

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

Patrick Antonio Morelo

**ESTUDO DE MODELO BASEADO EM MAPA PARA  
PÓS-DESPOLARIZAÇÃO PRECOCE CARDÍACA**

Florianópolis

2017



Patrick Antonio Morelo

**ESTUDO DE MODELO BASEADO EM MAPA PARA  
PÓS-DESPOLARIZAÇÃO PRECOCE CARDÍACA**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós-Graduação em Física da Uni-  
versidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de Mestre.  
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henri-  
que Romano Tragtenberg

Florianópolis

2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Morelo, Patrick Antonio

Estudo de modelo baseado em mapa para pós  
despolarização precoce cardíaca / Patrick Antonio  
Morelo ; orientador, Marcelo Henrique Romano  
Tragtenberg - SC, 2017.

63 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em ,  
Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. . 2. Mapas. 3. Sistemas dinâmicos. 4. Pós  
despolarização precoce. I. Tragtenberg, Marcelo  
Henrique Romano. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em . III. Título.

Patrick Antonio Morelo

**ESTUDO DE MODELO BASEADO EM MAPA PARA  
PÓS-DESPOLARIZAÇÃO PRECOCE CARDÍACA**

Esta Dissertação foi julgada aprovada para a obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 03 de Março 2017.

---

Prof. Dr. Ivan Helmuth Bechtold  
Coordenador do Programa  
Universidade Federal de Santa Catarina

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcelo Henrique Romano Tragtenberg  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Osame Kinouchi Filho  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Lucas Nicolao  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Emmanuel Gräve de Oliveira  
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus pais.



## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo H. R. Tragtenberg, pela orientação, paciência e ideias.

Aos meus pais, por todo apoio e dedicação na minha formação.

A minha namorada Liege Akemi R. Kanematsu, pelo companheirismo e afeto.

Aos membros da banca pela dedicação em ler este trabalho.

Aos meus colegas de laboratório e amigos, em especial Maurício G. Schappo, Germano S. Bortolotto, Jheniffer J. Gonsalves, Mateus Kinasz e Rafael V. Stenzinger.

Ao CNPQ pela bolsa de estudos, sem a qual este trabalho não seria possível.

A todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para que este trabalho fosse possível.



A coragem nunca foi questão de músculos. Ela é uma questão de coração. O músculo mais duro treme diante de um medo imaginário. Foi o coração que pôs o músculo a tremer.

(Mahatma Gandhi)



## RESUMO

Pós-despolarização precoce (PDP) é um fenômeno que está relacionado com diversos tipos de arritmias cardíacas. Este fenômeno já é observado em modelos de equações diferenciais ordinárias (EDO) com condutância e correntes iônicas. Estudamos um modelo baseado em mapa que contém impulso cardíaco autônomo e não-autônomo, verificando presença de PDP. Mostramos a presença deste fenômeno no modelo KTzLog, utilizando técnicas de sistemas dinâmicos, encontrando bifurcações do tipo Neimark-Sacker e Homoclínica, as quais estão relacionadas com a presença de PDP.

**Palavras-chave:** Mapas. Sistemas Dinâmicos. Pós-despolarização precoce.



## ABSTRACT

Early afterdepolarization (EAD) is a phenomenon that is related to several types of cardiac arrhythmias. This phenomenon is already observed in models of ordinary differential equations (ODE) with conductance and ionic currents. We study a map-based model that contains autonomic and non-autonomic cardiac impulse, verifying the presence of EAD. We show the presence of this phenomenon in the KTzLog model, using dynamic systems techniques, finding Neimark-Sacker and Homoclinic bifurcations, which are related to the presence of EAD.

**Keywords:** Maps. Dynamical Systems. Early Afterdepolarization.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Estrutura do Coração mostrando o fluxo sanguíneo e principais veias. Fonte: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram\\_of\\_the\\_human\\_heart\\_\(cropped\)\\_pt.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(cropped)_pt.svg)> ..... 28
- Figura 2 Estrutura de condução elétrica do coração. O impulso parte do nodo SA e se propaga até o nodo AV, passa pelos feixes de His até as fibras de Purkinje. Fonte: Adaptado de <[http://www.heartcenterofnv.com/images/services/electrophysiologic-evaluation\\_img1.jpg](http://www.heartcenterofnv.com/images/services/electrophysiologic-evaluation_img1.jpg)> ..... 28
- Figura 3 Mostra o formato dos PAs encontrados no coração. A esquerda o potencial rápido e a direita o potencial lento (marca-passo). Fonte: Adaptado de <<http://www.vhlab.umn.edu/atlas/conduction-system-tutorial/graphics/Fig04.gif>> ..... 29
- Figura 4 Mostra as fases do PA cardíaco de um coração saudável obtido utilizando o modelo KTzLog com os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.15$ ,  $x_R = -0.2$  e  $\delta = \lambda = 0.001$ . Fase 0 mostra uma rápida despolarização e a fase 1 marca o início da repolarização. A Fase 2 é uma fase de repolarização lenta, formando um platô. A fase 3, é a repolarização rápida e a fase 4 é o potencial de repouso. Fonte: Acervo do autor ..... 30
- Figura 5 O circuito do tipo RC que representa o comportamento elétrico da célula do modelo Hodgkin-Huxley. Fonte: Acervo do autor ..... 33
- Figura 6 PA cardíaco com PDP obtido a partir do modelo adaptado por Tran et al. (2009), utilizando os parâmetros de (TRAN et al., 2009) com o método de integração Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Acervo do autor ..... 39
- Figura 7 Mostra diagramas de fases do modelo KTLog. O quadro (A) mostra o diagrama  $T \times K$  com regiões com um PF (1FP), com dois PF (2FP), com uma fase oscilatório e uma região de co-estabilidade de fases onde a linha pontilhada ( $K = 0.6$ ) é a região estudada. O quadro (C) mostra o diagrama  $T \times H$  para  $K = 0.6$ . Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) ..... 40
- Figura 8 Mostra o diagrama de fase dos modelos KTzLog (painel A) e KTz (painel B). Os diferentes tipos de comportamentos são dados em tons de cinza, onde CS é a região do cardíaco, ACS é o cardíaco aperiódico, BS rajadas, SB rajadas lentas, FP ponto fixo

(sem disparo) e FS disparo rápido. Oscilações sublimiáres (SO), estão presentes em ambos os modelos, porém no modelo KTzLog, fica muito próximo a linha pontilhada que se torna imperceptível. Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) ..... 41

Figura 9 Mostra alguns comportamento do modelo KT excitável (A-I) e alguns comportamentos do modelo KTz autônomo (J-N). A linha em vermelho mostra a forma da corrente externa  $I(t)$  e a barra em preto mostra o passo de tempo ( $ts$ ). Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) ..... 42

Figura 10 Mostra alguns comportamento do modelo KTzLog excitável. A linha em vermelho mostra a forma da corrente externa  $I(t)$  e a barra em preto mostra o passo de tempo ( $ts$ ). Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) ..... 42

Figura 11 Mostra o PA cardíaco com PDP em função do tempo no modelo KTzLog. Os parâmetros utilizados são  $K = 0.6$ ,  $T = 0.23$ ,  $x_R = -0.3$  e  $\delta = \lambda = 0.001$  Fonte: Acervo do autor ..... 43

Figura 12 Mostra o PA cardíaco excitável com PDP em função do tempo no modelo KTzLog. Gerado com os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.13$ ,  $x_R = -0.1$ ,  $\delta = 0.1$  e  $\lambda = 0.01$ , com uma corrente externa  $I_{ext} = 0.1$  aplicada por 1 passo de tempo, representada pela linha preta em  $t = 100ms$ . Dados cedidos por Stenzinger (2017). Fonte: Acervo do autor ..... 44

Figura 13 Mostra o gráfico  $V(ts) \times ts$  ( $ts$ , passo de tempo, do inglês *time step*) do PA cardíaco marca-passo (autônomo), obtido com o modelo KTzLog, utilizando os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.2$ ,  $x_R = -0.1$ ,  $\delta = 0.001$  e  $\lambda = 0.04$ . Fonte: Acervo do autor ..... 44

Figura 14 Mostra a eficiência computacional de diversos modelos incluindo modelos de EDO e modelos baseados em mapas. Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) ..... 45

Figura 15 Mostra o retrato de fases com o PFS centrado na origem, com as retas obtidas dos autovalores e as setas indicando a direção da dinâmica. Fonte: (STROGATZ, 1995) ..... 46

Figura 16 Mostra (esquerda) um CL estável e (direita) um CL instável. Fonte: adaptado de (KUZNETSOV; SACKER, 2008). ..... 48

Figura 17 Mostra Bifurcações de Hopf e Neimark-Sacker supercrítica (esquerda) e subcrítica (direita) ao variar o parâmetro de controle  $B$ . Fonte: adaptado de (KUZNETSOV; SACKER, 2008). ..... 49

Figura 18 Mostra uma bifurcação homoclínica. No quadro (a) um CL estável com um PFI que cresce ao variar o parâmetro de controle

se aproximando do ponto de sela na origem dos eixos (b), formando uma órbita homoclínica (c) e a bifurcação homoclínica causando a destruição do CL (d). Fonte: adaptado de (STROGATZ, 1995). . . . .	50
Figura 19 Mostra (esquerda) o PA cardíaco com PDP obtido com o modelo KTzLog utilizando os parâmetros $K = 0.6$ , $T = 0.23$ , $x_R = -0.3$ , $\delta = 0.001$ e $\lambda = 0.003$ e o PA cardíaco com PDP (direita) obtido experimentalmente utilizando miócitos ventriculares de coelho isolados expostos a peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) a 1 mmol/L. Fonte: adaptado de (XIE et al., 2009) . . . . .	51
Figura 20 Mostra (esquerda) o PA cardíaco com PDP exibindo taquicardia ventricular obtido com o modelo KTzLog utilizando os parâmetros $K = 0.6$ , $T = 0.25$ , $x_R = -0.07$ , $\delta = 0.001$ e $\lambda = 0.001$ e o PA cardíaco com PDP exibindo taquicardia ventricular (direita) obtido experimentalmente com um ventrículo esquerdo de coelho tratado com di-Sotalol a 100 $\mu\text{mol/L}$ . Fonte: adaptado de (YAN et al., 2001) . . . . .	52
Figura 21 Mostra o PA cardíaco normal (azul) e com PDP (vermelho), o diagrama de fases nas linhas pretas sólidas (PFE) e tracejada (PFI), o ponto da bifurcação de Hopf (HB) e da bifurcação Homoclínica (HC). A minitura corresponde ao período da Fonte: (TRAN et al., 2009) . . . . .	53
Figura 22 Diagrama de bifurcação do subsistema rápido estudado por Kügler. Mostra PFE perdendo a estabilidade através de uma bifurcação de Hopf subcritica, com o surgimento de um CL (azul) que aumenta seu raio até colapsar com PFS causando uma bifurcação homoclínica. Fonte: (KÜGLER, 2016) . . . . .	53
Figura 23 Mostra a oscilação (vermelho) com amplitude crescente causada pelo efeito da passagem pela bifurcação de Hopf subcritica na qual é gerado um CL instável (azul). Fonte: (KÜGLER, 2016) . .	54
Figura 24 PDP encontrada por Kügler utilizando o subsistema rápido do modelo adaptado por Tran et al. Fonte: (KÜGLER, 2016) . . . . .	54
Figura 25 Diagrama de bifurcação do modelo KTLog, com parâmetros $K = 0.6$ e $T = 0.23$ e utilizando $H$ como parâmetro de controle, variando de $-0.05$ até $0.05$ . Fonte: Acervo do Autor. . . . .	55
Figura 26 Mostra o atrator do modelo KTzLog (vermelho escuro) sobre o diagrama de bifurcação do modelo KTLog. Fonte: Acervo do Autor. . . . .	56
Figura 27 Mostra um diagrama de bifurcação com o CL que surge da bifurcação Neimark-Sacker. O CL cresce em direção $H$ positivo, dando origem a uma bifurcação homoclínica em $H = 0$ . Fonte:	

Acervo do autor.....	56
Figura 28 Mostra o CL instável (sólido) que surge da bifurcação Neimarck-sacker, formado de milhares de iterações do modelo e uma iteração (laranja) com condição inicial próxima porém fora do CL sendo repelida por ele. Iterações (amarelo e verde) com condições iniciais próxima ao PFS sendo repelido por este e sendo atraído por um PFE do modelo. Fonte: Acervo do autor .....	57
Figura 29 Mostra o CL instável colapsando com o PFS em $H = 0$ , formado de milhares de iterações do modelo, caracterizando a bifurcação homoclínica e uma condição inicial (azul) próxima porém fora do CL sendo repelida por ele. Uma iteração (laranja) com condições iniciais próxima ao PFS sendo repelido ele. Os parâmetros utilizados são $K = 0.6$ , $T = 0.23$ e $H = 0$ . Fonte: Acervo do autor	58
Figura 30 Mostra a amplitude do ciclo limite plotado em um gráfico $\log - \log$ com o fit linear mostrando o coeficiente angular de 0.45. Fonte: Acervo do autor.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PDP	Pós-Despolarização Precoce
EDO	Equação Diferencial Ordinária
KT	Modelo de Mapa proposto por Kinouchi e Tragtenberg (1996)
KTz	Modelo de Mapa proposto por Kuva et al. (2001), baseado no modelo Kinouchi e Tragtenberg (1996)
KTLog	Modelo de Mapa proposto por Kinouchi e Tragtenberg (1996) aproximado pela função logística Girardi-Schappo et al. (2016)
KTzLog	Modelo de Mapa proposto por Kuva et al. (2001), baseado no modelo Kinouchi e Tragtenberg(1996) aproximado pela função logística Girardi-Schappo et al. (2016)
SA	Sinoatrial
AV	Atrioventricular
PA	Potencial de Ação
PF	Ponto Fixo
PFE	Ponto Fixo Estável
PFI	Ponto Fixo Instável
PFS	Ponto Fixo de Sela
CL	Ciclo-Limite



## LISTA DE SÍMBOLOS

$C_m$	Capacitância da membrana celular
$I_{Na}$	Corrente de sódio
$I_K$	Corrente de potássio
$I_L$	Corrente de vazamento
$I_{K1}$	Corrente de potássio independente do tempo
$I_{K2}$	Corrente de potássio dependente do tempo
$I_{X1}$	Corrente de potássio dependente do tempo
$I_{ext}$	Corrente externa
$I_0$	Outras correntes do modelo Luo-Rudy
$I_{Kd}$	Corrente de potássio dependente do tempo
$I_{Ki}$	Corrente de potássio independente do tempo
$I_{st}$	Corrente de estímulo
$I_{Ca}$	Corrente de cálcio
$I_{Kp}$	Corrente de potássio de platô
$I_{si}$	Corrente de entrada lenta
$I_b$	Corrente de fundo
$I_d$	corrente constante de polarização
$I_{Oc}$	Outras corrente utilizadas para geração do PA
$m$	Variável de chaveamento relacionada a corrente de potássio
$h$	Variável de chaveamento relacionada a corrente de potássio
$n$	Variável de chaveamento relacionada a corrente de sódio
$E_{Na}$	Potencial de equilíbrio do sódio
$E_K$	Potencial de equilíbrio do potássio
$E_L$	Potencial de equilíbrio do vazamento
$\alpha_n$	Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente de sódio
$\alpha_m$	Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente de potássio
$\alpha_h$	Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente de potássio
$\beta_n$	Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente de sódio
$\beta_m$	Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente

de potássio

$\beta_h$  Variável dependente da voltagem relacionada com a corrente de potássio

$\bar{g}_{Na}$  Condutância relacionada a corrente de sódio

$\bar{g}_K$  Condutância relacionada a corrente de potássio

$\bar{g}_L$  Condutância relacionada a corrente de vazamento

$g_{K1}$  Condutância relacionada a corrente de potássio independente do tempo

$y_\infty$  Estado estacionário

$K$  Parâmetro dos modelos KT, KTz, KTLog e KTzLog

$T$  Parâmetro dos modelos KT, KTz, KTLog e KTzLog

$H$  Parâmetro dos modelos KT e KTLog

$x_R$  Parâmetro dos modelos KTz e KTzLog

$\lambda$  Parâmetro dos modelos KTz e KTzLog

$\delta$  Parâmetro dos modelos KTz e KTzLog

$A$  Amplitude do ciclo-limite

$\lambda_n$  Autovalores da matriz jacobiana

$\mu$  Parâmetro de controle

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	25
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	27
2.1	ESTRUTURA DO CORAÇÃO .....	27
2.1.1	Eletrofisiologia .....	28
2.1.2	Arritmias .....	30
2.1.3	Pós-Despolarização Precoce .....	31
2.2	MODELOS DE POTENCIAL DE AÇÃO .....	32
2.2.1	Modelos de EDOs .....	32
2.2.1.1	Modelo de Hodgkin-Huxley .....	32
2.2.1.2	Modelo Noble .....	34
2.2.1.3	Modelo Beeler-Reuter .....	35
2.2.1.4	Modelo FitzHugh-Nagumo .....	35
2.2.2	Modelos Baseados em Mapas .....	36
2.2.2.1	Modelo Rulkov .....	36
2.2.2.2	Modelo Pavlov .....	36
2.2.3	Modelos com Pós-Despolarização Precoce .....	37
2.2.3.1	Modelo Luo-Rudy (1991) .....	37
2.2.3.2	Modelo adaptado por Tran et al. (2009) .....	38
2.2.4	Modelos KT, KTz, KTLog e KTzLog .....	39
2.2.5	Sistemas Dinâmicos .....	45
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	51
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b> .....	59
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61



# 1 INTRODUÇÃO

A maior causa de mortes no mundo são doenças cardiovasculares. Estima-se que, em 2015, 17,7 milhões de pessoas no mundo e mais de 300 mil no Brasil morreram como consequência delas (World Health Organization, 2016). Nesse âmbito, o estudo das arritmias cardíacas tem sua importância, estando elas ligadas a problemas cardíacos graves como taquicardia ventricular polimórfica, que se não tratada em minutos, pode levar a óbito (YAN et al., 2001).

Em geral, as arritmias estão ligadas a anormalidades na propagação elétrica no coração (MOHRMAN; HELLER, 2007). Em um coração saudável existe uma região que coordena o batimento cardíaco gerando espontaneamente impulsos elétricos que se propagam pelas células cardíacas. A propagação desses estímulos elétricos desencadeia uma série de atividades elétricas, causando a contração do músculo cardíaco. Porém, pode haver uma interferência nessa atividade gerando arritmias cardíacas. Uma destas causas de anormalidades é a presença de uma oscilação no impulso elétrico, a pós-despolarização precoce (PDP) (GIZZI, 1997).

O processo de geração do impulso elétrico do coração tem similaridades com os impulsos produzidos pelos neurônios. Deste modo, modelos computacionais utilizados para estudar os estímulos elétricos nos neurônios podem ser utilizados para estudar os estímulos elétricos do coração, fazendo algumas poucas modificações.

Hodgkin e Huxley (1952) observaram o comportamento dos impulsos elétricos no axônio gigante de lula (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Este estudo deu origem a diversos modelos computacionais contendo a dinâmica do estímulo cardíaco, sendo o modelo de Noble (1962), o pioneiro nesta área (NOBLE, 1962). Noble desenvolveu um modelo baseado em condutâncias, composto de equações diferenciais ordinárias (EDO), para a dinâmica do impulso elétrico em um conjunto de fibras musculares responsáveis pela propagação da atividade elétrica para os ventrículos, chamadas fibras de Purkinje. Beeler e Reuter (BEELER; REUTER, 1977) desenvolveram o primeiro modelo também baseado em condutâncias e composto de EDOs para as células dos ventrículos de mamífero. Posteriormente, Luo e Rudy (1991) adaptaram o modelo de Beeler e Reuter utilizando dados experimentais mais recentes (LUO; RUDY, 1991). Nesta linha, Tran et al. (2009) modificaram o modelo Luo-Rudy para investigar a presença de PDP no modelo (TRAN et al., 2009).

FitzHugh (1955) desenvolveu um modelo em que as variáveis

não representam quantidades reais (modelo formal), para sistemas excitáveis, modelando neurônios (FITZHUGH, 1955). Nagumo (1962) estudou este modelo originando o modelo FitzHugh-Nagumo (NAGUMO; ARIMOTO; YOSHIKAWA, 1962). Seguindo este viés, alguns modelos de tempo discreto reproduzem o comportamento elétrico do coração, como o modelo de Rulkov (RULKOV, 2007). Por outro lado, Pavlov (2011), obteve um modelo de mapa descrito em termos das condutâncias, que tenta se aproximar das qualidades do modelo Luo-Rudy e obteve melhor desempenho computacional que os modelos de EDOs (PAVLOV *et al.*, 2011).

O modelo formal de mapa desenvolvido por Kinouchi e Tragtenberg (KT) (1996) e adaptado por Kuva *et al.* (2001) (KTz), possui uma vasta quantidade de comportamentos de impulsos elétricos (KINOUCI; TRAGTENBERG, 1996; GIRARDI-SCHAPPO; TRAGTENBERG; KINOUCI, 2013; KUVA *et al.*, 2001). Os modelos KT e KTz são expressos na forma de uma função tangente hiperbólica, que foi aproximada por uma função logística (KTLog e KTzLog), tornando os modelos mais eficientes computacionalmente (GIRARDI-SCHAPPO *et al.*, 2016). O modelo KTzLog possui uma região de parâmetros onde exibe o comportamento cardíaco autônomo, que possui característica de atividade autossustentada do estímulo, e também pode exibir o comportamento cardíaco excitável, que necessita uma corrente externa para ser gerado. Neste trabalho, apresentamos o modelo de mapa KTzLog como gerador de disparos cardíacos com PDP. Para isso, estudamos a dinâmica do impulso elétrico cardíaco nos modelos baseados em mapas KTzLog e KTLog, utilizando a análise da estabilidade dos pontos fixos e bifurcações para caracterizar o impulso cardíaco, no qual podemos observar a possível presença de PDP.

O capítulo 2 é um capítulo de revisão onde apresentaremos a fundamentação teórica, passando por um seção sobre o coração e seu funcionamento, incluindo arritmias e a PDP. Em seguida, trataremos de alguns modelos para o impulso cardíaco, baseados em EDOs e mapa, incluindo o modelo estudado. Posteriormente, teremos uma seção que trata sobre sistemas dinâmicos, pontos fixos (PF) e bifurcações. No capítulo 3 mostraremos os resultados obtidos e os discutiremos. Por fim, no capítulo 4, serão tratadas as conclusões e perspectivas futuras do trabalho.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo faremos uma revisão de conceitos, ideias e definições básicas utilizadas neste trabalho. Inicialmente trataremos da descrição do coração, sua fisiologia, mostrando as principais partes e funcionamento. Em seguida, abordaremos a eletrofisiologia cardíaca, com ênfase no disparo. Posteriormente, uma seção sobre arritmias cardíacas e o fenômeno de PDP, descrevendo-o e estudando os mecanismos que originam a sua atividade. Faremos um passeio pelos modelos do impulso cardíaco e modelos do impulso cardíaco com PDP, existentes na literatura. Em seguida, teremos uma seção que trata sobre sistemas dinâmicos e bifurcações. Por fim, trataremos dos modelos estudados, o modelo KTzLog nas regiões de parâmetros em que apresenta o regime cardíaco, e o modelo KTLLog utilizando os parâmetros em que o modelo KTzLog apresenta disparo cardíaco.

### 2.1 ESTRUTURA DO CORAÇÃO

O coração é o órgão responsável pelo bombeamento do sangue no corpo humano (MOHRMAN; HELLER, 2007). É formado de duas bombas distintas, a bomba cardíaca direita, responsável por bombear o sangue para os pulmões e a bomba cardíaca esquerda, responsável pelo bombeamento do sangue para os outros órgãos (e.g., fígado, rins, etc). Cada uma destas bombas é composta por um átrio e um ventrículo.

O fluxo sanguíneo é admitido no átrio direito através das veias cavas, passa para o ventrículo direito atravessando a válvula tricúspide e segue para os pulmões, atravessando a válvula pulmonar pela artéria pulmonar. O fluxo chega dos pulmões no átrio esquerdo pela veia pulmonar. Segue do átrio para o ventrículo através da válvula mitral, depois para a aorta passando pela válvula aórtica.

Na ação de bombeamento do sangue, o músculo cardíaco se contrai (sístole) e o sangue é bombeado para fora do coração. Para isso, primeiramente ocorre a contração dos átrios, enviado o sangue aos ventrículos, em seguida acontece a contração mais intensa, dos ventrículos, bombeando o sangue para as outras partes do corpo. Após o processo de sístole, acontece a relaxação do músculo cardíaco (diástole) (GUYTON; HALL, 2002). A figura 1 mostra o esquema de um coração humano com o fluxo do sangue.

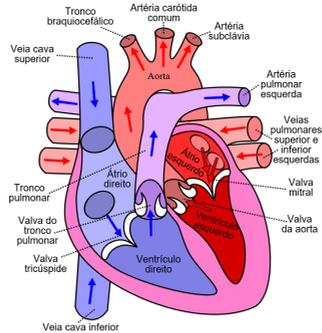


Figura 1 – Estrutura do Coração mostrando o fluxo sanguíneo e principais veias. Fonte: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Diagram\\_of\\_the\\_human\\_heart\\_\(cropped\)\\_pt.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(cropped)_pt.svg)>

### 2.1.1 Eletrofisiologia

A contração do coração está relacionada com uma alteração abrupta na voltagem das células do músculo cardíaco (miócitos), denominada potencial de ação (PA) (MOHRMAN; HELLER, 2007). O coração possui um sistema especial para a geração e propagação do PA. Esse sistema é constituído do nodo sinoatrial (SA), nodo atrioventricular (AV), feixe de His, ramo esquerdo e direito do feixe e fibras de Purkinje.

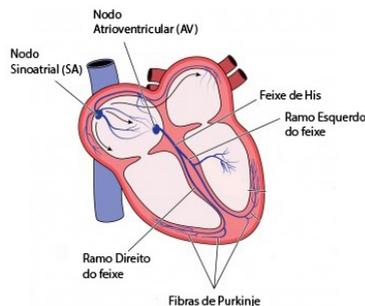


Figura 2 – Estrutura de condução elétrica do coração. O impulso parte do nodo SA e se propaga até o nodo AV, passa pelos feixes de His até as fibras de Purkinje. Fonte: Adaptado de <[http://www.heartcenterofnv.com/images/services/electrophysiologic-evaluation\\_img1.jpg](http://www.heartcenterofnv.com/images/services/electrophysiologic-evaluation_img1.jpg)>

Embora a maior parte das células cardíacas possuam a característica de atividade autossustentada do estímulo, o nodo SA assume a função de marca-passo (i.e., gera o estímulo que coordena o batimento cardíaco) (ISSA; MILLER; ZIPES, 2012). O PA gerado segue do nodo SA para o nodo AV, que possui uma condução mais lenta, causando uma diferença de tempo entre a contração dos átrios e dos ventrículos. Então, o impulso propaga pelas fibras de Purkinje, que possuem um sistema de condução rápida, até as fibras do músculo cardíaco. A figura 2 nos mostra esse sistema.

Podemos classificar os PAs do coração como rápido e lento. Essa classificação se dá porque as células possuem velocidade de despolarização, que é a fase onde o PA da célula parte de um estado de repouso para a atividade, diferentes. O PA cardíaco lento está relacionado com as células marca-passo do coração localizadas no nodo SA e é conhecido também por potencial marca-passo (MOHRMAN; HELLER, 2007). As células ventriculares e fibras de Purkinje são células as quais dependem das células marca-passo para iniciar sua atividade, por isso sua velocidade de disparo é maior (PA cardíaco rápido)<sup>1</sup>. A figura 3 mostra os dois tipos de PAs do coração. Neste trabalho estudamos o PA cardíaco rápido, o qual é descrito em maiores detalhes a seguir.

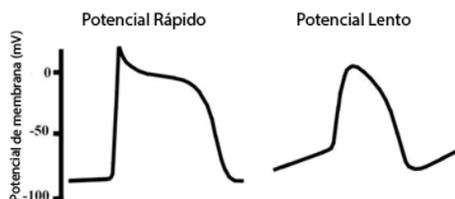


Figura 3 – Mostra o formato dos PAs encontrados no coração. A esquerda o potencial rápido e a direita o potencial lento (marca-passo). Fonte: Adaptado de <<http://www.vhlab.umn.edu/atlas/conduction-system-tutorial/graphics/fig04.gif>>

O mecanismo que envolve a geração e propagação de PA cardíaco, está relacionado com fluxo de íons de diversos elementos na membrana das células do coração. Este fluxo se dá através de canais iônicos, gerando correntes iônicas. As correntes iônicas que tem maior influência sobre os PAs cardíaco são as correntes de sódio ( $Na^+$ ), de potássio

<sup>1</sup>O termo "rápido" será abandonado aqui, no texto que se segue, todos os PAs são do tipo rápido

( $K^+$ ) e de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) (NERBONNE; KASS, 2005). O fluxo destes íons é apresentado em 4 fases distintas. A fase 0 é a despolarização da célula, marcada por uma rápida ativação partindo do estado de repouso. É gerada por uma corrente de entrada de  $Na^+$  pela abertura dos canais iônicos rápidos de  $Na^+$ . Em seguida começa a fase 1, a repolarização antecipada, pela abertura de canais de saída de  $K^+$ . Na fase 2, as correntes de  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  geram um equilíbrio iônico na célula, produzindo um platô no PA. A corrente de  $Ca^{2+}$  se inativa pouco a pouco, enquanto a corrente de  $K^+$  continua repolarizando a célula durante a fase 3, a repolarização. Por fim, a célula volta ao estado de repouso, os canais de  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  são fechados, está é a fase 4. A figura 4 mostra este ciclo das fases em um PA cardíaco.

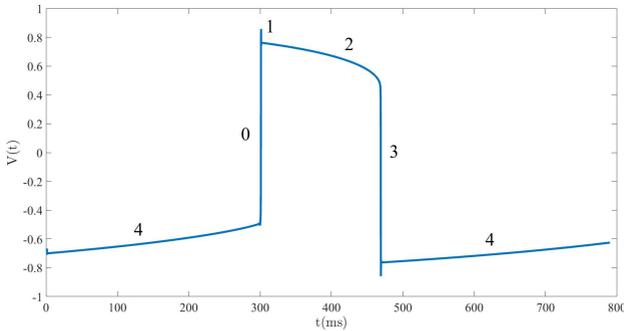


Figura 4 – Mostra as fases do PA cardíaco de um coração saudável obtido utilizando o modelo KTzLog com os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.15$ ,  $x_R = -0.2$  e  $\delta = \lambda = 0.001$ . Fase 0 mostra uma rápida despolarização e a fase 1 marca o início da repolarização. A Fase 2 é uma fase de repolarização lenta, formando um platô. A fase 3, é a repolarização rápida e a fase 4 é o potencial de repouso. Fonte: Acervo do autor

### 2.1.2 Arritmias

Alterações no comportamento do batimento cardíaco, que em geral apresenta ritmo estável e resiliente, são conhecidas como arritmias. Estas alterações podem ocorrer de forma a acelerar o ritmo cardíaco ou o tornar lento. Quando o ritmo está acelerado, ou seja, acima de 100 batimentos por minuto em um adulto, é chamado de taquicardia

e quando está lento, abaixo de 60 batimento por minuto, bradicardia (GUYTON; HALL, 2002).

Arritmias podem ser causadas por alterações na formação e/ou na condução dos impulso (ANTZELEVITCH; BURASHNIKOV, 2011). Na formação de impulsos, encontramos problemas de automaticidade e de atividade deflagrada (*Triggered Activity*) (GIZZI, 1997). Os problemas de condução estão ligados fenômenos de reentrada, que são excitações causadas pela onda de despolarização, no sítio gerador, devido a existência de um bloqueio no seu caminho normal.

Em condições anormais, a automaticidade pode ser tanto reduzida como aumentada, podendo causar bradicardia e taquicardia, respectivamente. Isto acontece porque outras partes do coração (e.g., nodo AV e sistema de Purkinje) também podem assumir a função de marca-passo (ectópico). Uma das causas pode ser o bloqueio do nodo SA (PHIBBS, 1963; ANTZELEVITCH; BURASHNIKOV, 2011).

Atividade deflagrada é uma atividade anormal no potencial de ação que dependem da despolarização normal da célula cardíaca, ou seja, necessitam de um gatilho para acontecer (GIZZI, 1997). PDP é um tipo de atividade deflagrada, pois as oscilações acontecem após a despolarização normal, nas fase de platô ou de repolarização. Esta atividade anormal do PA cardíaco tem sido relacionada com arritmias cardíacas (WEISS et al., 2010).

### 2.1.3 Pós-Despolarização Precoce

O PA cardíaco pode apresentar oscilações durante a fase de repolarização do potencial (ANTZELEVITCH; BURASHNIKOV, 2011). Estas oscilações são despolarizações das células cardíacas que ocorrem antes do potencial repolarizar completamente. PDP podem ser causadas tanto por uma redução das correntes iônicas que repolarizam a célula cardíaca, quanto um aumento das correntes iônicas que despolarizam a célula cardíaca, ou ambas (WEISS et al., 2010). PDP são encontradas em duas formas, PDP de fase 2, quando ocorrem durante o platô no PA cardíaco e de fase 3, quando ocorrem na fase de repolarização. Estudamos neste trabalho, PDP do tipo fase 2.

## 2.2 MODELOS DE POTENCIAL DE AÇÃO

Os modelos do PA cardíaco são, em sua maioria, modelos de EDOs. Estes modelos tentam representar a realidade fidedignamente, de forma que cada corrente iônica relacionada no modelo é medida experimentalmente. Por outro lado, as variáveis dos modelos formais de mapas não tem relação com resultados experimentais, porém o PA obtido possui as mesmas características dinâmicas daqueles produzidos pelos modelos de EDOs, com a vantagem de serem muito mais eficientes computacionalmente. A seguir, revisaremos o modelo de EDOs desenvolvido por Hodgkin e Huxley para o axônio gigante da lula e em seguida a sua evolução até obter os modelos para o PA cardíaco, então revisaremos alguns modelos de mapas que possuem o comportamento do PA cardíaco e apresentaremos os modelos que contém o PA cardíaco com PDP e os modelos estudados.

### 2.2.1 Modelos de EDOs

#### 2.2.1.1 Modelo de Hodgkin-Huxley

O estudo pioneiro sobre PAs foi feito por Hodgkin e Huxley (1952), ganhadores do prêmio Nobel de fisiologia em 1963, desenvolvendo um modelo para PA baseado em experimentos feitos com o axônio gigante de lula (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Para isso, utilizaram a técnica de grampeamento de voltagem (*Voltage-clamp*), que consiste em dispor eletrodos na parte interna da membrana do axônio e controlando o potencial na membrana obtiveram as condutâncias.

O modelo baseado em condutâncias é descrito por um conjunto de EDOs não-lineares acopladas, onde a equação 2.1 é a equação do PA formada das correntes de sódio (Na), potássio (K) e uma corrente de vazamento (L, do inglês, *Leakage*). O comportamento elétrico da célula pode ser representada pelo circuito mostrado na figura 5, sendo  $C_M$  a capacitância da membrana,  $I_{Na}$ ,  $I_K$  e  $I_L$ , as correntes de sódio, potássio que possuem um caráter não-linear e a corrente de vazamento que é linear.  $E_{Na}$ ,  $E_K$  e  $E_L$  sendo o potenciais de equilíbrio do sódio, potássio e vazamento respectivamente.

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_K + I_{Na} + I_L \quad (2.1)$$

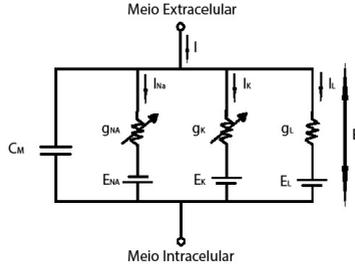


Figura 5 – O circuito do tipo RC que representa o comportamento elétrico da célula do modelo Hodgkin-Huxley. Fonte: Acervo do autor

As equações 2.5, 2.6 e 2.7 são utilizadas para as variáveis de chaveamento (*gating variables*)  $n$ ,  $m$  e  $h$ , que são variáveis que estão relacionadas com a abertura e fechamento dos canais iônicos, permitindo ou não o fluxo de íons do elemento associado a variável, através da membrana da célula. Para solução das variáveis de chaveamento são utilizando as variáveis  $\alpha_n$  e  $\beta_n$ ,  $\alpha_m$  e  $\beta_m$  e  $\alpha_h$  e  $\beta_h$ , obtidas das equações 2.8 até 2.13.

As correntes são descritas por

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_K - V) \quad (2.2)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) \quad (2.3)$$

$$I_L = \bar{g}_l (V_l - V) \quad (2.4)$$

onde  $\bar{g}_i$  é o valor máximo da condutância associada ao elemento  $i$ . As variáveis de chaveamento são dadas pelas seguintes equações

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (2.5)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (2.6)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.7)$$

onde  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  são constantes no tempo porém dependentes da voltagem, associadas a variável de chaveamento  $i$ , na forma das equações que se seguem

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 10)}{(\exp \frac{V+10}{10} - 1)} \quad (2.8)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{V}{80}\right) \quad (2.9)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 25)}{(\exp \frac{V+25}{10} - 1)} \quad (2.10)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{V}{18}\right) \quad (2.11)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{V}{20}\right) \quad (2.12)$$

$$\beta_h = \frac{1}{(\exp \frac{V+30}{10} + 1)} \quad (2.13)$$

O modelo de Hodgkin-Huxley deu origem a vários outros modelos de PAs, servindo como base de muitos estudos da dinâmica e estrutura deles.

### 2.2.1.2 Modelo Noble

Noble (1962), modificou o modelo Hodgkin-Huxley para obter o primeiro modelo para as fibras de Purkinje (NOBLE, 1962). Para isso, a forma das correntes iônicas foi alterada admitindo-se dois canais iônicos de potássio com condutâncias diferentes, separando a condutância do potássio, em uma condutância  $g_{K1}$  que possui um potencial de membrana rápido e  $g_{K2}$  que possui um potencial de membrana mais lento. Esta adaptação resultou na equação 2.14 fazendo com que o modelo exibisse o comportamento do PA cardíaco das fibras de Purkinje.

Assim, o conjunto das principais equações do modelo são,

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{K1} + I_{K2} + I_{An} \quad (2.14)$$

com

$$I_{Na} = (400000m^3h + 140)(V_{Na} - V) \quad (2.15)$$

$$I_{K1} = (1200 \exp((-V - 90)/50) + 15 \exp((V + 90)/60))(V_K - V) \quad (2.16)$$

$$I_{K2} = 1200n^4(V_K - V). \quad (2.17)$$

$$I_{An} = 75(V_{An} - V) \quad (2.18)$$

onde  $I_{An}$  é a corrente anódica similar a corrente de vazamento do modelo Hodgkin-Huxley,  $V_{Na}$ ,  $V_K$ ,  $V_{An}$  são os potenciais de equilíbrio da membrana e  $V$  é o PA da membrana.

### 2.2.1.3 Modelo Beeler-Reuter

Beeler e Reuter (1977) desenvolveram o primeiro modelo baseado em condutância para células ventriculares (BEELER; REUTER, 1977). Este modelo, que utiliza quatro EDOs, tem estrutura similar ao modelo de Hodgkin-Huxley, contendo duas correntes de entrada dependentes do tempo, a corrente de entrada de sódio  $I_{Na}$  e a corrente de entrada lenta de cálcio  $I_{Ca}$ , duas correntes de saída de potássio  $I_{K1}$  e  $I_{X1}$ , sendo uma independente do tempo e uma dependente do tempo, respectivamente.

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{X1} + I_{K1} + I_{Ca} - I_{ext} \quad (2.19)$$

Inserindo a corrente de saída  $I_{X1}$ , o modelo foi capaz de gerar o PA cardíaco com o comportamento das células ventriculares.

### 2.2.1.4 Modelo FitzHugh-Nagumo

Modelos em que as variáveis não representam quantidades encontradas em experimentos, porém representam as características de sistemas reais, são conhecidos como modelos formais. O modelo que foi desenvolvido por FitzHugh (1955) e estudado por Nagumo, Arimoto e Yoshizawa (1962) para descrever sistemas excitáveis possui estas características e é uma versão simplificada do modelo Hodgkin-Huxley (FITZHUGH, 1955; NAGUMO; ARIMOTO; YOSHIZAWA, 1962). O modelo FitzHugh-Nagumo, é descrito por um sistema bidimensional de EDOs mostrado no conjunto de equações 2.20,

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{V-V^3}{3-W+I}, \\ \frac{dW}{dt} &= 0.08(V + 0.7 - 0.8W), \end{aligned} \quad (2.20)$$

onde  $V$  é o potencial de membrana,  $W$  é uma variável de recuperação e  $I$  é a corrente de estímulo. Uma modificação no modelo FitzHugh-Nagumo feita por Aliev e Panfilov (1996) faz com que o modelo apresente o PA cardíaco e o PA cardíaco marca-passo (ALIEV; PANFILOV, 1996).

## 2.2.2 Modelos Baseados em Mapas

### 2.2.2.1 Modelo Rulkov

Rulkov (2007) apresentou um modelo de tempo discreto (mapa) bidimensional para o comportamento cardíaco com o sistema de equações 2.21. O PA cardíaco é obtido de uma combinação linear dos dois subsistemas,  $x$  e  $y$  (RULKOV, 2007).

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= (1 - \varepsilon(y_n))f(x_n, x_{n-1}, u) + \varepsilon(y_n)x_p & (2.21) \\ y_{n+1} &= \begin{cases} y_s & \text{se } x_n \geq \alpha + u \text{ ou } x_{n-1} > 0 \\ q(y_n) & \text{para todo o resto} \end{cases} \end{aligned}$$

onde  $\varepsilon(y_n)$  é uma função degrau que depende de  $y_n$  e  $f(x_n, x_{n-1}, u)$  é uma função não-linear, com  $u$  como uma função de entrada,  $q(y_n)$  é uma função polinomial,  $y_s$  e  $x_p$  são parâmetros do sistema e  $\alpha$  é o parâmetro de controle do mapa<sup>2</sup>.

### 2.2.2.2 Modelo Pavlov

Um modelo de mapa quadridimensional proposto por Pavlov (2011) tem similaridades com o modelo Luo-Rudy<sup>3</sup> (PAVLOV et al., 2011). O conjunto das principais equações 2.22 descreve modelos em questão.

$$\begin{aligned} V_{n+1} &= V_n + \frac{1}{C_M} (-[I_{Na}(V_n, x_n) + I_{Ca}(V_n, y_n) \\ &+ I_{Kd}(V_n, z_n) + I_{Ki}(V_n) + I_{Oc}(V_n)] + I_{st} + I_d), \\ x_{n+1} &= x_n + \frac{(x_{\infty}(V_n) - x_n)}{\tau_x(V_n)}, & (2.22) \\ y_{n+1} &= \alpha_y(V_n)(1 - y_n) - \beta_y(V_n)y_n, \\ z_{n+1} &= \alpha_z(V_n)(1 - z_n) - \beta_z(V_n)z_n \end{aligned}$$

onde  $V$  é o potencial de membrana,  $C_m$  é a capacitância da membrana,  $I_{Na}$  é a corrente de sódio com variável generalizada de chaveamento  $x_n$ ,

<sup>2</sup>Para mais detalhes do modelo de Rulkov consultar (RULKOV, 2007).

<sup>3</sup>O modelo Luo-Rudy é apresentado na seção 2.2.3.1.

$I_{Ca}$  é a corrente de cálcio com variável generalizada de chaveamento  $y_n$ ,  $I_{Kd}$  e  $I_{Ki}$  são correntes de potássio, com  $z_n$  sendo a variável generalizada de chaveamento de  $I_{Kd}$ , dependente do tempo e independente do tempo respectivamente,  $I_{Oc}$  são outras correntes de geração do PA,  $I_{st}$  é a corrente de estímulo e  $I_d$  é a corrente constante de polarização. O modelo de Pavlov (2011) apresenta tanto o PA cardíaco, como o PA cardíaco marca-passo<sup>4</sup>.

### 2.2.3 Modelos com Pós-Despolarização Precoce

Nesta seção discutiremos modelos que apresentam PDP, que são base para este trabalho. Inicialmente é abordado o modelo para miócitos de mamífero estudado por de Luo e Rudy. Em seguida, apresentaremos o estudo feito por Tran et al. do modelo Luo-Rudy, caracterizando o modelo como gerador de disparos cardíacos com a presença de PDP.

#### 2.2.3.1 Modelo Luo-Rudy (1991)

Desenvolvido a partir do modelo Beeler-Reuter, o modelo Luo-Rudy (1991) descreve o PA cardíaco baseado nas condutâncias das células ventriculares do coração (LUO; RUDY, 1991). Para isso, utiliza similarmente ao modelo de Hodgkin-Huxley, uma coleção de EDOs acopladas, sendo a equação do potencial 2.23, composta da soma de seis corrente iônicas e uma corrente de estímulo. As correntes iônicas são,  $I_{Na}$  a corrente rápida de sódio,  $I_{si}$  uma corrente de entrada lenta (*slow inward*),  $I_K$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{Kp}$ , são três correntes de potássio, sendo a primeira dependente do tempo, a segunda independente do tempo e a terceira uma corrente de platô e por fim  $I_b$ , que é uma corrente de fundo (*background*).

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b - I_{st} \quad (2.23)$$

Para determinar as correntes iônicas ainda é preciso resolver oito equações diferenciais não lineares na forma da equação 2.24, afim de obter as variáveis de chaveamento.

---

<sup>4</sup>Para mais detalhes do modelo de Pavlov (2011) consultar (PAVLOV et al., 2011)

$$\frac{dy}{dt} = \frac{[y_\infty(V) - y]}{\tau_y(V)} \quad (2.24)$$

onde  $y$  é a variável de chaveamento a ser obtida,  $\tau_y$  é o tempo de relaxação, que é dado pela equação 2.25,

$$\tau_y = \frac{1}{(\alpha_y + \beta_y)} \quad (2.25)$$

sendo  $\alpha_y$  e  $\beta_y$ , constantes dependentes da voltagem e por fim, podemos obter  $y_\infty$ , que é o estado estacionário através de 2.26

$$y_\infty = \frac{\alpha_y}{(\alpha_y + \beta_y)} \quad (2.26)$$

A ainda são necessárias outras equações e parâmetros para obtermos o PA, fazendo com que o modelo acabe sendo custoso computacionalmente<sup>5</sup>.

### 2.2.3.2 Modelo adaptado por Tran et al. (2009)

Tran et al. (2009) modificaram o modelo Luo-Rudy para estudar a dinâmica da PDP no modelo (TRAN et al., 2009). O modelo proposto utilizou uma corrente rápida de sódio ( $I_{Na}$ ), uma corrente de cálcio ( $I_{Ca}$ ) com escala de tempo intermediária, e uma corrente lenta de potássio ( $I_K$ ), com o conjunto de equações,

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_0 - I_{st} \quad (2.27)$$

onde  $C_m = 1\mu F/cm^2$  é a capacitância,  $I_{Na}$  a corrente de sódio,  $I_{Ca} = \bar{G}_{Ca}df(V - E_{Ca})$  é a corrente de cálcio com  $d$  e  $f$  sendo variáveis de chaveamento, e  $I_K = \bar{G}_Kxx_1(V - E_K)$  com  $x$  sendo uma variável de chaveamento e  $x_1$  uma variável dependente do potencial. As variáveis de chaveamento são solucionadas pela equação

$$\frac{dy}{dt} = \frac{[y_\infty(V) - y]}{\tau_y(V)} \quad (2.28)$$

com  $y_\infty(V)$  sendo o estado estacionário e  $\tau_y(V)$  o tempo de relaxação, de cada variável de chaveamento. Porém, os autores modificaram o

---

<sup>5</sup>Os detalhes do modelo Luo-Rudy podem ser encontra no artigo original (LUO; RUDY, 1991).

tempo de relaxação multiplicando um fator de escala, fazendo  $\tau_d(V) \rightarrow \alpha\tau_d(V)$ ,  $\tau_f(V) \rightarrow \beta\tau_f(V)$  e  $\tau_x(V) \rightarrow \gamma\tau_x(V)$ , obtendo como resultado o PA com PDP mostrado na figura 6.

Este modelo pode ser separado em termos de um subsistema rápido e um subsistema lento. No subsistema rápido é considerado as variáveis rápidas  $V$ ,  $d$  e  $f$ , e o subsistema lento com a variável lenta  $x$  (KÜGLER, 2016). Tran et al. (2009) estudaram o sistema completo para explicar a dinâmica que envolvem PDP. Posteriormente, Kügler (2016) analisou o sistema rápido, complementando o estudo da dinâmica do modelo (KÜGLER, 2016).

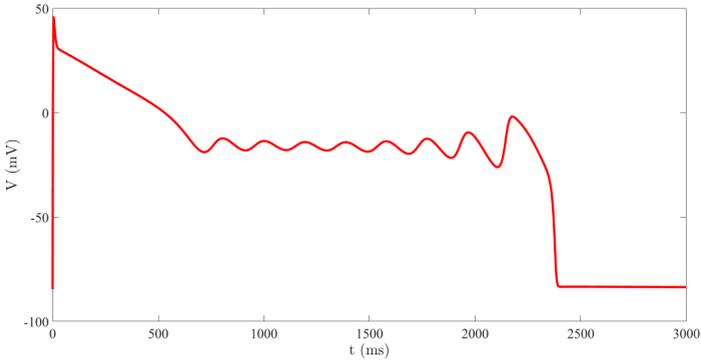


Figura 6 – PA cardíaco com PDP obtido a partir do modelo adaptado por Tran et al. (2009), utilizando os parâmetros de (TRAN et al., 2009) com o método de integração Runge-Kutta de quarta ordem. Fonte: Acervo do autor

### 2.2.4 Modelos KT, KTz, KTLog e KTzLog

O modelo KT foi apresentado no trabalho de Kinouchi e Tragtenberg (1996) para o PA de neurônios (KINOUCI; TRAGTENBERG, 1996). É um mapa composto de uma função tangente hiperbólica  $f(x) = \tanh(x)$  e uma variável auxiliar  $y(t)$ , que é descrito pelo conjunto de equações

$$\begin{aligned} x(t+1) &= f\left(\frac{x(t) - Ky(t) + H + I(t)}{T}\right), \\ y(t+1) &= x(t), \end{aligned} \quad (2.29)$$

onde  $x(t)$  é o potencial da membrana no tempo  $t$ , com  $K$ ,  $T$  e  $H$  sendo parâmetros do modelo e  $I(t)$  é a corrente externa.

Kuva et al. (2001) estenderam o modelo KT adicionando a variável lenta  $z$  (KUVA et al., 2001). Com essa alteração o modelo foi capaz de exibir comportamentos como rajadas de disparos e disparos com comportamento cardíaco. O KTz é um modelo de tempo discreto que, inicialmente, foi descrito em termos de uma função tangente hiperbólica (KTz) e posteriormente foi aproximado pela função logística (KTzLog) (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016). Os modelos KTz tangente hiperbólica e logístico são dados pelo sistema de equações

$$\begin{aligned} x(t+1) &= f\left(\frac{x(t)-Ky(t)+z(t)+I(t)}{T}\right), \\ y(t+1) &= x(t), \\ z(t+1) &= (1-\delta)z(t) - \lambda(x(t) - x_R) \end{aligned} \quad (2.30)$$

onde  $x(t)$  é o PA em função do tempo,  $y(t)$  representa uma variável de recuperação rápida e  $z(t)$  a variável de recuperação lenta.  $\delta$  controla o período refratário,  $\lambda$  controla o amortecimento das oscilações e  $x_R$  controla a dinâmica de entrada e saída na "bolha" que vemos no diagrama de fase do modelo KT, na figura 7. A função  $f(x)$  pode ser  $f = \tanh(x)$ , no caso do KTz, ou a função logística  $f = \frac{x}{1+|x|}$ , no KTzLog.

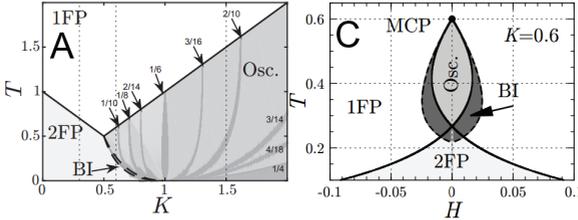


Figura 7 – Mostra diagramas de fases do modelo KTLog. O quadro (A) mostra o diagrama  $T \times K$  com regiões com um PF (1FP), com dois PF (2FP), com uma fase oscilatório e uma região de co-estabilidade de fases onde a linha pontilhada ( $K = 0.6$ ) é a região estudada. O quadro (C) mostra o diagrama  $T \times H$  para  $K = 0.6$ . Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016)

Girardi-Schappo et al. (2016) observaram no diagrama de fases do modelo KTLog,  $T \times K$  uma região de co-estabilidade (BI) para  $K$  entre 0.5 e 1.5 e estudando o diagrama de fases  $T \times H$  para  $K = 0.6$  encontraram regiões com um PF (1FP), regiões que possuem dois PFs

(2FP), regiões com comportamento oscilatório (Osc.) e uma região com co-estabilidade de fases (BI) (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016). A região em que o PA cardíaco com PDP que foi estudada neste trabalho é mostrada pela linha pontilhada ( $K = 0.6$ ).

O estudo dos diagramas de fase dos modelos KTz e KTzLog, foi feito por Girardi-Schappo et al. (2016). Para isto, utilizaram o método de intervalo entre disparos (ISI, do ingles *inter spike interval*), que consiste em medir o intervalo entre dois disparos em sequência para  $x(t)$ . Desta forma, foram estudados os diagramas de fase gerados pela variação de  $x_R$  e  $T$ , com os parâmetros  $\delta = \lambda = 0.001$  e  $K = 0.6$  obtendo a figura 8. A região estudada neste trabalho é a região do comportamento cardíaco (CS) entre os comportamentos de rajadas (BS), rajadas lentas (SB) e cardíaco aperiódico (ACS).

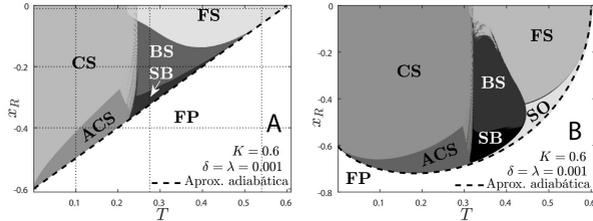


Figura 8 – Mostra o diagrama de fase dos modelos KTzLog (painel A) e KTz (painel B). Os diferentes tipos de comportamentos são dados em tons de cinza, onde CS é a região do cardíaco, ACS é o cardíaco aperiódico, BS rajadas, SB rajadas lentas, FP ponto fixo (sem disparo) e FS disparo rápido. Oscilações sublimiarias (SO), estão presentes em ambos os modelos, porém no modelo KTzLog, fica muito próximo a linha pontilhada que se torna imperceptível. Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016)

Os modelos KT, KTLog, KTz e KTzLog possuem diversos tipos de comportamentos de PAs. Os comportamentos excitáveis do modelo KT e autônomos do modelo KTz foram estudados por Girardi-Schappo et al. (2016) e estão mostrados na figura 9. Entre os comportamentos excitáveis estão: (A) PF, (B) oscilações transientes, (C) disparo tônico, (D) bloqueio de nervo e (E) biestabilidade e os comportamentos autônomos são: (F) excitabilidade, (G) disparo rápido, (H) disparo lento, (I) disparo cardíaco, (J) rajadas rápidas, (L) rajadas caóticas, (M) oscilações sublimiarias e (N) disparo cardíaco aperiódico.

Alguns comportamentos excitáveis do modelo KTzLog são mos-

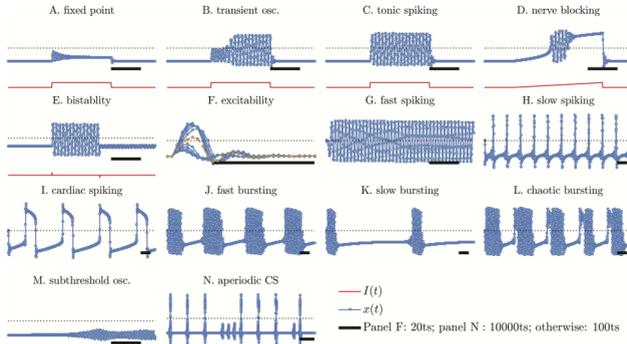


Figura 9 – Mostra alguns comportamento do modelo KT excitável (A-I) e alguns comportamentos do modelo KTz autônomo (J-N). A linha em vermelho mostra a forma da corrente externa  $I(t)$  e a barra em preto mostra o passo de tempo (ts). Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016)

trados na figura 10 entre eles estão: (A) disparo tônico, (B) disparo fásico, (C) rajadas tônicas, (D) rajadas fásicas, (E) modo misturado, (F) excitabilidade de classe 1, (G) excitabilidade de classe 2, (H) oscilações sublimiâres, (I) ressonador, (J) integrador, (K) disparo rebote, (L) rajada rebote, (M) variabilidade de limiar, (N) biestabilidade e (O) acomodação.

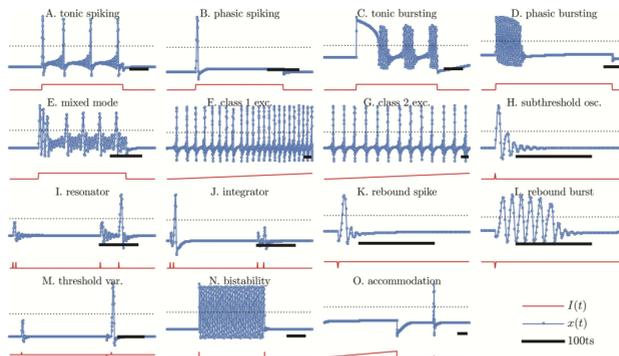


Figura 10 – Mostra alguns comportamento do modelo KTzLog excitável. A linha em vermelho mostra a forma da corrente externa  $I(t)$  e a barra em preto mostra o passo de tempo (ts). Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016)

A dinâmica do modelo KTzLog pode ser estudada através do modelo KTLog, fazendo com que o parâmetro  $H$  varie muito lentamente, considerando os parâmetros  $T$  e  $K$ , para os quais o modelo KTzLog apresenta o disparo cardíaco com PDP na forma autônoma (oscilatório), o qual pode ser observado na figura 11.

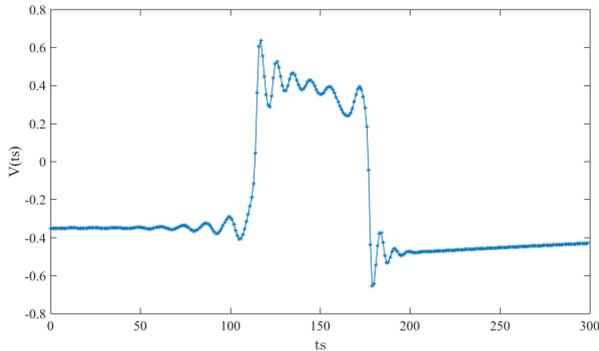


Figura 11 – Mostra o PA cardíaco com PDP em função do tempo no modelo KTzLog. Os parâmetros utilizados são  $K = 0.6$ ,  $T = 0.23$ ,  $x_R = -0.3$  e  $\delta = \lambda = 0.001$  Fonte: Acervo do autor

O KTzLog também possui PDP no PA cardíaco excitável, que está sendo estudado por Rafael V. Stenzinger e colaborou com os parâmetros do gráfico mostrado na figura 12 (STENZINGER, 2017).

O modelo KTzLog possui uma região de parâmetros em que apresenta o comportamento do PA cardíaco marca-passo. O estudo da região de parâmetros e da dinâmica do sistema pode ser tema de trabalhos futuros. A figura 13 mostra o PA cardíaco marca-passo do modelo KTzLog.

A eficiência computacional dos modelos foram analisadas por Girardi-Schappo et al. (2016) e estão mostradas na figura 14. Os autores mostraram que os modelos KTz e KTzLog são computacionalmente mais eficiente em termos de número de comportamento por operações de ponto flutuante (FLOPs) em relação a modelos de EDOs, como os modelos Hodgkin-Huxley, integra-dispara, integra-dispara adaptativo entre outros.

O modelo KTzLog é mais eficiente computacionalmente e exhibe o comportamento do PA cardíaco com PDP que será discutido no capítulo 3. Na seção que se segue apresentaremos estudos sobre sistemas dinâmicos, necessários para compreender os resultados deste trabalho.

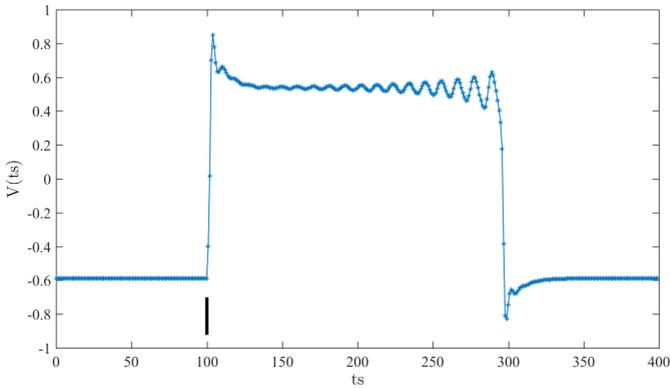


Figura 12 – Mostra o PA cardíaco excitável com PDP em função do tempo no modelo KTzLog. Gerado com os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.13$ ,  $x_R = -0.1$ ,  $\delta = 0.1$  e  $\lambda = 0.01$ , com uma corrente externa  $I_{ext} = 0.1$  aplicada por 1 passo de tempo, representada pela linha preta em  $t = 100ms$ . Dados cedidos por Stenzinger (2017). Fonte: Acervo do autor

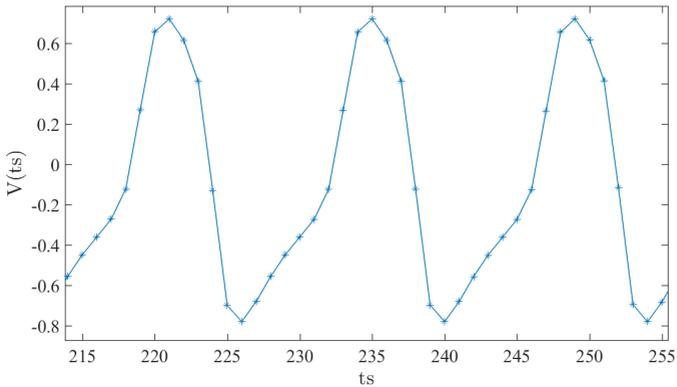


Figura 13 – Mostra o gráfico  $V(ts) \times ts$  ( $ts$ , passo de tempo, do inglês *time step*) do PA cardíaco marca-passo (autônomo), obtido com o modelo KTzLog, utilizando os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.2$ ,  $x_R = -0.1$ ,  $\delta = 0.001$  e  $\lambda = 0.04$ . Fonte: Acervo do autor

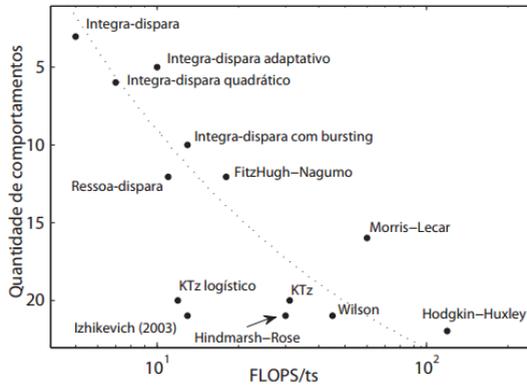


Figura 14 – Mostra a eficiência computacional de diversos modelos incluindo modelos de EDO e modelos baseados em mapas. Fonte: (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016)

## 2.2.5 Sistemas Dinâmicos

Para entendermos as alterações na dinâmica de um sistema de mapas, podemos nos valer do estudo das variações qualitativas do comportamento do sistema, chamadas de bifurcações. Para isto, precisamos conhecer os comportamentos e as características dos PFs do sistema (i.e., pontos que representam soluções estacionárias do sistema) (MONTEIRO, 2011; STROGATZ, 1995).

Três tipos de PF são estudados neste trabalho: a)PF estável (PFE), quando dadas condições iniciais próximas a ele, a órbita se aproxima dele, b)PF instáveis (PFI), quando a partir de condições iniciais próximas a órbita se afasta dele e c)PF de sela (PFS), quando o PF possui tanto condições iniciais próximas ao ponto que fazem com que a órbita se afaste ou se aproxime dele.

Para elucidar as ideias de estabilidade estudamos este exemplo do Strogatz, temos o sistema de equações

$$\begin{aligned}\dot{x} &= x + y \\ \dot{y} &= 4x - 2y\end{aligned}\tag{2.31}$$

que possui a forma matricial

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 4 & -2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (2.32)$$

e com a condição inicial  $(x_0, y_0) = (2, -3)$  tem autovalores  $\lambda_1 = 2$  e  $\lambda_2 = -3$  com os correspondentes autovetores

$$v_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}; v_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ -4 \end{pmatrix} \quad (2.33)$$

o sistema possui solução,

$$\begin{aligned} x(t) &= \exp[2t] + \exp[-3t] \\ y(t) &= \exp[2t] - 4 \exp[-3t] \end{aligned} \quad (2.34)$$

Assim o autovalor positivo faz com que a solução cresça exponencialmente se afastando do PF e o autovalor negativo faz com a solução decaia exponencialmente se aproximando do PF. Este PF relacionado é então um ponto de sela. Podemos observar na figura 15 o retrato de fases deste sistema, mostrando o PFS com as retas obtidas dos autovetores e as setas indicando a direção da dinâmica.

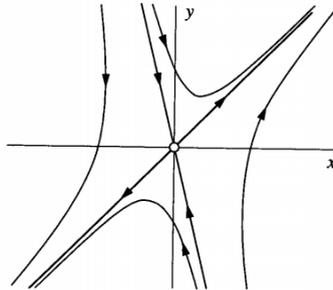


Figura 15 – Mostra o retrato de fases com o PFS centrado na origem, com as retas obtidas dos autovalores e as setas indicando a direção da dinâmica. Fonte: (STROGATZ, 1995)

Similarmente para mapas temos o sistema

$$x(t+1) = ax(t) + b \quad (2.35)$$

que tem como PF

$$x(t+1) = x(t) = x(0) = x^* \quad (2.36)$$

Assim

$$x^* = \frac{b}{(1-a)}, \text{ para } a \neq 0 \quad (2.37)$$

e

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &= \frac{b}{(1-a)}, \text{ se } |a| < 1 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &= \infty, \text{ se } |a| > 1 \end{aligned} \quad (2.38)$$

Assim a caracterização da estabilidade de um ponto fixo pode ser feita através de um estudo dos autovalores obtidos a partir da matriz Jacobiana do sistema. Para mapas, se o conjunto de autovalores, associados ao PF são  $|\lambda_n| < 1$ , então o PF é estável (STROGATZ, 1995). Da mesma forma, se o conjunto de autovalores associados ao PF são  $|\lambda_n| > 1$ , então o PF é instável. Se, ao PF há dois autovalores associados  $|\lambda_1| < 1$  e  $|\lambda_2| > 1$  então o PF é de sela.

Para sistemas de tempo contínuo, se os autovalores associados ao PF são  $\lambda_n < 0$ , este PF é dito estável, por outro lado, se os autovalores associados ao PF são  $\lambda_n > 0$ , este PF é dito instável. Quando os autovalores associados ao PF são do tipo  $\lambda_1 < 0$  e  $\lambda_2 > 0$ , é um PF de sela.

O modelo KTLog (GIRARDI-SCHAPPO et al., 2016) possui PFs, que podem ser encontrados através das equações

$$\begin{aligned} x^* &= \frac{x^* - Ky^* + H}{T + |(1-K)x^* + H|}, \\ y^* &= x^*, \end{aligned} \quad (2.39)$$

Rearranjando os termos, obtemos,

$$(x^*)^2 + \frac{K + T + sH - 1}{s(1-K)}x^* - \frac{H}{s(1-K)} = 0 \quad (2.40)$$

que possui as soluções,

$$x_{\pm}^* = \frac{s}{2(1-K)} [1 - K - T - sH \pm \sqrt{(1-K-T+sH)^2 + 4sHT}] \quad (2.41)$$

com  $s = |(1-K)x^* + H| / ((1-K)x^* + H) = \pm 1$ .

Assim os autovalores obtido através da matriz Jacobiana, são dados pela equação a seguir,

$$\lambda_{\pm} = \frac{T}{2(T + |(1-K)x^* + H|^2)} \left( 1 \pm \sqrt{1 - \frac{4K(T + |(1-K)x^* + H|^2)}{T}} \right) \quad (2.42)$$

Quando o sistema durante a evolução de sua órbita altera qualitativamente seu comportamento dinâmico, isto gera uma bifurcação do sistema. Existem muitos tipos de bifurcações para sistemas dinâmicos de tempo contínuo e discreto. Neste trabalho trataremos do estudo de algumas delas. A partir dos autovalores encontrados, podemos estudar as bifurcações do modelo KTLog.

Um sistema pode possuir autovalores complexos e, neste caso, podem apresentar órbitas periódicas chamadas ciclo-limite (CL). O CL podem ser estável quando a órbita, com condições iniciais próxima a ele, tanto na parte externa, como na interna, são atraídas para o CL. Um CL instável ocorre quando a órbita com condições iniciais próximas a ele tanto na parte externa como na parte interna são repelidas do CL. O CL estável e instável são mostrados na figura 16.

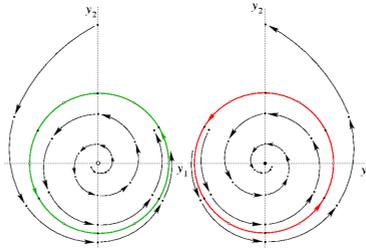


Figura 16 – Mostra (esquerda) um CL estável e (direita) um CL instável. Fonte: adaptado de (KUZNETSOV; SACKER, 2008).

A bifurcação de Hopf ocorre pela mudança de estabilidade de um sistema de tempo contínuo, onde ao variar um parâmetro do modelo (parâmetro de controle), um PF estável se torna uma trajetória periódica (i.e. CL) no espaço de fase (MONTEIRO, 2011). Para sistemas de tempo discreto, o surgimento de uma trajetória periódica a partir de um PF, que perde sua estabilidade através de autovalores complexos, é chamada de bifurcação Neimark-Sacker (também conhecida como Hopf para mapas) (KUZNETSOV; SACKER, 2008).

As bifurcações Neimark-Sacker e Hopf podem ser subcríticas quando a trajetória periódica do CL é instável ou supercrítica quando a trajetória do CL é estável. A bifurcação de Hopf e Neimark-Sacker

são mostradas na figura 17, onde (à esquerda) um PFE ao variar o parâmetro de controle  $B$  perde sua estabilidade e gera um CL estável (supercrítica) e (à direita) um PFI ao variar o parâmetro  $B$  gera um CL instável (subcrítica). Para a bifurcação Hopf as linhas são contínuas e para a bifurcação Neimark-Sacker temos apenas pontos que formam a órbita por ser um sistema de tempo discreto.

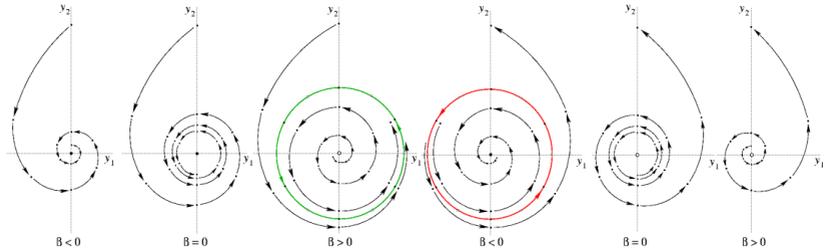


Figura 17 – Mostra Bifurcações de Hopf e Neimark-Sacker supercrítica (esquerda) e subcrítica (direita) ao variar o parâmetro de controle  $B$ . Fonte: adaptado de (KUZNETSOV; SACKER, 2008).

Um CL apresenta a característica de que, próximo à bifurcação da qual ele se origina, sua amplitude cresce com a raiz quadrada de um determinado parâmetro (KUZNETSOV; SACKER, 2008). Esta lei de escala para a bifurcação Neimark-Sacker surge da forma normal da bifurcação que em coordenadas polares é dada por

$$r_{j+1} = r_j(1 + d\mu + a(\mu)r_j^2) \quad (2.43)$$

$$\theta_{j+1} = \theta_j + \phi_0 + \phi_1\mu + br_j^2$$

Reescrevendo a equação de  $r$  em uma forma simplificada

$$\bar{r} = \mu r - r^3 \quad (2.44)$$

Assim obtemos

$$r \approx \sqrt{\mu} \quad (2.45)$$

O CL gerado, tanto na bifurcação de Hopf, quanto na bifurcação Neimark-Sacker, tem uma característica em comum, que o raio do CL, quando próximo ao ponto de bifurcação é do tipo  $r^* = \sqrt{\mu}$ , onde  $\mu$  é o parâmetro de controle.

Com o raio (amplitude) do CL crescendo ao variar o parâmetro

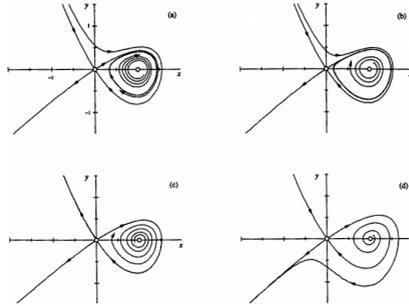


Figura 18 – Mostra uma bifurcação homoclínica. No quadro (a) um CL estável com um PFI que cresce ao variar o parâmetro de controle se aproximando do ponto de sela na origem dos eixos (b), formando uma órbita homoclínica (c) e a bifurcação homoclínica causando a destruição do CL (d). Fonte: adaptado de (STROGATZ, 1995).

de controle, uma região da órbita periódica pode colidir com um PF de sela. Quando a órbita colapsa causando a destruição do CL, acontece uma bifurcação homoclínica, bifurcação que causa a extinção de uma órbita homoclínica (i.e., órbita que inicia e termina sobre o mesmo ponto de sela). Podemos ver na figura 18 a ilustração de uma bifurcação homoclínica acontecendo.

As bifurcações Neimark-Sacker e homoclínica são encontradas no modelo KTLog e tem grande importância na caracterização do PA com PDP no modelo KTzLog, como veremos no capítulo seguinte.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Comparamos os resultados encontrados no modelo KTzLog com achados experimentais relacionados a PDP e analisamos o subsistema rápido do modelo KTzLog (i.e., KTLog) para obter o diagrama de bifurcação na região de parâmetros em que o modelo apresenta disparo cardíaco com PDP, caracterizando os PFs e as bifurcações encontradas. Em seguida, observamos a presença de um ciclo-limite instável, caracterizando-o e interpretando-o como possível causa da PDP na dinâmica do PA cardíaco do modelo KTzLog. As simulações foram realizadas com o software MATLAB, utilizando também o pacote Matcont para a continuação numérica (MATLAB, 2010; DHOOGHE; GOVAERTS; KUZNETSOV, 2003).

A dinâmica do PA com PDP encontrado no modelo KTzLog apresenta similaridades com achados experimentais. Podemos ver estas similaridades quando comparamos o PA com PDP encontrados pelo modelo KTzLog com o PAs obtidos experimentalmente utilizando miócitos ventriculares de coelho isolados expostos a peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) a 1 mmol/L que podem ser vistos na figura 19 (XIE et al., 2009).

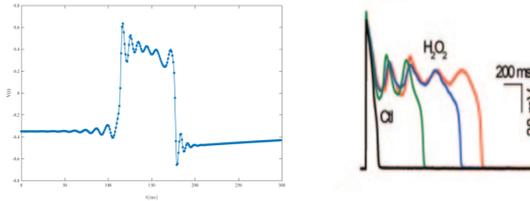


Figura 19 – Mostra (esquerda) o PA cardíaco com PDP obtido com o modelo KTzLog utilizando os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.23$ ,  $x_R = -0.3$ ,  $\delta = 0.001$  e  $\lambda = 0.003$  e o PA cardíaco com PDP (direita) obtido experimentalmente utilizando miócitos ventriculares de coelho isolados expostos a peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) a 1 mmol/L. Fonte: adaptado de (XIE et al., 2009)

A PDP está relacionada com a taquicardia ventricular polimórfica como sendo o gatilho que a precede (YAN et al., 2001). Foi observada PDP como gatilho da taquicardia ventricular polimórfica no endocárdio (camada de células da parede interna do coração) do ventrículo es-

querdo de coelho tratado com di-Sotalol a  $100 \mu\text{mol/L}$ . O modelo KTz-Log exibiu um comportamento similar observado no experimento, como mostrado na figura 20.

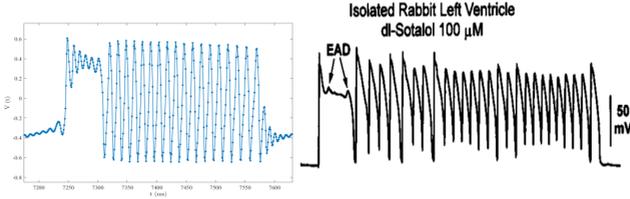


Figura 20 – Mostra (esquerda) o PA cardíaco com PDP exibindo taquicardia ventricular obtido com o modelo KTzLog utilizando os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.25$ ,  $x_R = -0.07$ ,  $\delta = 0.001$  e  $\lambda = 0.001$  e o PA cardíaco com PDP exibindo taquicardia ventricular (direita) obtido experimentalmente com um ventrículo esquerdo de coelho tratado com di-Sotalol a  $100 \mu\text{mol/L}$ . Fonte: adaptado de (YAN et al., 2001)

Tran et al. (2009) estudaram o modelo formado pelo conjunto de equações 3.1 que forma um sistema composto de subsistema rápido, com as variáveis rápidas  $V$ ,  $d$  e  $f$  e um subsistema lento, com a varável lenta  $x$ . Os autores observaram uma bifurcação do tipo Hopf supercrítica como mostrado na figura 21 (TRAN et al., 2009).

$$\begin{aligned}
 C_M \frac{dV}{dt} &= \bar{g}_{Ca} df(V_{Ca} - V) + \bar{g}_K x \bar{x} (V_K - V) + I_0(V) \\
 \frac{dd}{dt} &= \frac{[d_\infty(V) - d]}{\alpha \tau_d(V)} \\
 \frac{df}{dt} &= \frac{[f_\infty(V) - f]}{\beta \tau_f(V)} \\
 \frac{dx}{dt} &= \frac{[x_\infty(V) - x]}{\gamma \tau_x(V)}
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Kügler (2016) utilizando somente o subsistema rápido do modelo adaptado por Tran et al. (2009), obteve PDP através de uma bifurcação do tipo Hopf subcrítica (KÜGLER, 2016). As equações utilizadas que formam o subsistema rápido estudado são as que se seguem

$$\begin{aligned}
 C_M \frac{dV}{dt} &= \bar{g}_{Ca} df(V_{Ca} - V) + \bar{g}_K x (V_K - V) \\
 \frac{df}{dt} &= \frac{[f_\infty(V) - f]}{\beta \tau_f(V)}
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

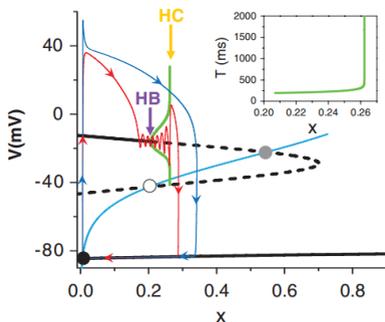


Figura 21 – Mostra o PA cardíaco normal (azul) e com PDP (vermelho), o diagrama de fases nas linhas pretas sólidas (PFE) e tracejada (PFI), o ponto da bifurcação de Hopf (HB) e da bifurcação Homoclínica (HC). A minitura corresponde ao período da Fonte: (TRAN et al., 2009)

As bifurcações do subsistema rápido são mostrados na figura 22, onde uma bifurcação do tipo Hopf subcrítica gera um CL que cresce colidindo com PFS terminando numa bifurcação Homoclínica. O autor mostra que o surgimento da oscilação com amplitude crescente pode ser explicada pelo efeito atrasado (*delayed effect*), que ocorre devido à bifurcação de Hopf subcrítica para sistemas de EDOs.

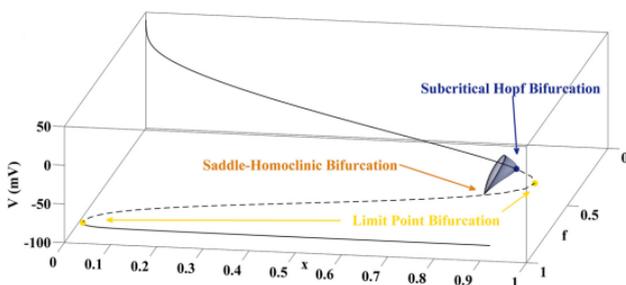


Figura 22 – Diagrama de bifurcação do subsistema rápido estudado por Kügler. Mostra PFE perdendo a estabilidade através de uma bifurcação de Hopf subcritica, com o surgimento de um CL (azul) que aumenta seu raio até colapsar com PFS causando uma bifurcação homoclínica. Fonte: (KÜGLER, 2016)

A figura 23 mostra a passagem da órbita através da bifurcação de Hopf causando um efeito atrasado de oscilação que seria a causa de PDP no modelo.

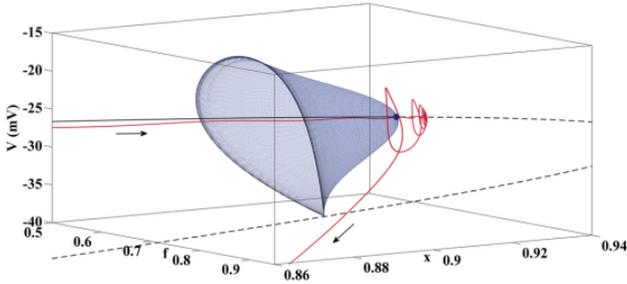


Figura 23 – Mostra a oscilação (vermelho) com amplitude crescente causada pelo efeito da passagem pela bifurcação de Hopf subcrítica na qual é gerado um CL instável (azul). Fonte: (KÜGLER, 2016)

Como resultado foi encontrado o PA com PDP que é mostrado na figura a seguir:

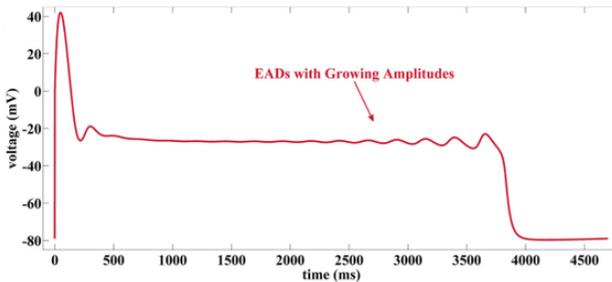


Figura 24 – PDP encontrada por Kügler utilizando o subsistema rápido do modelo adaptado por Tran et al. Fonte: (KÜGLER, 2016)

A Figura 25 mostra o gráfico de um diagrama de bifurcação do modelo KTLog. É possível observar um único PFE para  $H$  muito grande ou muito pequeno (i.e.,  $H > 0.3$  ou  $H < -0.3$ ), representado pela cor verde (sólido). O PFE é caracterizado, segundo Strogatz (1995) pelo módulo dos autovalores obtidos a partir do determinante da matriz Jacobiana do modelo KTLog, menores que a unidade ( $|\lambda| < 1$ ) (STROGATZ, 1995). Para regiões de  $H$  próximas a zero (i.e.,  $-0.3 < H < 0.3$ )

encontramos três pontos fixos, sendo um estável representado pela cor verde (linha sólida), um instável representando pela cor vermelha (traçado), e um de sela, representado pela cor azul (pontilhado).

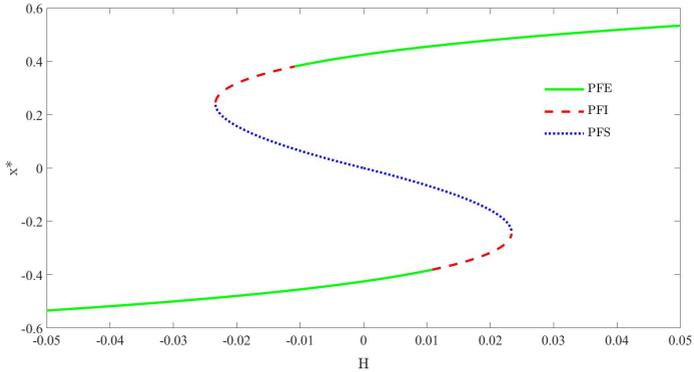


Figura 25 – Diagrama de bifurcação do modelo KTLog, com parâmetros  $K = 0.6$  e  $T = 0.23$  e utilizando  $H$  como parâmetro de controle, variando de  $-0.05$  até  $0.05$ . Fonte: Acervo do Autor.

O ponto fixo de sela é caracterizado quando os autovalores estão com sinais opostos ( $|\lambda_1| > 1$  e  $|\lambda_2| < 1$ ), fazendo com que a dinâmica do sistema seja atraída por um lado e repelida por outro lado, como exemplo no modelo KTLog, com os parâmetros  $K = 0.6$ ,  $T = 0.23$  e  $H = -0.018$ , possui um ponto de sela em que  $|\lambda_1| = 2.4690$  e  $|\lambda_2| = 0.7926$ . As bifurcações encontradas entre os PFE e PFI são do tipo Neimark-Sacker subcrítica, também conhecida como bifurcação de Hopf subcrítica para mapas.

O modelo KTLog é o conjunto de equações que forma o subsistema rápido do modelo KTzLog. Assim no diagrama de bifurcação do modelo KTLog encontramos uma bifurcação do tipo Neimark-Scaker subcrítica, o que sugere que o modelo KTzLog pode exibir comportamento cardíaco com PDP para uma determinada região de parâmetros.

O diagrama de bifurcação do modelo KTLog, juntamente com o atrator do modelo KTzLog, está mostrado na figura 26. Podemos observar o aumento da amplitude gerado pela passagem através da bifurcação Neimark-Sacker, fazendo com que a órbita seja afastada dos pontos instáveis.

A presença de uma bifurcação do tipo Neimark-Sacker subcrítica pressupõe a existência de um CL instável (KUZNETSOV; SACKER, 2008).

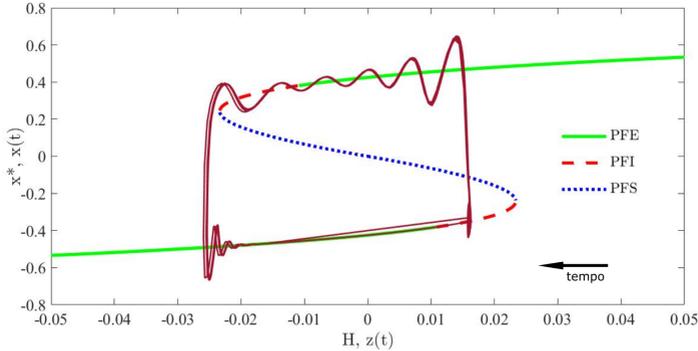


Figura 26 – Mostra o atrator do modelo KTzLog (vermelho escuro) sobre o diagrama de bifurcação do modelo KTLog. Fonte: Acervo do Autor

Na figura 27 é mostrado o CL formado de linhas verticais que são resultado de múltiplas iterações do modelo sob condições específicas. Escolhemos um  $H$  inicial próximo a região da bifurcação Neimark-Sacker e iteramos o modelo com condições iniciais variando lentamente na direção do eixo  $x$  positivo, passando pela região de possível presença do CL.

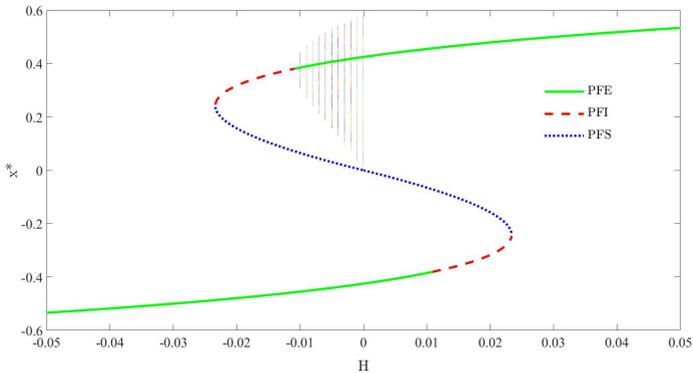


Figura 27 – Mostra um diagrama de bifurcação com o CL que surge da bifurcação Neimark-Sacker. O CL cresce em direção  $H$  positivo, dando origem a uma bifurcação homoclínica em  $H = 0$ . Fonte: Acervo do autor

Como o CL é instável, para as condições iniciais que estiverem na parte interna do CL, as órbitas serão atraídas para o PF estável, da mesma forma, as condições que estiverem fora do CL serão repelidas para outro PF estável. Assim, mantendo somente as iterações cuja órbita é atraída para o PF estável no interior do CL e eliminando as demais obtemos uma linha para cada valor de  $H$ , podendo visualizar o CL como sendo a borda das iterações. Variamos então,  $H$  em pequenos passos para obter a formação do CL até este colapsar em  $H = 0$  com o PFS, terminando em uma bifurcação homoclínica. A figura 28 mostra o atrator com milhares de iterações formando um disco sólido cuja borda seria a região mais próxima do CL e condições iniciais para as quais a órbita é repelida do CL.

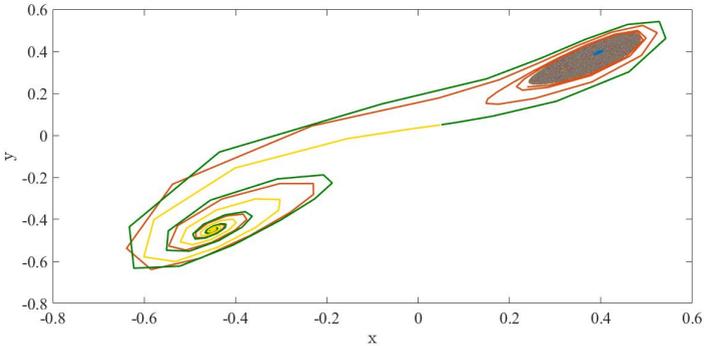


Figura 28 – Mostra o CL instável (sólido) que surge da bifurcação Neimarck-sacker, formado de milhares de iterações do modelo e uma iteração (laranja) com condição inicial próxima porém fora do CL sendo repelida por ele. Iterações (amarelo e verde) com condições iniciais próximas ao PFS sendo repelido por este e sendo atraído por um PFE do modelo. Fonte: Acervo do autor

A figura 29 mostra o atrator com milhares de condições iniciais formando uma figura sólida cuja borda está próxima do CL quando este forma a órbita homoclínica, caracterizando a bifurcação homoclínica. Percebemos que a borda da figura sólida está próxima ao CL pois, ao escolhermos outra condição inicial próxima a região sólida, a órbita é repelida. Assim podemos verificar que a dinâmica do modelo KTLLog possui similaridades com o modelo adaptado por Tran et al. estudado por Kügler (TRAN et al., 2009; KÜGLER, 2016).

Para verificar a lei de escala presente na bifurcação Neimarck-

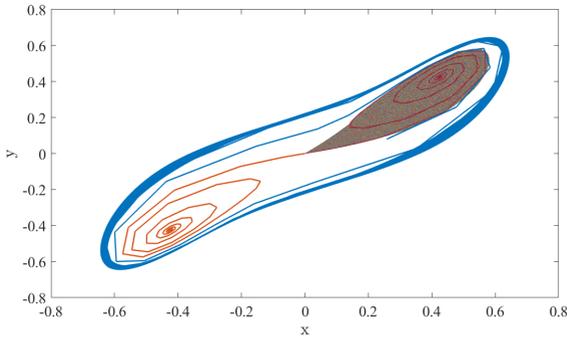


Figura 29 – Mostra o CL instável colapsando com o PFS em  $H = 0$ , formado de milhares de iterações do modelo, caracterizando a bifurcação homoclínica e uma condição inicial (azul) próxima porém fora do CL sendo repelida por ele. Uma iteração (laranja) com condições iniciais próxima ao PFS sendo repelido ele. Os parâmetros utilizados são  $K = 0.6$ ,  $T = 0.23$  e  $H = 0$ . Fonte: Acervo do autor

sacker no CL encontrado, obtivemos os pontos de maior distância entre os PF estáveis e a parte superior do CL (i.e., acima da linha de PF estáveis). Nestes pontos, foi observado que mantém a relação de que a amplitude cresce com a raiz  $A \approx \sqrt{H}$  quando muito próximo da bifurcação Neimark-Sacker. Observamos na figura 30 o gráfico log – log dos pontos, encontrando o coeficiente angular próximo a 0.5, que seria o coeficiente ideal caso a amplitude fosse uma raiz quadrada.

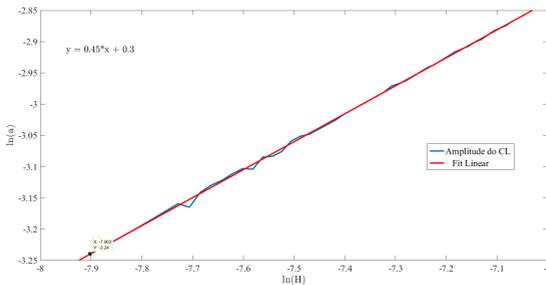


Figura 30 – Mostra a amplitude do ciclo limite plotado em um gráfico log – log com o fit linear mostrando o coeficiente angular de 0.45. Fonte: Acervo do autor

## 4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os resultados mostram que o modelo KTzLog gera o PA cardíaco com PDP similar a exibida em experimentos. Dinamicamente o sistema rápido do modelo KTzLog (KTLog) mostrou através das bifurcações de Neimark-Sacker subcrítica, do surgimento de CL instável que obedece a lei de escala  $r \approx \sqrt{\mu}$  da bifurcação e do término do CL em uma bifurcação homoclínica, que o modelo produz PA cardíaco com PDP pelo efeito atrasado da passagem da órbita do sistema pela bifurcação Neimark-Sacker gerando oscilações no PA cardíaco.

A geração do PA cardíaco com PDP é similarmente descrito em modelo do PA cardíaco de EDOs, sendo as bifurcações obtidas do sub-sistema rápido do modelo adaptado por Tran et al. (2009), a bifurcação de Hopf subcrítica gerando um CL instável que colapsa com pontos de sela terminando em uma bifurcação homoclínica.

O modelo KTzLog possui simplicidade de ser um modelo de mapa, tendo assim, maior eficiência computacional quando comparado a modelos de EDOs, como foi descrito por Girardi-Schappo et al. (2016) em seu estudo sobre o modelo. Isto faz com que o modelo KTzLog seja um ótimo modelo para simulações em redes grandes com menor custo computacional em relação aos modelos de EDOs, conservando as propriedades encontradas nestes modelos.

Assim, é possível concluir que o modelo KTzLog gera o disparo cardíaco com PDP similarmente aos modelos de EDOs encontrados na literatura, mantendo as características dinâmicas. Por ser um modelo de mapa, o modelo KTzLog é computacionalmente mais eficiente, fazendo com que seja o modelo ideal para simulação de redes grandes. Desta forma, pode ser utilizando para simular e entender o funcionamento e os mecanismos de um coração com arritmias que estão relacionadas com a PDP.

Como perspectivas futuras, podem ser estudados a relação entre dinâmica das PDP e a dinâmica associada a arritmias. Estudar células cardíacas em rede e a associação de PAs cardíaco marca-passo com PAs cardíaco, em rede, utilizando o modelo KTzLog com comportamento cardíaco excitável.



## REFERÊNCIAS

ALIEV, R. R.; PANFILOV, A. V. A simple two-variable model of cardiac excitation. **Chaos, Solitons and Fractals**, v. 7, n. 3, p. 293–301, 1996.

ANTZELEVITCH, C.; BURASHNIKOV, A. Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, v. 3, n. 1, p. 23–45, 2011.

BEELEER, G. W.; REUTER, H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. **The Journal of Physiology**, v. 268, n. 1, p. 177–210, 1977.

DHOOGHE, A.; GOVAERTS, W.; KUZNETSOV, Y. A. MATCONT: A MATLAB package for numerical bifurcation analysis of ODEs. **ACM Transactions on Mathematical Software**, v. 29, n. 2, p. 141–164, 2003.

FITZHUGH, R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. **The Bulletin of Mathematical Biophysics**, v. 17, n. 4, p. 257–278, 1955.

GIRARDI-SCHAPPO, M. et al. Phase diagrams and dynamics of a computationally efficient map-based neuron model. **Accepted by PLOS ONE**, p. 1–16, 2016.

GIRARDI-SCHAPPO, M.; TRAGTENBERG, M. H. R.; KINOUCI, O. A brief history of excitable map-based neurons and neural networks. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 220, n. 2, p. 116–130, 2013.

GIZZI, J. C. Arritmogênese: bases eletrofisiológicas - parte I. **Revista Latino-Americana de Marcapasso e Arritmia**, v. 10, n. 2, p. 65–77, 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogans, 2002.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerves. **The Journal of Physiology**, v. 117, p. 500–544, 1952.

ISSA, Z.; MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. **Clinical arrhythmology and electrophysiology**. [S.l.: s.n.], 2012.

KINOUCI, O.; TRAGTENBERG, M. H. R. Modeling neurons by simple maps. **International Journal of Bifurcation and Chaos**, v. 6, n. 12A, p. 2343 – 2360, 1996. ISSN 0218-1274.

KÜGLER, P. Early afterdepolarizations with growing amplitudes via delayed subcritical hopf bifurcations and unstable manifolds of saddle foci in cardiac action potential dynamics. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1–14, 2016.

KUVA, S. M. et al. A minimal model for excitable and bursting elements. **Neurocomputing**, v. 38-40, p. 255–261, 2001. ISSN 09252312.

KUZNETSOV, Y. A.; SACKER, R. J. Neimark-Sacker bifurcation. v. 3, n. 5, p. 1845, 2008.

LUO, C. H.; RUDY, Y. Original contributions a model of the ventricular cardiac action potential. **Circulation Research**, v. 68, n. 6, p. 1501–1526, 1991.

**MATLAB. version 7.10.0 (R2010a)**. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2010.

MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. **Fisiologia Cardiovascular**. 6. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007.

MONTEIRO, L. H. A. **Sistemas Dinâmicos**. 3. ed. [S.l.: s.n.], 2011.

NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIZAWA, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. **Proceedings of the IRE**, v. 50, n. 10, p. 2061–2070, 1962.

NERBONNE, J. M.; KASS, R. S. Molecular physiology of cardiac repolarization. **Physiological Reviews**, Physiological Reviews, v. 85, n. 4, p. 1205–1253, 2005.

NOBLE, D. A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. **The Journal of Physiology**, v. 160, n. 21, p. 317–352, 1962.

PAVLOV, E. A. et al. Map-based model of the cardiac action potential. **Physics Letters A**, v. 375, n. 32, p. 2894–2902, 2011.

- PHIBBS, B. Paroxysmal atrial tachycardia with block around the ectopic pacemaker. **Circulation**, v. 28, p. 949–951, 1963.
- RULKOV, N. F. A Map-based model of the cardiac action potential. **Physics Letters A**, v. 375, n. 32, p. 6, 2007.
- STENZINGER, R. V. **Ondas espirais e criticalidade em redes cardíacas e neurais**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Santa Catarina, 2017. In preparation.
- STROGATZ, S. H. **Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering**. [S.l.: s.n.], 1995. 512 p.
- TRAN, D. X. et al. Bifurcation and chaos in a model of cardiac early afterdepolarizations. **Physical Review Letters**, v. 102, n. 25, p. 1–4, 2009.
- WEISS, J. N. et al. Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias. **Heart Rhythm**, v. 7, n. 12, p. 1891–1899, 2010.
- World Health Organization. **Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015**. Geneva, 2016.
- XIE, L. H. et al. Oxidative stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. **Circulation Research**, v. 104, n. 1, p. 79–86, 2009.
- YAN, G. X. et al. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. **Circulation**, v. 103, n. 23, p. 2851–2856, 2001.