André Augusto Spadotto

Simulações de ondas reentrantes e fibrilação em tecido
cardíaco, utilizando um novo modelo matemático

Dissertação apresentada ao Programa Interunidades em Bioengenharia – Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Bioengenharia.

Orientador: Prof. Dr. Ruy Barboza

São Carlos
2005

Dedico este trabalho a Deus que acredito sempre me orientar a tomar as decisões corretas nas horas difíceis.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer o Prof. Ruy Barboza que não apenas me orientou, mas também foi um amigo que ajudou e colaborou na elaboração da dissertação.

Aos meus pais Roberto e Leonilda pelo apoio e incentivo me dado, para que eu pudesse concluir este trabalho.

Aos meus irmãos Anderson, Fernanda e Juliana pela amizade, compreensão e apoio.

À Elaine Fleischacker pelo companheirismo e compreensão.

Ao João Paulo Papa pela ajuda prática em algumas fases do trabalho.

Ao André Pagnin e ao Fernando Pagnin.

A Elena Palone Gonçalves da Biblioteca da USP pela ajuda na padronização das referências.

A todos meus parentes e amigos que sempre me incentivam a continuar os estudos.

À Bioengenharia e ao Prof. José Carlos Pereira pelo apoio nos eventos científicos.

Sou grato ao Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu pela liberação das horas necessárias para que eu pudesse concluir este trabalho, e em especial ao Arthur Oscar Schelp, chefe do Departamento, que além da liberação também me incentivou e motivou a seguir e a enfrentar os diversos problemas que surgiram no decorrer da elaboração desta dissertação.

RESUMO

SPADOTTO, A.A. (2005). *Simulações de ondas reentrantes e fibrilação em tecido cardíaco, utilizando um novo modelo matemático*. Dissertação (Mestrado) – Interunidades em Bioengenharia – EESC/FMRP/IQSC, da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005.

A fibrilação, atrial ou ventricular, é caracterizada por uma desorganização da atividade elétrica do músculo. O coração, que normalmente contrai-se globalmente, em uníssono e uniforme, durante a fibrilação contrai-se localmente em várias regiões, de modo descoordenado. Para estudar qualitativamente este fenômeno, é aqui proposto um novo modelo matemático, mais simples do que os demais existentes e que, principalmente, admite uma representação singela na forma de circuito elétrico equivalente. O modelo foi desenvolvido empiricamente, após estudo crítico dos modelos conhecidos, e após uma série de sucessivas tentativas, ajustes e correções. O modelo mostra-se eficaz na simulação dos fenômenos, que se traduzem em padrões espaciais e temporais das ondas de excitação normais e patológicas, propagando-se em uma grade de pontos que representa o tecido muscular. O trabalho aqui desenvolvido é a parte básica e essencial de um projeto em andamento no Departamento de Engenharia Elétrica da EESC-USP, que é a elaboração de uma rede elétrica ativa, tal que possa ser estudada utilizando recursos computacionais de simuladores usualmente aplicados em projetos de circuitos integrados.

Palavras-chave: Fibrilação; ondas espirais; turbulência; equações de reação-difusão

ABSTRACT

SPADOTTO, A.A. (2005). *Simulations of re-entrant waves and fibrillation in cardiac tissue using a new mathematical model*. M.Sc. Dissertation – Interunidades em Bioengenharia – EESC/FMRP/IQSC, da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005.

Atrial and ventricular fibrillation are characterized by a disorganized electrical activity of the cardiac muscle. While normal heart contracts uniformly as a whole, during fibrillation several small regions of the muscle contracts locally and uncoordinatedly. The present work introduces a new mathematical model for the qualitative study of fibrillation. The proposed model is simpler than other known models and, more importantly, it leads to a very simple electrical equivalent circuit of the excitable cell membrane. The final form of the model equations was established after a long process of trial runs and modifications. Simulation results using the new model are in accordance with those obtained using other (more complex) models found in the related literature. As usual, simulations are performed on a two-dimensional grid of points (representing a piece of heart tissue) where normal or pathological spatial and temporal wave patterns are produced. As a future work, the proposed model will be used as the building block of a large active electrical network representing the muscle tissue, in an integrated circuit simulator.

Keywords: Fibrillation; spiral waves; turbulence; reaction diffusion equations

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Alterações no potencial de membrana durante um potencial de ação	13
FIGURA 2 – Níveis de organização fibrilar de um músculo esquelético	17
FIGURA 3 – Estados relaxado e contraído da miofibrila	18
FIGURA 4 – Distribuição de sangue no sistema circulatório	23
FIGURA 5 – Descarga rítmica do nó sinusal	26
FIGURA 6 – Transmissão do impulso cardíaco pelo coração	28
FIGURA 7 – Mecanismo de reentrada	33
FIGURA 8 – Potenciais de ação gerados por três estímulos em seqüência	39
FIGURA 9 – Potenciais de ação do modelo Fitzhugh-Nagumo	41
FIGURA 10 – Circuito equivalente	46
FIGURA 11 – Ondas planas propagando-se horizontalmente da esquerda para a direita	49
FIGURA 12 – Formas espacial e temporal do potencial de ação da onda plana da figura anterior	50
FIGURA 13 – Exemplos de potenciais de ação	51
FIGURA 14 – Passagem de onda plana através de uma fenda	52
FIGURA 15 – Resultados com duas fendas	53
FIGURA 16 – Propagação do potencial de ação através de heterogeneidade	54
FIGURA 17 – Onda espiral girando no sentido horário de músculo epicardial canino	55
FIGURA 18 – Reentrada no coração como um todo	55
FIGURA 19 – Criação de espiral por ondas planas e heterogeneidade	57
FIGURA 20 – Criação de espiral por ondas quebradas	59
FIGURA 21 – Comparação das velocidades de ondas planas e espirais	60
FIGURA 22 – Efeitos na espiral alterando o parâmetro D	61
FIGURA 23 – Largura da onda em relação à difusividade	62
FIGURA 24 – Velocidade de propagação do potencial de ação em	63

função de D	
FIGURA 25 – Efeitos na espiral alterando o parâmetro k	64
FIGURA 26 – Largura da onda em relação ao k	64
FIGURA 27 – Velocidade de propagação em função de k	65
FIGURA 28 – Influência dos parâmetros h_1 e h_2	66
FIGURA 29 – Largura da onda em relação ao $h(u)$	67
FIGURA 30 – Exemplos de meandros	69
FIGURA 31 – Espiral criada por obstáculos e anisotropia	70
FIGURA 32 – Trajetória em “drift” do núcleo da espiral	70
FIGURA 33 – Formação de turbulência por obstáculo e turbulência temporários	72
FIGURA 34 – Comportamento na presença de obstáculo e heterogeneidade permanentes	72
FIGURA 35 – Formação espontânea de turbulência	73
FIGURA 36 – Formas de onda regulares e irregulares	75
FIGURA 37 – Influência de D na formação de turbulência	76
FIGURA 38 – Influência de k na formação de turbulência	78

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	INTRODUÇÃO	10
2	NERVOS	12
2.1	Impulsos nervosos	12
2.2	Sistema nervoso autônomo	13
3	MÚSCULOS	15
3.1	Músculo estriado	15
3.1.1	Mecanismo molecular da contração	17
3.1.2	Excitação do músculo	19
3.2	Músculo liso	19
3.3	Músculo cardíaco	20
4	CORAÇÃO	22
4.1	Sistema circulatório	22
4.2	Anatomia funcional cardíaca	24
4.2.1	Células musculares	24
4.2.2	Células especializadas	25
5	FIBRILAÇÃO	30
5.1	Fibrilação atrial	30
5.2	Fibrilação ventricular	31
5.3	Ondas reentrantes	32
5.4	Extinção da fibrilação	34
6	MODELOS	35
6.1	Modelos experimentais	35
6.2	Modelos simplificados	36
6.3	Modelos polinomiais e suas variações	40
6.4	Proposta de um novo modelo	43
6.4.1	Equações	43
6.4.2	Circuito equivalente	46
7	SIMULAÇÕES	48

7.1	Ondas Planas	48
7.2	Fendas	51
7.3	Heterogeneidade	53
7.4	Ondas espirais	54
7.4.1	Formação de espiral a partir de ondas planas e heterogeneidade	55
7.4.2	Formação de espiral pelas condições iniciais	57
7.4.3	Influência dos parâmetros nas ondas reentrantes	60
7.4.3.1	Influência do parâmetro D em ondas espirais	60
7.4.3.2	Influência do parâmetro k em ondas espirais	63
7.4.3.3	Influência de $h(u)$	65
7.4.4	Movimento do núcleo	67
7.4.4.1	Exemplos de meandros	67
7.4.4.2	“Drift” do núcleo	69
7.5	Fibrilação	71
7.5.1	Desestruturação da onda por perturbação do meio	71
7.5.2	Formação espontânea de turbulência	73
7.5.3	Variação da forma do potencial de ação	74
7.5.4	Influência dos parâmetros na fibrilação	75
7.5.4.1	Influência do parâmetro D na fibrilação	75
7.5.4.2	Influência do parâmetro k na fibrilação	77
8	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

1 INTRODUÇÃO

Pacientes que sofrem de determinadas patologias do coração são tratados com eficácia nos dias atuais, mas, por outro lado, taquicardia reentrante e fibrilação continuam sendo as principais causas de morte súbita. A busca de entendimento dos mecanismos dessas doenças é um trabalho essencial, cujo avanço ajuda no desenvolvimento de tratamentos clínicos e cirúrgicos mais adequados. Esta tarefa é multidisciplinar, pois, dada a complexidade dos fenômenos envolvidos, pesquisadores de outras áreas (matemáticos, físicos, engenheiros) têm procurado contribuir para desvendá-los.

A presente dissertação insere-se neste esforço, contribuindo com o desenvolvimento de um novo modelo simplificado, para ser usado como ferramenta na simulação numérica de ondas reentrantes e fibrilação em tecido cardíaco. A principal motivação para este trabalho baseou-se em algumas objeções que temos quanto aos modelos simplificados existentes, especialmente no que se refere à pouca possibilidade de serem representados por um circuito elétrico viável. Nosso intuito foi desenvolver um sistema que corresponda a um circuito o mais simples possível, pois os modelos encontrados na literatura, apesar da aparência das equações, não têm representação esquemática igualmente simples. O verdadeiro propósito de buscarmos um circuito equivalente simples é sua utilização como célula básica em um novo projeto (no Departamento de Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia de São Carlos), a suceder o presente trabalho, de representar o tecido muscular cardíaco como uma rede elétrica para ensaio em simulador de circuitos eletrônicos.

O texto a seguir é organizado da seguinte forma:

- Nos Capítulos 2 e 3 apresentamos um resumo sobre nervos e músculos, e no Capítulo 4 um resumo sobre a anatomia e

funcionamento básico do coração. Estes textos resultam de uma pesquisa bibliográfica do autor, visando tão-somente a constituir uma pequena base fisiológica e terminológica para o assunto da dissertação;

- No Capítulo 5 o fenômeno de fibrilação é definido e explicado;
- No Capítulo 6 apresentamos vários modelos matemáticos de excitação cardíaca, cujo objetivo é de comparação para o novo modelo, proposto na secção 6.4. O Capítulo 6 é encerrado com a apresentação do circuito equivalente;
- No Capítulo 7 apresentamos os resultados dos testes realizados com o modelo, através de simulações numéricas;
- O Capítulo 8 encerra com algumas conclusões.

O andamento e parte dos resultados do presente trabalho foram comunicados à comunidade de bioengenharia em dois eventos (SPADOTTO e BARBOZA, 2004a, 2004b).

2 NERVOS

O sistema nervoso é formado pelo encéfalo, medula espinhal e prolongamentos aferentes e eferentes.

A célula nervosa é constituída de três partes: árvore dendrítica, corpo celular ou soma, e axônio. Os dendritos têm função predominantemente receptora. O corpo celular contém as várias organelas que controlam e mantêm a estrutura neuronal. O axônio tem como função conduzir os impulsos elétricos gerados no soma.

Na sua terminação distal, o axônio se divide em numerosos ramos, os quais terminam em sinapses. As sinapses são articulações terminais estabelecidas entre axônios e dendritos (axodendríticas), e entre axônios e corpo celular (axossomáticas). A conexão entre axônio e músculo denomina-se junção neuromuscular (também é conhecida como placa motora). O terminal axônico possui um grande número de vesículas sinápticas, que armazenam o neurotransmissor responsável pela excitação da membrana muscular, e mitocôndrias, que fornecem energia para a síntese do neurotransmissor acetilcolina (GUYTON, 1988; MACEY, 1974).

2.1 Impulsos nervosos

Impulsos nervosos são unidades de informação, transportadas rapidamente pelas fibras nervosas através do corpo. Esses impulsos são eventos elétricos chamados potenciais de ação, que ocorrem através da membrana de uma fibra nervosa em resposta a um estímulo.

As fibras nervosas transmitem impulsos somente quando se atinge um limiar, e acima do qual não adianta elevar a intensidade do estímulo, pois produzirá o mesmo potencial de ação. Estas fibras também precisam de um tempo de recuperação entre um estímulo e outro, que é pequeno, porém

mensurável, em torno de um milésimo de segundo. Este pequeno lapso de tempo é denominado período refratário (GUYTON e HALL, 2002).

Quando a célula nervosa está em repouso a sua membrana é muito permeável aos íons de potássio e quase impermeável aos íons de sódio, tornando assim o seu interior com uma alta concentração de potássio e seu exterior com uma alta concentração de sódio. O potencial de membrana de uma fibra nervosa, nas condições de repouso, é de cerca de -90 milivolts. Este potencial é mantido graças ao mecanismo de bombeamento de sódio e potássio entre o interior e o exterior da membrana, conhecido como bomba de sódio e potássio (GUYTON e HALL, 2002).

O potencial de ação consiste na mudança do potencial de membrana de negativo para positivo, durante alguns milésimos de segundo, e logo em seguida a membrana volta ao seu potencial de repouso. Os potenciais de ação podem ser produzidos em fibras nervosas por qualquer fator que aumente bruscamente a permeabilidade da membrana aos íons de sódio. Esta ação é chamada de despolarização. O retorno seguinte do potencial a seu valor negativo de repouso é chamado de repolarização (GUYTON, 1988).

Figura 1 – Alterações no potencial de membrana durante um potencial de ação
Fonte – VANDER; SHERMAN e LUCIANO (1993)

2.2 Sistema nervoso autônomo

Reações involuntárias envolvendo impulsos nervosos, que surgem quase imediatamente quando ocorrem certas alterações no ambiente, são chamadas de reflexos. Em todos os reflexos a transferência de informação

percorre um caminho conhecido como arco reflexo. Este caminho começa com um estímulo em um receptor, iniciando assim um impulso, que é levado ao sistema nervoso central por um nervo sensitivo. Depois disso o impulso é levado ao efetuator, que pode ser um músculo ou uma glândula, ativando-o.

O sistema nervoso autônomo é uma parte especial do sistema nervoso, englobando muitos reflexos, que auxiliam a controlar o meio interno. Este sistema consiste de nervos que dirigem suas vias motoras ao coração, estômago, intestino e outros órgãos internos. Estes nervos não estão sob o controle voluntário, diferentemente dos nervos motores que se dirigem diretamente ao músculo esquelético. Os nervos autônomos emergem de múltiplas sinapses interneurais.

Uma das características mais notáveis do sistema nervoso autônomo é a rapidez com que ele pode alterar funções viscerais. Em um intervalo de tempo de 3 a 5 segundos, por exemplo, ele pode aumentar a frequência cardíaca para o dobro do normal (GUYTON e HALL, 2002).

As duas maiores divisões do sistema nervoso autônomo são denominadas de sistema nervoso simpático e parassimpático. A maioria dos órgãos internos do corpo recebe um suprimento tanto de fibras simpáticas quanto de parassimpáticas. Elas exercem sua ação liberando um mediador químico no ponto de contato com algum órgão. Em geral, estes dois tipos de fibras trabalham de maneira antagônica. Por exemplo, as fibras nervosas simpáticas que inervam o coração aceleram os batimentos cardíacos, enquanto os impulsos entregues pelas fibras parassimpáticas diminuem a frequência de pulsações do coração (MACEY, 1974).

3 MÚSCULOS

O músculo é um tecido cujas células apresentam a capacidade de encurtar-se. Os músculos são responsáveis pelos diversos movimentos que ocorrem em nosso corpo, sejam movimentos dos membros ou o batimento do coração.

Existem três tipos de músculos: o músculo estriado esquelético, o músculo liso e o músculo cardíaco. Os músculos esqueléticos apresentam faixas (estrias), quando vistos em um microscópio. Geralmente contraem-se rapidamente, sendo responsáveis pelos movimentos das partes do esqueleto, e estão sob o controle voluntário do indivíduo. Músculos lisos não possuem estrias, e geralmente contraem-se lentamente e freqüentemente são submetidos a pulsações rítmicas, compreendendo músculos das paredes do intestino e outras partes do organismo, chamados de vísceras. O músculo cardíaco é uma forma especializada de músculo estriado, mas não está sob o controle voluntário, pois bombeia o sangue automaticamente, por toda a existência do indivíduo.

3.1 Músculo estriado

O músculo estriado esquelético apresenta uma região central (ventre muscular), onde está situada a maioria das fibras musculares, e duas extremidades que ligam o músculo ao esqueleto, conhecidas pelo nome de tendão (extremidades cilíndricas) ou aponeuroses (extremidades laminares). São os tendões ou aponeuroses que suportam praticamente toda a tensão gerada pelo ventre durante a contração.

O músculo é composto de grupos de células alongadas e multinucleadas chamadas fibras musculares, que possuem um diâmetro que vai de 10 a 100 micrometros e um comprimento que pode chegar a 30 centímetros (VANDER; SHERMAN e LUCIANO,1993).

As fibras possuem um aspecto estriado formado pelas bandas claras e escuras transversais, seguindo um padrão regular. Embora o padrão pareça ser contínuo através da fibra, as bandas são compostas por elementos independentes cilíndricos e delgados, denominados miofibrilas. Cada miofibrila tem cerca de 1 a 2 micrometros de diâmetro e se prolonga por todo o comprimento da fibra. As miofibrilas são envoltas por uma estrutura plana (retículo sarcoplasmático) e são unidas intimamente pelos túbulos transversos (túbulos T), que são formados por pequenas invaginações da membrana muscular (VANDER; SHERMAN e LUCIANO,1993).

As miofibrilas por sua vez, são constituídas por miofilamentos menores arranjados em um padrão repetitivo regular ao longo do comprimento da miofibrila. Uma unidade desse padrão é denominada sarcômero, que é a unidade funcional do sistema contrátil.

Cada sarcômero contém dois tipos miofilamentos: grossos de 12 a 18 nanômetro, compostos da proteína contrátil miosina, e finos de 5 a 8 nanômetro, contendo a proteína contrátil actina. O sarcômero é delimitado por duas linhas Z sucessivas. A linha Z é constituída por estruturas fibrosas curtas que interconectam os filamentos finos de dois sarcômeros adjacentes. Os filamentos finos se estendem das linhas Z em direção ao centro do sarcômero, onde se interpenetram com os filamentos grossos. A região que compreende somente os filamentos finos é chamada de banda I, enquanto que a região que abrange parte dos filamentos finos e a totalidade dos filamentos grossos é chamada de banda A, representando a banda escura. Em meio à banda A, existe uma região onde são observados somente filamentos grossos, tendo a mesma o nome de zona H, que por sua vez é atravessada por uma estreita linha escura chamada de linha M (VANDER; SHERMAN e LUCIANO,1993).

Figura 2 – Níveis de organização fibrilar de um músculo esquelético
Fonte – VANDER; SHERMAN e LUCIANO (1993)

3.1.1 Mecanismo molecular da contração

A contração muscular pode ser explicada pela teoria do deslizamento dos filamentos, segundo a qual a contração muscular seria resultado de interações cíclicas entre os filamentos finos (actina) e os filamentos grossos (miosina).

Durante o processo de contração muscular são envolvidas diretamente quatro proteínas miofibrilares: actina, miosina, tropomiosina e troponina. As duas primeiras são proteínas contráteis e as duas últimas são proteínas que regulam o mecanismo da contração.

O início da contração se dá por um estímulo nervoso que chega à junção neuromuscular através dos nervos motores. Com a chegada deste estímulo a membrana externa do músculo torna-se despolarizada, e esta

despolarização é transmitida ao interior da fibra muscular através dos túbulos T, provocando liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Quando o cálcio liberado pelo retículo sarcoplasmático se liga a troponina e induz uma mudança na sua conformação. Isto, por sua vez, faz com que as moléculas de tropomiosina alterem ligeiramente a sua posição, permitindo a ligação das cabeças da miosina ao filamento de actina resultando a contração muscular e na hidrólise de ATP (adenosina trifosfato). Para que o músculo permaneça em repouso, é necessário manter uma concentração relativamente alta de ATP, pois esta é a fonte de energia para o processo contrátil (GUYTON e HALL, 2002).

A interação entre os filamentos de actina e miosina geram a força da contração. Os filamentos de actina de cada metade do sarcômero são puxados em direção ao centro do sarcômero, formando o complexo protéico chamado actomiosina. Durante a contração, o comprimento individual dos filamentos de actina e miosina não se altera. A diminuição do sarcômero é provocada pelo deslizamento dos filamentos ao longo de si mesmos, puxando as linhas Z mais próximas dos filamentos de miosina.

A largura da banda A é constante durante todas as fases da contração muscular, mas as larguras da banda I e da zona H mudam. Essas larguras são maiores quando o músculo está estendido, e diminuem quando o músculo está contraído.

A figura a seguir ilustra os estados da miofibrila, mostrando (acima) o deslizamento dos filamentos de actina (em preto) para o interior dos espaços existentes entre os filamentos de miosina (em vermelho) e (abaixo) aproximação das membranas Z.

Figura 3 – Estados relaxado e contraído da miofibrila
Fonte – GUYTON e HALL (2002)

3.1.2 Excitação do músculo

As fibras musculares são inervadas por fibras nervosas oriundas da medula espinhal. Uma fibra nervosa pode inervar muitas fibras musculares, esta relação depende da precisão do movimento. Quanto mais preciso, maior o número necessário de fibras nervosas. O conjunto de fibras motoras inervadas pela mesma fibra nervosa é chamado de unidade motora (GUYTON, 1988).

A junção neuromuscular é formada por um complexo de terminações nervosas ramificadas, que se invaginam para dentro da fibra muscular, mas permanecem fora da membrana plasmática (GUYTON e HALL, 2002).

A contração muscular esquelética se inicia com a estimulação através de fibras nervosas. Essa estimulação começa na medula e vai até a placa motora. Quando o potencial de ação chega na placa motora, o nervo secreta uma substância neurotransmissora conhecida como acetilcolina. Esse neurotransmissor causa a abertura de canais, permitindo que grandes quantidades de íons de sódio possam fluir para o interior da fibra muscular, desencadeando assim um potencial de ação na fibra muscular. O potencial de ação propaga-se ao longo da membrana da fibra muscular, despolarizando-a e induzindo o retículo sarcoplasmático no interior da fibra a liberar grande quantidade de íons de cálcio. Os íons de cálcio geram forças atrativas entre os filamentos de actina e de miosina. Após uma fração de segundo, os íons de cálcio são bombeados de volta ao retículo sarcoplasmático, causando a cessação da contração muscular (GUYTON e HALL, 2002).

3.2 Músculo liso

O músculo liso possui o mesmo princípio de contração do músculo esquelético, entretanto a organização estrutural dos filamentos contráteis, o processo de acoplamento excitação-contração e o tempo que dura a contração são bastante diferentes nos dois tipos de músculo. Há uma grande diversidade nas propriedades do músculo liso em distintos órgãos. Existem duas características anatômicas comuns a todos os músculos lisos. Uma é que eles não apresentam o padrão em bandas de estrias, e a outra é que os nervos que a eles chegam são derivados da divisão autonômica do sistema nervoso (VANDER; SHERMAN e LUCIANO, 1993).

As células do músculo liso são normalmente fusiformes, mas podem variar muito em tamanho e forma, dependendo de sua localização. Elas dispõem-se de modo que a parte mais espessa de uma está justaposta às extremidades delgadas de fibras adjacentes.

Esse tipo de músculo reveste ou forma parte das paredes de órgãos ocos, tais como a traquéia, estômago, intestino, a bexiga, o útero e os vasos sanguíneos. Além desses conjuntos organizados, também se encontram células de músculo liso no músculo eretor do pelo, músculos intrínsecos dos olhos, entre outros. A regulação na sua atividade é realizada pelo sistema nervoso autônomo e hormônios circulantes.

Os músculos lisos podem ser divididos em 2 tipos:

- Multi-unitário: cada fibra se comporta como uma unidade independente, comportamento semelhante ao músculo esquelético. A estimulação nervosa autônoma é que desencadeia sua contração;
- Unitário simples: as células se comportam de modo semelhante ao músculo cardíaco, como se fossem uma única estrutura. O impulso se transmite célula a célula, assim pode-se dizer que o músculo, em sua totalidade, funciona como uma única unidade.

O músculo liso pode ser estimulado a contrair-se por sinais neurais, por estimulação hormonal, pelo alongamento do músculo e por muitas outras maneiras. A razão disto é que a membrana do músculo liso contém muitos tipos de proteínas receptoras que podem desencadear o processo contrátil. Também existem proteínas receptoras que inibem a contração do músculo liso, sendo outra diferença em relação ao músculo esquelético (GUYTON e HALL, 2002).

3.3 Músculo cardíaco

O músculo cardíaco apresenta algumas características do músculo liso e outras do músculo esquelético, e o resultado disso é a sua especialização para realizar as contínuas e involuntárias contrações necessárias para o bombeamento do sangue.

As fibras musculares apresentam o mesmo padrão de estriação que as fibras musculares esqueléticas. Elas possuem um ou dois núcleos centrais, e

se alinham em cadeias longas e ramificadas. Essas ramificações fazem com que os impulsos sejam transmitidos de célula para célula, o que permite a câmara do coração contrair-se como uma única unidade.

O coração é uma bomba que mantém o sangue circulando por todo o corpo, e, transportando nutrientes, resíduos, anticorpos, hormônios e gases para os tecidos. O coração consiste basicamente de músculo, as células desse músculo, coletivamente, são chamadas de miocárdio.

As características notáveis da ação do coração são a contratilidade, a qual é a base para a ação de bombeamento, e a ritmicidade da contração. A automicidade, ou auto-ativação do coração, claramente o diferencia do músculo esquelético, que é voluntário. A frequência do coração é determinada por células especializadas que constituem o marcapasso do coração.

Maiores detalhes sobre o músculo cardíaco serão apresentados no capítulo seguinte.

4 CORAÇÃO

4.1 Sistema circulatório

O sistema circulatório tem como função nutrir, oxigenar e regular a temperatura do organismo, assim como eliminar resíduos. Em seu funcionamento o coração recebe sangue venoso (rico em CO₂ e resíduos) pelas veias cavas e o envia ao pulmão para oxigenação (hematose pulmonar). Após retornar ao coração, o sangue (agora arterial) é impulsionado para circular por todos os tecidos do corpo através da aorta.

O aparelho circulatório basicamente consiste em: coração, sangue e vasos sanguíneos. Organiza-se em quatro seções básicas: coração esquerdo, circulação sistêmica, coração direito e circulação pulmonar.

O coração humano, que pesa aproximadamente 300 gramas, é formado por três camadas de tecidos: o endocárdio (camada interna), o miocárdio (camada intermediária e mais espessa, que é o músculo cardíaco propriamente dito), e o pericárdio (camada externa). Consiste de duas metades: a direita, que bombeia o sangue para os pulmões, pela artéria pulmonar (circulação pulmonar), e a esquerda, que bombeia o sangue para todos os tecidos do corpo (circulação sistêmica). Cada lado do coração divide-se em uma parte superior (átrio), que é responsável por receber o sangue proveniente dos tecidos, e uma inferior (ventrículo), que é responsável por receber o sangue do átrio e ejetá-lo para a circulação sistêmica ou para a circulação pulmonar. Os lados direito e esquerdo do coração são separados superiormente pelo septo interatrial e inferiormente pelo septo interventricular (NEW ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA, 1980).

O coração é equipado com quatro válvulas que permitem o sangue fluir somente em uma direção. O fluxo sanguíneo, através da abertura atrioventricular direita, é controlado pela válvula tricúspide (constituída das lâminas: anterior, posterior e septal). O ápice das cúspides é preso às paredes do ventrículo por intermédio de filamentos (cordas tendíneas), as quais se

inserir em pequenas colunas cárneas (músculos papilares) (VANDER; SHERMAN e LUCIANO,1993). A abertura atrioventricular esquerda é guardada pela válvula mitral ou bicúspide, que é análoga à válvula tricúspide, porém é mais forte e espessa pelo fato do ventrículo esquerdo ser uma bomba mais poderosa. O sangue é propelido pelas válvulas tricúspide e mitral através da contração dos átrios direito e esquerdo, respectivamente. A abertura de cada válvula é controlada pelas cordas tendíneas e pelos músculos papilares. As outras duas válvulas existentes são as válvulas semilunares, anexadas no ponto em que a artéria pulmonar e a aorta deixam os respectivos ventrículos. A válvula pulmonar controla a passagem entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar, enquanto a válvula aórtica controla a passagem entre o ventrículo esquerdo e a aorta. As lâminas das válvulas semilunares são mais estreitas do que as das válvulas atrioventriculares, com estrutura similar, porém sem as cordas tendíneas.

Os fechamentos das válvulas cardíacas estão associados a sons audíveis. O primeiro som ocorre quando as válvulas mitral e tricúspide se fecham, e o segundo quando as válvulas semilunares pulmonar e aórtica se fecham.

A figura a seguir apresenta a distribuição de sangue (em porcentagem do sangue total) nas diferentes partes do sistema circulatório.

Figura 4 – Distribuição de sangue no sistema circulatório
Fonte – GUYTON e HALL (2002)

4.2 Anatomia funcional cardíaca

O coração possui dois tipos de células. O primeiro tipo corresponde às células musculares, também denominadas fibras musculares, que possuem uma função contrátil desempenhando efetivamente o trabalho mecânico da contração, chamado de sístole. O relaxamento que ocorre após essa contração é conhecido como diástole (GUYTON e HALL, 2002).

O segundo tipo se refere às células especializadas do sistema de condução, que iniciam o ritmo cardíaco e propagam o impulso elétrico, estimulando a contração das células miocárdicas.

4.2.1 Células musculares

As principais diferenças entre o músculo esquelético e o cardíaco não estão na bioquímica da contração, e sim nas propriedades do potencial de ação que inicia a contração. A contração muscular cardíaca possui três características principais que a diferenciam daquela no músculo esquelético. São elas:

- A origem dos potenciais de ação, que são espontâneos no caso do músculo cardíaco, mas dependentes dos potenciais de ação dos neurônios motores no músculo esquelético;
- A propagação dos potenciais de ação, que ocorre de célula para célula no músculo cardíaco, mas ficam confinados no interior de uma única célula no músculo esquelético;
- O papel do cálcio extracelular, que contribui diretamente para o início do deslizamento das pontes de actina-miosina, enquanto que no músculo esquelético desempenha apenas o papel de estimulador.

As fibras musculares formam a massa das quatro câmaras cardíacas. Essas câmaras acumulam o sangue durante o seu período de repouso, e a seguir propulsionam o sangue para o sistema cardiovascular. Em geral, a diástole é longa o bastante para permitir um enchimento adequado do coração. No entanto, a frequências elevadas, o tempo de enchimento sofre diminuição

acentuada, acarretando menor volume de sangue para ser bombeado durante a sístole.

Os átrios e os ventrículos não se contraem simultaneamente. A sístole atrial vem antes, com duração em torno de um décimo de segundo, logo depois ocorre a sístole ventricular, durando cerca de três décimos de segundo. Terminada a sístole ventricular, as válvulas semilunares se fecham, entrando assim em uma fase de recuperação, durando em torno de quatro décimos de segundo.

4.2.2 Células especializadas

As células do sistema de condução cardíaco são células especializadas que iniciam e propagam os impulsos elétricos, coordenando a atividade. Estas células fazem parte do controle intrínseco do coração.

Para que o coração possa exercer sua função mecânica de bombeamento de sangue é necessário que as células miocárdicas sejam inicialmente ativadas por um estímulo elétrico que atua sobre a membrana celular.

As células cardíacas possuem as seguintes características especiais para realizar suas funções:

- Automatismo, que é a propriedade da célula ser capaz de desencadear o seu próprio potencial de ação;
- Excitabilidade, que é a propriedade da fibra muscular de desencadear um potencial de ação, quando é aplicado um estímulo eficaz limiar ou supralimiar;
- Contratilidade, que é a capacidade de resposta contrátil da célula cardíaca à excitação por um potencial de ação;
- Condutibilidade, que é a capacidade de condução dos estímulos das células miocárdicas (JOHNSON e SWARTZ, 1986).

O impulso elétrico para a contração cardíaca origina-se espontaneamente nas células do nó sinoatrial (ou nó sinusal), que é uma pequena massa de músculo cardíaco especializado, situado próximo à junção da veia cava superior com o átrio direito. A frequência gerada pelo nó sinusal varia entre 70 e 80 excitações por minuto. O nó sinusal é a estrutura cardíaca

mais excitável e a que possui a maior capacidade de automatismo, em decorrência do que é chamado de marcapasso natural do coração (GUYTON e HALL, 2002).

A ação elétrica é causada pela movimentação de íons através das membranas celulares. A célula miocárdica em repouso apresenta um potencial de -90 miliVolts (potencial de repouso de membrana), enquanto o nó sinusal apresenta um potencial de -60 miliVolts. O interior da célula é negativo em relação ao exterior devido à relação de concentrações de íons dentro e fora da célula, sendo que no interior predominam potássio e cloro, e no exterior há maior acúmulo de sódio e cálcio.

Figura 5 – Descarga rítmica do nó sinusal. Também, o potencial de ação nodal sinusal é comparado com o de fibra muscular ventricular
Fonte – GUYTON e HALL (2002)

Nas células do nó sinusal e nas demais estruturas do tecido condutor, o potencial de repouso automaticamente se inverte, recuperando-se alguns milissegundos depois, de maneira cíclica e ritmada (potencial de ação). Nestas células, a inversão do potencial elétrico resulta da entrada de íons de sódio e cálcio, mas principalmente deste último. Esta despolarização inicial é mantida por algum tempo, na dependência da continuidade da entrada do íon cálcio, configurando uma fase intermediária que é a fase de despolarização mantida (platô), pois o potencial permanece num determinado valor. A recuperação do potencial de repouso (repolarização), faz-se pela progressiva atenuação do potencial de ação, como resultado da saída de íons potássio e cloro para o exterior das células.

Uma vez gerado, o impulso elétrico é conduzido para os átrios, onde estimula a contração das células musculares atriais, mas não é rapidamente conduzido para os ventrículos. Esse atraso existe para que haja tempo dos átrios esvaziarem seu sangue nos ventrículos, antes do início da contração ventricular. O maior responsável por esse atraso é o nó atrioventricular e suas fibras condutoras adjacentes. A condução lenta se deve pelo pequeno número de junções abertas entre as células musculares vizinhas na via de condução, impondo assim uma resistência à condução de íons excitatórios de uma célula para outra (GUYTON e HALL, 2002).

Após deixar o nó atrioventricular, o impulso segue pelas fibras de Purkinje até chegarem aos ventrículos. Tais fibras têm características quase opostas às fibras nodais atrioventriculares. São fibras muito grossas, capazes de conduzir potenciais de ação com velocidade de 1,5 a 4 metros/segundo, que é cerca de 6 vezes a do músculo ventricular normal e 150 vezes a de algumas fibras nodais atrioventriculares. Isso permite a condução quase que imediata do impulso cardíaco para todo o músculo ventricular (GUYTON e HALL, 2002).

À medida que o impulso se propaga pelas fibras especializadas do sistema de condução, o miocárdio circunjacente a um dado segmento é estimulado a contrair-se. As células especializadas do sistema de condução fornecem a centelha para a ativação da massa do miocárdio. Depois que um sinal é originado no marcapasso e propagado por todo o coração, este pára por algumas centenas de milissegundos até que um novo pulso seja originado (CABO et al 1998). Esse tempo é chamado de período refratário (GAUTHIER et al 2002).

A figura na página seguinte ilustra a transmissão do impulso cardíaco pelo coração, mostrando os intervalos de tempo, em frações de segundo, que decorrem entre a origem do impulso cardíaco no nó sinusal e seu aparecimento em cada ponto respectivo do coração.

Figura 6 – Transmissão do impulso cardíaco pelo coração
Fonte – GUYTON e HALL (2002)

As fibras do nó atrioventricular e de Purkinje também apresentam excitação rítmica, do mesmo modo que as fibras do nó sinusal. As fibras do nó atrioventricular, quando não estimuladas por alguma fonte externa, descarregam na frequência de 40 a 60 vezes por minuto, e as fibras de Purkinje em torno de 40 vezes por minuto. Esses nós não regulam a atividade cardíaca devido ao fato de que o nó sinusal possui uma frequência rítmica muito maior. Ocasionalmente algumas dessas fibras podem funcionar de forma anormal, fazendo com que o marcapasso do coração passe do nó sinusal para o nó atrioventricular ou para as fibras de Purkinje. Existem situações também em que um ponto do músculo atrial, ou ventricular, desenvolva excessiva excitabilidade e passe a ser o marcapasso. Um marcapasso em qualquer outro ponto que não o nó sinusal é denominado de marcapasso ectópico (GUYTON e HALL, 2002)

O coração também possui um controle extrínseco que pode aumentar ou reduzir sua atividade, dependendo do sistema nervoso autônomo, que, de forma automática e independentemente de nossa vontade consciente, exerce influência no funcionamento de diversos tecidos do nosso corpo, através dos mediadores químicos liberados pelas terminações de seus dois tipos de fibras, as simpáticas e as parassimpáticas. As atividades dos nervos simpáticos e parassimpático são controladas pelo núcleo das células nervosas, regiões denominadas centros cardíacos.

O controle simpático possui suas células localizadas nos cornos laterais dos cinco segmentos torácicos superiores da medula, indo para o coração como nervos simpáticos superior, médio e inferior, que suprem o nó sinoatrial, nó atrioventricular e os músculos atriais e ventriculares. O mediador químico desse nervo é a noradrenalina. O controle simpático aumenta a frequência cardíaca e aumenta a força de contração do coração.

O controle parassimpático possui suas células nervosas que suprem os nós sinoatrial e atrioventricular. Seu mediador químico é a acetilcolina. A ação parassimpática provoca a redução da frequência cardíaca e a redução na força da contração. Como consequência, causa redução considerável no débito cardíaco.

5 FIBRILAÇÃO

Geralmente o coração contrai-se como uma massa única, mas, na fibrilação, que é uma desorganização radical do padrão de contração, cada pequena região do músculo cardíaco contrai-se rapidamente e sem sinergismo com células vizinhas. Definem-se dois tipos de fibrilação: a ventricular e a atrial. A ventricular é mais perigosa e na maioria das vezes fatal, se não for interrompida em poucos minutos. Por outro lado, a fibrilação atrial, embora não constitua uma ameaça de morte imediata, é uma arritmia cardíaca comum e pode conduzir a uma isquemia do miocárdio (GRAY e JALIFE, 1998). Em suma, a fibrilação é fatal se acontece nos ventrículos e uma complicação séria se acontece nos átrios (ZEMLIN e PANFILOV, 2001).

5.1 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial é caracterizada pela presença de rápidas e irregulares ondas fibrilatórias, que variam em tamanho, forma e tempo. Estas características estão geralmente associadas a uma resposta ventricular irregular (FALK, 2001).

A mais antiga referência à fibrilação atrial é creditada a um imperador chinês, que viveu entre 1696 a 1598 aC, o médico Huang Ti Nei Ching Su Wen. Muito mais adiante, já no século XV, a fibrilação atrial era conhecida como palpitações revoltosas, depois delirium cordis. Martinelli Filho et al (2003) relatam que a primeira citação médica foi de William Harvey que, em 1628, em seu livro *De Motu Cordis*, ao descrever que os batimentos cardíacos originavam-se no átrio direito, mencionou que os animais, antes de morrerem, apresentavam batimentos irregulares e ineficazes nos átrios. Segundo Winfree (1984) o moderno nome, fibrilação, foi introduzido em 1870.

As antigas documentações gráficas de fibrilação atrial surgiram com o desenvolvimento do esfigmógrafo que, adaptado a um polígrafo, registrava as

movimentações das veias. Assim, parece que os primeiros registros de pulsos em humanos com fibrilação atrial, através desse instrumento, foram obtidos por Marey em 1863. Vulpian, em 1874, deu o nome de mouvement fibrillaire às oscilações características do ritmo de fibrilação atrial documentadas em cães. Em humanos, os primeiros registros simultâneos de pulsos arteriais, venosos e de batimentos cardíacos são atribuídos a James Mackenzie, em 1894. Em 1906, Einthoven publicou o traçado eletrocardiográfico de um caso de pulsus inaequalis et irregularis. Em 1909, Thomas Lewis provou que ondas eletrocardiográficas irregulares, observadas na diástole, ocorriam somente na presença de fibrilação dos átrios (MARTINELLI FILHO et al 2003).

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais freqüente na prática clínica, responsável por aproximadamente um terço das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco. A incidência de fibrilação atrial, nos Estados Unidos, aproximadamente dobra a cada década de vida do adulto, e apresenta uma faixa de 2 ou 3 casos novos por 1000 habitantes por ano entre 55 e 64 anos de idade, para 35 casos novos por 1000 habitantes por ano entre 85 e 94 anos (FALK, 2001).

A real incidência de fibrilação atrial no Brasil ainda não é conhecida. Entretanto, estima-se que seja mais freqüente em homens do que em mulheres, na proporção de 2:1 (MARTINELLI FILHO et al 2003).

5.2 Fibrilação ventricular

Quando o coração está doente, seu trabalho não é executado com perfeição: os vasos que prosseguem do coração ficam inativos, de forma que você não pode senti-los...

Se o coração treme, tem pouco poder e esvaece, a doença está avançando e a morte está próxima.

Ebers Papyrus ~3500 aC (JALIFE, 2000)

A fibrilação ventricular é um problema de saúde muito importante na sociedade e em prática clínica. Várias centenas de milhares de pessoas morrem subitamente, a cada ano, em consequência de fibrilação ventricular. Durante a fibrilação a contração ventricular não é coordenada, e não produz nenhuma tensão sistólica efetiva. Conseqüentemente, a pressão arterial atinge, de repente, níveis sumamente baixos, quase sempre levando à morte em menos de 10 minutos, como resultado da falta de entrega de oxigênio para órgãos vitais (JALIFE, 2000).

A passagem citada acima, de Ebers Papyrus, indica que o homem esteve atento a algumas características principais de fibrilação ventricular, desde tempos antigos. A primeira descrição de iniciação de fibrilação ventricular como uma entidade fisio-patológica conseqüente da ligação da artéria coronária foi feita em 1842. A primeira descrição visual detalhada de fibrilação ventricular foi dada em 1887. Em 1912 foi publicado o primeiro eletrocardiograma de fibrilação ventricular no homem. Em 1914 foi, pela primeira vez, relatada a possibilidade de formação de um circuito reentrante em uma região estimulada, sem qualquer obstáculo anatômico. Em 1950 foi aceito que ambas as taquicardias (ventricular e atrial) poderiam certamente ser produzidas por disparos repetitivos de um foco ectópico. Em 1964 foi conduzida uma série de importantes experiências, testando os efeitos de vários agentes no período refratário do músculo ventricular, e ficou estabelecida a importância de heterogeneidades com relação ao período refratário na indução de fibrilação cardíaca. Hoje, modelos computacionais são usados para simulação de fibrilação (JALIFE, 2000).

5.3 Ondas reentrantes

Ondas elétricas girando são de suma importância em cardiologia. Segundo Fenton et al (2002) foi amplamente aceito que as arritmias cardíacas mais perigosas ocorrem devido a ondas reconcorrentes ou reentrantes. Por exemplo, ondas elétricas que re-circulam repetidamente pelo tecido sob uma frequência mais alta do que as ondas produzidas pelo marcapasso natural do coração.

Reentrada é entendida como um impulso elétrico propagando sobre uma trajetória unidimensional que dá voltas, e retorna ao seu local de origem para reativá-lo. A complexa anatomia do coração, junto com as distribuições heterogêneas de tecido e conseqüentemente propriedades eletrofisiológicas (excitabilidade, velocidade de onda e período refratário), propiciam o estabelecimento da reentrada. Por causa de tais complexidades, uma onda iniciada prematuramente em um certo ponto, propagando, pode encontrar algum tecido refratário e um bloco unidirecional aquele ponto. A onda pode propagar sobre uma rota alternativa ao redor de um obstáculo, o qual pode ser

provida pelo orifício da aorta, a artéria pulmonar ou até mesmo uma cicatriz, e começar a seguir uma trajetória ao redor daquele obstáculo (JALIFE et al 1998). Experiências realizadas em corações de cães e tartarugas indicam que uma condição essencial para ocorrência de excitação reentrante é a presença de uma área de bloqueio unidirecional, causada por diferenças em períodos refratários em regiões adjacentes (FOZZARD et al 1986).

O bloqueio unidirecional pode surgir como consequência de desequilíbrio de impedância. Na figura (A), uma situação é descrita, na qual uma via comum proximal encontra duas vias divergentes (α e β), convergindo numa via comum distal. Na figura (B), um impulso prematuro encontra duas vias divergentes com propriedades diferentes, e ocorre o bloqueio numa área de condução deprimida na via β , onde a recuperação da excitabilidade pode ser incompleta, e onde o impulso prematuro pode constituir um estímulo menos adequado comparado com um potencial de ação normal. A propagação lenta ocorre por meio da via α , de tal modo que ela não só atinge a via comum distal como agora é capaz de conduzir retrogradamente através da via beta, incluindo a porção proximal que agora já se recuperou o suficiente para permitir a condução (C). A condução pela via α pode iniciar um novo impulso, e permitir que ocorra a reentrada repetitiva (D). Se a onda de frente circulante sair do círculo vizinho, resultará numa arritmia manifesta (HURST et al 1990).

Figura 7 – Mecanismo de reentrada
Fonte – HURST et al (1990)

5.4 Extinção da fibrilação

Há muito tempo sabe-se que a atividade rítmica normal do coração pode ser induzida à fibrilação aplicando ao órgão um único e forte choque elétrico, durante uma parte curta do ciclo cardíaco, o denominado período vulnerável. Esta é uma condição letal, a menos que outro choque elétrico forte cause a cessação desta atividade elétrica anormal, permitindo que o marcapasso normal do coração retome o controle e possa iniciar a batida regular do coração normalmente (JANSE, 1998). Para que um choque termine com sucesso a fibrilação, ele deve primeiramente extinguir a ativação das frentes de ondas que passam por todo o coração, e em seguida deve iniciar novas ativações reentrantes (TRAYANOVA e EASON, 2002).

A primeira extinção de fibrilação bem sucedida em paciente foi através da aplicação de uma corrente alternada à frequência de 60 Hertz, no tórax. Esta foi a frequência utilizada em desfibriladores até meados de 1960, porém seu uso foi interrompido por várias razões, tais como: exigência de altas energias, indução de fibrilação atrial, contração prolongada do músculo, risco de choque ao operador e tamanho do dispositivo. Nos dias atuais são utilizados desfibriladores que utilizam corrente contínua, podendo ser externos ou internos. Os internos são aqueles implantados em pacientes com alto risco de sofrerem uma morte cardíaca súbita (GRAY, 2002). Os desfibriladores externos fazem uso de choques elétricos na faixa de 5 kiloVolts. Aplicados no peito do paciente, estes choques despolarizam todas as células do coração simultaneamente e permitem novamente o controle pelo marcapasso. No caso de desfibriladores internos a voltagem necessária é bem mais baixa (da ordem de 600 Volts), pois é aplicada diretamente sobre a superfície do coração (SINHA; PANDE e PANDIT, 2001). Os dispositivos implantáveis são hoje reconhecidos como um dos principais meios para prevenção de morte cardíaca súbita (TRAYANOVA; SKOUIBINE e AGUEL, 1998). Esses dispositivos fixados na superfície do ventrículo direito utilizam eletrodos, que detectam o início da taquicardia e então tentam eliminar por completo por um estímulo elétrico rápido e de baixa amplitude (SINHA; STEIN e CHRISTINI, 2002).

6 MODELOS

6.1 Modelos experimentais

Os movimentos mecânicos do coração são estimulados e coordenados pela onda elétrica que se origina na região do nó sinoatrial e propaga-se pelos átrios e ventrículos. As variáveis elétricas são os potenciais intra e extracelulares e as correntes estabelecidas pelos fluxos de íons através da membrana. Os parâmetros mais importantes são as condutividades elétricas, dadas pelas permeabilidades da membrana aos diferentes íons. A descrição matemática desses processos é elaborada através de minuciosas medidas macroscópicas de grampeamento de voltagem, e microscópicas ao nível dos canais iônicos individuais.

O tecido do músculo cardíaco apresenta propriedades anisotrópicas e suas características elétricas não são uniformes. Embora a dinâmica iônica seja qualitativamente a mesma em todas as regiões do coração, ocorrem diferenças quantitativas devido à complexidade do órgão. Por esta razão, ao invés de procurarem modelos globais, os pesquisadores em geral têm como meta construir modelos locais de acordo com os problemas postos pela observação experimental. Tais modelos são sempre bastante complexos e podem conter dezenas de variáveis. Entre muitos modelos experimentais existentes um dos mais recorrentes na literatura é o de McAllister-Noble-Tsien, para as fibras de Purkinje (ALLISTER; NOBLE e TSIEN, 1975). Elaborado em 1975, este modelo tem sido aperfeiçoado ou modificado para levar em conta novos fenômenos descobertos. Assim, podem-se citar os modelos de DiFrancisco-Noble (DIFRANCISCO e NOBLE, 1985), o modelo de Hilgemann-Noble (HILGEMANN e NOBLE, 1987), e o de Courtemanche-Ramirez-Nattel (COURTEMANCHE; RAMIREZ e NATTEL, 1998).

Basicamente, a forma matemática dos modelos é a seguinte:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla V + \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (1)$$

onde V é a voltagem através da membrana, C_m é a capacitância da membrana e I_{ion} é a densidade de corrente iônica, a qual é função de um conjunto de variáveis que descrevem a ação dos canais. A matriz D do tensor de difusividade tem a forma:

$$\begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & \\ D_{21} & D_{22} & \\ & & D_{33} \end{bmatrix} \quad (2)$$

6.2 Modelos simplificados

Alguns autores partem desses modelos mais detalhados e procuram adaptá-los de forma mais simplificada para a descrição de seus resultados experimentais. Tal é o caso do modelo de Beeler-Reuter (BEELER e REUTER, 1977), que é uma redução do modelo de McAllister-Noble-Tsien, e descreve o potencial das fibras miocárdicas dos ventrículos. Para termos uma idéia de um modelo experimental, as equações do modelo de Beeler-Reuter são apresentadas a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= (-I_k - I_x - I_{Na} - I_s)/C + \nabla D \nabla V \\ \frac{\partial [Ca]_i}{\partial t} &= -10^{-7} I_{Ca} + 0.07(10^{-7} - [Ca]_i) \\ \frac{\partial x}{\partial t} &= \alpha_x(1-x) - \beta_x x \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{\partial j}{\partial t} = \alpha_j (1 - j) - \beta_j j$$

$$\frac{\partial d}{\partial t} = \alpha_d (1 - d) - \beta_d d$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \alpha_f (1 - f) - \beta_f f$$

$$\alpha_x = 0.0005 \exp[0.083(V + 50)]$$

$$\beta_x = 0.000013 \exp[0.06(V + 20)]$$

$$\alpha_m = -(V + 47) / (\exp[-0.1(V + 47)] - 1)$$

$$\beta_m = 40 \exp[-0.056(V + 72)]$$

$$\alpha_h = 0.126 \exp[-0.25(V + 78)]$$

$$\beta_h = 1.7$$

$$\alpha_j = 0.055 \exp[-0.25(V + 78)]$$

$$\beta_j = 0.3$$

$$\alpha_d = 0.095 \exp[-0.01(V - 5)]$$

$$\beta_d = 0.07 \exp[-0.017(V + 44)]$$

$$\alpha_j = 0.012 \exp[-0.008(V + 28)]$$

$$\beta_j = 0.0065 \exp[-0.02(V + 30)]$$

$$I_k = 0.35 \left\{ \frac{4 \exp[0.04(V + 85)] - 1}{\exp[0.08(V + 53)] + \exp[0.04(V + 53)]} + \frac{0.2(V + 23)}{1 - \exp[-0.04(V + 23)]} \right\}$$

$$I_x = x \cdot 0.8 (\exp[0.04(V + 77)] - 1) / \exp[-0.04(V + 35)]$$

$$I_{Na} = (4m^3 h j + 0.003)(V - 50)$$

$$I_s = 0.09 df(V + 82.3 + 13.0287 \ln[Ca]_i)$$

onde os símbolos representam as seguintes quantidades:

V : diferença de potencial através da membrana (interno – externo) (mV)

$[Ca]_i$: concentração intracelular de íons de cálcio

x : variável de ativação do potássio

m : variável de ativação do sódio

h, j : variáveis de inativação do sódio

d : variável de ativação da corrente transiente de cálcio

f : variável de inativação da corrente transiente de cálcio

I : densidade da corrente externa aplicada ($\mu A/cm^2$)

I_K, I_x : densidades de corrente de potássio ($\mu A/cm^2$)

I_{Na} : densidade de corrente de sódio ($\mu A/cm^2$)

I_s : densidade de corrente de cálcio ($\mu A/cm^2$)

C : capacitância da membrana, por unidade de área ($=1\mu F/cm^2$)

t : tempo (ms)

Uma simplificação mais radical foi realizada por Fenton e Karma (1998), retendo do modelo de Beeler-Reuter o mínimo de complexidade iônica, apenas o necessário para reproduzir quantitativamente algumas características essenciais. O modelo de Fenton-Karma é dado pelas seguintes equações:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = w f_1(u) + s f_2(u) + f_3(u) + \nabla \cdot D \nabla u$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{w_\infty - w}{\tau_w(u)} \quad (4)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = \frac{s_\infty - s}{\tau_s(u)}$$

As diversas funções indicadas nas equações são dadas por:

$$f_1(u) = \begin{cases} \frac{1}{\tau_1}(u - u_1)(1 - u) , & u \geq u_1 \\ 0 , & u < u_1 \end{cases} \quad w_\infty = \begin{cases} 0 , & u \geq u_4 \\ 1 , & u < u_4 \end{cases} \quad (5)$$

$$f_2(u) = \frac{1}{2\tau_2}[1 + \tanh \kappa(u - u_2)] \quad s_\infty = \begin{cases} 0 , & u \geq u_5 \\ 1 , & u < u_5 \end{cases}$$

$$f_3(u) = \begin{cases} \frac{1}{\tau_3} , & u \geq u_3 \\ \frac{u}{\tau_3 u_3} , & u < u_3 \end{cases} \quad \tau_w = \begin{cases} \tau_4 , & u \geq u_4 \\ \tau_5 , & u < u_4 \end{cases}$$

$$\tau_s = \begin{cases} \tau_6 , & u \geq u_5 \\ \tau_6 , & u < u_5 \end{cases}$$

onde κ , τ_1 , τ_2 , τ_3 , τ_4 , τ_5 , τ_6 , τ_7 , u_1 , u_2 , u_3 , u_4 e u_5 são constantes. Para comparação, a próxima figura mostra as formas de potenciais de ação resultantes do dois modelos descritos.

Figura 8 – Potenciais de ação gerados por três estímulos em sequência. Linha cheia: modelo de Beeler-Reuter; linha tracejada: modelo de Fenton-Karma
Fonte – FENTON e KARMA (1998)

6.3 Modelos polinomiais e suas variações

Os modelos mais rigorosos e detalhados têm como objetivo principal e imediato o entendimento dos mecanismos iônicos e sua relação com os fenômenos observados. A utilização desses modelos no estudo da propagação da excitação em duas e em três dimensões é dificultada pelas fortes não-linearidades, que exigem muito cuidado no tratamento numérico e alto custo computacional. É interessante notar que o uso do modelo de Beeler-Reuter no estudo da formação de ondas reentrantes levou a conclusões contraditórias nos trabalhos (COURTEMANCHE e WINFREE, 1991) e (KRINSKY; EFIMOV e JALIFE, 1992). Assim, para tornar relativamente mais simples o estudo qualitativo do fenômeno de fibrilação é conveniente usar modelos de poucas variáveis. O modelo de Fenton-Karma, que tem três variáveis, tem sido utilizado para este fim. Entretanto, tem sido mais freqüente o interesse por equações de apenas duas variáveis e neste caso o protótipo importante é o modelo de Fitzhugh-Nagumo (FITZHUGH, 1961) e (NAGUMO; ARIMOTO e YOSHIZAWA, 1962):

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot D \nabla u + \frac{1}{\varepsilon} (u - u^3 / 3 - w) \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \varepsilon (u - aw + b)\end{aligned}\tag{6}$$

onde a variável u guarda relação com a voltagem V e a variável de recuperação w desempenha funções de ativação e inativação atribuídas ao sódio, cálcio e potássio. Estas equações têm várias propriedades qualitativamente semelhantes aos modelos experimentais, especialmente existência de limiar de excitação e a formação de potencial de ação, cuja forma típica é ilustrada na figura abaixo nos casos de impulso isolado e em seqüência periódica.

Figura 9 – Potenciais de ação do modelo Fitzhugh-Nagumo, com $a=0.8$, $b=-0.7$ e $\varepsilon=1/3$
 Fonte – NAGUMO; ARIMOTO e YOSHIZAWA (1962)

Soluções da propagação em duas e em três dimensões revelam a capacidade das equações acima de formar espirais e ondas volutas ou vórtices (SKAGGS; LUGOSI e WINFREE, 1988) geralmente estáveis ou apresentando alguma característica de comportamento possivelmente caótico, o que é detectado pela trajetória aparentemente errática do núcleo da espiral (WINFREE, 1991). Entretanto, como observam Panfilov e Hogeweg (1993), o modelo de Fitzhugh-Nagumo, em sua forma clássica acima, não é muito adequada para o estudo da fibrilação enquanto modelada como quebra da espiral ou do vórtice. Por esta razão os pesquisadores têm sugerido modificações das equações originais de modo a favorecer a ocorrência de instabilidades das ondas que sejam propriedades do modelo e não fruto de artefatos numéricos. Dentre vários modelos elaborados para este fim vamos aqui citar três:

a) Modelo contínuo de Aliev-Panfilov (1996)

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot D \nabla u - ku(u-a)(u-1) - uw \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \left(\varepsilon + \frac{\mu_1 w}{\mu_2 + u}\right)[-w - ku(u-b-1)]\end{aligned}\tag{7}$$

Este modelo, descrito em (ALIEV e PANFILOV, 1996), é composto de funções de derivadas contínuas, sendo uma de suas características o fato de impedir a super-repolarização, que ocorre no modelo original de Fitzhugh-Nagumo, mas jamais ocorre no miocárdio real. A adequabilidade deste modelo ao estudo da fibrilação foi mostrada em (PANFILOV, 2002).

b) Modelo linear-por-partes de Bär-Eiswirth (1993)

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot D \nabla u - \frac{1}{\varepsilon} u(u-1)\left(u - \frac{w+b}{a}\right) \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= f(u) - w\end{aligned}\tag{8-a}$$

onde ε é constante e

$$f(u) = \begin{cases} 0, & u < 1/3 \\ 1 - 6.75u(u-1)^2, & 1/3 < u < 1 \\ 1, & u > 1 \end{cases}\tag{8-b}$$

Estas equações constituem uma modificação do modelo de Barkley (1991), foi empregado para estudar a fibrilação em (BÄRS e EISWIRTH, 1993), e recentemente adaptado para investigar o efeito de heterogeneidades do músculo cardíaco em (MOURA; XIE e CERDEIRA, 2004), mediante modificação do parâmetro ε que, antes constante, passa a ser função da posição dentro do tecido.

c) Modelo linear-por-partes de Panfilov-Hogeweg (1993)

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot D \nabla u - f(u) - w \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \varepsilon(u, w)(ku - w)\end{aligned}\tag{9-a}$$

onde

$$f(u) = \begin{cases} C_1 u, & u < u_1 \\ -C_2 u + a, & u_1 \leq u \leq u_2 \\ C_3(u-1), & u > u_2 \end{cases}\tag{9-b}$$

$$\varepsilon(u) = \begin{cases} \varepsilon_1, & u < u_2 \\ \varepsilon_2, & u > u_2 \\ \varepsilon_3, & u < u_1 \text{ e } w < w_1 \end{cases}$$

Este modelo constitui uma modificação de um modelo prévio de Panfilov-Winfree (PANFILOV e WINFREE, 1985) em que o parâmetro ε é função (em três segmentos) apenas da variável u , sendo apropriada para o estudo de ondas reentrantes sem fibrilação. A modificação acima, com ε dependente não apenas de u mas também de w , foi introduzida para possibilitar a ocorrência da quebra da onda e formação de turbulência (PANFILOV e HOGEWEG, 1993).

6.4 Proposta de um novo modelo

6.4.1 Equações

De acordo com Noble (1995) o trabalho de modelagem do coração apresenta uma diversidade de objetivos. Num extremo, modelos simplificados e matematicamente mais tratáveis são necessários para o trabalho analítico e na consideração de sistemas extensos. Noutro extremo, modelos muito bem

detalhados são imprescindíveis para estudar as células individualmente e suas interações. Em qualquer caso, a escolha de um modelo dependerá da aplicação a ele destinada.

Neste trabalho apresentamos um novo modelo. Nossas motivações originam-se basicamente em algumas objeções quanto aos modelos simplificados existentes. De fato, tais modelos (exemplificados acima em suas formas típicas) são de tratamento analítico mais complicado se comparados ao modelo clássico de Fitzhugh-Nagumo. Por outro lado, é nosso principal objetivo desenvolver um modelo que tenha uma representação simples na forma de circuito elétrico. Também neste aspecto os modelos encontrados na literatura, apesar da aparência simples das equações, não têm representação esquemática igualmente simples.

Embora num exame rápido a forma de nosso modelo parecer similar aos acima descritos, existem diferenças radicais que se escondem em pequenos detalhes. Se a forma final do modelo é muito mais simples que os existentes, isto é porque nosso objetivo era exatamente este: a formulação de um modelo mais simples que os demais, porém com o mesmo poder de servir como ferramenta adequada para o estudo qualitativo do comportamento cardíaco patológico.

Na busca do modelo, um longo e exaustivo processo de tentativas e erros acompanhou as escolhas da forma das equações e os ajustes de funções e de parâmetros.

O modelo admite uma representação esquemática simples como circuito elétrico, a qual é conveniente para comparação com o modelo de Fitzhugh-Nagumo. Por outro lado, o verdadeiro propósito de buscarmos um circuito simples é sua utilização como célula básica em um projeto posterior, a suceder o presente trabalho, de representar a membrana muscular cardíaca como uma rede elétrica para ensaio em simulador de circuitos eletrônicos. As equações do modelo proposto são:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla \cdot D \nabla u - k u (u - 1)(u - a) - w \\ h(u) \frac{\partial w}{\partial t} &= u + \rho w \end{aligned} \quad (10-a)$$

onde $h(u)$ é uma função degrau, dada por:

$$h(u) = \begin{cases} h_1, & u > 0 \\ -h_2, & u \leq 0 \end{cases} \quad (10-b)$$

Os valores típicos dos parâmetros do modelo acima serão apresentados no próximo capítulo, juntamente com resultados de simulações, onde mostraremos que as equações propostas são apropriadas para o estudo de ondas reentrantes e fibrilação.

Nas equações, todas as variáveis e parâmetros são adimensionais. Todavia, se interessar relacionar u e t respectivamente com a diferença de potencial V medida na membrana real e o tempo real τ , as seguintes fórmulas aproximadas podem ser utilizadas:

$$\begin{aligned} V &= 100 u - 80 \quad (\text{milivolts}) \\ \tau &= 13 t \quad (\text{milissegundos}) \end{aligned} \quad (11)$$

Assim, no repouso $u = 0$ temos $V = -80\text{mV}$ e o valor de pico do impulso ($u \approx 1$) é perto de 20mV , correspondendo a uma amplitude de aproximadamente 100mV .

A variável w corresponderia a uma variável real com dimensão de densidade de corrente elétrica, a qual representaria as densidades de todas as diferentes correntes iônicas coletivamente. Por esta razão, embora não haja muito sentido em estabelecer tal relação, a seguinte fórmula dá uma idéia de ordem de grandeza:

$$I_{TOTAL} \approx 400 w \quad (\mu\text{A}/\text{cm}^2) \quad (12)$$

6.4.2 Circuito equivalente

O modelo de excitação cardíaca proposto neste trabalho pode ser representado por um circuito elétrico constituído de um diodo túnel polarizado por uma fonte de tensão contínua constante de valor E , um capacitor C , um indutor L e um resistor R , ligados entre si conforme indicado no esquema da figura abaixo.

Figura 10 – Circuito equivalente

Na correspondência do circuito com as equações do modelo, devemos identificar as variáveis u e w , respectivamente, com V e I . A função cúbica é representada, aproximadamente, pela função $F(V)$ combinada com a fonte de energia E . Os vários parâmetros das equações são dados por relações entre

os parâmetros E , C , L e R do circuito. O valor de E é usado para ajustar o limiar de excitação, que nas equações (10) é controlado pelo parâmetro a .

As diferenças conceituais de nosso modelo, em relação a outros encontrados na literatura, estão na interpretação da função $h(u)$ e do parâmetro ρ . Na correspondência com o circuito acima, $h(u)$ é identificado com a indutância L . Portanto, se no circuito equivalente do modelo de Fitzhugh-Nagumo L tem valor constante e positivo (NAGUMO; ARIMOTO e YOSHIZAWA, 1962), no modelo aqui proposto a indutância do circuito assume valores positivos e negativos, dependendo do sinal de V , havendo uma transição descontínua em $V = 0$. A distinção mais fundamental, porém, está no parâmetro ρ , o qual corresponde, no circuito, à resistência R . De fato, para que haja esta correspondência devemos atribuir a R um valor negativo. Esta é a primeira vez que um circuito do tipo Fitzhugh-Nagumo é apresentado com resistência negativa. Como este tipo de resistência costuma ser fonte de instabilidade em circuitos elétricos, é possível que a ruptura das ondas reentrantes em nosso modelo possa ser interpretada a partir deste fato. Esta conjectura está sendo considerada para futuro trabalho de análise matemática do modelo, podendo ser de muita importância se considerarmos que a principal razão de se estudar a fibrilação cardíaca usando modelos simplificados é justamente buscar descobrir as causas mais básicas do fenômeno. Tentar validar interpretações como esta, usando-as como pontos de partida em modelos mais complexos e detalhados, constitui etapa posterior.

7 SIMULAÇÕES

Ao longo o desenvolvimento do modelo apresentado na secção anterior, realizamos um grande conjunto de testes de validação, tendo como referência inúmeros trabalhos de outros pesquisadores, muitos dos quais citados nas referências bibliográficas. Neste capítulo descreveremos alguns desses testes.

As simulações numéricas foram realizadas em uma superfície planar quadrada contendo $N \times N$ pontos, formando uma grade. Na maior parte dos exemplos apresentados o valor de N é 100, mas quase sempre o modelo comporta-se de modo similar para outros valores de N . As simulações consistem na integração das equações do modelo, utilizando o método de Euler com condições de contorno de Neumann. Todas as variáveis e parâmetros do modelo são adimensionais. A grade $N \times N$ representa um retalho de tecido muscular cardíaco. Embora muito simplificada, em alguns estudos esta representação é considerada aceitável para amostras de tecido da região do átrio, utilizadas geralmente em experimentos *in vitro* (HALL, 1999).

7.1 Ondas Planas

A principal, ou mais fundamental, propriedade do modelo proposto deve ser a excitabilidade pontual e capacidade de propagar a excitação no espaço. Nesta secção apresentaremos as ondas planas, que são a forma mais simples de propagação da excitação, e alguns exemplos de forma do potencial de ação.

A Figura 11 a seguir mostra a propagação de um potencial de ação utilizando o modelo dado pelas Equações (10-a). A velocidade da onda é de aproximadamente 1.3. A imagem (b) é uma vista em três dimensões de (a). A grade retangular utilizada é de 100×100 pontos. Os parâmetros do modelo, neste exemplo, estão relacionados na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros para ondas planas

Parâmetro	Valor
D	0.495
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	0.28

a

b

Figura 11 – Ondas planas propagando-se horizontalmente da esquerda para a direita (tempo decorrido=70)

A Figura 12, abaixo, mostra a forma espacial do potencial de ação da onda planar anterior, em um dado instante, ao longo da direção de propagação. Mostra também sua forma temporal, em um ponto da grade.

Figura 12 – Formas espacial e temporal do potencial de ação da onda plana da figura anterior

A Figura 13, abaixo, mostra a influência dos parâmetros sobre a forma do potencial de ação, conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Influência dos parâmetros no potencial de ação

Figura	Parâmetros			
	k	ρ	h_1	h_2
(a)	20	3	30	0.02
(b)	30	10	10	0.1
(c)	10	10	20	5

Figura 13 – Exemplos de potenciais de ação

7.2 Fendas

A figura a seguir mostra a passagem de uma onda plana através de uma fenda em uma barreira impenetrável, constituída de uma abertura de comprimento constante e cuja largura (diâmetro) será variada. A imagem (a) representa o instante $t = 50$ e a imagem (b) o instante $t = 100$. Os parâmetros utilizados são:

Tabela 3 – Parâmetros para simulação com fendas

Parâmetro	Valor
D	0.495
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78

O meio é excitado com um potencial de ação de amplitude igual a 0.8 na primeira coluna da grade a cada intervalo de tempo de 20, iniciando e incluindo o $t = 1$. A barreira situa-se entre as colunas 45 e 55 da grade. As imagens (a) e (b) representam os instantes 50 e 100, respectivamente, sendo que a abertura da fenda vai da linha 45 à 55. Nas imagens (c) e (d) ambas representam o instante $t = 100$, mas com tamanhos de fendas diferentes: em (c) a fenda vai da linha 40 até a 60 e em (d) vai da linha 20 à linha 80.

a

b

c

d

Figura 14 – Passagem de onda plana através de uma fenda

As figuras a seguir mostram resultados de choque lateral (interferência) de ondas produzidas por duas fendas. A imagem (a) com duas fendas de tamanho 15 e a imagem (b) com fendas de tamanho igual a 30.

Figura 15 – Resultados com duas fendas

7.3 Heterogeneidade

A figura abaixo exemplifica a propagação de um potencial de ação chocando-se com uma região heterogênea. A imagem (a) representa o instante $t = 50$ e a imagem (b) o instante $t = 100$. Os parâmetros utilizados são:

Tabela 4 – Parâmetros para heterogeneidade

Parâmetro	Valor
D	0.495
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

A região heterogênea situa-se na metade superior da grade, entre as colunas 25 e 75, conforme mostra a Figura 16 (c). A heterogeneidade foi obtida

alterando-se o parâmetro ρ , que com o valor alterado causou uma diminuição no estado refratário.

Figura 16 – Propagação do potencial de ação através de heterogeneidade

Vemos na figura que ao passar pela região heterogênea, a onda deforma-se e a parte que está dentro daquela região sofre um pequeno atraso na propagação.

7.4 Ondas espirais

A hipótese seguida neste trabalho é a de que a fibrilação é precedida por uma onda rotatória espiral (ou reentrante), associada à taquicardia. A fibrilação corresponderia a um padrão de turbulência decorrente da quebra da espiral. As causas da formação da espiral, assim como de sua

desestruturação, são ainda desconhecidas, havendo várias teorias em construção na literatura especializada.

Evidência experimental: a figura a seguir mostra uma onda espiral obtida de uma fatia retangular (20x20x0.5 mm) de músculo epicardial canino, publicado na revista Nature, 1992 (DAVIDENKO et al 1992).

Figura 17 – Onda espiral girando no sentido horário de músculo epicardial canino (regiões em branco, máxima despolarização e em preto potencial de repouso)
Fonte – DAVIDENKO et al (1992)

Ao lado, visualização esquemática, no coração como um todo, do fenômeno de reentrada da onda de excitação (ALIEV e PANFILOV, 1996).

Figura 18 – Reentrada no coração como um todo

Fonte – ALIEV e PANFILOV (1996)

7.4.1 Formação de espiral a partir de ondas planas e heterogeneidade

A formação de ondas reentrantes espirais constitui o primeiro teste importante para validação do modelo. Aplicaremos este teste refazendo uma experiência importante realizada por Panfilov e Vasiev (1991), para demonstrar que uma região heterogênea do tecido pode dar origem a ondas espirais. Trata-se de duas ondas planas propagando-se num meio e chocando-se com

uma região heterogênea. A primeira onda ao se propagar não sofre alteração na sua frente de onda, mas ao passar pela região heterogênea, a parte do sinal que fica dentro da região heterogênea sofre um aumento na largura da região excitada para trás. Quando a segunda onda chega à região heterogênea, choca-se com parte da primeira onda devido ao aumento que a mesma sofreu, e quando ocorre este choque a segunda onda se quebra, fazendo com que a segunda onda comece a se propagar com um formato de onda curva no ponto em que foi quebrada, caracterizando assim o início de uma espiral.

A figura a seguir ilustra resultados obtidos com nosso modelo, mostrando sua habilidade na realização de experiência semelhante à descrita acima. Os parâmetros para tal simulação foram assim definidos:

Tabela 5 – Parâmetros para formação de espiral com região heterogênea

Parâmetro	Valor
D	1.115
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

O meio é iniciado com uma onda plana e uma outra idêntica é inserida no instante $t = 12$. O obstáculo heterogêneo está presente na região que compreende a metade superior e entre 25% e 75% de seu comprimento. A imagem (a) representa a primeira onda e o início da segunda no instante $t = 12,5$, a imagem (b) no instante $t = 25$, a imagem (c) o início da formação da espiral no instante $t = 40$, e a (d) a espiral no instante $t = 100$.

Figura 19 – Criação de espiral por ondas planas e heterogeneidade

7.4.2 Formação de espiral pelas condições iniciais

Para os vários experimentos realizados neste trabalho consideramos apropriado utilizar um processo de formação da onda espiral a partir de condições iniciais em que a onda tem formato adequado estabelecido pela defasagem de 180 graus, em cada ponto, entre as variáveis u e w , conforme ilustrado na Figura 20. Para este exemplo os parâmetros são dados na Tabela 6. A imagem (c) representa o instante $t = 12$ onde a espiral começa a ser formada, e a imagem (d) o instante $t = 100$. A imagem (e) e (f) representam uma visão em 3 dimensões da espiral mostrada nas imagens (c) e (d) respectivamente.

Tabela 6 – Parâmetros para formação de espiral pelas condições iniciais

Parâmetro	Valor
D	0.66
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

a

b

c

d

(e)

(f)

Figura 20(a)-(f) – Criação de espiral por ondas quebradas (tempo total: 100)

No gráfico a seguir são exibidas as curvas da velocidade de propagação da onda em relação ao parâmetro D , comparando ondas planas e espiral. A linha tracejada representa a velocidade na espiral enquanto a contínua na onda plana.

Figura 21 – Comparação das velocidades de ondas planas e espirais

7.4.3 Influência dos parâmetros nas ondas reentrantes

7.4.3.1 Influência do parâmetro D em ondas espirais

A difusividade do meio, representada por D , é de grande importância nas simulações. O parâmetro D é também denominado de condutância gap-junction por alguns autores como Panfilov (2002), que procura relacionar seu papel no comportamento de modelo e dados experimentais obtidos de músculo cardíaco. O primeiro fato que observamos nas simulações é que se D for muito baixo a onda não se propaga e se for muito alto, propaga-se rápido demais a ponto de impedir a formação de espiral. A figura a seguir mostra alguns efeitos na obtenção de espiral alterando o valor de D . Os parâmetros neste caso são:

Tabela 7 – Parâmetros para influência do D

Parâmetro	Valor
D	0.165 e 0.66
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

a

b

Figura 22 – Efeitos na espiral alterando o parâmetro D ((a) $D=0.165$; (b) $D=0.66$ e tempo=1000)

O gráfico a seguir mostra a influência de D sobre os comprimentos (ou largura) da onda nas regiões excitada e refratária. A linha tracejada representa o estado refratário enquanto a contínua o estado excitado.

Figura 23 – Largura da onda em relação à difusividade

Pode-se notar que a largura da região excitada se torna maior quando se aumenta o D . Esse aumento significa que o potencial de ação fica um maior tempo com seu valor máximo antes de entrar no estado refratário. O valor dessa largura tem seu limite perto de $D = 1.6$. Depois disso não adianta mais elevar o valor de D , que o potencial de ação não aumentará de largura. O período refratário já não sofre tanta influência por conta do aumento de D .

No gráfico a seguir é exibida uma curva de variação de velocidade de propagação do potencial de ação no meio em relação à variação de D .

Figura 24 – Velocidade de propagação do potencial de ação em função de D

7.4.3.2 Influência do parâmetro k em ondas espirais

A figura a seguir mostra alguns efeitos na obtenção de espiral alterando o parâmetro k do modelo. A imagem (a) é com $k = 5$ e a (b) é com $k = 20$. Os demais parâmetros utilizados foram:

Tabela 8 – Parâmetros para influência do k

Parâmetro	Valor
D	0.66
k	5 e 20
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

Figura 25 – Efeitos na espiral alterando o parâmetro k

O gráfico a seguir mostra a variação das larguras da região excitada e da região correspondente ao período refratário, em função do parâmetro k . A linha tracejada representa o estado refratário enquanto a contínua o estado excitado.

Figura 26 – Largura da onda em relação ao k

Vemos que a largura da região excitada aumenta com k , enquanto a do período refratário diminui.

No gráfico a seguir é exibida uma curva de variação da velocidade de propagação da onda em relação à variação de k . Podemos verificar que a velocidade é muito sensível aos valores baixos de k , em uma faixa variando de 5 a 20. A velocidade atinge seu ponto máximo perto de k igual a 40 se mantendo nesse limiar até k aproximadamente igual a 60, após este valor a velocidade começa a diminuir, chegando em seu limite perto de k igual a 110. Valores acima disto não permitem a formação de espiral.

Figura 27 – Velocidade de propagação em função de k

7.4.3.3 Influência de $h(u)$

Na figura a seguir mostra a influência dos parâmetros h_1 e h_2 da função $h(u)$. Os demais parâmetros do modelo são:

Tabela 9 – Parâmetros para influência do $h(u)$

Parâmetro	Valor
D	0.66
k	18
ρ	9
a	0.12

As imagens são obtidas com os parâmetros alterados conforme a tabela abaixo:

Tabela 10 – Parâmetros do $h(u)$

Imagem	Variável $h(u)$	
	h_1	h_2
a	5.56	5.56
b	5.56	16.67
c	16.67	5.56
d	33,33	5.56

a

b

c

d

Figura 28 – Influência dos parâmetros h_1 e h_2

O gráfico a seguir mostra a variação das larguras da região excitada e da região correspondente ao período refratário, em função do parâmetro $h(u)$. Em (a) temos o gráfico em função de h_1 e em (b) em relação a h_2 . A linha tracejada representa o estado refratário enquanto a contínua o estado excitado.

Figura 29 – Largura da onda em relação ao $h(u)$

7.4.4 Movimento do núcleo

Uma ferramenta importante no estudo das ondas reentrantes é o traçado da trajetória de seu núcleo, isto é, a ponta da espiral. Essa importância é sustentada por muitos autores, especialmente Winfree (1991). A trajetória do núcleo é denominada meandro e pode ser regular, de aspecto circular ou elíptico, ou apresentando periodicidade mais complicada, formando figuras a que Winfree (1991) denominou flores. Dependendo dos parâmetros, porém, a trajetória deixa de ser regular e passa a ser referida como hiper-meandro. Em nossas simulações observamos que o hiper-meandro pode indicar, no espaço dos parâmetros, o prenúncio de turbulência (fibrilação). Isto parece ser verdadeiro ao menos para o modelo aqui proposto, e merecerá no futuro uma investigação mais sistemática e detalhada. Finalmente, convém lembrar que o movimento do núcleo no plano corresponde, num modelo tridimensional, ao que se denomina filamento, uma linha cujo movimento, mesmo se regular, pode ser bastante complicado.

7.4.4.1 Exemplos de meandros

As figuras a seguir mostram alguns exemplos de trajetórias do núcleo, observadas nas simulações com o modelo proposto.

(a)

(b)

(c)

Figura 30 – Exemplos de meandros: (a) circular; (b) elíptico; (c) precessão regular; (d) precessão irregular (hiper-meandro); (e) hiper-meandro; (f) hiper-meandro

7.4.4.2 “Drift” do núcleo

Na secção anterior as trajetórias efetuadas pelo núcleo da espiral apresentam variações na forma, porém o movimento é rotatório em torno de um ponto, com mínima ou nenhuma translação. Apresentamos a seguir, nas

Figuras 31 e 32 um caso em que o núcleo desloca-se em uma área maior, e sua trajetória parece assemelhar-se à de uma partícula em movimento errático. A espiral foi criada pela passagem de uma onda plana através de uma longa e estreita abertura na parte inferior da grade, neste caso anisotrópica.

Figura 31 – Espiral criada por obstáculos e anisotropia, exibindo extenso deslocamento (“drift”) do núcleo

Figura 32 – Trajetória em “drift” do núcleo da espiral

7.5 Fibrilação

Este capítulo foi iniciado com a verificação do teste mais fundamental do modelo, isto é, o de que é capaz de produzir ondas viajantes de excitação do meio. O segundo teste fundamental foi constatar a aptidão do modelo em formar ondas reentrantes. Verificamos também a produção de meandros do núcleo. O teste principal, porém, que dá mais razão de ser ao presente trabalho, é verificar se o novo modelo consegue reproduzir o processo de desestabilização das ondas reentrantes o qual leva, no coração real, à fibrilação do tecido. Nas simulações o fenômeno é traduzido como uma espécie de turbulência provocada pela quebra da onda espiral.

7.5.1 Desestruturação da onda por perturbação do meio

Um obstáculo ou região heterogênea na grade pode desestruturar a espiral e assim catalisar o início de uma turbulência da onda. O correspondente real no coração poderia ser uma cicatriz ou células necrosadas do tecido. Esta hipótese está sendo investigada com o modelo proposto. Alguns resultados serão agora apresentados.

A figura a seguir mostra uma desestruturação causada por obstáculo, imagens (a), (b) e (c), e pela inserção de uma região heterogênea, imagens (d), (e) e (f). As imagens (a) e (d) correspondem ao instante $t = 50$, as imagens (b) e (e) ao instante $t = 100$ e as imagens (c) e (f) ao instante $t = 200$. Tanto o obstáculo quanto a heterogeneidade foram inseridos no instante $t = 50$ e removidos no $t = 100$. Os parâmetros do modelo são:

Tabela 11 – Parâmetros para perturbação do meio

Parâmetro	Valor
D	0.66
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	27.78
h_2	5.56

Figura 33 – Formação de turbulência por obstáculo e turbulência temporários

A figura a seguir corresponde às mesmas condições acima descritas, entretanto nem o obstáculo nem a heterogeneidade são removidos. São representadas em ambas as imagens o instante $t = 200$. As imagens (a) e (b) da Figura 34 dariam sequência nas imagens acima removendo as imagens (c) e (f) respectivamente.

Figura 34 – Comportamento na presença de obstáculo e heterogeneidade permanentes

7.5.2 Formação espontânea de turbulência

A figura abaixo mostra a seqüência de formação espontânea de turbulência a partir de uma espiral. Os parâmetros do modelo são:

Tabela 12 – Parâmetros para formação espontânea de turbulência

Parâmetro	Valor
D	0.66
k	18
ρ	9
a	0.12
h_1	70
h_2	10

A imagem (a) é com $t = 125$, a (b) com $t = 250$, a (c) com $t = 500$ e a (d) com $t = 1000$. A partir da imagem (b) já pode ser verificada uma pequena deformação da espiral.

Figura 35 – Formação espontânea de turbulência

7.5.3 Variação da forma do potencial de ação

A figura a seguir exibe algumas diferenças na forma do potencial de ação. As imagens (a), (d) e (g) representam a onda no instante $t = 1000$. As imagens (b), (e) e (h) representam a forma da onda em função do tempo. As imagens (c), (f) e (i) representam o potencial de ação em relação ao tempo no ponto central da grade de 200×200 pontos. Os seguintes parâmetros foram utilizados:

Tabela 13 – Parâmetros para variação do potencial de ação

Parâmetro	Valor
k	10
ρ	9
a	0.12
h_1	80
h_2	10

Os outros parâmetros estão descritos na tabela 14 a seguir:

Tabela 14 – Parâmetro D para variação do potencial de ação

Imagem	D
(a), (b) e (c)	0.33
(d), (e) e (f)	0.66
(g), (h) e (i)	0.99

a

b

c

Figura 36 – Formas de onda regulares e irregulares

7.5.4 Influência dos parâmetros na fibrilação

7.5.4.1 Influência do parâmetro D na fibrilação

A figura a seguir ilustra a influência de D formação de turbulência. As imagens (a), (d) e (g) representam o instante $t = 62,5$, as imagens (b), (e) e (h) o instante $t = 125$ e as imagens (c), (f) e (i) representam o instante $t = 500$. Os seguintes parâmetros foram utilizados:

Tabela 15 – Parâmetros para influência do D

Parâmetro	Valor
k	16
ρ	9
a	0.12

h_1	30
h_2	6.25

Os outros parâmetros estão descritos na tabela 16.

Tabela 16 – Influência do parâmetro D

Imagem	D
(a), (b) e (c)	0.66
(d), (e) e (f)	1.32
(g), (h) e (i)	1.98

Figura 37 – Influência de D na formação de turbulência

7.5.4.2 Influência do parâmetro k na fibrilação

A figura a seguir mostra a influência do parâmetro k na formação de turbulência. As imagens (a), (d) e (g) representam o instante $t = 62,5$, as imagens (b), (e) e (h) o instante $t = 250$ e as imagens (c), (f) e (i) representam o instante $t = 500$. Os seguintes parâmetros foram utilizados:

Tabela 17 – Parâmetros para influência do k

Parâmetro	Valor
D	0.66
ρ	9
a	0.12
h_1	70
h_2	10

Os demais parâmetros são:

Tabela 18 – Influência do parâmetro k

Imagem	k
(a), (b) e (c)	5
(d), (e) e (f)	10
(g), (h) e (i)	15

a

b

c

Figura 38 – Influência de k na formação de turbulência

8 CONCLUSÃO

Nesta dissertação discurremos sobre o funcionamento básico do coração e a natureza da fibrilação cardíaca, e mostramos como é tratada a modelagem matemática do tecido muscular visando o estudo das ondas reentrantes. Fizemos uma descrição comparativa de diversos modelos, de acordo com sua complexidade, e vimos que muitas abordagens são possíveis, dependendo do objetivo específico do pesquisador, ou da aplicação pretendida. Finalmente, descrevemos um novo modelo, destinado ao estudo das ondas reentrantes espirais e, principalmente, da formação de turbulência, característica da fibrilação.

O modelo proposto foi descoberto empiricamente, após estudo crítico dos modelos já existentes na literatura especializada, e após uma série de sucessivas tentativas, ajustes e correções. Para validar o modelo, realizamos uma série de testes, tendo como referência os resultados sobre outros modelos, encontrados na literatura.

O mérito do novo modelo é ser mais simples do que todos os já divulgados, se levarmos em conta a abrangência de seu desempenho na simulação dos fenômenos. Ele apresenta características matemáticas que são sob alguns aspectos distintas e possivelmente mais interessantes do que as de outros modelos similares.

Por último, descrevemos um circuito elétrico equivalente, que é uma outra forma de apresentar o modelo. O desenvolvimento de um modelo que tivesse uma representação simples como circuito elétrico foi desde o início a principal motivação da pesquisa. Este trabalho insere-se dentro de um projeto mais extenso, no Departamento de Engenharia Elétrica de Escola de Engenharia de São Carlos da USP, de elaborar uma representação do tecido do músculo cardíaco na forma de uma rede elétrica contendo componentes

eletrônicos, tal que possa ser estudada utilizando os recursos computacionais de simuladores usualmente aplicados em projetos de circuitos integrados.

REFERÊNCIAS

- ALIEV, R.R.; PANFILOV, A.V. (1996). A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons and Fractals*, Tarrytown, v.7, n.3, p.293-301, Mar.
- ALLISTER, R.E.; NOBLE, D.; TSIEN, R.W. (1975). Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *Journal of Physiology*, London, v.251, n.1, p.1-59, Sept.
- BARKLEY, D. (1991). A model for fast computer simulation of waves in excitable media. *Physica D*, Amsterdam, v.49, n.1/2, p.61-70, Apr.
- BÄRS, M.; EISWIRTH, M. (1993). Turbulence due to spiral breakup in a continuous excitable medium. *Physical Review E*, Woodbury, v.48, n.3, p.R1635-R1637, Sept.
- BEELEER, G.W.; REUTER, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *Journal of Physiology*, London, v.268, n.1, p.177-210.
- CABO, C. et al. (1998). Electrical turbulence as a result of the critical curvature for propagation in cardiac tissue. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p.116-126, Mar.
- COURTEMANCHE, M.; RAMIREZ, R.J.; NATTEL, S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology*, Baltimore, v.275, n.1, p.H301-H321, July.
- COURTEMANCHE, M.; WINFREE, A. (1991). Re-entrant rotating waves in a Beeler-Reuter based model of two-dimensional cardiac electrical activity. *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Science*, Singapore, v.1, n.2, p.431-444, June.

DAVIDENKO, J.M. et al. (1992). Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature*, London, v.355, n.6358, p.349-352, Jan.

DIFRANCISCO, D.; NOBLE, D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phylosophical Transactions Royal Society London: biological sciences*, London, v.B307, n.1133, p.353-398, Jan.

FALK, R.H. (2001). Atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v.344, n.14, p.1067-1078, Apr.

FENTON, F.; KARMA, A. (1998). Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: filament instability and fibrillation. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p.20-47, Mar.

FENTON, F.H. et al. (2002). Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos*, Woodbury, v.12, n.3, p.852-892, Sept.

FITZHUGH, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, Bethesda, v.1, p.445-466, Mar.

FOZZARD, H.A. et al. (Ed.). (1986). *The heart and cardiovascular system: scientific foundation*. New York: Raven Press.

GAUTHIER, D.J. et al. (2002). Progress toward controlling in vivo fibrillating sheep atria using a nonlinear-dynamics-based close-loop feedback method. *Chaos*, Woodbury, v.12, n.3, p.952-961, Sept.

GRAY, R.A. (2002). Termination of spiral wave breakup in Fitzhugh-Nagumo model via short and long duration stimuli. *Chaos*, Woodbury, v.12, n.3, p.941-951, Sept.

GRAY, R.A.; JALIFE, J. (1998). Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are two different beasts. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p 65-78, Mar.

GUYTON, A.C. (1988). *Fisiologia humana*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. (2002). *Tratado de fisiologia médica*. Tradução de Charles A.Esbérard et al. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

HALL, G.M. (1999). *Control of complex behavior in cardiac muscle*. 216p. PhD.Thesis - Duke University, Durham, 1999.

HILGEMANN, D.W.; NOBLE, D. (1987). Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transitions in rabbit atrium; reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proceedings of the Royal Society*, London, v.B230, n.1259, p.163-205, Mar.

HURST, J.W. et al. (1990). *O coração, artérias e veias*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

JALIFE, J. (2000). Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Annual Review of Physiology*, Palo Alto, v.62, p.25-50, Mar.

JALIFE, J. et al. (1998). Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p.79-93, Mar.

JANSE, M.J. (1998). Vulnerability to ventricular fibrillation. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p.149-156, Mar.

JOHNSON, R.; SWARTZ, M.H. (1986). *Eletrocardiografia: uma abordagem simplificada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

KRINSKY, V.; EFIMOV, I.; JALIFE, J. (1992). Vortices with linear cores in excitable media. *Proceedings of the Royal Society of London*, London, A43, n.7, p.645-655.

MACEY, R.I. (1974). *Fisiologia humana*. São Paulo: Edgard Blücher.

MARTINELLI FILHO, M. et al. (2003). Diretrizes de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v.81, supl.6, p.1-24, Nov.

MOURA, R.C.; XIE, F.; CERDEIRA, H.A. (2004). Effect of heterogeneity on spiral wave dynamics in simulated cardiac tissue. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Singapore, v.14, n.9, p.3363-3375, Sept.

NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIZAWA, S. (1962). An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of IRE*, v.50, p.2061-2070, Oct.

NEW Encyclopedia Britannica. (1980). Chicago: Encyclopedia Britannica. v.3, p.875-885.

NOBLE, D. (1995). The development of mathematical models of the heart. *Chaos, Solitons and Fractals*, Tarrytown, v.5, n.3/4, p.321-333, Mar./Apr.

PANFILOV, A.V. (2002). Spiral breakup in an array of coupled cells: the role of intracellular conductance. *Physical Review Letters*, Woodbury, v.88, n.11, p.118101.1- 118101.4, Mar.

PANFILOV, A.; HOGEWEG, P. (1993). Spiral breakup in a modified Fitzhugh-Nagumo model. *Physics Letters A*, Amsterdam, v.176, n.5, p.295-299, May.

PANFILOV, A.V.; VASIEV, B.N. (1991). Vortex initiation in a heterogeneous excitable medium. *Physica D*, Amsterdam, v.49, n.1/2, p.107-113, Apr.

PANFILOV, A.V.; WINFREE, A.T. (1985). Dynamical simulations of twisted scroll rings in three-dimensional excitable media. *Physica D*, Amsterdam, v.17, n.3, p.323-330, Dec.

SINHA, S.; PANDE, A.; PANDIT, R. (2001). Defibrillation via the elimination of spiral in a model for ventricular fibrillation. *Physical Review Letters*, Woodbury, v.86, n.16, p.3678-3681, Apr.

SINHA, S.; STEIN, K.M.; CHRISTINI, D.J. (2002). Critical role of inhomogeneities in pacing termination of cardiac reentry. *Chaos*, Woodbury, v.12, n.3, p.893-902, Sept.

SKAGGS, W.; LUGOSI, E.; WINFREE, A. (1988). Stable vortex rings of excitation in neuroelectric media. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, New York, v.35, n.7, p.784-787, July.

SPADOTTO, A.A.; BARBOZA, R. (2004a). Computer simulation of cardiac fibrillation. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 3./CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 19., 2004, João Pessoa. Proceedings... S.L.: SBED; Coral. 1 CD-ROM.

SPADOTTO, A.A.; BARBOZA, R. (2004b). Modelagem da dinâmica do músculo cardíaco. In: ENCONTRO DE BIOENGENHARIA: 35 anos de pós-graduação da USP, 4., 2004, São Carlos. Resumos... São Carlos: EESC/FMRP/IQSC-USP. 1 CD-ROM.

TRAYANOVA, N.; EASON, J. (2002). Shock-induced arrhythmogenesis in the myocardium. *Chaos*, Woodbury, v.12, n.3, p.962-972, Sept.

TRAYANOVA, N.; SKOUIBINE K.; AGUEL, F. (1998). The role of cardiac tissue structure in defibrillation. *Chaos*, Woodbury, v.8, n.1, p.221-233, Mar.

VANDER, A.J.; SHERMAN, J.H.; LUCIANO, D.S. (1993). *Fisiologia humana*. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil.

WINFREE, A.T. (1984). Sudden cardiac death: a problem in topology. *Scientific American*, New York, v.248, n.5, p.118-131.

WINFREE, A.T. (1991). Varieties of spiral wave behavior: an experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos*, Woodbury, v.1, n.3, p.303-334, Oct.

ZEMLIN, C.W.; PANFILOV, A.V. (2001). Spiral waves in excitable media with negative restitution. *Physical Review E*, Woodbury, v.63, n.4, p.41912.1-41912.4.