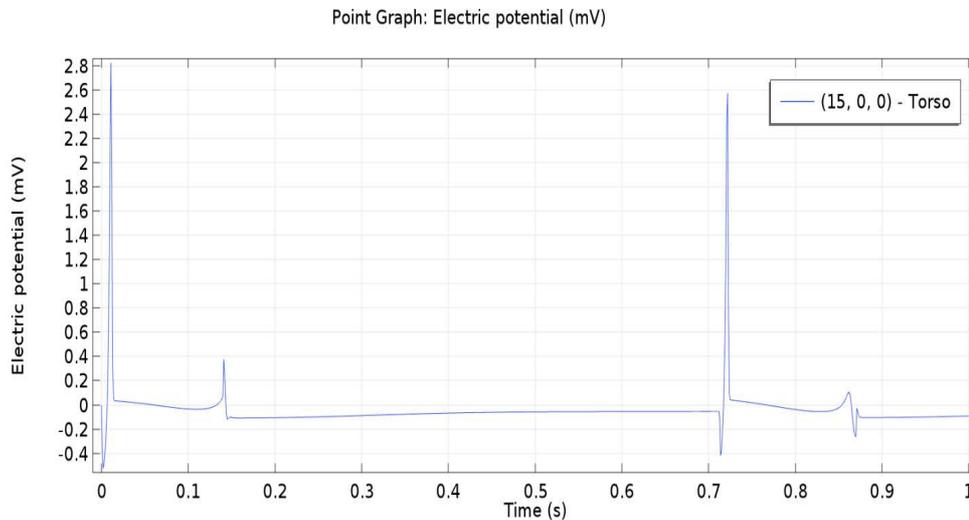


Figura 4.14 – Valor da variável dependente V_2 ao longo do tempo, no modelo de bidomínio, em $x=15$.

4.6 Modelo eletromecânico da parede ventricular

Esta secção visou a construção de um modelo eletromecânico de tecido do miocárdio do ventrículo. O principal objetivo desta secção é a construção de um modelo simplificado do tecido do miocárdio capaz de acoplar a deformação mecânica do tecido à eletrofisiologia já desenvolvida nos modelos anteriores. Com isto seria possível efetuar estudos e observar o efeito de *feedback* mecânico nas atividades eletrofisiológicas.

4.6.1 Descrição do modelo

O tecido cardíaco está sujeito a vários processos físicos interligados e controlados por processos elétricos. As atividades cardíacas da mecânica cardíaca são controladas pela atividade elétrica através do fenómeno de acoplamento excitação-contração (AEC), no entanto, as variações no comprimento do tecido afetam as propriedades eletrofisiológicas por um processo de retroação de *feedback* mecânico-elétrico

(MEF). Como vimos nos modelos anteriores, a atividade elétrica do tecido cardíaco pode ser simulada através do esquema fenomenológico de FHN modificado de forma a reproduzir as características macroscópicas específicas de tecidos cardíacos, como a propagação e a duração do potencial de ação. Como o efeito da atividade elétrica na mecânica cardíaca é uma questão chave em qualquer modelo eletromecânico, neste modelo é utilizado o ponto de vista apresentado em Nardinocchi ((Nardinocchi and Teresi, 2007)) que introduz a noção de deformação em oposição à tensão ativa. Os mecanismos de MEF cardíaco incluem a ativação por extensão dos canais iônicos dos sarcômeros com efeitos eletrofisiológicos. No entanto, a modelação macroscópica do MEF em células cardíacas não é completa e, por isso, considerou-se apenas a contribuição para a atividade elétrica do tecido de uma corrente externa que é dependente da tensão do tecido (Kohl and Sachs, 2001) e mostra-se a influência do estiramento (*stretch*) na difusão do potencial de ação.

O modelo do miocárdio construído consiste numa placa de dimensões 20x20 mm com 4 mm de espessura. No centro da placa foi incluído um cuboide de de dimensões 4x4x4 mm, domínio onde é aplicado o estímulo mecânico inicial. O estímulo aplicado consiste numa onda triangular de amplitude 1 N e duração ativa de 2 ms com início aos 0,5 ms. Este estímulo é aplicado na fronteira inferior do cuboide central. As quatro arestas verticais exteriores foram definidas como fixas e como tal sem possibilidade de movimento.

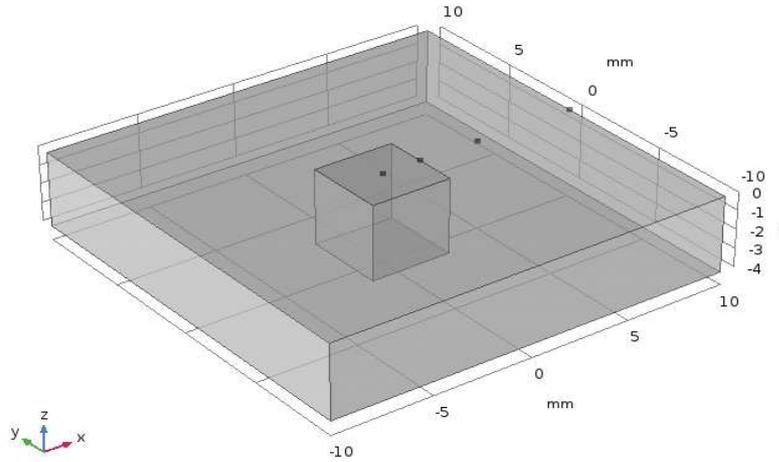


Figura 4.15 – Modelo geométrico utilizado.

A parte eletrofisiológica do modelo é governada através das mesmas equações anteriormente apresentadas na secção 4.4, numa configuração de monodomínio, com exceção da introdução do termo I_s . O termo I_s é a chave do acoplamento eletromecânico.

$$I_{ion} = kc_1(V_M - B)\left(-\frac{(V_M - B)}{A} + a\right)\left(-\frac{(V_M - B)}{A} + 1\right) + kc_2R(V_M - B) - I_s \quad (4.11)$$

A variável de recuperação (u) é dada através da equação 4.3. O valor das variáveis específicas do modelo podem ser consultadas na tabela 5.1 na secção dos ventrículos com exceção das variáveis D e σ , sendo $D = 0.0005[\text{m}^2/\text{s}]$ e $\sigma = 8 [\text{mS}/\text{m}]$.

$$I_s = G_s\left(\frac{(V_M - B)}{A} - V_t\right)\left(\frac{1}{\exp(\delta(\lambda_p - \lambda_r))}\right) \quad (4.12)$$

Onde λ_p é o escalar que mede as tensões elásticas no plano isotrópico da distribuição do músculo, λ_r é a tensão de referência e o parâmetro δ é ajustado de forma a ocorrer saturação para uma tensão de cerca de 20 %. O parâmetro G_s efetua a medição da condutividade nos canais e V_t influencia o *threshold* de despolarização-repolarização

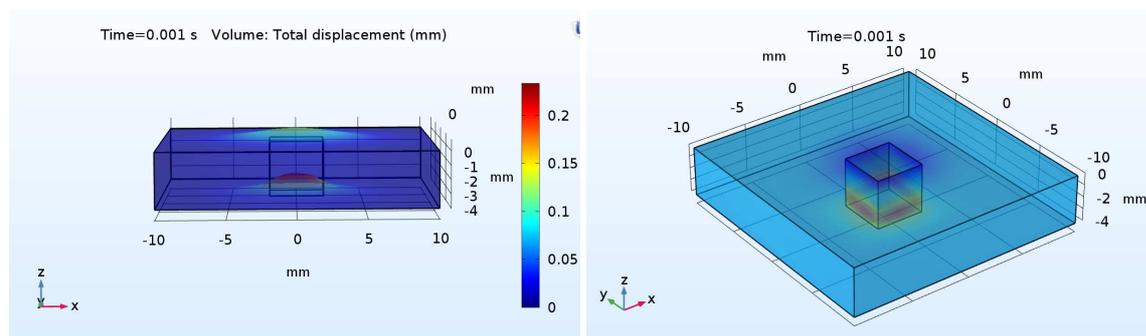
do tecido. $\lambda_p = 4$, $\lambda_r = 2,2$, $\delta = 60$ e $V_t = 0,56$. Para a descrição material, o tecido foi considerado como sendo hiperelástico Neo-Hookeano. Os parâmetros intrínsecos à descrição deste modelo são os dois parâmetros de Lamé (λ e μ) e a densidade (ρ). $\lambda = 0,5^6 [N/m^2]$, $\mu = 0,2^6 [N/m^2]$ e $\rho = 1200 [kg/m^3]$.

A malha utilizada para a discretização espacial do modelo foi a de configuração livre com a designação de *Normal* e resultou na caracterização de 3307 elementos de domínio, 862 elementos de fronteira e 112 elementos de borda.

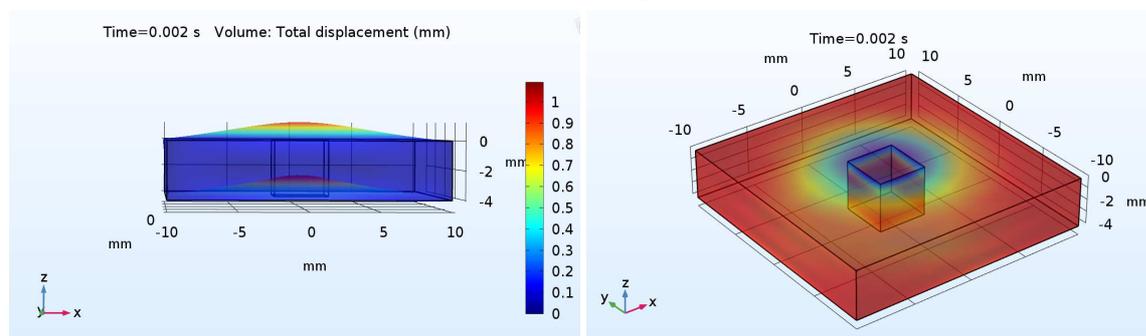
Para a discretização temporal foi utilizado um *time step* de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01 e o tempo simulado foi de 1 segundo. O modelo foi resolvido para 26275 DOF mais 4244 DOF internos o que resultou num tempo de simulação de 5 horas 56 minutos e 5 segundos.

4.6.2 Excitação induzida pela deformação do tecido cardíaco

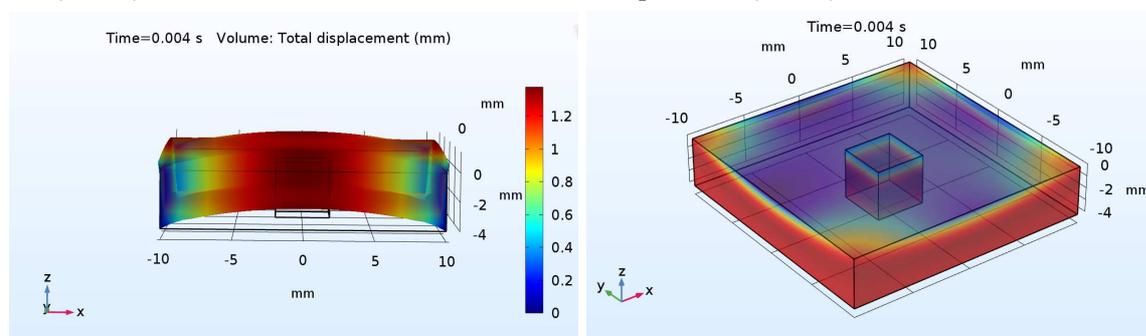
A carga impulsiva gerada através da onda triangular aplicada na superfície interior do cubo central origina uma deformação dominada pela tensão. Esta deformação induz posteriormente uma excitação do tecido através da ativação dos canais de sódio, que culmina no início da onda de despolarização.



(a) Deslocamento do tecido em mm para $t=0,001$ s; (b) Propagação do potencial transmembranar para $t=0,001$ s;



(c) Deslocamento do tecido em mm para $t=0,002$ s; (d) Propagação do potencial transmembranar para $t=0,002$ s;



(e) Deslocamento do tecido em mm para $t=0,004$ s. (f) Propagação do potencial transmembranar para $t=0,004$ s;

Figura 4.16 – Simulação da propagação do potencial ao longo do volume do modelo e correspondente deslocamento do tecido para diferentes instantes de tempo.

Na figura 4.16, em a), é possível observar o início da aplicação da carga no centro do tecido e em b) a resposta a esta tensão/deformação através do início da propagação

da onda de despolarização através do cubo central. Em c), momentos após o pico da onda de carga é possível observar a deformação da geometria e em d) a resposta do tecido com a propagação da onda de despolarização através do tecido de forma circular. Em e) é observável a resposta do tecido à tensão aplicada com a máxima deformação da geometria e em f) a continuação da onda de despolarização até às extremidades do tecido.

5

Simulação eletrofisiológica 2D numa geometria simplificada

Neste capítulo é feito um estudo do funcionamento eletrofisiológico de um modelo 2D de um coração simplificado. Este modelo inclui as diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco e é capaz de simular os potenciais à superfície do torso. O modelo iónico celular implementado é baseado nos modelos fenomenológicos de FitzHugh-Nagumo e Rogers-McCulloch numa formulação de bidomínio, ou seja, com diferenciação entre as regiões intra e extracelulares.

5.1 Descrição do modelo

O modelo construído neste capítulo é uma representação simplificada de um plano do coração que inclui as diversas estruturas do sistema de condução cardíaco. O modelo simplificado é capaz de representar propriedades realistas da propagação do potencial do coração. O SAN representado pelo semicírculo no topo do modelo é capaz de ativação espontânea e encontra-se localizado na aurícula direita. O sinal propaga-se posteriormente do SAN para toda a zona atrial resultando na despolarização das aurículas, apenas quando toda a zona atrial se encontra despolarizada é que o sinal percorre o NAV, feixe de HIS, ramos do feixe de HIS, fibras de Purkinje e ventrículos

resultando na despolarização dos mesmos. Toda a implementação bem como cálculos computacionais foram efetuados recorrendo ao *software COMSOL Multiphysics 5.3*.

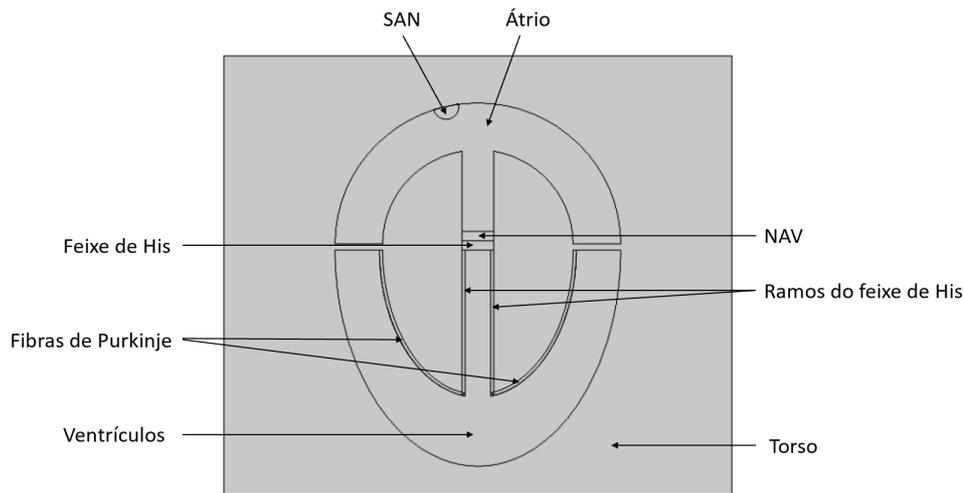


Figura 5.1 – Modelo geométrico utilizado.

Para a construção do modelo foram utilizados os modelos celulares iónicos de FitzHugh-Nagumo (equação 4.4) e Rogers-McCulloch (equação 4.5) numa formulação de bi-domínio (equações 4.9 e 4.10). O modelo celular de FitzHugh-Nagumo à semelhança dos modelos anteriores foi implementado no SAN, enquanto que a formulação de Rogers-McCulloch foi aplicada às restantes estruturas do sistema (Átrio, NAV, feixe de HIS, ramos do feixe de HIS, fibras de Purkinje e ventrículos).

À semelhança do modelo da secção 4.5, foi imposta a condição $V_2 = V_e$ em todas as fronteiras em contacto com o torso e eletricamente isoladas todas as fronteiras externas do torso, como pode ser observado na imagem 5.1. O vértice inferior esquerdo do torso foi definido como a massa do sistema.

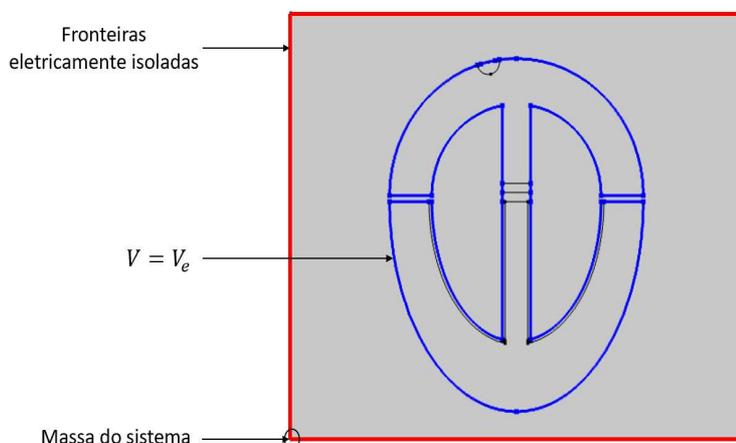


Figura 5.2 – Condições fronteira.

Os parâmetros gerais do funcionamento do modelo podem ser consultados na tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Variáveis e parâmetros gerais do modelo.

Variável	Valores/Expressões							
	SAN	Átrio	NAV	HIS	Ramos HIS	Fibras de Purkinje	Ventrículos	Torso
a	-0,6	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
b	-0,3	0	0	0	0	0	0	0
c_1	1000	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
c_2	1	1	1	1	1	1	1	1
d	0	1	1	1	1	1	1	1
e	0,066	0,0096	0,0132	0,005	0,0022	0,0047	0,006	0,006
A	33 [mV]	140 [mV]	140 [mV]	140 [mV]	140 [mV]	140 [mV]	140 [mV]	140 [mV]
B	-22 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]
k	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
σ_e	0,5 [mS/m]	8 [mS/m]	0,5 [mS/m]	10 [mS/m]	15 [mS/m]	35 [mS/m]	8 [mS/m]	8 [mS/m]
σ_i	0,5 [mS/m]	8 [mS/m]	0,5 [mS/m]	10 [mS/m]	15 [mS/m]	35 [mS/m]	8 [mS/m]	8 [mS/m]
V_{e0}	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]	0 [mV]
V_{i0}	-60 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]	-85 [mV]
u_0	-3	0,1	0,3	0	0	0	0	0
σ								0,2 [mS/m]

A malha utilizada para a discretização espacial do modelo foi a de configuração livre com a designação de *Normal*. A malha utilizada consistia em 6720 elementos

de domínio e 699 elementos de fronteira.

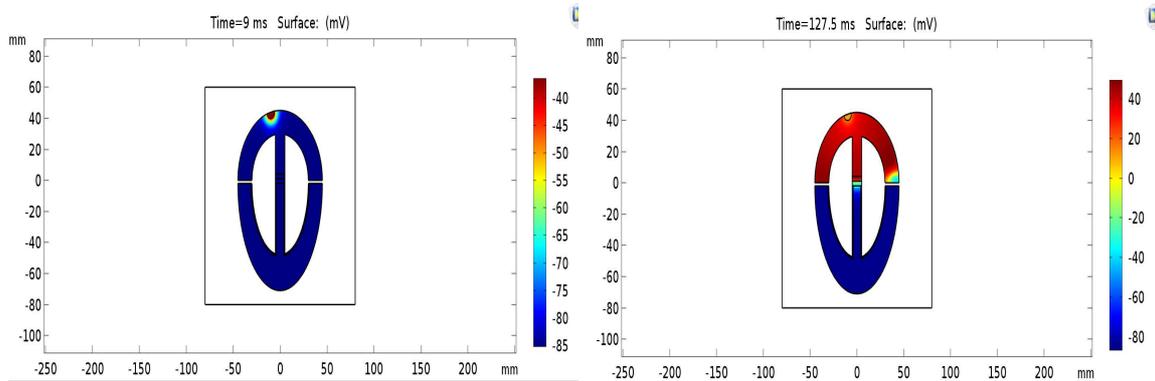
Para a discretização temporal foi utilizado um *time step* de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01. O modelo foi resolvido para 28282 DOF mais 5730 DOF internos o que resultou num tempo de simulação de 21 minutos e 15 segundos.

5.2 Estudo da propagação do potencial membranar

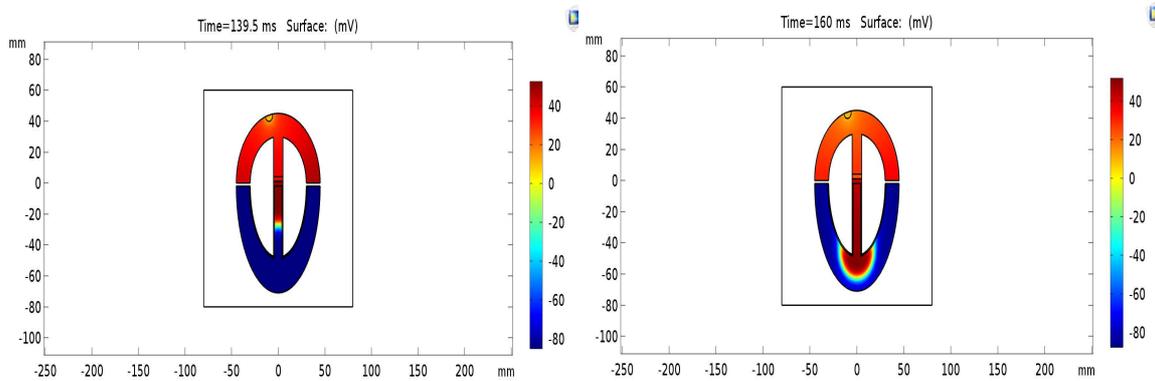
Na figura 5.3 é possível observar a propagação da frente de onda de despolarização ao longo da geometria do coração.

Em (a) é possível observar a despolarização espontânea do SAN e início da propagação da onda de despolarização. Em (b) a onda de despolarização alcança as aurículas e o potencial é atrasado no nó atrioventricular. Após a completa despolarização das aurículas, em (c) é possível observar a frente da onda de despolarização propagar-se do nó atrioventricular e feixe de HIS para os ramos do feixe de HIS. Em (d) a frente de onda propaga-se para os ventrículos e fibras de Purkinje. Em (e) a despolarização dos ventrículos encontra-se quase completa e é possível observar o início da repolarização das aurículas. Em (f), com os ventrículos completamente despolarizados é possível observar a repolarização completa das aurículas.

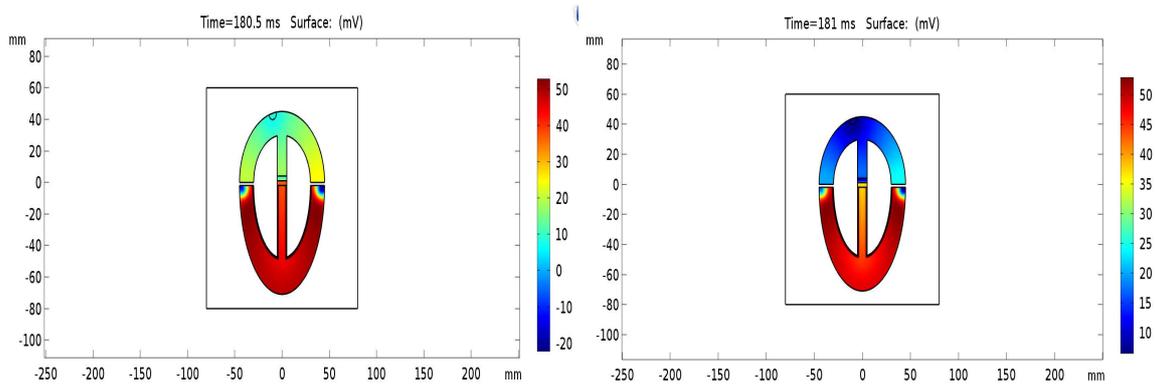
Posteriormente foram retirados os gráficos dos potenciais de ação nas diferentes estruturas (figura 5.4).



(a) Propagação do potencial transmembranar para $t=9$ ms; (b) Propagação do potencial transmembranar para $t=127,5$ ms;



(c) Propagação do potencial transmembranar para $t=139,5$ ms; (d) Propagação do potencial transmembranar para $t=160$ ms;



(e) Propagação do potencial transmembranar para $t=180,5$ ms; (f) Propagação do potencial transmembranar para $t=181$ ms.

Figura 5.3 – Simulação da propagação do potencial ao longo da geometria do modelo em diferentes instantes de tempo.

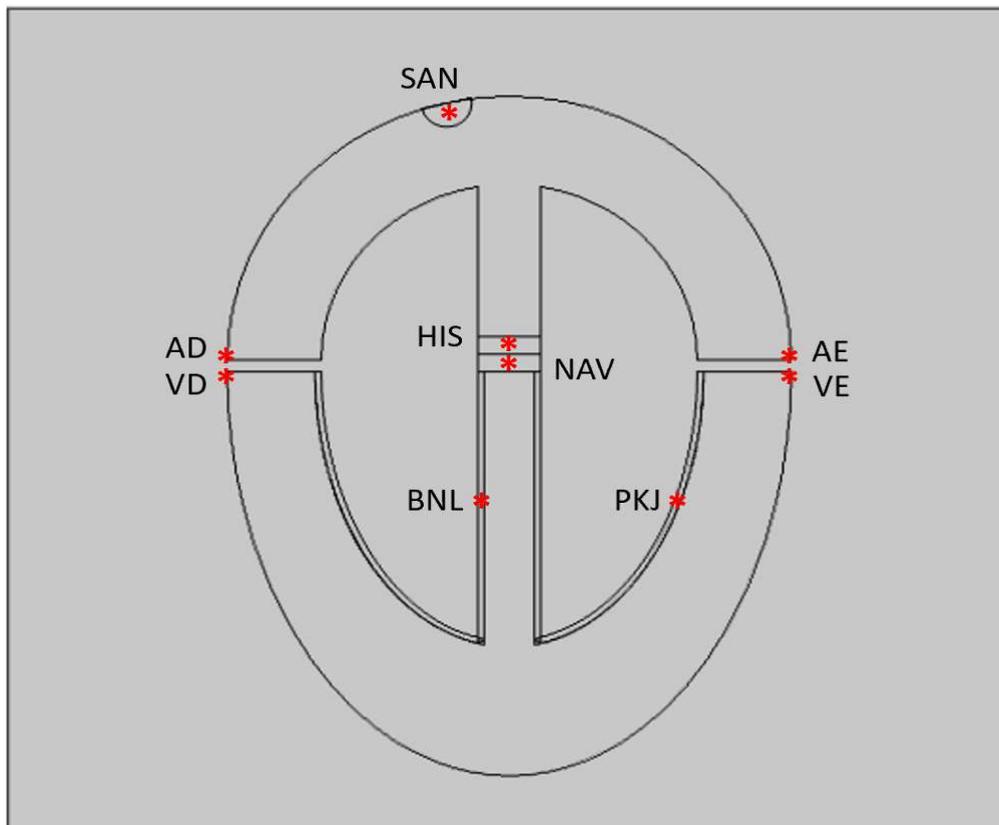


Figura 5.4 – Pontos nos quais foram retirados os potenciais de ação: SAN= nó sinoatrial, AD= Aurícula direita, AE= Aurícula esquerda, HIS= feixe de HIS, NAV= nó atrioventricular, BNL= ramos do feixe de HIS, PKJ= fibras de Purkinje, VD= ventrículo direito, VE= ventrículo esquerdo

Na figura 5.5 é possível observar as formas das ondas do potencial transmembranar nas diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco.

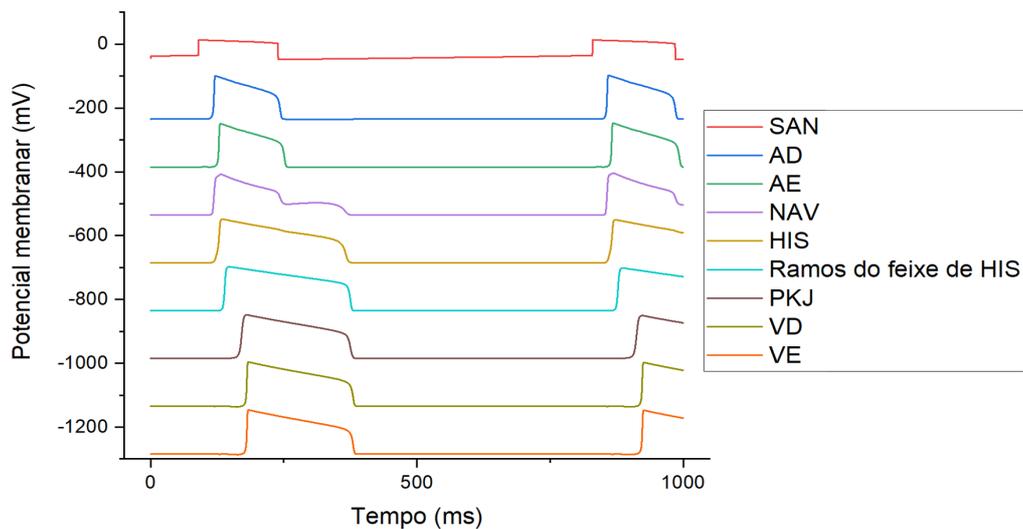


Figura 5.5 – Potencial transmembranar nas diferentes estruturas.

De modo a ser possível observar e comparar os diferentes potenciais de ação no mesmo gráfico foi necessário fazer um deslocamento da escala no eixo do yy . Para o SAN a escala foi mantida, para os restantes sinais foi aplicado um deslocamento negativo de 150 mV em relação ao sinal anterior.

5.3 Simulação do ECG

Na geometria do torso, os vértices foram considerados como braço direito (BD), braço esquerdo (BE), perna direita (PD) e perna esquerda (PE). Para a simulação do ECG foram tidos como referência os três pontos do torso identificados na figura 5.6 como BD, BE e PE e considerada a perna direita como a massa do sistema. De seguida foram retirados os sinais do potencial membranar adquiridos através dos eléctrodos colocados nos três pontos assinalados.

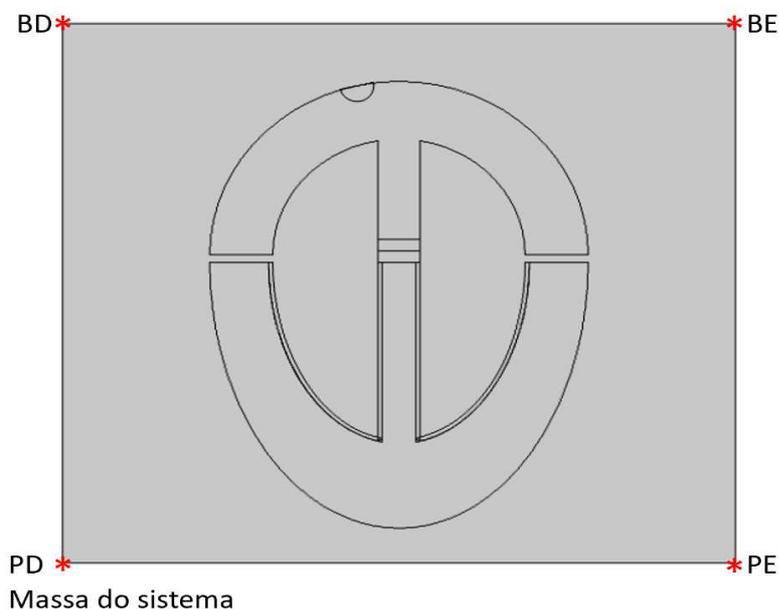


Figura 5.6 – Localização dos elétrodos no modelo 2D eletrofisiológico.

Para a simulação do ECG foram calculadas três derivações (VI, VII, VIII) do ECG de doze derivações. Para o cálculo das três derivações de Einthoven foram utilizadas as equações 5.1, 5.2 e 5.3.

$$V_I = V_{BE} - V_{BD} \quad (5.1)$$

$$V_{II} = V_{PE} - V_{BD} \quad (5.2)$$

$$V_{III} = V_{PE} - V_{BE} \quad (5.3)$$

O resultado das 3 derivações podem ser observados na figura 5.7. À semelhança do efetuado para a observação dos potenciais nas diferentes estruturas também no ECG procedeu-se a um deslocamento dos valores do eixo do yy . A escala foi mantida para

a derivação VII e para as restantes foi aplicado um deslocamento negativo de 6 mV em relação ao sinal anterior.

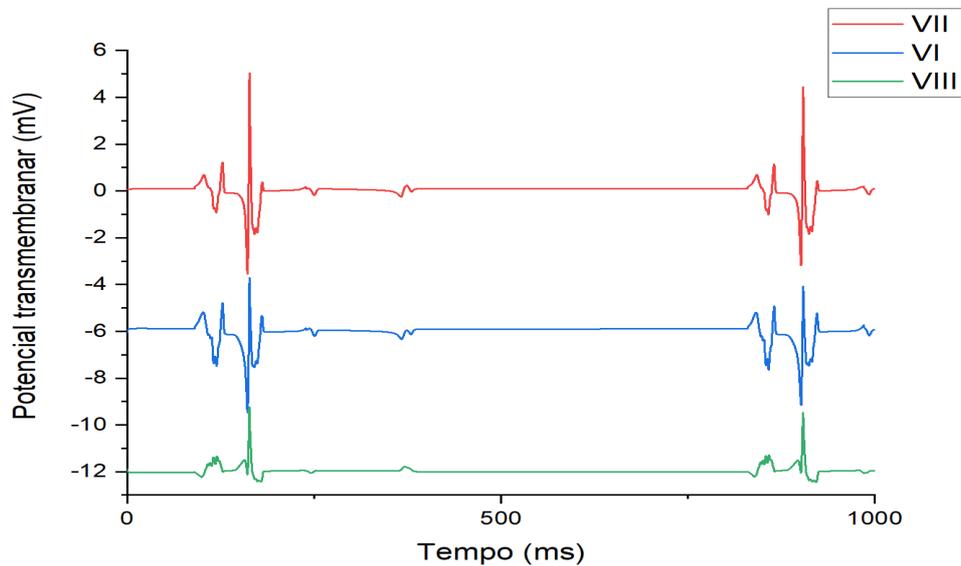


Figura 5.7 – Simulação das 3 derivações do ECG.

Por observação das 3 derivações pode-se verificar que o modelo é capaz de reproduzir traços semelhantes ao de um ECG normal. Verifica-se a formação do complexo QRS e vestígios da formação da onda P e T. Este modelo é então capaz de reproduzir uma morfologia realista do ECG, morfologia esta que resulta das sequencias de ativação das diferentes estruturas e que geram os potenciais à superfície do torso adquiridos através do ECG.

6

Simulações 3D

Neste capítulo é feito um estudo eletrofisiológico e mecânico de dois modelos 3D simplificados do coração.

Numa primeira parte é desenvolvido um modelo 3D eletrofisiológico do coração que incorpora as diferentes estruturas do CCS e é capaz de ativação espontânea do SAN bem como de gerar os potenciais à superfície do torso.

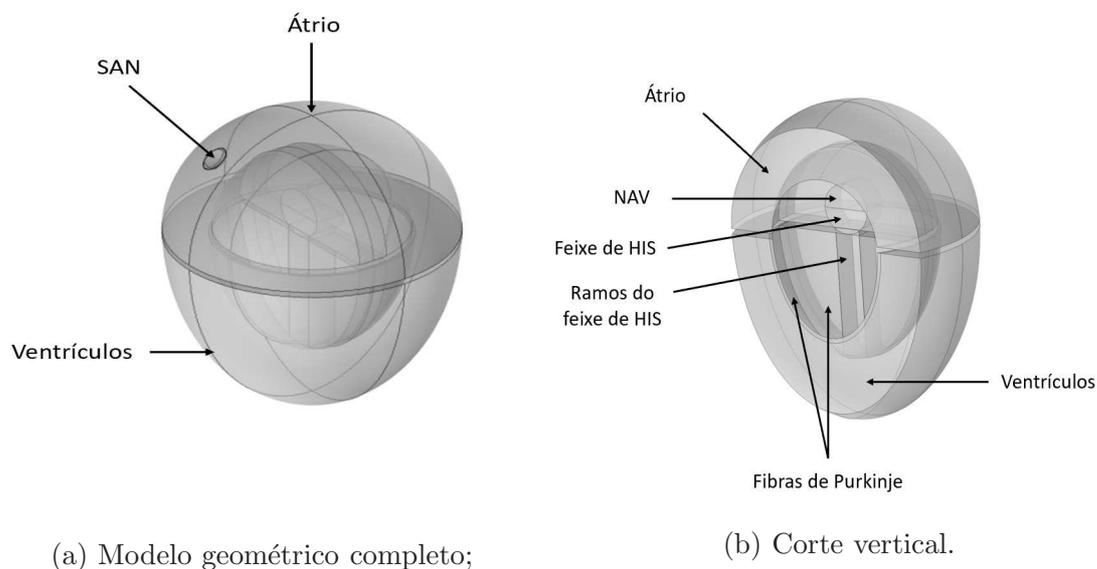
De seguida é construído um modelo 3D ligeiramente mais complexo do ponto de vista geométrico que incorpora a mecânica do coração.

6.1 Modelo 3D eletrofisiológico

O modelo utilizado é representação 3D do modelo 2D utilizado no capítulo anterior. O modelo geométrico inclui as estruturas do sistema de condução cardíaco e uma disposição realista em relação ao torso. O modelo eletrofisiológico é descrito pelas equações de FitzHugh-Nagumo e de Rogers-McCulloch numa formulação de bidomínio.

6.1.1 Descrição do modelo

O modelo geométrico utilizado é uma representação simplificada de um coração que inclui as diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco. As diferentes estruturas definidas podem ser observadas na figura 6.1

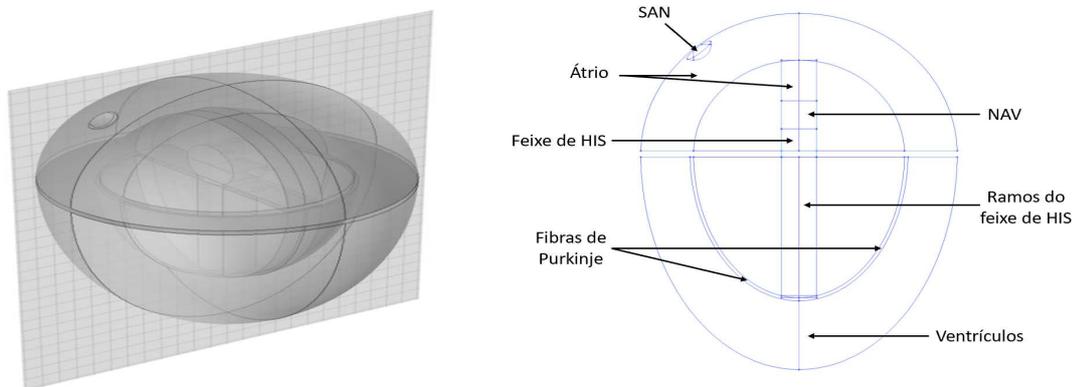


(a) Modelo geométrico completo;

(b) Corte vertical.

Figura 6.1 – Modelo geométrico utilizado.

De modo a ser possível observar as estruturas interiores foi efetuado um corte vertical em b). A semelhança com o modelo 2D pode ser observada na figura 6.2 onde foi efetuado um plano de corte xz em $y=0$ mm.

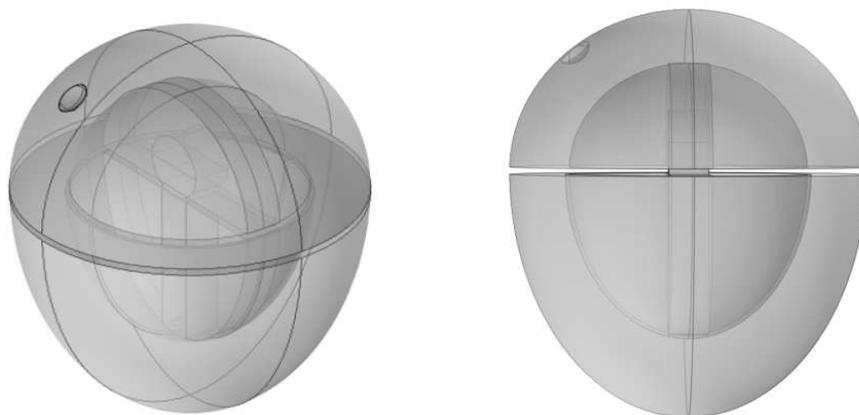


(a) Plano de corte;

(b) Representação bidimensional.

Figura 6.2 – Plano de corte e respetiva representação 2D do modelo 3D utilizado.

À exceção do SAN que apenas se encontra presente na aurícula direita o modelo é simétrico. O SAN como pode ser observado na figura 6.3 é composto por um semicírculo incluído na aurícula direita.

**Figura 6.3** – Localização do SAN.

À semelhança do efetuado no modelo do capítulo 5, a única ligação entre as aurículas e ventrículos é o nó atrioventricular (NAV), feixe de HIS e ramos do feixe de HIS.

Esta separação física entre as aurículas e ventrículos obriga que o sinal siga a normal via de propagação pelo sistema de condução cardíaco.

Este modelo do coração foi posteriormente incluído no interior de um elipsoide que representa o torso. O coração foi deslocado cerca de 30 mm na direção anterior/-ventral do torso e rodado 45 graus, o que permite uma representação mais realista da disposição do coração no tórax. A disposição do modelo pode ser observada na figura 6.4.

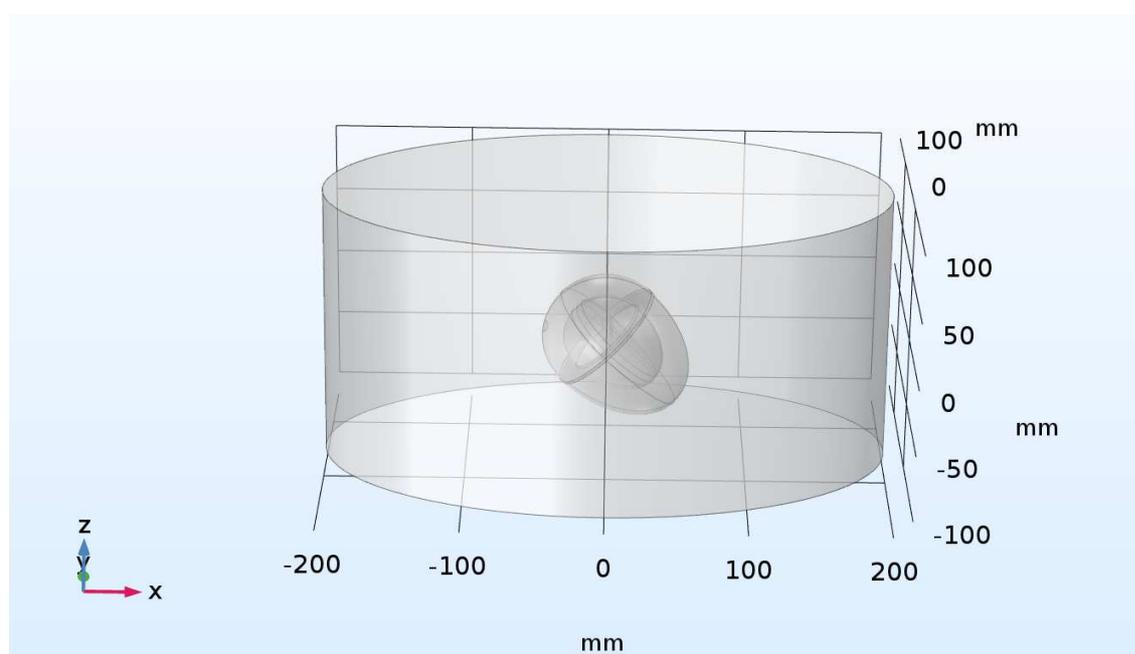


Figura 6.4 – Modelo geométrico completo.

Para a construção da eletrofisiologia do modelo foram utilizados os modelos celulares iônicos de FitzHugh-Nagumo (equação 4.4) e Rogers-McCulloch (equação 4.5) numa formulação de bidomínio (equações 4.9 e 4.10). O modelo celular de FitzHugh-Nagumo à semelhança dos modelos anteriores foi implementado no SAN, enquanto que a formulação de Rogers-McCulloch foi aplicada às restantes estruturas do sistema (Átrio, NAV, feixe de HIS, ramos do feixe de HIS, fibras de Purkinje e ventrículos). O SAN é capaz de despolarização espontânea e o modelo capaz de reproduzir os potenciais nas diferentes estruturas.

Em todas as fronteiras em contacto com o torso foi imposta a condição $V = V_e$, já as fronteiras externas do torso e as internas do coração foram eletricamente isoladas, como pode ser observado na figura 6.5.

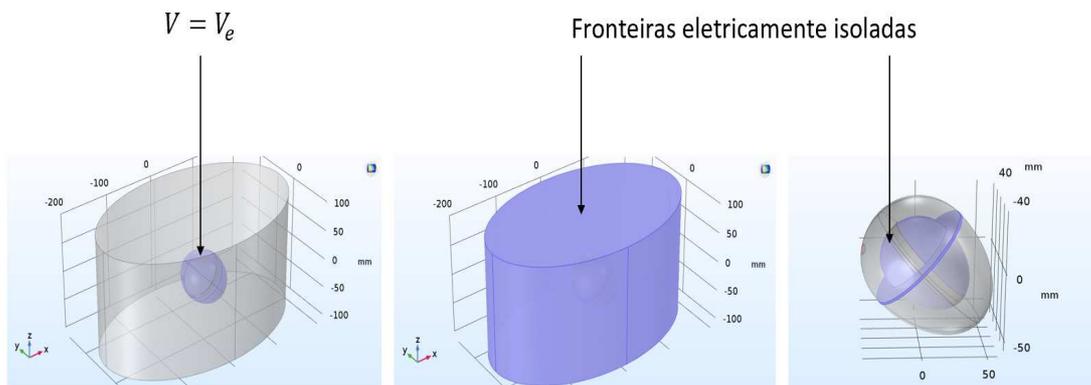


Figura 6.5 – Condições fronteira.

Os parâmetros de funcionamento do modelo podem ser consultados na tabela 5.1.

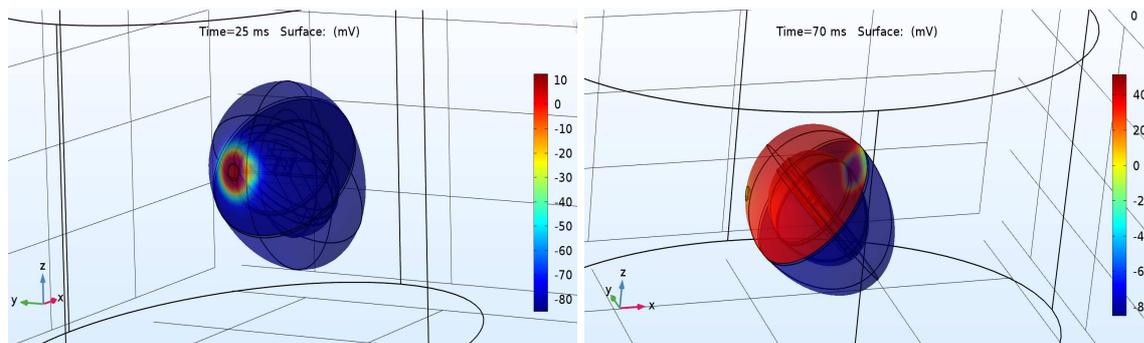
A malha utilizada na discretização espacial foi a de configuração livre com a designação de *Normal*. A malha utilizada consiste em 23436 elementos de domínio, 4784 elementos de fronteira e 730 elementos de borda.

Para a discretização temporal da simulação foi utilizado um time step de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01 e o tempo simulado foi de 1600 ms. O modelo foi resolvido para 62000 DOF mais 40380 DOF internos o que resultou num tempo de simulação de 3 horas 12 minutos e 43 segundos.

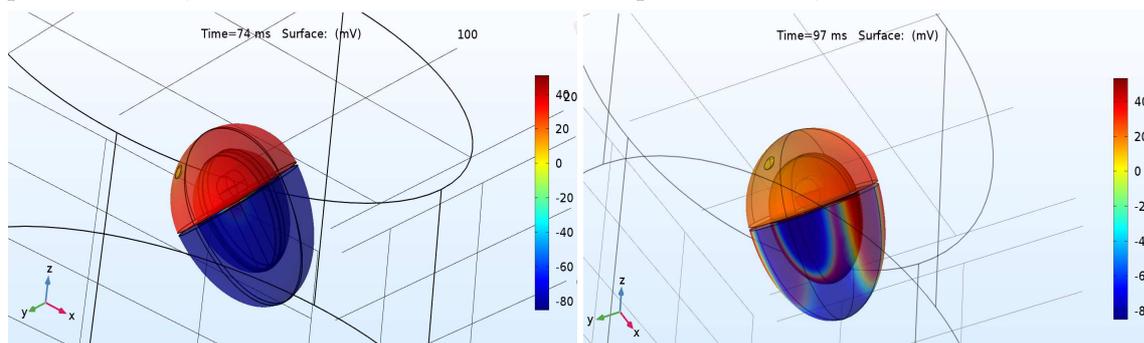
6.1.2 Propagação do potencial transmembranar

A observação da propagação do potencial transmembranar ao longo do volume do coração representada pela frente de onda de despolarização pode ser observada na figura 6.6 em diferentes instantes de tempo. Uma vez que sobre o volume do coração

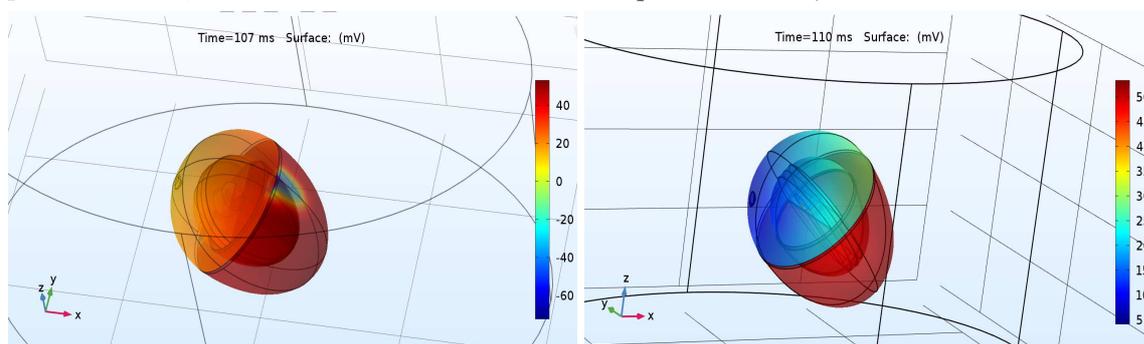
a propagação do potencial não é clara procedeu-se a um plano de corte em $y=0$, cujas imagens se encontram representadas na figura 6.7 para os mesmos instantes de tempo.



(a) Propagação do potencial transmembranar para $t=25$ ms; (b) Propagação do potencial transmembranar para $t=70$ ms;

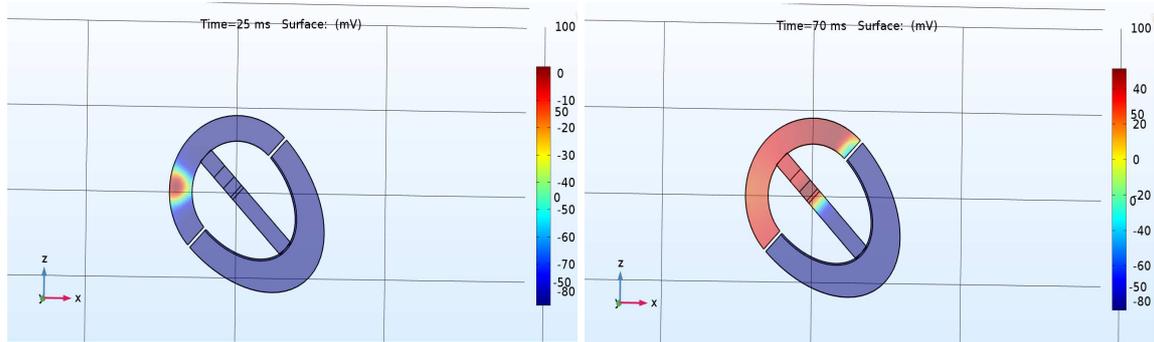


(c) Propagação do potencial transmembranar para $t=74$ ms; (d) Propagação do potencial transmembranar para $t=97$ ms;



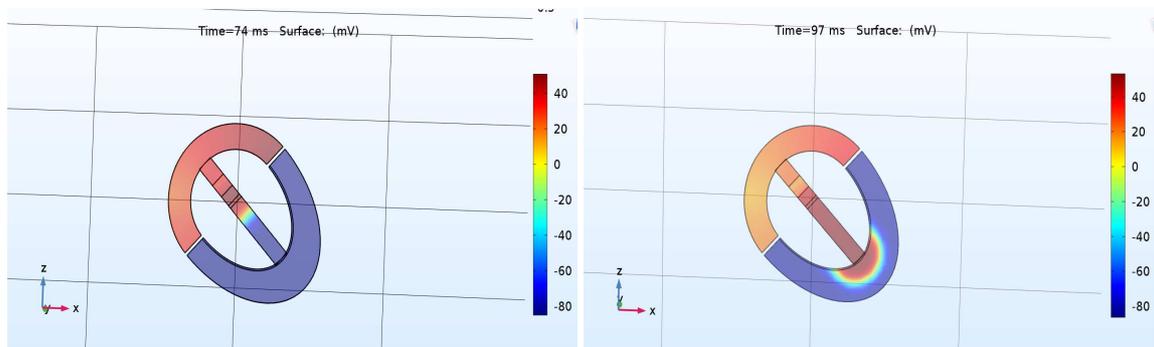
(e) Propagação do potencial transmembranar para $t=107$ ms; (f) Propagação do potencial transmembranar para $t=110$ ms.

Figura 6.6 – Simulação da propagação do potencial ao longo do volume do modelo.



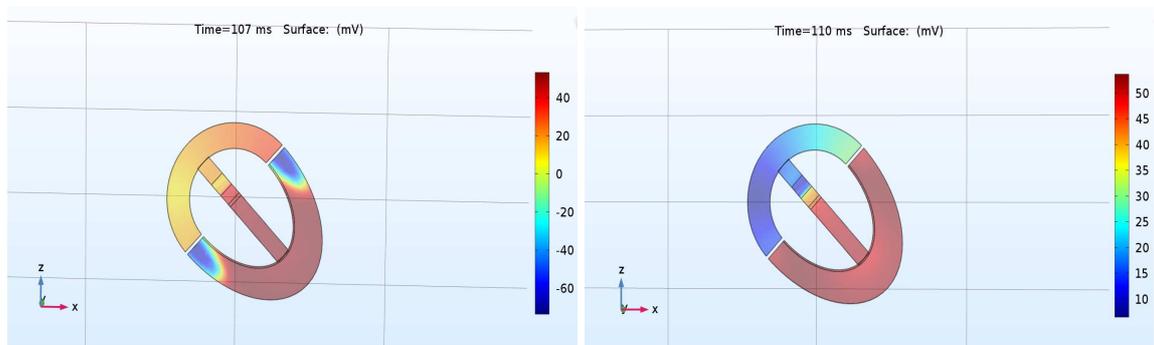
(a) Propagação do potencial transmembranar para $t=25$ ms;

(b) Propagação do potencial transmembranar para $t=70$ ms;



(c) Propagação do potencial transmembranar para $t=74$ ms;

(d) Propagação do potencial transmembranar para $t=97$ ms;



(e) Propagação do potencial transmembranar para $t=107$ ms;

(f) Propagação do potencial transmembranar para $t=110$ ms.

Figura 6.7 – Simulação da propagação do potencial ao longo da superfície do modelo sobre o plano $y=0$.

Em (a) é possível observar o início do impulso gerado pelo SAN. Em (b) a despolarização total das aurículas já se encontra quase concluída e a frente de onda de

despolarização alcança o NAV. Em (c), após a despolarização completa das aurículas e o atraso na transmissão do impulso imposto pelo NAV é possível observar a frente de onda de despolarização alcançar o feixe de HIS. Em (d) observa-se a frente de onda de despolarização propaga-se ao longo dos ramos do feixe de HIS e inicia a sua propagação nas fibras de Purkinje e ventrículos. Em (e) é possível observar a despolarização quase completa dos ventrículos. EM (f), após a despolarização total dos ventrículos é dado início à repolarização auricular.

Para o estudo da propagação do potencial ao longo do tempo nas diferentes estruturas foram efetuadas medições em 9 pontos da geometria correspondentes às diferentes estruturas. De modo a ser possível observar os pontos onde foram efetuados o estudo foi feito um corte vertical na geometria. Os pontos estudados podem ser observados na figura 6.8.

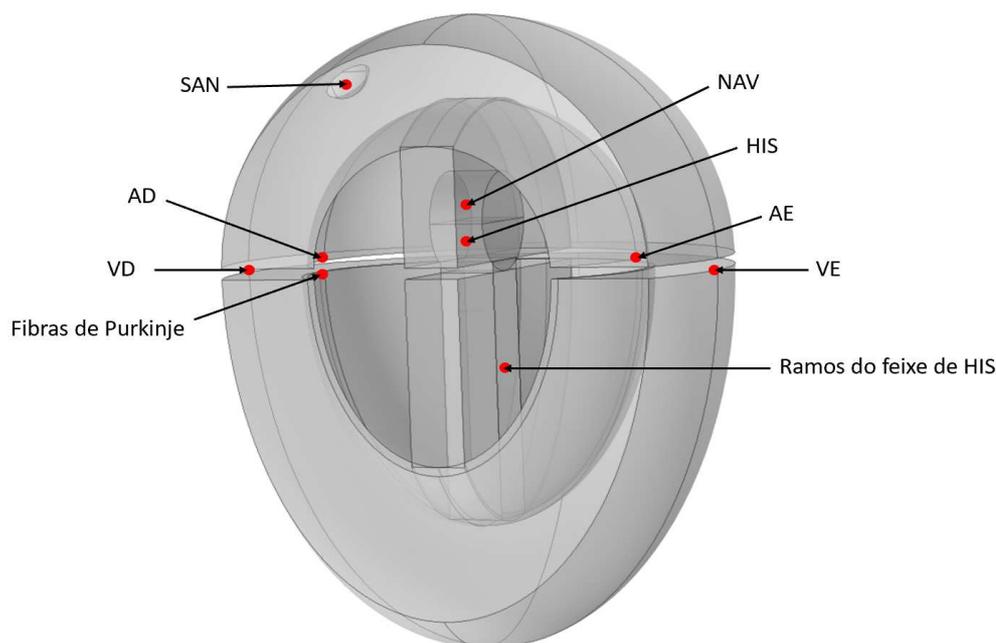


Figura 6.8 – Pontos nos quais foram estudados a variação do potencial ao longo do tempo.

Os pontos correspondentes ao SAN, NAV e feixe de HIS encontram-se no centro

da estrutura e não na superfície. De modo a ser possível a observação dos nove potenciais no mesmo gráfico foi feito um deslocamento da escala do eixo do yy . Para o SAN a escala original foi mantida, para o potencial das restantes estruturas foi aplicado um deslocamento de 150 mV em relação ao anterior. Os potenciais obtidos podem ser observados no gráfico da figura 6.9.

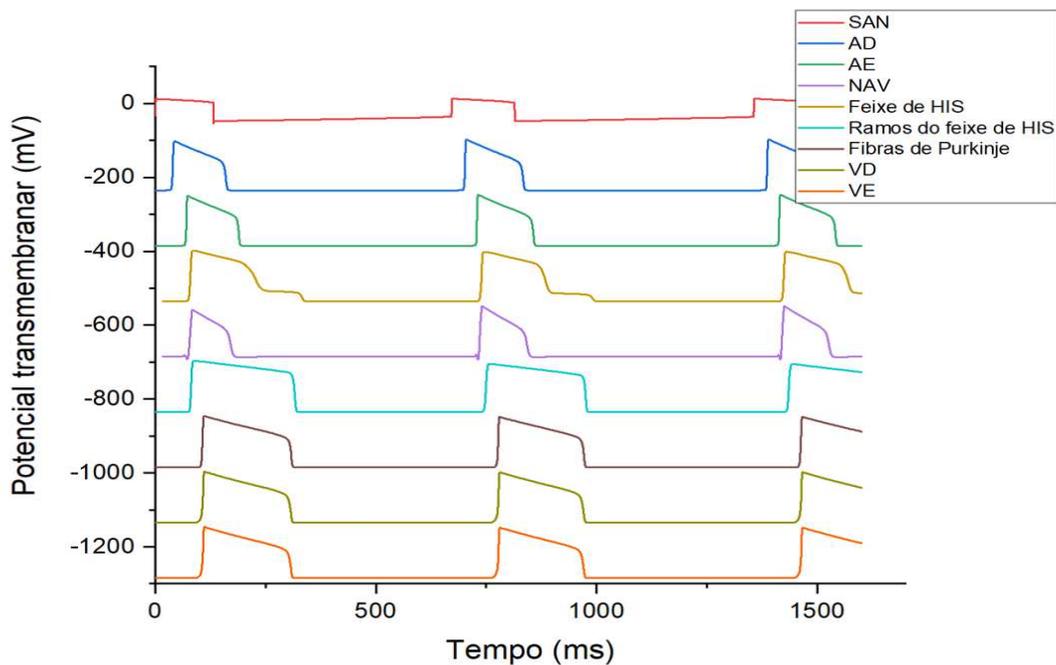


Figura 6.9 – Variação do potencial nas diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco ao longo do tempo.

6.1.3 Simulação do ECG

Para a simulação do ECG foram tidos em consideração 4 pontos essenciais do elipsoide exterior que representa o torso (braço esquerdo, braço direito, perna esquerda e perna direita). Nestes pontos foram colocados os elétrodos de forma a extrair o sinal e a perna direita foi considerada como a massa do sistema, como pode ser observado na figura 6.10.

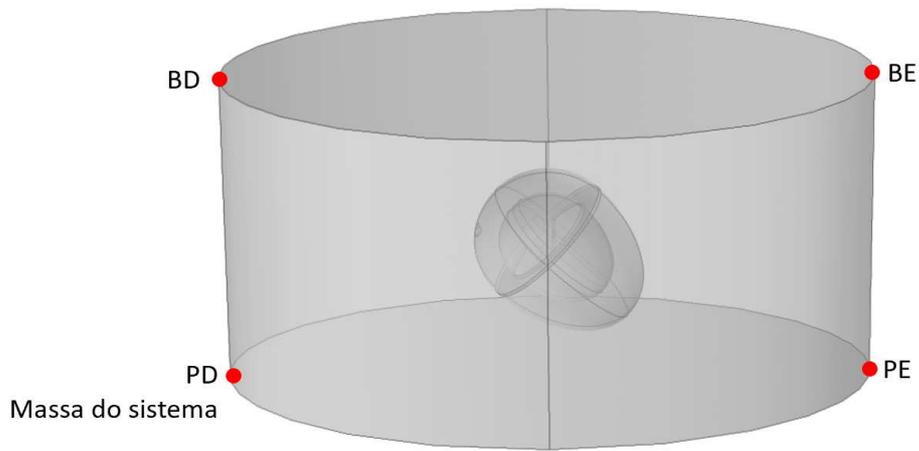


Figura 6.10 – Pontos nos quais os eletrodos foram colocados.

A derivação VII de Einthoven foi tida em consideração para a discussão da morfologia do ECG obtido. O cálculo desta derivação foi efetuado através da equação 5.2 e pode ser observada no gráfico da figura 6.11.

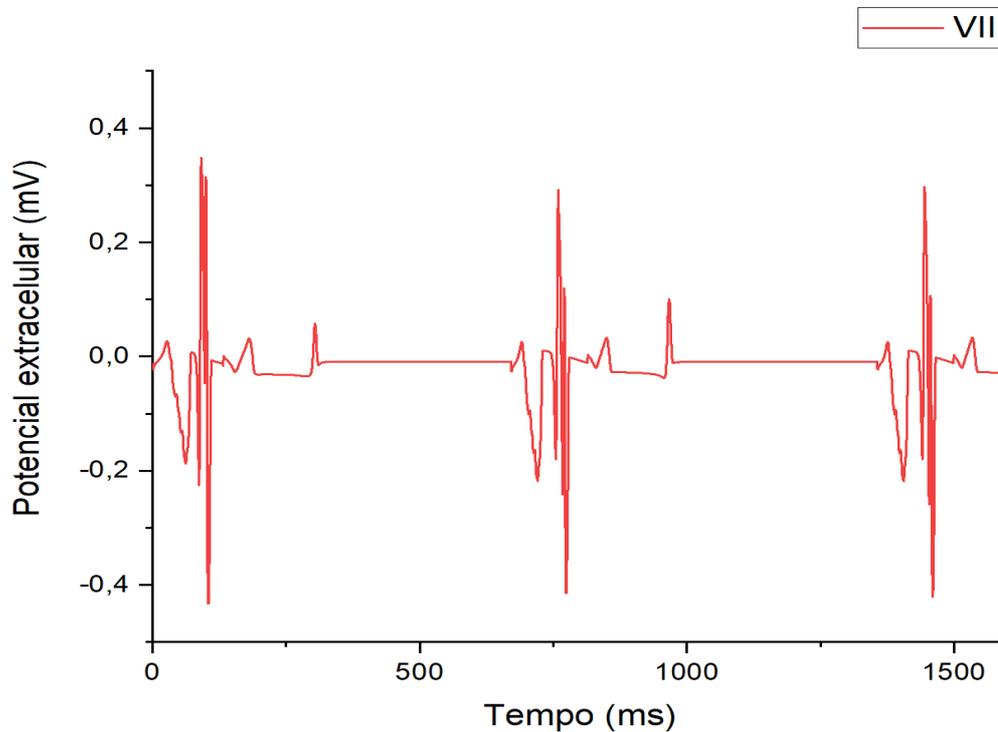


Figura 6.11 – Derivação VII de Einthoven.

Comparativamente à derivação VII obtida com o modelo bidimensional é possível notar que apesar de ser observável a morfologia geral do sinal de ECG, nomeadamente o complexo QRS, existem pequenas flutuações numéricas que originam uma morfologia diferente da obtida com o modelo bidimensional. Uma vez que o sinal extracelular do ECG é formado a partir das ativações sequenciais das estruturas do sistema de condução cardíaco, estas variações podem estar relacionadas com o diferente tamanho das estruturas do CCS comparativamente ao modelo 2D. O maior tamanho de certas estruturas podem causar um atraso na propagação da onda de despolarização prolongando o sinal nessa mesma estrutura e gerar um atraso na ativação das subsequentes estruturas. Como o ECG é a combinação dos diferentes sinais a morfologia do ECG pode surgir um pouco alterada devido a estes fatores.

6.2 Modelo 3D eletromecânico

Finalmente estudamos um modelo eletromecânico totalmente implícito, capaz de abordar o problema não linear fortemente acoplado da eletromecânica cardíaca. Este modelo poderá ser usado para diferentes fenômenos físicos incluindo a influência das correntes de estiramento (SAC) nas propriedades de restituição do tecido, na propagação de ondas no meio deformável e na terminação da onda espiral por meio de pressão mecânica.

6.2.1 Descrição do modelo

O primeiro modelo construído consistia na geometria completa do coração, no entanto, devido ao elevado tempo de simulação deste modelo optou-se por proceder apenas à simulação das estruturas ventriculares. Os modelos podem ser observados na figura 6.12.

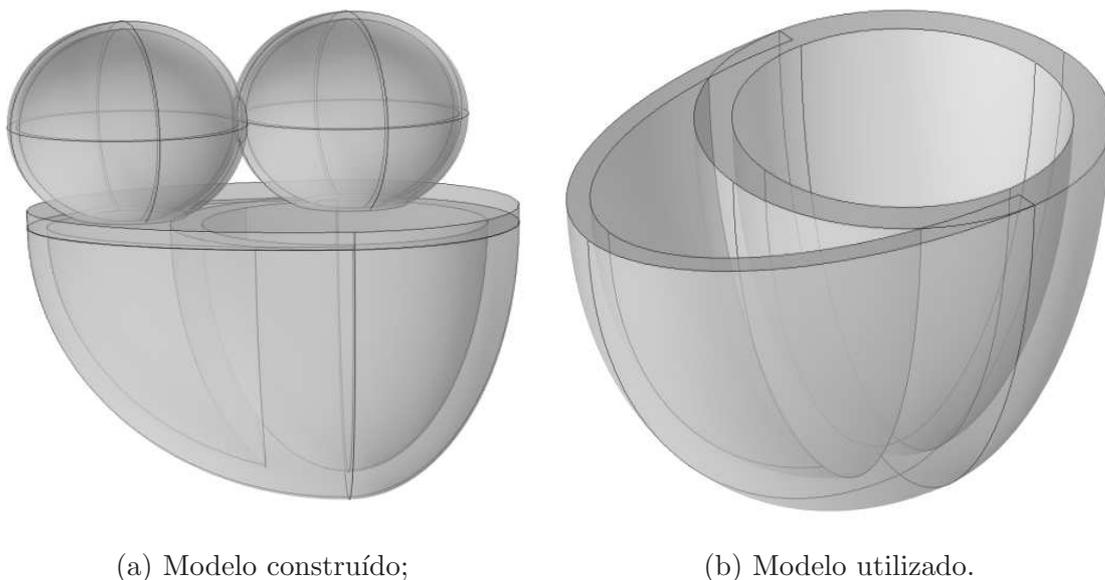


Figura 6.12 – Modelo geométrico.

A modelação da componente eletrofisiológica foi efetuada numa formulação de bi-domínio em conjunto com as equações do modelo fenomenológico de FHN já descritas anteriormente. O SAN, capaz de ativação espontânea, foi incorporado no septo de forma a percorrer as fibras de Purkinje (interior das câmaras ventriculares) e posteriormente os ventrículos. Para a modelação da tensão ativa da componente mecânica do modelo foi utilizada a formulação generalizada de Nash e Panfilov (Nash and Panfilov, 2004), posteriormente modificada por Kuhl (Goktepe and Kuhl, 2009). Este modelo fenomenológico é capaz de gerar a contração mecânica através do estímulo de PA. A tensão ativa (T_a) é descrita através da equação 6.1.

$$\frac{\partial T_a}{\partial t} = \epsilon(V_M)(k_{T_a}[\frac{V_M - B}{A}] - T_a) \quad (6.1)$$

Onde k_{T_a} controla a amplitude máxima da componente de tensão ativa e A e B são parâmetros do modelo introduzidos de forma a tornar dimensional um modelo originalmente descrito adimensionalmente. Com o valor T_a constrói-se o tensor da tensão ativa \mathbf{T}_a utilizando a anisotropia do tecido (direção normal e das fibras do tecido).

A equação de atraso ($\epsilon(V_M)$) descrita por Kuhl é dada através da equação 6.2.

$$\epsilon(V_M) = \epsilon_0 + (\epsilon_\infty - \epsilon_0)\exp(-\exp(-\xi(V_M - V_{threshold}))) \quad (6.2)$$

Onde ϵ_∞ , ϵ_0 , $V_{threshold}$ e ξ são parâmetros fixos do modelo e podem ser consultados no Anexo C.

\mathbf{P} é o segundo tensor das tensões de Piola Kirchhoff, ao qual foi adicionada a tensão ativa de forma a acoplar as formulações eletrofisiológicas e mecânica (equação 6.3).

$$\mathbf{P} = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{E}} + \mathbf{T}_a \quad (6.3)$$

\mathbf{E} corresponde ao tensor das tensões de Green-Lagrange enquanto ψ corresponde à função densidade de energia de deformação (equação 6.4).

$$\psi = \psi_{isotropico} + \psi_{fibra} + \psi_{vol} \quad (6.4)$$

$$\psi_{isotropico} = \frac{a_i}{2b_i} \exp(b(I_1 - 3)) \quad (6.5)$$

$$\psi_{fibra} = \frac{a_f}{2b_f} \exp(b_f(I_{4f} - 1)^2 - 1) \quad (6.6)$$

$$\psi_{vol} = \frac{k(J - 1)\ln(J)}{2} \quad (6.7)$$

O modelo encontra-se com as fronteiras superiores, em contacto com o plano $z=0$, fixas, não permitindo o movimento das mesmas durante a contração e relaxamento. O SAN, definido como um pequeno cubo de dimensões 2x2x2 mm foi introduzido na parte superior da parede ventricular que separa as duas câmaras de forma a ser possível originar o impulso inicial. À semelhança dos modelos anteriores o SAN encontra-se originalmente a -35 mV e a restante geometria a -85 mV.

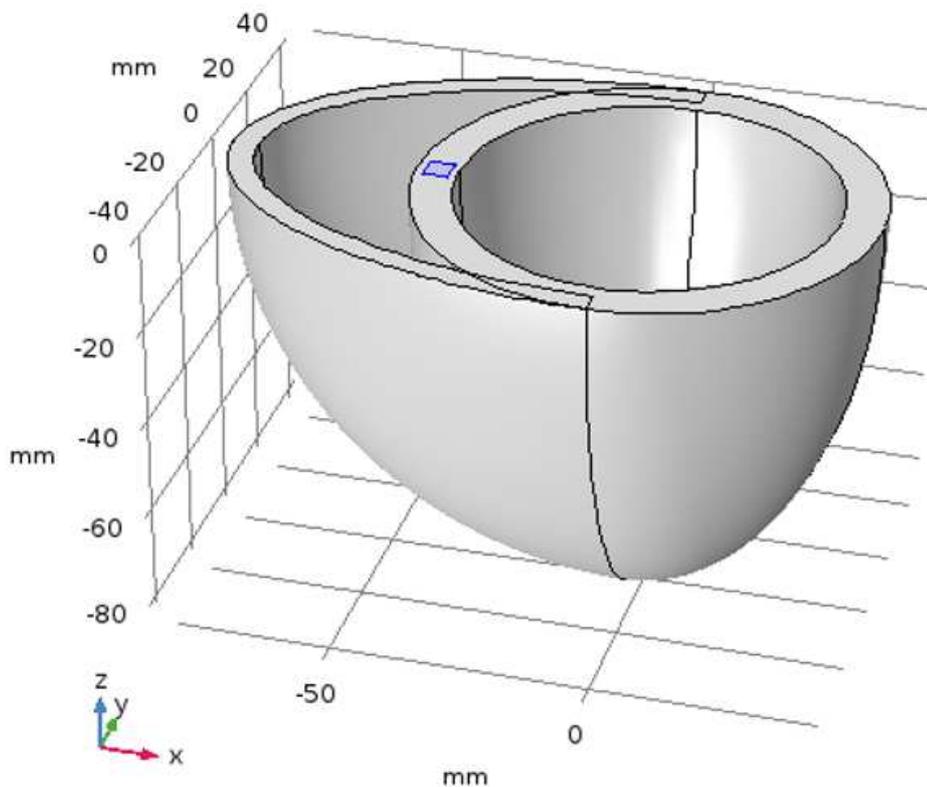


Figura 6.13 – Localização do SAN.

A malha utilizada para a discretização espacial do modelo foi a de configuração livre com a designação de *Normal* e resultou na caracterização de 10407 elementos de domínio, 3952 elementos de fronteira e 435 elementos de borda.

Para a discretização temporal foi utilizado um *time step* de 0,5 ms com uma tolerância relativa de 0,01. O modelo foi resolvido para 26275 DOF mais 4244 DOF internos o que resultou num tempo de simulação de 4 horas 34 minutos e 34 segundos.

6.2.2 Excitação-contração do modelo biventricular

Uma vez que a modelação eletrofisiológica já foi bastante abordada até este momento, esta secção visa descrever apenas os efeitos da modelação mecânica.

O início da excitação ocorre no SAN que foi incorporado no septo (parede que separa os dois ventrículos) cujo potencial inicial foi fixado em -35 mV. O potencial transmembranar inicial dos restantes tecidos (fibras de Purkinje e ventrículos) foi fixado em -85 mV. A excitação do SAN no topo do septo gera uma onda de despolarização que percorre o coração e que resulta na contração dos miócitos.

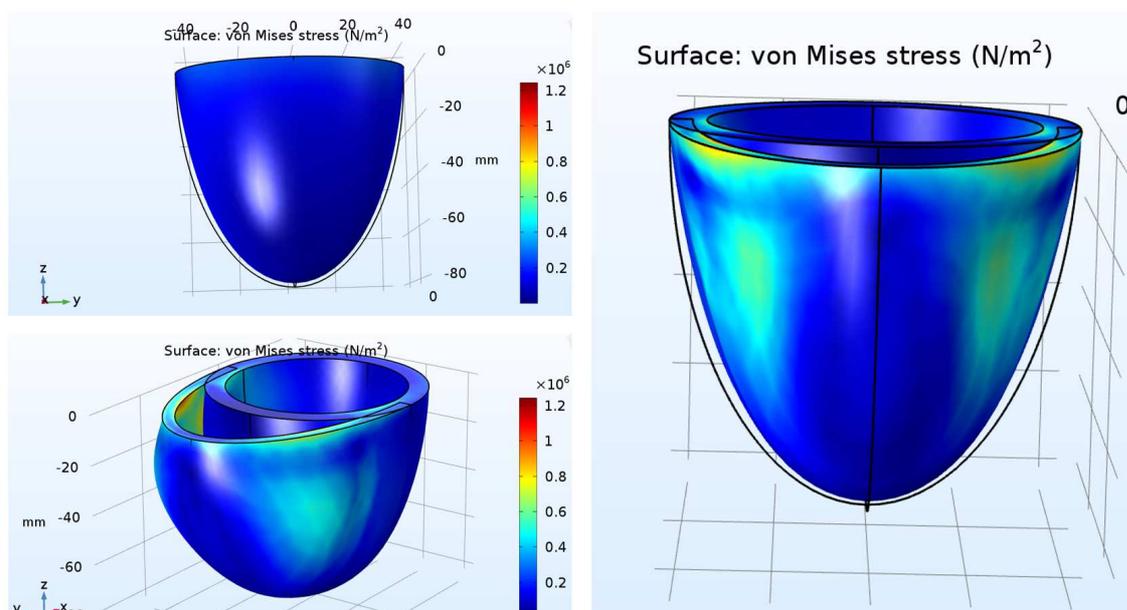


Figura 6.14 – Deformação dos ventrículos.

Através da figura 6.14 é possível notar o ciclo de contração gerado pela propagação da onda de despolarização. Nota-se que a contração dos miócitos resulta no encurtamento do ápice do coração. Ao mesmo tempo que ocorre o encurtamento do ápice é possível notar que ocorre um aumento da espessura dos ventrículos.

7

Conclusões finais e trabalho futuro

Neste capítulo são apresentadas as principais conclusões do trabalho realizado nesta dissertação. É feita uma pequena discussão de resultados, apresentados os objetivos que foram possíveis concluir com a construção dos diferentes modelos e feitas algumas conclusões finais. Por último, são apresentadas algumas ideias que não foram possíveis implementar e feitas sugestões de possíveis trabalhos futuros.

7.1 Conclusões finais

O principal objetivo do trabalho realizado nesta dissertação visava o estudo e construção de um modelo eletromecânico capaz de simular os principais efeitos eletrofisiológicos e mecânicos de um coração funcional. Para tal procedeu-se a implementação de diversos modelos com diferentes graus de complexidade de modo a ser possível o estudo e validação dos diferentes métodos matemáticos utilizados.

No quarto capítulo o principal objetivo foi a validação dos métodos utilizados. Numa primeira parte a construção do modelo de benchmark permitiu a validação do *software* utilizado. A segunda e terceira secção permitiu a implementação das diferentes formulações eletrofisiológicas (monodomínio e bidomínio), sendo capazes de na de

bidomínio proceder à simulação do potencial à superfície do torso derivado das ativações ao nível do tecido. Numa última parte procedeu-se à construção de um modelo eletromecânico da parede ventricular de forma a conseguir mostrar o efeito de *feedback* mecânico-eletrofisiológico, onde um impulso mecânico gerado é capaz de ativar uma onda de despolarização que se propaga ao longo do tecido.

No quinto capítulo com o desenvolvimento do modelo 2D de um coração simplificado foi possível a simulação dos diferentes potenciais nas diferentes estruturas do sistema de condução cardíaco derivados da ativação espontânea do nó sinusal. Como a atividade elétrica intrínseca do coração gera potenciais à superfície do corpo, com este modelo fomos inclusivamente capazes de obter um ECG com uma morfologia idêntica ao esperado através da colocação de elétrodos nas diferentes extremidades do torso.

No sexto capítulo, o mais complexo a nível geométrico e matemático, procedeu-se à construção de dois modelos diferentes. O primeiro, um coração 3D complexo do ponto de vista geométrico foi implementado de forma a ser possível a simulação da eletrofisiologia do coração. Neste modelo fomos capazes de proceder à ativação espontânea do SAN, observação da propagação da frente de onda de despolarização ao longo do volume do coração e consequente ativação sequencial das diferentes estruturas do CCS bem como a geração do ECG à superfície do torso. Numa segunda parte, o objetivo seria o acoplamento da eletrofisiologia-mecânica num modelo 3D completo do coração, no entanto, devido ao elevado custo computacional da implementação de um modelo completo optou-se por proceder apenas à construção de um modelo biventricular. Neste modelo fomos capazes de simular o efeito mecânico originado (deformação) devido à propagação do PA ao longo da geometria dos ventrículos.

7.2 Trabalho futuro

O potencial de aplicações de simulação cardíaca justifica a natureza do trabalho realizado. Uma vez que a implementação da matemática e validação de modelos deste

género não é uma tarefa fácil, não foi possível concluir todos os objetivos traçados para esta dissertação. Como tal, um possível trabalho futuro seria a conclusão dos objetivos traçados para a secção 6.2, ou seja, o acoplamento eletromecânico numa geometria 3D completa. Este modelo, do ponto de vista biológico, não se encontra completo. Uma vez que o tecido cardíaco é considerado como não linear e não isotrópico, a simulação deste tipo de material incorporado com a descrição eletrofisiológica não é uma tarefa fácil e pode resultar num custo computacional demasiado elevado e conseqüente tempo de simulação. Como tal, um trabalho futuro, seria a implementação de uma descrição biológica mais realista neste modelo.

Com este passo concluído, trabalhos futuros poderiam ser realizados no domínio dos modelos específicos do paciente. Seguindo os passos alcançados no anexo B, o objetivo seria a segmentação, construção e implementação de um coração humano realista no *software* que fosse capaz de integrar a mecânica dos meios contínuos e eletrofisiologia no próprio modelo. Os modelos específicos do paciente são modelos que requerem um elevado trabalho manual, como é o caso da segmentação de dezenas de estruturas diferentes em centenas de imagens médicas. A acrescentar a esta dificuldade encontra-se ainda presente que o modelo resultante da segmentação destas imagens não é um modelo suave ou leve do ponto de vista computacional, ou seja, posteriormente à segmentação é necessário um elevado trabalho de tratamento dos modelos de forma a que estas estruturas possam posteriormente ser incorporadas no *software* de simulação. .

Referências bibliográficas

- Aguado-Sierra, J., Krishnamurthy, A., Villongco, C., Chuang, J., Howard, E., Gonzales, M. J., Omens, J., Krummen, D. E., Narayan, S., Kerckhoffs, R. C., and McCulloch, A. D. (2011). Patient-specific modeling of dyssynchronous heart failure: A case study. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 107(1):147–155. [42](#), [46](#)
- Ahmed-Nusrath, A. and Swanevelder, J. (2007). Anaesthesia for mediastinoscopy. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 7(1):6–9. [xix](#), [8](#)
- Alfakih, K., Reid, S., Jones, T., and Sivananthan, M. (2004). Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *European Radiology*, 14(10). [45](#)
- Aliev, R. R. and Panfilov, A. V. (1996). A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*, 7(3):293–301. [60](#)
- Arackal, A. and Alsayouri, K. (2020). Histology, heart. *StatPearls*. [12](#)
- Archive, T. C. I. (2020). Data collections. <https://www.cancerimagingarchive.net/collections/>. [131](#)

- Bathe, K. (2008). Finite element method. *Wiley Encyclopedia of Computer Science and Engineering*. 49
- Beeler, G. W. and Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *The Journal of Physiology*, 268(1):177–210. 24
- Benra, F.-K., Dohmen, H. J., Pei, J., Schuster, S., and Wan, B. (2011). A comparison of one-way and two-way coupling methods for numerical analysis of fluid-structure interactions. *Journal of Applied Mathematics*, 2011:1–16.
- Biasi, N. and Tognetti, A. (2019). Heart closed-loop model for the assessment of cardiac pacing. In *IFMBE Proceedings*, pages 488–499. Springer International Publishing. 29, 32
- Biasi, N. and Tognetti, A. (2020). Modelling whole heart electrical activity for ischemia and cardiac pacing simulation. *Health and Technology*.
- Bueno-Orovio, A., Cherry, E. M., and Fenton, F. H. (2008). Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of Theoretical Biology*, 253(3):544–560. 29
- Chen, C., Qin, C., Qiu, H., Tarroni, G., Duan, J., Bai, W., and Rueckert, D. (2020). Deep learning for cardiac image segmentation: A review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. 45, 46
- Cheng, Y., Oertel, H., and Schenkel, T. (2005). Fluid-structure coupled CFD simulation of the left ventricular flow during filling phase. *Annals of Biomedical Engineering*, 33(5):567–576. 39, 40
- Cherry, E. M. and Fenton, F. H. (2004). Suppression of alternans and conduction blocks despite steep APD restitution: electrotonic, memory, and conduction velocity restitution effects. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(6):H2332–H2341. 29
- Clayton, R., Bernus, O., Cherry, E., Dierckx, H., Fenton, F., Mirabella, L., Panfilov, A., Sachse, F., Seemann, G., and Zhang, H. (2011). Models of cardiac tissue

- electrophysiology: Progress, challenges and open questions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 104(1-3):22–48. [13](#), [14](#), [27](#), [29](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#)
- COMSOL (2016). The finite element method (fem). [49](#)
- COMSOL (2019). Malha manual e automatizada. <https://www.comsol.pt/comsol-multiphysics>. [51](#)
- Crozier, A., Blazevic, B., Lamata, P., Plank, G., Ginks, M., Duckett, S., Sohal, M., Shetty, A., Rinaldi, C. A., Razavi, R., Smith, N. P., and Niederer, S. A. (2016). The relative role of patient physiology and device optimisation in cardiac resynchronisation therapy: A computational modelling study. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 96:93–100. [46](#)
- CUF (2020). Eletrocardiograma (ecg). <https://www.cuf.pt/saude-a-z/eletrocardiograma-ecg>. [20](#)
- Dieterich, S., Ford, E., Pavord, D., and Zeng, J. (2015). *Practical Radiation Oncology Physics*. Elsevier - Health Sciences Division. [45](#)
- DiFrancesco and Noble (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 307(1133):353–398. [24](#)
- Dokos, S. (2017). *Modelling Organs, Tissues, Cells and Devices*. Springer Berlin Heidelberg. [33](#), [35](#)
- Dokos, S., Cloherty, S. L., and Lovell, N. H. (2007). Computational model of atrial electrical activation and propagation. In *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE.
- Dokos, S., Smaill, B. H., Young, A. A., and LeGrice, I. J. (2002). Shear properties of passive ventricular myocardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 283(6):H2650–H2659.

- Durrer, D., Dam, R. T. V., Freud, G. E., Janse, M. J., Meijler, F. L., and Arzbaecher, R. C. (1970). Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 41(6):899–912. [30](#)
- Fenton, F. and Cherry, E. (2008). Models of cardiac cell. *Scholarpedia*, 3(8):1868. [25](#)
- Fenton, F. and Karma, A. (1998). Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 8(1):20–47. [29](#)
- Fink, M., Niederer, S. A., Cherry, E. M., Fenton, F. H., Koivumäki, J. T., Semmann, G., Thul, R., Zhang, H., Sachse, F. B., Beard, D., Crampin, E. J., and Smith, N. P. (2011). Cardiac cell modelling: Observations from the heart of the cardiac physiome project. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 104(1-3):2–21. [27](#), [37](#)
- FitzHugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1(6):445–466. [28](#)
- Franzone, P. C., Pavarino, L., and Taccardi, B. (2005). Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac bidomain and monodomain models. *Mathematical Biosciences*, 197(1):35–66. [33](#)
- Galeotti, L., van Dam, P. M., Loring, Z., Chan, D., and Strauss, D. G. (2013). Evaluating strict and conventional left bundle branch block criteria using electrocardiographic simulations. *Europace*, 15(12):1816–1821. [46](#)
- Gerbi, A. (2018). *Numerical approximation of cardiac electro-fluid-mechanical models: coupling strategies for large-scale simulation*. PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne. [35](#)
- Goktepe, S. and Kuhl, E. (2009). Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation–contraction problem. *Computational Mechanics*, 45(2-3):227–243. [101](#)

- Grant, A. O. (2009). Cardiac ion channels. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2(2):185–194. [12](#), [17](#), [18](#)
- Gray, R. A. and Pathmanathan, P. (2018). Patient-specific cardiovascular computational modeling: Diversity of personalization and challenges. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 11(2):80–88. [41](#), [42](#), [46](#)
- Henriquez, C. S. (1993). Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model. *Critical reviews in biomedical engineering*, 21:1–77.
- Hill, A. V. (1938). The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences*, 126(843):136–195. [37](#)
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544. [24](#), [28](#)
- Hoefen, R., Reumann, M., Goldenberg, I., Moss, A. J., O-Uchi, J., Gu, Y., McNitt, S., Zareba, W., Jons, C., Kanters, J. K., Platonov, P. G., Shimizu, W., Wilde, A. A., Rice, J. J., and Lopes, C. M. (2012). In silico cardiac risk assessment in patients with long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(21):2182–2191. [46](#)
- Hunter, P. and Smaill, B. (1988). The analysis of cardiac function: A continuum approach. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 52(2):101–164. [36](#)
- Hurtado, D. E., Castro, S., and Gizzi, A. (2016). Computational modeling of non-linear diffusion in cardiac electrophysiology: A novel porous-medium approach. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 300:70–83. [60](#)
- Huxley, A. F. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Progress in biophysics and biophysical chemistry*, 7:255–318. [37](#)

- Huxley, A. F. and Niedergerk, R. (1954). Structural changes in muscle during contraction: Interference microscopy of living muscle fibres. *Nature*, 173(4412):971–973. [15](#)
- Iaizzo, P. A. (2005). *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Humana Press Inc., U.S. [8](#), [9](#)
- JANZ, R. F. and Grimm, A. F. (1972). Finite-element model for the mechanical behavior of the left ventricle. *Circulation Research*, 30(2):244–252. [34](#)
- Janz, R. F. and Grimm, A. F. (1973). Deformation of the diastolic left ventricle. *Biophysical Journal*, 13(7):689–704. [35](#)
- Jilberto, J. and Hurtado, D. E. (2018). Semi-implicit non-conforming finite-element schemes for cardiac electrophysiology: A framework for mesh-coarsening heart simulations. *Frontiers in Physiology*, 9. [58](#), [60](#), [121](#)
- Kang, D. (2012). Heart chambers and whole heart segmentation techniques: review. *Journal of Electronic Imaging*, 21(1):010901. [44](#), [45](#)
- Karma, A. (1993). Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue. *Physical Review Letters*, 71(7):1103–1106. [27](#)
- Kerckhoffs, R., Healy, S., Usyk, T., and McCulloch, A. (2006). Computational methods for cardiac electromechanics. *Proceedings of the IEEE*, 94(4):769–783. [37](#)
- Kleber, A. G. and Rudy, Y. (2004). Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological Reviews*, 84(2):431–488. [30](#)
- Kohl, P. and Sachs, F. (2001). Mechanoelectric feedback in cardiac cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 359(1783):1173–1185. [73](#)
- Kurian, T., AMBROSI, C., HUCKER, W., FEDOROV, V. V., and EFIMOV, I. R. (2010). Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(6):754–762. [14](#)

- Larrey-Ruiz, J., Morales-Sánchez, J., Bastida-Jumilla, M. C., Menchón-Lara, R. M., Verdú-Monedero, R., and Sancho-Gómez, J. L. (2014). Automatic image-based segmentation of the heart from CT scans. *EURASIP Journal on Image and Video Processing*, 2014(1). [44](#)
- Lopez-Perez, A., Sebastian, R., and Ferrero, J. M. (2015). Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *BioMedical Engineering OnLine*, 14(1). [29](#), [34](#), [42](#), [43](#)
- Lopez-Perez, A., Sebastian, R., Izquierdo, M., Ruiz, R., Bishop, M., and Ferrero, J. M. (2019). Personalized cardiac computational models: From clinical data to simulation of infarct-related ventricular tachycardia. *Frontiers in Physiology*, 10.
- Luo, C. H. and Rudy, Y. (1991). A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation Research*, 68(6):1501–1526. [24](#)
- Marbán, E. (2002). Cardiac channelopathies. *Nature*, 415(6868):213–218. [xix](#), [26](#)
- Mathers, C. D. and Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11):e442. [2](#)
- McAllister, R. E., Noble, D., and Tsien, R. W. (1975). Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibres. *The Journal of Physiology*, 251(1):1–59. [24](#)
- Mirsky, I. (1973). Ventricular and arterial wall stresses based on large deformation analyses. *Biophysical Journal*, 13(11):1141–1159. [34](#)
- Monteiro, L. M., Vasques-Nóvoa, F., Ferreira, L., do Ó, P. P., and Nascimento, D. S. (2017). Restoring heart function and electrical integrity: closing the circuit. *npj Regenerative Medicine*, 2(1). [xix](#), [9](#), [10](#)
- Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. (1962). An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, 50(10):2061–2070.

- Nanasi, P. P. (2009). *Advances in Cardiomyocyte Research*. Transworld Research Network. [11](#), [16](#)
- Nardinocchi, P. and Teresi, L. (2007). On the active response of soft living tissues. *Journal of Elasticity*, 88(1):27–39. [73](#)
- Nash, M. P. and Hunter, P. J. (2000). Computational mechanics of the heart. *Journal of Elasticity*, 61(1/3):113–141. [34](#), [35](#)
- Nash, M. P. and Panfilov, A. V. (2004). Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 85(2-3):501–522. [40](#), [101](#)
- Nerbonne, J. M. (2000). Molecular basis of functional voltage-gated kchannel diversity in the mammalian myocardium. *The Journal of Physiology*, 525(2):285–298. [xix](#), [16](#)
- Neu, J. C. and Krassowska, W. (1993). Homogenization of syncytial tissues. *Critical reviews in biomedical engineering*, 21:137–199. [31](#)
- Niederer, S. A., Campbell, K. S., and Campbell, S. G. (2019). A short history of the development of mathematical models of cardiac mechanics. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 127:11–19. [14](#), [15](#), [37](#)
- Niederer, S. A., Kerfoot, E., Benson, A. P., Bernabeu, M. O., Bernus, O., Bradley, C., Cherry, E. M., Clayton, R., Fenton, F. H., Garny, A., Heidenreich, E., Land, S., Maleckar, M., Pathmanathan, P., Plank, G., Rodríguez, J. F., Roy, I., Sachse, F. B., Seemann, G., Skavhaug, O., and Smith, N. P. (2011). Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an n-version benchmark. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1954):4331–4351. [47](#), [53](#), [58](#), [61](#)
- Niederer, S. A., Lumens, J., and Trayanova, N. A. (2018). Computational models in cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2):100–111. [41](#)

- Noble, D. (1962). A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2):317–352. [24](#), [27](#)
- Noble, D. and Rudy, Y. (2001). Models of cardiac ventricular action potentials: iterative interaction between experiment and simulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 359(1783):1127–1142. [25](#), [28](#)
- of Biomedical Imaging, N. I. and Bioengineering (2020). Computed tomography (ct). <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ctpid-1021>. [44](#)
- Ogden, R. W. (1977). *Non-linear elastic deformations*. Courier Corporation. [35](#)
- Organization, W. H. (2011). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010*. WORLD HEALTH ORGN. [2](#)
- Organization, W. H. (2018). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [1](#)
- Peng, P., Lekadir, K., Gooya, A., Shao, L., Petersen, S. E., and Frangi, A. F. (2016). A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 29(2):155–195. [45](#)
- Peyronnet, R., Nerbonne, J. M., and Kohl, P. (2016). Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias. *Circulation Research*, 118(2):311–329. [12](#)
- Pidaparti, R. M. (2017). *Engineering Finite Element Analysis*. Morgan & Claypool Publishers. [48](#), [49](#)
- Pinnell, J., Turner, S., and Howell, S. (2007). Cardiac muscle physiology. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 7(3):85–88. [xix](#), [13](#), [14](#), [17](#), [18](#)
- Pittaccio, S., Migliavacca, F., Dubini, G., Koşyildirim, E., and de Leval, M. R. (2005). On the use of computational models for the quantitative assessment of

- surgery in congenital heart disease. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*, 5:202–209. [46](#)
- Potse, M., Dube, B., Richer, J., Vinet, A., and Gulrajani, R. (2006). A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2425–2435. [32](#), [33](#), [34](#)
- Pullan, A. J., Cheng, L. K., and Buist, M. L. (2005). *Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart*. WORLD SCIENTIFIC. [11](#), [21](#)
- Rogers, J. and McCulloch, A. (1994). A collocation-galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(8):743–757. [28](#)
- Roth, B. J. (1991). Action potential propagation in a thick strand of cardiac muscle. *Circulation Research*, 68(1):162–173. [32](#)
- Roy, C. S. (1881). The elastic properties of the arterial wall. *The Journal of Physiology*, 3(2):125–159. [36](#)
- Santana, L. F., Cheng, E. P., and Lederer, W. J. (2010). How does the shape of the cardiac action potential control calcium signaling and contraction in the heart? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49(6):901–903. [15](#)
- Santiago, A. (2018). *Fluid-Electro-Mechanical Model of the Human Heart for Supercomputers*. PhD thesis, Universitat Politècnica de Catalunya. [2](#), [11](#), [13](#), [20](#), [36](#), [39](#), [40](#), [41](#)
- Shih, H. T. (1994). Anatomy of the action potential in the heart. *Texas Heart Institute journal*, 21:30–41. [20](#)
- Smith, N., de Vecchi, A., McCormick, M., Nordsletten, D., Camara, O., Frangi, A. F., Delingette, H., Sermesant, M., Relan, J., Ayache, N., Krueger, M. W., Schulze, W. H. W., Hose, R., Valverde, I., Beerbaum, P., Staicu, C., Siebes, M., Spaan, J., Hunter, P., Weese, J., Lehmann, H., Chapelle, D., and Rezavi, R.

- (2011). euHeart: personalized and integrated cardiac care using patient-specific cardiovascular modelling. *Interface Focus*, 1(3):349–364. [46](#)
- Souli, M., Ouahsine, A., and Lewin, L. (2000). ALE formulation for fluid–structure interaction problems. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 190(5-7):659–675. [40](#)
- Sovilj, S., Magjarević, R., Abed, A. A., Lovell, N. H., and Dokos, S. (2014). Simplified 2d bidomain model of whole heart electrical activity and ECG generation. *Measurement Science Review*, 14(3):136–143. [3](#)
- Spudich, J. A. (2001). The myosin swinging cross-bridge model. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(5):387–392. [15](#)
- Streeter, D. D. and Bassett, D. L. (1966). An engineering analysis of myocardial fiber orientation in pig's left ventricle in systole. *The Anatomical Record*, 155(4):503–511. [36](#)
- Taylor, C. A., Fonte, T. A., and Min, J. K. (2013). Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(22):2233–2241. [46](#)
- Temple, I. P., Inada, S., Dobrzynski, H., and Boyett, M. R. (2013). Connexins and the atrioventricular node. *Heart Rhythm*, 10(2):297–304. [21](#)
- Torsten Bert Moeller, E. R. (2007). *Pocket Atlas of Sectional Anatomy, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Vol. 2: Thorax, Heart, Abdomen, and Pelvis 3rd Edition*. Thieme Medical Publishers. [133](#)
- Trayanova, N. (2006). Defibrillation of the heart: insights into mechanisms from modelling studies. *Experimental Physiology*, 91(2):323–337. [32](#)
- Trayanova, N. A. (2011). Whole-heart modeling. *Circulation Research*, 108(1):113–128. [37](#), [39](#)

- Trayanova, N. A. and Rice, J. J. (2011). Cardiac electromechanical models: From cell to organ. *Frontiers in Physiology*, 2. [2](#), [26](#), [41](#)
- Tusscher, K. H. W. J. and Panfilov, A. V. (2006). Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(3):H1088–H1100. [60](#)
- Vorp, D. A. (2007). Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics*, 40(9):1887–1902. [46](#)
- Votta, E., Le, T. B., Stevanella, M., Fusini, L., Caiani, E. G., Redaelli, A., and Sotiropoulos, F. (2013). Toward patient-specific simulations of cardiac valves: State-of-the-art and future directions. *Journal of Biomechanics*, 46(2):217–228. [46](#)
- Waller, I. and Kapral, R. (1984). Spatial and temporal structure in systems of coupled nonlinear oscillators. *Physical Review A*, 30(4):2047–2055. [31](#)
- Woods, R. H. (1892). A few applications of a physical theorem to membranes in the human body in a state of tension. *Journal of anatomy and physiology*, 26:362–370. [34](#)
- Yin, F. C. (1981). Ventricular wall stress. *Circulation Research*, 49(4):829–842. [36](#)
- Zhang, Q. and Hisada, T. (2001). Analysis of fluid–structure interaction problems with structural buckling and large domain changes by ALE finite element method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 190(48):6341–6357. [40](#)



Simulação computacional cardíaca

Este documento tem o objetivo de abordar os principais passos necessários à construção do modelo de *benchmark* desenvolvido nesta dissertação através do software *COMSOL Multiphysics*. Ao longo do mesmo são também feitas abordagens à forma como o *software* funciona e como foram implementadas certas condições necessárias para o funcionamento do modelo.

A.1 Introdução

A aplicação é capaz de calcular a propagação do potencial transmembranar (V_M), a variável de recuperação/excitação (U) e os tempos de ativação ao longo da geometria do modelo. O tempo de ativação foi definido como sendo o tempo a que um certo ponto da geometria alcança o valor de 0 mV pela primeira vez.

São realizados estudos acerca da influência na escolha da resolução temporal e espacial na obtenção de resultados numéricos viáveis.

Os resultados obtidos são por último comparados com os resultados obtidos em (Jilberto and Hurtado, 2018).

A.2 Definição do modelo

Para o desenvolvimento deste trabalho de dissertação foram elaborados diversos modelos em geometrias simplificadas culminando num estudo com o uso de um modelo mais complexo 3D. Contudo, este anexo serve de base à construção do modelo de *benchmark* usado na validação do *software*. Neste modelo a representação da geometria do tecido é efetuada através de um cubóide de dimensões 7x20x3 mm, representado pelo volume B na figura A.1. No canto deste cubóide encontra-se outro de dimensões 1,5x1,5x1,5 mm, representado pelo volume A, onde a corrente do estímulo inicial vai ser aplicada.

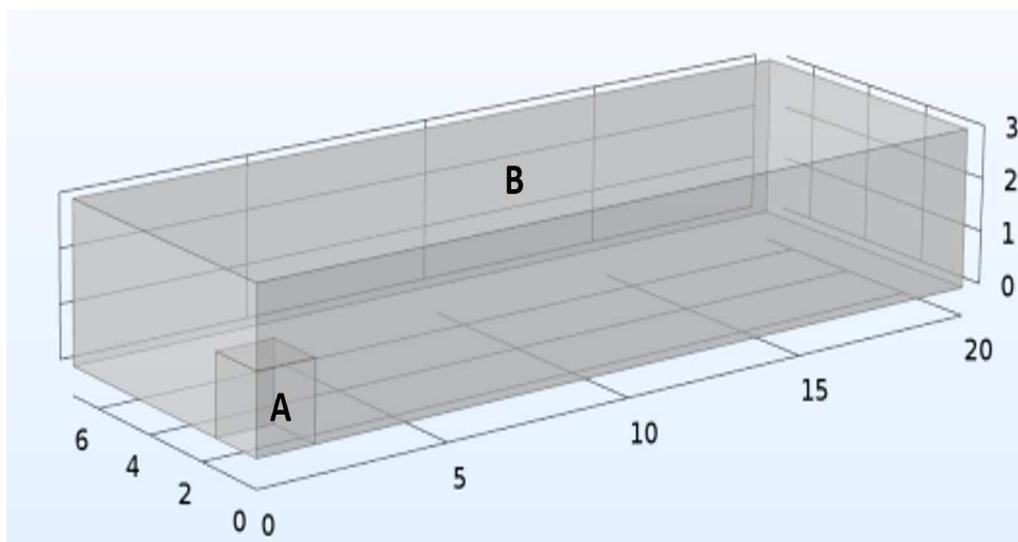


Figura A.1 – Modelo físico de *benchmark*

A.3 Modelação

O estímulo aplicado é modelado através de uma função retangular aplicada no cuboide de dimensões inferiores. Esta função é definida por um limite inferior de 0,5 ms e um limite superior de 2,5 ms. No cuboide de dimensões superiores o estímulo é definido como sendo 0, o que garante que não ocorre estímulo nesta parte da

geometria e que as únicas variações ocorrem por influência da propagação do potencial transmembranar. O potencial de repouso definido para a geometria inteira encontra-se fixo em $-85,23\text{mV}$.

A corrente iónica aplicada é baseada no modelo de Rogers-McCulloch e o sistema é simulado numa formulação de monodomínio. Para a simulação do sistema é utilizado o módulo “*General Form PDE*”.

A.3.1 Instruções

- 1) Após abrir o *COMSOL Multiphysics*, iniciar um novo projeto *2D Axissymmetric: Model Wizard* → *2D Axissymmetric*;
- 2) Escolher módulo de estudo físico: *Mathematics* → *General Form PDE (g)*;
- 3) De seguida escolher o estudo: *Study* → *Add study* → *Preset Studies* → *Time dependent*;
- 4) Concluídos os passos anteriores, seleccionar *Done*.

A.3.2 Definição de parâmetros gerais

Este passo corresponde à implementação dos parâmetros de funcionamento do modelo.

- 1) No menu à esquerda, em *Global definitions* seleccionar *Parameters* ;
- 2) Na janela de edição dos parâmetros, completar com os dados fornecidos na tabela A.1.

Em adição aos dados fornecidos na tabela A.1 adicionar as equações A.1, A.2, A.3 e A.4.

$$\sigma_x = \sigma_{ix} + \sigma_{ex} [S/m] \quad (\text{A.1})$$

$$\sigma_y = \sigma_{iy} + \sigma_{ey} [S/m] \quad (\text{A.2})$$

$$D_x = \frac{\sigma_x}{S_v \times C_m} [m^2/s] \quad (\text{A.3})$$

$$D_y = \frac{\sigma_y}{S_v \times C_m} [m^2/s] \quad (\text{A.4})$$

Tabela A.1 – Parâmetros gerais do estudo

Variável	Valor	Unidades	Descrição
S_v	1000	1/cm	Rácio superfície-volume
C_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	Capacitância da membrana
σ_{ix}	0.17	S/m	Condutividade intra-longitudinal
σ_{iy}	0.019	S/m	Condutividade intra-transversal
σ_{ex}	0.62	S/m	Condutividade extra-longitudinal
σ_{ey}	0.24	S/m	Condutividade extra-transversal
A	140	mV	Amplitude
B	-85.23	mV	Potencial de repouso
I	50	mA/cm^2	Densidade de corrente
a	0.13		Parâmetro do sistema
c1	2.6		Parâmetro do sistema
c2	1		Parâmetro do sistema
e	0.006		Parâmetro do sistema
k	1000		Parâmetro do sistema

A.3.3 Definição de funções

Este passo permite criar a função que vai influenciar a corrente do estímulo elétrico.

- 1) No menu à esquerda, em *Global definitions* seleccionar *Functions* → *Rectangle*;
- 2) No menu da função em *Settings* seleccionar *Parameters*, alterar *Lower limit* para *Ton* e *Upper limit* para *Ton+Tdur*.

A.3.4 Definição de variáveis

Este passo permite a implementação das variáveis nas diferentes zonas do modelo.

- 1) No menu superior, em *Definitions* seleccionar *Local variables*;
- 2) Repetir o primeiro passo de modo a adicionar três variáveis diferentes;
- 3) Em *variables1* em *Geometric Entity level* seleccionar *Entire Model*. Ainda em *variables1* mas agora em *variables* completar a tabela com os dados da tabela A.2.

Tabela A.2 – Adicionar a *Variables1*

Nome	Expressão	Unidades
I_{st}	$I * \text{rect1}(t[1/s])$	A/m ²
I_{ion}	$k * c1 * (V_m - B) * ((a - (V_m - B)/A)) * (1 - (V_m - B)/A) + k * c2 * R * (V_m - B)$	V

- 4) Em *variables2* em *Geometric Entity level* seleccionar *Domain* → *Manual* e seleccionar o domínio 1 (domínio correspondente ao cubóide mais pequeno). Ainda em *variables2* mas em *variables*: Em *Name* adicionar *stim* e em *expression* completar com *Ist*.
- 5) Em *variables3* em *Geometric Entity level* seleccionar *Domain* → *Manual*

e seleccionar o domínio 2 (domínio correspondente ao cuboíde maior). Ainda em *variables3* mas em *variables*: Em *Name* adicionar *stim* e em *expression* completar com $0[\text{A/m}^2]$.

A.3.5 Geometria

- 1) Em *Geometry* → *Units* → *Lenght* → *Unit* seleccionar *mm*;
- 2) Na barra de ferramentas: *Geometry* → *Block*. Criar dois cubóides (*Block 1* e *Block 2*);
- 3) Na janela de definições do *Block 1* localizar *Size and Shape*;
- 4) No campo *Width* inserir *20*, no campo *Depth* inserir *7* e no campo *Height* inserir *3*;
- 5) Na secção *Position*: colocar *Base* → *Corner* com *x:0*, *y:0* e *z:0*;
- 6) Na janela de definições do *Block 2* localizar *Size and Shape*;
- 7) No campo *Width* inserir *1.5*, no campo *Depth* inserir *1.5* e no campo *Height* inserir *1.5*;
- 8) Na secção *Position*: colocar *Base* → *Corner* com *x:0*, *y:0* e *z:0*;
- 9) Em *Geometry* → *Form Union* clicar em *Build all*.

A.3.6 Physics

- 1) Na barra superior seleccionar *Physics* → *Add Physics* → *Mathematics* → *PDE interfaces* → *General Form PDE*;
- 2) Repetir o primeiro passo de modo a adicionar outro módulo de PDE (*General Form PDE (g)* e *General Form PDE 2 (g2)*).

General Form PDE (g)

- 1) Em *General Form PDE (g)* na secção *Domain Selection* seleccionar *All domains*, de seguida localizar a secção *Units*;
- 2) Na secção *Units* em *Dependent variable quantity* seleccionar *Electric potential*;
- 3) Em *Source term quantity* seleccionar *None*;
- 4) Em *Unit* seleccionar *V/s*;
- 5) Na secção *Dependent Variables* em *Field name* colocar *Vm*;
- 6) Em *Number of dependent variables* colocar *1*;
- 7) Em *General Form PDE (g)* → *General Form PDE 1* localizar a secção *Conservative Flux* e colocar *x: -Dx*Vm_x, y:-Dy*Vm_y* e *z:0*;
- 8) Na secção *Source Term* colocar *f: -I_{ion}+stim*;
- 9) Na secção *Damping or Mass Coefficient* colocar *da:1*;
- 10) Na secção *Mass Coefficient* colocar *ea:0*;
- 11) Por último, em *General Form PDE (g)* → *Initial Values 1* localizar a secção *Initial Values* e colocar *Vm: B* e *dVm/dt: 0*.

General Form PDE (g2)

- 1) Em *General Form PDE 2 (g2)* na secção *Domain Selection* seleccionar *All domains*;
- 2) De seguida localizar a secção *Units*. Na secção *Units* em *Dependent variable quantity* seleccionar *Dimensionless (1)*;
- 3) Em *Source term quantity* seleccionar *None*;

- 4) Em *Unit* selecionar $1/s$;
- 5) Na secção *Dependent Variables* em *Field name* colocar R ;
- 6) Em *Number of dependent variables* colocar 1 ;
- 7) Em *General Form PDE 2 (g2)* → *General Form PDE 1* localizar a secção *Conservative Flux* e colocar $x: 0$, $y: 0$ e $z: 0$;
- 8) Na secção *Source Term* colocar $f: k*e*((Vm-B)/A-R)$;
- 9) Na secção *Damping or Mass Coefficient* colocar $da:1$;
- 10) Na secção *Mass Coefficient* colocar $ea:0$;
- 11) Por último em *General Form PDE 2 (g2)* → *Initial Values 1* localizar a secção *Initial Values* e colocar $R: 0$ e $dR/dt: 0$.

A.3.7 Mesh

- 1) Em *Model Builder* → *Component 1 (comp 1)* clicar em *Mesh 1*;
- 2) Em *Settings* → *Mesh Settings* colocar em *Sequence type* como *Physics-controlled mesh* e em *Element size* como *Normal*;
- 3) Ainda em *Settings* clicar em *Build All*.

A.3.8 Study

- 1) Na barra superior selecionar *Study* → *Add study* → *Preset Studies* → *Time Dependent*;
- 2) Na barra lateral em *Model Builder* clicar em *Study 1* → *Step 1: Time Dependent*;
- 3) Em *Settings* localizar a secção *Study Settings*;

- 4) Em *Times* colocar *range(0,0.5,1)* e em *Tolerance* seleccionar *User controlled* e introduzir *0.01*;
- 5) Ainda em *Settings* localizar a secção *Physics* and *Variables Selection*;
- 6) Seleccionar *General Form PDE (g)* e *General Form PDE 2 (g2)*;
- 7) Por último clicar em *Compute*.



Segmentação do coração através de imagens CT

Este anexo tem por objetivo mostrar os passos envolvidos na segmentação de um coração através de imagens CT. Através do *software 3D-Doctor* foi possível a segmentação manual de imagens CT do torax adquiridas em ([Archive, 2020](#)). Após segmentação e geração do modelo 3D do coração procedeu-se ao tratamento do modelo através do *MeshLab* e posteriormente no *Meshmixer*. Este modelo apesar de não ter sido implementado nesta dissertação possui o potencial necessário para um posterior estudo nesta área.

B.1 Aquisição de imagens

A aquisição de imagens médicas de tomografia computadorizada (CT) foi feita através de

- 1) Fazer o **download** das imagens DICOM escolhidas.

B.2 Segmentação de imagens

Para a segmentação das imagens médicas o *software* de escolha, como já foi referido anteriormente, foi o *3D-doctor*.

- 1) Abrir o *3D-doctor*;
- 2) Selecionar *Multiple image slices stored in separated files (DICOM, TIF, BMP, JPEG, HDR, etc) → create a list file to stack them together*;
- 3) Selecionar *Add Files*;
- 4) Localizar a pasta onde as imagens se encontram e selecionar todas as imagens a segmentar;
- 5) Clicar em *Open*;

Neste caso, a pasta de imagens correspondentes ao exame e paciente selecionado possui 371 imagens.

- 6) Na barra de ferramentas superior selecionar *3D Rendering → 3D Wizard*;
- 7) Em *3D Wizard* clicar em *Define Objects* e definir os objetos a segmentar com os diferentes nomes e cores correspondentes;

Uma vez que o posicionamento e aparência das estruturas definidas variam bastante consoante o método de aquisição das imagens e até de acordo com o paciente, a definição das fronteiras das estruturas a segmentar não é uma tarefa fácil. Durante a segmentação efetuada neste estudo fomos capazes de definir corretamente 13 das 16 estruturas totais. 3 destas estruturas, identificadas como “veia 1”, “veia 2” e “6!” não fomos capazes de identificar. As estruturas definidas neste trabalho podem ser observadas na figura B.1.



Figura B.1 – Estruturas definidas.

Para a orientação na segmentação das estruturas do coração a bibliografia de escolha foi (Torsten Bert Moeller, 2007), pois possui planos de corte de imagens de CT do tórax com as diferentes estruturas do coração bem delineadas. De seguida, foi feita então a segmentação das estruturas. Apesar de ter sido feita a segmentação das 16 estruturas acima mencionadas, neste guia vão ser apenas referidos os passos correspondentes à aorta. Para as restantes estruturas o procedimento, no *software*, é similar.

8) Em *3D Wizard* → *draw regions of interest (ROI)*;

9) De seguida proceder à definição da região de interesse, isto é, circundar a estrutura a segmentar de modo a que fique incluída dentro do círculo/polígono que se desenha como pode ser visto na figura B.2;



Figura B.2 – Definição da região de interesse num segmento de aorta.

Após definição do ROI está na altura da segmentação da estrutura.

10) Em *3D Wizard* clicar em *interactive segmentation to generate object boundaries*;

Na segmentação, é necessário assegurar que a estrutura a segmentar se encontra com as fronteiras bem definidas. A boa segmentação pode ser alcançada através de diversas ferramentas incluídas no software, no entanto, esta varia muito de acordo com a qualidade das imagens e estruturas a segmentar. A segmentação de um segmento de aorta correspondente a um plano de corte pode ser observada na figura B.3.

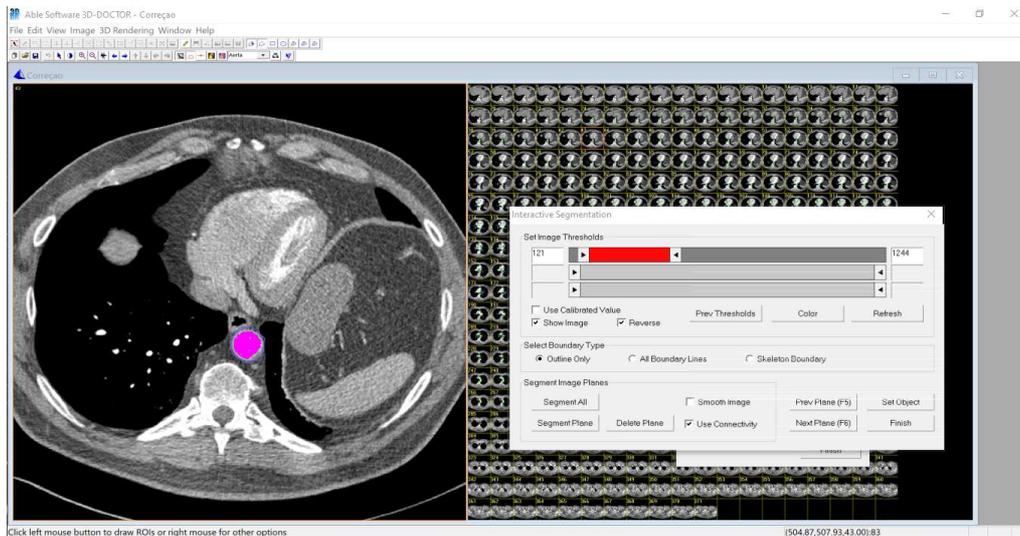


Figura B.3 – Segmentação interativa de um plano de corte da aorta.

Estes passos têm de ser repetidos para as diferentes imagens e estruturas o que resulta num trabalho extensivo e demorado. Depois de identificar as imagens onde as estruturas do coração começam a aparecer e onde começam a desaparecer, bem como, a segmentação de todas as estruturas entre elas foi possível obter a segmentação total das estruturas do coração.

Neste trabalho foram segmentadas todas as imagens entre a imagem 18 e 288, o que corresponde a um total de 270 imagens. Um exemplo do resultado final pode ser observado na figura B.4.

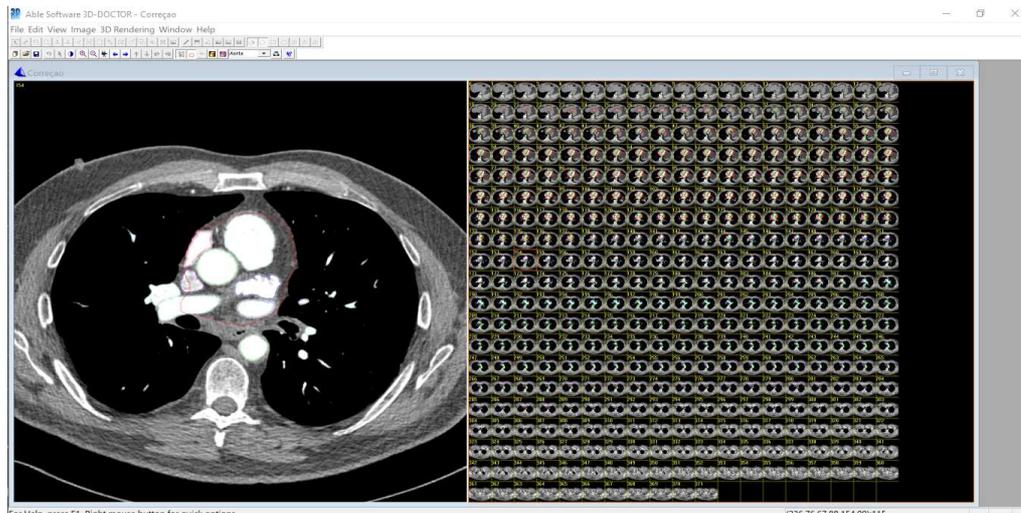


Figura B.4 – Resultado final da segmentação. À esquerda pode ser observada uma imagem com as diferentes estruturas já segmentadas e à direita uma visão geral do total de imagens segmentadas.

Após todas as imagens se encontrarem segmentadas é possível observar o resultado da segmentação numa imagem 3D com as diferentes estruturas a diferentes cores. Para isso:

- 11) Na barra de ferramentas superior clicar em *Surface Rendering*;
- 12) Clicar em *Ok*;

O resultado 3D da segmentação efetuada pode ser observado na figura B.5.

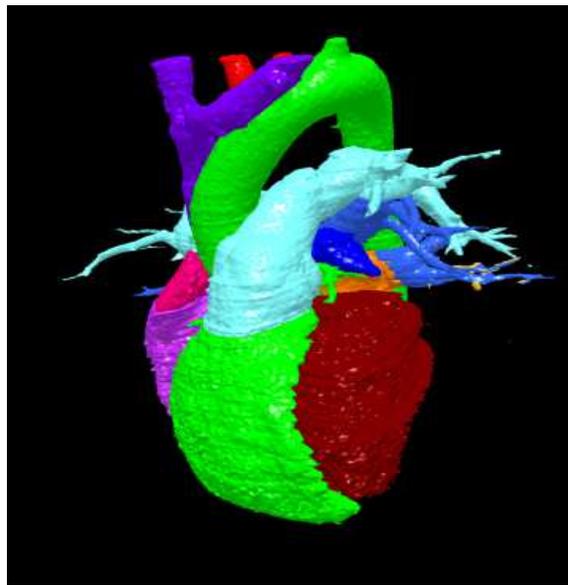


Figura B.5 – Resultado 3D final com as diferentes estruturas segmentadas representadas a diferentes cores.

Para uma representação mais realista do resultado obtido:

- 13) Na barra de ferramentas superior clicar em *Volume Rendering* e seleccionar *Color* e *Opaque*;
- 14) Clicar em *Ok*.

O resultado obtido pode ser observado na figura B.6.

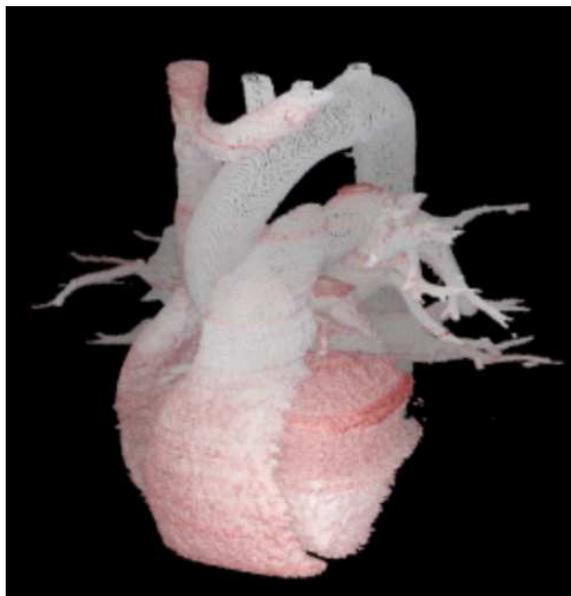


Figura B.6 – Resultado 3D final realista.

B.3 Tratamento do modelo

Para o tratamento do modelo, os *softwares* escolhidos foram o *Meshlab* e o *Meshmixer*. Estes dois programas permitem o tratamento de modelos importados de modo a garantir certas características necessárias para posterior utilização em outros programas bem como uma simplificação da malha 3D, reduzindo o esforço computacional no posterior processamento com o modelo.

B.3.1 *MeshLab*

O primeiro passo no tratamento do modelo foi a importação das diferentes estruturas segmentadas para o *Meshlab*. Este programa permite não só a eliminação de pequenos *satélites* derivados de pequenas falhas na segmentação das estruturas como uma filtração e limpeza geral do modelo, de modo a garantir a sua multiplicidade. Este programa permite também uma diminuição no número de faces do modelo, o que resulta numa diminuição do seu peso computacional.

- 1) Abrir o *MeshLab*;
- 2) Na barra superior localizar *Filters*;
- 3) *Filters* → *Remeshing, Simplification and Reconstruction* → *Quadratic Edge Collapse Decimation* (este passo torna o ficheiro mais leve através da eliminação de faces desnecessárias);
- 4) *Filters* → *Cleaning and Repairing* → *Remove Duplicated faces*;
- 5) *Filters* → *Cleaning and Repairing* → *Remove Duplicated Vertex*;
- 6) *Filters* → *Cleaning and Repairing* → *Remove faces from Non Manifold Edges* de modo a garantir a multiplicidade do modelo;
- 7) Repetir o procedimento para todas as estruturas segmentadas.

Um exemplo de uma estrutura antes e depois da aplicação dos filtros pode ser observada na figura B.7.

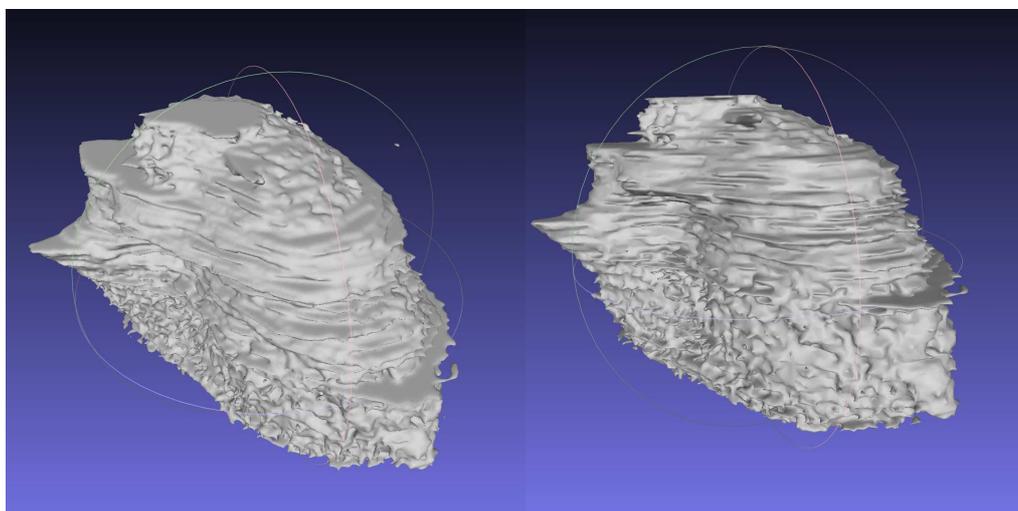


Figura B.7 – Aplicação de filtros no *MeshLab*. À esquerda encontra-se uma imagem do ventrículo esquerdo antes da aplicação dos filtros e à direita após a aplicação.

Com a aplicação destes filtros foi possível reduzir o número de faces do modelo de 211540 para 79967 e o número de vértices de 105792 para 39922.

B.3.2 *Meshmixer*

Este software foi utilizado para ajustar os valores de “Precisão do sólido” e “Densidade de malha” de modo a tornar o aspeto do modelo muito mais suave e limpo.

- 1) Abrir o *software* “*Meshmixer*”;
- 2) Localizar ***File*** → ***Import***;
- 3) Importar uma das estruturas a tratar;
- 4) No menu do lado esquerdo localizar ***Edit*** → ***Make a solid***;
- 5) Ajustar os campos “***Solid Accuracy***” e “***Mesh Density***”, clicar em ***Update*** até ao modelo ter um aspeto mais suave e realista.

Uma vez que esta operação produz um sólido com uns milhões de polígonos e com um tamanho de ficheiro muito grande é necessário regressar ao *MeshLab* de modo a reduzir o número de faces e tamanho do ficheiro bem como garantir a multiplicidade do modelo.



Modelo 3D eletromecânico

Este apêndice serve como complemento do modelo 3D eletromecânico introduzido na secção 6.2. Neste anexo é feita uma descrição complementar da geometria do sistema e apresenta-se a tabela dos parâmetros necessários ao funcionamento do modelo.

C.1 Descrição

Na construção do modelo foram diferenciadas e incluídas três estruturas do sistema de condução cardíaco como pode ser observado na figura . O SAN presente no septo, as fibras de Purkinje (uma camada com 1 mm espessura no interior das duas câmaras ventriculares) e os ventrículos.

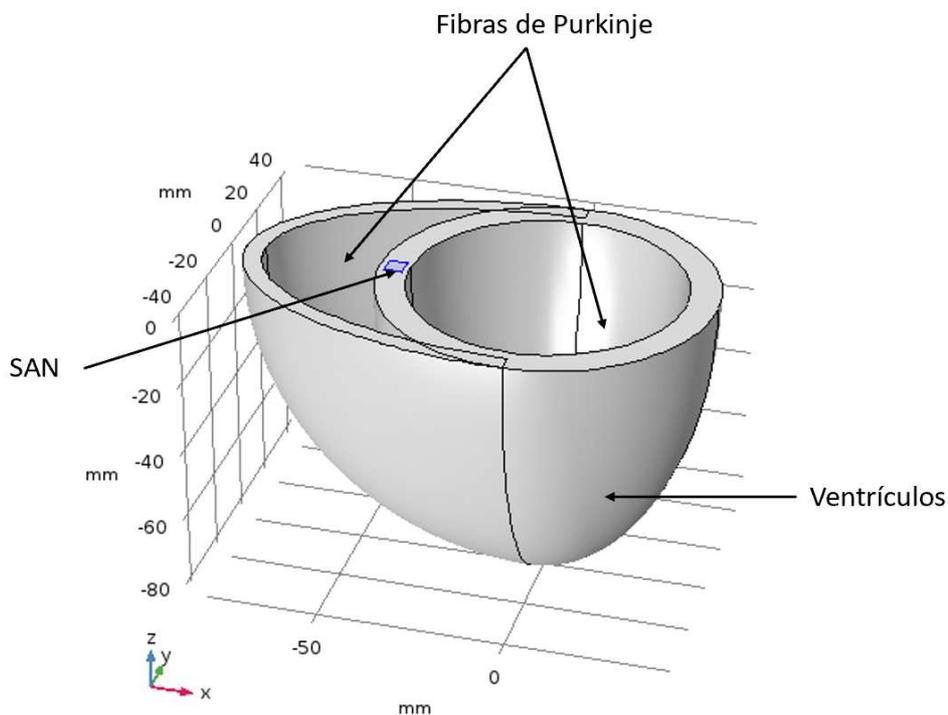


Figura C.1 – Modelo eletromecânico 3D com incorporação das estruturas do CCS.

A modelação eletrofisiológica do modelo é feita através das equações de FHN numa formulação de bidomínio (equações 4.8, 4.9 e 4.10). O SAN, à semelhança dos modelos anteriormente construídos é capaz de ativação espontânea (equação 4.4). As restantes estruturas são modeladas recorrendo à equação 4.5. Os parâmetros específicos de cada estrutura para a modelação eletrofisiológica já foram anteriormente dados e podem ser consultados na tabela 5.1.

Para a modelação da componente mecânica os parâmetros de funcionamento do modelo são dados na tabela C.1, com excepção do valor inicial de T_a que correspondente a 0 kPa. É de notar que as propriedades da parede do miocárdio são anisotrópicas nas três direções principais do material: na direção da fibra, na direção plano da fibra, normalmente designada como direção da superfície e na direção normal ao plano da fibra. Assim, o comportamento mecânico da parede tem de ser descrito como não linear e anisotrópico com maior rigidez e condutância na direção das fibras

musculares (Dokos et al., 2002).

Tabela C.1 – Parâmetros de funcionamento do modelo

Parâmetros	Valores
ϵ_0	28 [s ⁻¹]
ϵ_∞	5,7 [s ⁻¹]
ξ	7,6 [V ⁻¹]
A	0,1 [V]
B	-0,08 [V]
$V_{threshold}$	-0,03 [V]
k_{T_a}	135 [kPa]
k	250 [kPa]
a_i	2,280 [kPa]
b_i	9,726 [kPa]
a_f	1,685 [kPa]
b_f	15,799 [kPa]
J	$7,74^{-6}$ [kg.m ²]

O SAN, local de origem do PA despolariza espontaneamente e dá origem à propagação do sinal. A frente de onda de despolarização com início no SAN percorre o septo alcançando as fibras de Purkinje e posteriormente os ventrículos. Através do acoplamento alcançado neste modelo, à medida que a onda de despolarização percorre as diferentes estruturas ativa a contração dos miócitos que resulta na deformação da geometria ventricular.