

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS - FACULDADE DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL

Mayra Urbieta Barbosa

**Do Complexo ao Mínimo: Otimização de Parâmetros para Reprodução
Eficiente de Curvas de Restituição e do Potencial de Ação**

Juiz de Fora

2025

Mayra Urbietta Barbosa

**Do Complexo ao Mínimo: Otimização de Parâmetros para Reprodução
Eficiente de Curvas de Restituição e do Potencial de Ação**

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

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Joventino de Oliveira Campos

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Barbosa, Mayra Urbietta.

Do Complexo ao Mínimo: Otimização de Parâmetros para Reprodução Eficiente de Curvas de Restituição e do Potencial de Ação / Mayra Urbietta Barbosa. -- 2025.

73 p.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Joventino de Oliveira Campos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2025.

1. Modelos cardíacos simplificados. 2. Otimização multiobjetivo. 3. Simulação computacional. I. Weber dos Santos, Rodrigo, orient. II. de Oliveira Campos, Joventino, coorient. III. Título.

Mayra Urbietta Barbosa

Do Complexo ao Mínimo: Otimização de Parâmetros para Reprodução Eficiente de Curvas de Restituição e do Potencial de Ação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 28 de julho de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Heder Soares Bernardino

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a. Carolina Ribeiro Xavier

Universidade Federal de São João Del Rei

Juiz de Fora, 18/07/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Weber dos Santos, Professor(a)**, em 28/07/2025, às 17:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Heder Soares Bernardino, Professor(a)**, em 29/07/2025, às 16:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Ribeiro Xavier, Usuário Externo**, em 01/08/2025, às 11:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2506603** e o código CRC **DC407413**.

Aos meus pais e irmã.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Alice e Agostinho, que não me deixaram desistir e me deram todo suporte para chegar aqui e seguir meus sonhos. Obrigada por sempre me incentivarem a ir mais longe e ao mesmo tempo serem um lugar seguro para voltar. À minha irmã Marina, por todo apoio e incentivo. Ao meu namorado Iago, por todo afeto e companheirismo para seguir em frente e por ser meu motorista diversas vezes para ir e voltar da UFJF. Agradeço a Deus, a Maria e a todos os meus guias espirituais.

Aos professores e orientadores Rodrigo e Joventino, pela paciência, suporte, dedicação e conhecimentos compartilhados nesses anos, sem os quais este trabalho não seria possível. Aos demais professores do PPGMC com os quais cursei disciplinas e pude ampliar meus conhecimentos, e aos funcionários do prédio azul, Maíra, Reginaldo e Renata, que também contribuíram, mesmo que de forma indireta, para a realização deste sonho.

Aos queridos Eduardo, Alexsandro, Gabriel e Lucas por terem me apoiado infinitas vezes no meio do meu desespero, me ajudaram, me ensinaram e me fizeram ir até o final. À Thaís, ao Guilherme e ao João que me ensinaram a usar o cluster, me ajudaram no código e me deram infinitas caronas. Ao João Gabriel por compartilhar seus conhecimentos e me mostrar qual caminho seguir. Ao Daniel Moreira que comparou o modelo mínimo, desenvolvido no trabalho, com o ToroRD em tecido bidimensional. Agradeço à Mariana e ao Yan pela amizade e pelo apoio também.

Aos demais amigos do Fisiocomp, do laboratório e do segundo andar que foram companhia diária durante os últimos anos, me ajudaram muito, me apoiaram, me ensinaram muitas coisas e tornaram os dias e essa jornada mais leve. Aos amigos que fiz ao longo da vida, mesmo que de longe, obrigada por sempre estarem presentes.

À Universidade Federal de Juiz de Fora pelo espaço acolhedor e pelo ensino gratuito e de qualidade desde a graduação. Agradeço ao meu antigo orientador da elétrica, Ivo, que me incentivou a fazer mestrado, acreditando sempre na minha capacidade.

Este trabalho foi financiado pelas agências brasileiras CAPES, CNPq, FAPEMIG, FINEP e UFJF, com bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) - modalidade PAPG - MODELAGEM COMPUTACIONAL (MESTRADO) e contou com o apoio do LNCC, supercomputador Santos Dumont.

As dificuldades preparam pessoas comuns para destinos extraordinários.

— C.S. Lewis

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em todo o mundo. Entre as diversas condições que afetam o sistema cardiovascular, as associadas ao sistema de condução elétrica do coração, como as arritmias, merecem atenção especial. A simulação computacional da atividade eletromecânica do coração é uma ferramenta valiosa para o estudo e interpretação de medidas fisiológicas e fenômenos cardíacos. No entanto, os modelos computacionais tradicionais, como o ToRORd com 44 equações diferenciais, costumam ser altamente exigentes em termos de recursos computacionais, ou seja, demandam muitas horas de simulação.

Neste trabalho, o Modelo Mínimo de Bueno-Orovio foi otimizado para reproduzir as propriedades eletrofisiológicas do modelo ToRORd: duração do potencial de ação, período refratário efetivo e curvas de restituição. A análise de sensibilidade global via método de Sobol identificou os 13 parâmetros mais influentes do modelo. Dois algoritmos evolutivos foram aplicados e comparados: Evolução Diferencial e NSGA-II. O estudo incluiu análise de fronteira de Pareto e investigação dos compromissos entre as diferentes propriedades eletrofisiológicas.

O modelo simplificado com 4 equações diferenciais ordinárias reproduziu as propriedades eletrofisiológicas com erro relativo de 4,5% em relação ao modelo original, reduzindo o tempo computacional em 11%. A otimização dos parâmetros do modelo preservou aspectos essenciais da dinâmica cardíaca com eficiência computacional superior.

Palavras-chave: Arritmias. Simulação computacional. Modelos cardíacos simplificados. Modelagem cardíaca. Otimização multiobjetivo.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Among the various conditions affecting the cardiovascular system, those associated with the heart's electrical conduction system, such as arrhythmias, deserve special attention. Computational simulation of cardiac electromechanical activity is a valuable tool for studying and interpreting physiological measurements and cardiac phenomena. However, traditional computational models, such as ToRORd with 44 differential equations, are highly demanding in terms of computational resources, requiring many hours of simulation.

In this work, the Bueno-Orovio Minimal Model was optimized to reproduce the electrophysiological properties of the ToRORd model: action potential duration, effective refractory period, and restitution curves. Global sensitivity analysis via Sobol method identified the 13 most influential model parameters. Two evolutionary algorithms were applied and compared: Differential Evolution and NSGA-II. The study included Pareto frontier analysis and investigation of trade-offs between different electrophysiological properties.

The simplified model with 4 ordinary differential equations reproduced the electrophysiological properties with a relative error of 4.5% compared to the original model, reducing computational time by 11%. Parameter optimization preserved essential aspects of cardiac dynamics with superior computational efficiency.

Keywords: Arrhythmias. Computational simulation. Simplified cardiac models. Cardiac modeling. Multi-objective optimization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia da lula.	19
Figura 2 – Esquema do arranjo experimental.	21
Figura 3 – Variações nas condutâncias do potássio (g_K) e do sódio (g_{Na}) em função do tempo para diferentes valores do grampo de voltagem. Os pontos representam dados experimentais e as curvas contínuas são as previsões do modelo. Obtido de (HODGKIN; HUXLEY, 1952)	21
Figura 4 – Simulação numérica do potencial de ação usando o modelo de Hodgkin-Huxley. A linha contínua mostra o potencial de membrana em resposta a um estímulo de corrente (linha pontilhada). Obtido de (HODGKIN; HUXLEY, 1952)	22
Figura 5 – Estrutura do modelo ToR-ORd mostrando compartimentos celulares e correntes iônicas. Adaptado de (TOMEK et al., 2019)	23
Figura 6 – Potencial de ação em fases	28
Figura 7 – Curvas de restituição cardíaca do modelo ToRORd. (A) APD90 versus BCL demonstrando encurtamento da duração do potencial de ação com aumento da frequência. (B) Max dV/dt versus BCL mostrando redução da velocidade de despolarização em frequências elevadas.	29
Figura 8 – Exemplo de fronteira de Pareto em um problema de otimização com dois objetivos. Os pontos azuis na curva representam soluções não-dominadas que compõem a fronteira de Pareto. Os pontos cinzas representam soluções dominadas. O ponto destacado indica a solução ideal onde ambos os objetivos são simultaneamente minimizados.	41
Figura 9 – Exemplo de fronteira de Pareto tridimensional para um problema com três objetivos. A superfície formada pelos pontos representa o conjunto de soluções não-dominadas.	41
Figura 10 – Análise de sensibilidade do parâmetro τ_{so1} . Curvas de restituição de APD90 (superior) e max dV/dt (inferior) para diferentes valores do parâmetro. O APD90 apresenta maior sensibilidade em BCLs longos, enquanto max dV/dt mostra variações maiores em BCLs menores.	48
Figura 11 – Análise de sensibilidade do parâmetro k_s . Variações no fator de escala da corrente J_{si} afetam principalmente a forma da curva de restituição de APD90, com menor impacto na max dV/dt	49
Figura 12 – Análise de sensibilidade do parâmetro u_{so} . Potencial de limiar para corrente de saída lenta demonstra influência balanceada nas métricas de APD90 e max dV/dt	50

Figura 13 – Análise de sensibilidade global via método de Sobol com parâmetros livres. Mapas de calor mostram índices de primeira ordem (S1, direita) e totais (ST, esquerda) para APD90 e max dV/dt. Cores mais intensas indicam maior sensibilidade.	51
Figura 14 – Índices de sensibilidade de Sobol para análise com parâmetros livres. Gráficos de barras mostram hierarquia de influência dos parâmetros através dos índices S1 e ST.	51
Figura 15 – Análise de sensibilidade de Sobol baseada em erro. Mapas de calor dos índices S1 e ST para erro de APD90 e max dV/dt em relação aos dados de referência.	52
Figura 16 – Índices de sensibilidade de Sobol para análise baseada em erro. Gráficos de barras mostram índices S1 e ST para erro de APD90 e max dV/dt. . .	53
Figura 17 – Morfologia do potencial de ação para BCL = 500ms obtida com DE-PyMOO.	55
Figura 18 – Curvas de restituição para APD90 (superior) e max dV/dt (inferior) obtidas com DE-PyMOO.	55
Figura 19 – Morfologia do potencial de ação para BCL = 500ms obtida com DE-SciPy.	56
Figura 20 – Curvas de restituição para APD90 e max dV/dt obtidas com DE-SciPy.	56
Figura 21 – Morfologia do potencial de ação para BCL = 500ms obtida com NSGA-II.	57
Figura 22 – Curvas de restituição para APD90 e max dV/dt obtidas com NSGA-II.	57
Figura 23 – Fronteira de Pareto tridimensional obtida pelo NSGA-II. Cada ponto azul representa uma solução não-dominada caracterizada pelos valores de erro para APD90, max dV/dt e morfologia da onda. A estrela vermelha indica a solução de melhor compromisso selecionada.	58
Figura 24 – Fronteira de Pareto: Erro APD vs Erro dV/dt. Projeção bidimensional mostrando compromisso entre precisão na duração do potencial de ação e taxa máxima de despolarização.	58
Figura 25 – Fronteira de Pareto: Erro APD vs Erro Forma de Onda. Compromisso entre precisão na duração do potencial de ação e fidelidade morfológica. . . .	59
Figura 26 – Fronteira de Pareto: Erro dV/dt vs Erro Forma de Onda. Compromisso entre precisão na taxa de despolarização e fidelidade morfológica.	59
Figura 27 – Comparação de potenciais de ação para diferentes soluções da fronteira de Pareto. Soluções #1, #3, #4 e #49 demonstram morfologias similares na despolarização com variações na repolarização refletindo diferentes otimizações paramétricas.	60
Figura 28 – Curvas de restituição de APD90 para soluções selecionadas da fronteira de Pareto. A Solução #1 reproduz precisamente a referência em BCLs baixos, enquanto a Solução #3 diverge progressivamente em BCLs elevados. .	61

Figura 29 – Curvas de restituição de $\max dV/dt$ para soluções selecionadas da fronteira de Pareto. A Solução #4 acompanha a referência, enquanto a Solução #3 apresenta valores sistematicamente reduzidos em toda a faixa de BCLs. 61

Figura 30 – Pesos máximos toleráveis para cada solução Pareto-válida. Destacam-se as soluções especializadas (barras altas isoladas) versus soluções robustas (barras equilibradas). 63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APD	Duração do Potencial de Ação (Action Potential Duration)
APD90	Duração do Potencial de Ação a 90% de Repolarização
BCL	Ciclo Básico de Estimulação (Basic Cycle Length)
CRT	Terapia de Ressincronização Cardíaca
DE	Evolução Diferencial (Differential Evolution)
ECG	Eletrocardiograma
EDO	Equações Diferenciais Ordinárias
EQM	Erro Quadrático Médio
HH	Hodgkin-Huxley
MM	Modelos Mínimos
MSE	Erro Quadrático Médio (Mean Squared Error)
NSGA-II	Algoritmo Genético de Ordenação Não-dominada II
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSO	Otimização por Enxame de Partículas (Particle Swarm Optimization)
TT	ten-Tusscher

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Motivação	14
1.2	Objetivos	15
1.3	Evolução dos Modelos Matemáticos Cardíacos	16
1.4	Organização do Texto	17
2	MODELOS APLICADOS À ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA	19
2.1	Modelo Hodgkin-Huxley	19
2.2	Modelo ToR-ORd	22
2.3	Modelo Mínimo	24
3	Propriedades Eletrofisiológicas	28
3.1	Potencial de Ação	28
3.2	Curvas de Restituição	28
3.2.1	Curva de Restituição do APD90	29
3.2.2	Curva de Restituição da máxima derivada ($\max dV/dt$)	30
4	APERFEIÇOAMENTO DO MODELO REDUZIDO	31
4.1	Transformação para Potencial de Membrana	31
4.2	Formulação do Modelo com Potencial de Membrana Direto	32
4.2.1	Constantes de Tempo	32
4.2.2	Valores em Estado Estacionário	32
4.2.3	Correntes Iônicas	33
4.2.4	Equações Diferenciais	33
4.3	Comparação Objetiva dos Modelos	34
4.4	Diferenças Práticas entre Formulações	34
5	MÉTODOS	36
5.1	Análise de Sensibilidade	36
5.1.1	Abordagem Metodológica	36
5.1.2	Método de Sobol e Métricas de Erro	36
5.2	Otimização	38
5.2.1	Métodos de Otimização	38
5.2.2	Aplicação à Modelagem Cardíaca	39
5.2.3	Otimização Multiobjetivo	40
5.2.3.1	Dominância de Pareto	40
5.2.3.2	Fronteira de Pareto	40
5.2.4	Metodologia de Otimização Aplicada	41
5.2.4.1	Seleção de Parâmetros e Formulação das Funções Objetivo	41
5.2.4.2	Normalização dos Erros:	42
5.2.4.3	Evolução Diferencial (DE)	43

5.2.4.4	NSGA-II:	43
5.2.5	Implementação da Otimização	44
5.2.5.1	SciPy	44
5.2.5.2	PyMOO	44
5.2.5.3	Configuração dos Algoritmos	45
5.3	Solver Numérico LSODA na função solve_ivp	45
5.3.1	Aceleração da Solução Numérica	46
5.3.2	Parâmetros fixos do modelo	46
6	RESULTADOS	48
6.1	Análise de Sensibilidade dos Parâmetros	48
6.1.1	Análise de Sensibilidade Manual	48
6.1.2	Análise de Sensibilidade Global via Método de Sobol	49
6.1.2.1	Análise com Parâmetros Livres	49
6.1.2.2	Análise Baseada em Erro para Curva de Referência	50
6.1.3	Seleção de Parâmetros para Otimização	53
6.2	Otimização dos Parâmetros Seleccionados	54
6.2.1	Parâmetros Otimizados e Convergência	54
6.2.2	Desempenho na Reprodução das Propriedades Eletrofisiológicas	54
6.2.2.1	Evolução Diferencial via PyMOO (DE-PyMOO)	55
6.2.2.2	Evolução Diferencial via SciPy (DE-SciPy)	55
6.2.2.3	NSGA-II	56
6.2.2.3.1	Análise da Fronteira de Pareto	57
6.2.2.3.2	Diversidade de Soluções na Fronteira de Pareto	60
6.2.3	Análise de Estabilidade da Fronteira de Pareto	61
6.2.3.1	Análise de Robustez	61
6.2.3.2	Crítério de Seleção	62
6.2.3.3	Resultado da Seleção	63
6.2.4	Análise Comparativa dos Algoritmos	63
6.2.4.1	Melhores Resultados Obtidos	63
6.2.4.2	Análise Estatística das Execuções	63
7	CONCLUSÃO	66
7.1	Principais Contribuições	66
7.2	Justificativa para Seleção do NSGA-II	66
7.3	Descobertas sobre Compromissos e Limitações	67
7.4	Implicações Metodológicas e Científicas	67
	REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação

As doenças cardiovasculares permanecem entre as principais causas de mortalidade global, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (2024). As arritmias, resultantes de disfunções no sistema de condução elétrica do coração, representam uma fração significativa dessas patologias e podem desencadear morte súbita (TESTON et al., 2016). Essas condições estão diretamente vinculadas à eletrofisiologia cardíaca e à geração do potencial de ação (BRUNELLO et al., 2013).

A investigação da atividade elétrica celular cardíaca utiliza amplamente modelos matemáticos baseados em equações diferenciais. Estes modelos se propõem a descrever matematicamente a biofísica celular, abrangendo canais iônicos, bombas e trocadores, até a geração de potenciais de ação. Tais ferramentas matemáticas podem ser aplicadas para estudar a propagação do sinal elétrico cardíaco em simulações que reproduzem tanto condições fisiológicas normais quanto patológicas (RUDY, 2008).

É importante ressaltar também o contexto clínico. O elevado custo financeiro necessário para o avanço das pesquisas e tratamentos cardiovasculares é agravado pelo fato de que muitos procedimentos atuais são realizados de maneira invasiva. Estes métodos frequentemente causam desconforto, dor e riscos adicionais aos pacientes (IZUTANI et al., 2002). Esta realidade reforça a relevância de modelos matemático-computacionais para representação e simulação cardíaca, proporcionando alternativas eficientes e menos invasivas (NATARAJ; JALALI; GHORBANIAN, 2012).

O processo de identificação de modelos matemáticos consiste em definir a estrutura e parâmetros que garantam a representação precisa de um sistema real com base em dados observados. Neste contexto, é fundamental calibrar os modelos com dados observacionais para refletir adequadamente as condições clínicas de interesse.

Na prática clínica, modelos específicos de pacientes têm sido desenvolvidos para terapia de ressincronização cardíaca, estratificação de risco em cardiomiopatias e planejamento de ablação em arritmias (TRAYANOVA, 2011). Por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca elegíveis para terapia de ressincronização cardíaca (CRT) podem se beneficiar de modelos personalizados que reproduzem padrões de ECG de superfície e intracardíacos, auxiliando na compreensão dos padrões de ativação ventricular específicos do paciente (POTSE et al., 2014). Essas abordagens são particularmente relevantes para melhorar resultados subótimos de tratamento, oferecendo orientação terapêutica específica através de modelos computacionais personalizados (NIEDERER; WILD; RONEY, 2023).

Do ponto de vista científico, modelos celulares específicos permitem estudar a variabilidade célula a célula e prever diferenças na resposta entre indivíduos a tratamentos

farmacêuticos, representando um avanço significativo em direção à previsão personalizada para pacientes (GROENENDAAL et al., 2015).

A complexidade da geração de potenciais de ação, envolvendo diversos componentes celulares, exige que os modelos abordem eficazmente a intrincada biofísica dos miócitos cardíacos. Como consequência, modelos matemáticos voltados à simulação de fenômenos biológicos frequentemente apresentam numerosas variáveis e parâmetros. Um exemplo relevante é o modelo ToR-ORd (TOMEK et al., 2019), que oferece descrição detalhada para simulações eletrofisiológicas.

Considerando esta complexidade, torna-se relevante a busca por alternativas simplificadas que preservem a dinâmica essencial do fenômeno, incluindo a geração do potencial de ação, com número reduzido de equações para análises mais rápidas e eficientes. Esta redução de complexidade permite simulações de tecidos cardíacos extensos e estudos paramétricos em tempo computacional viável. Nesta categoria enquadram-se os modelos simplificados, como o modelo mínimo (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008), que reduzem a complexidade computacional de 44 para 4 equações diferenciais, mantendo a aproximação das principais dinâmicas das células cardíacas.

Os modelos cardíacos simplificados têm demonstrado valor significativo tanto em aplicações clínicas quanto científicas. A redução da complexidade computacional, sem comprometer significativamente a precisão das simulações, torna esses modelos particularmente valiosos para simulações em larga escala, necessárias para compreender fenômenos complexos como a propagação de ondas em tecidos cardíacos extensos e a investigação da iniciação e manutenção de arritmias.

Apesar dos avanços significativos na modelagem detalhada, como o modelo ToR-ORd (TOMEK et al., 2019) com 44 equações diferenciais, permanece o desafio de equilibrar precisão fisiológica e eficiência computacional. O modelo mínimo de Bueno-Orovio et al. (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008), com apenas quatro equações, representa uma abordagem promissora para simulações em larga escala, mas sua capacidade de reproduzir fielmente as propriedades eletrofisiológicas complexas ainda não foi completamente explorada. A otimização direcionada de seus parâmetros pode potencialmente preencher esta lacuna, permitindo representações precisas com fração do custo computacional dos modelos detalhados.

1.2 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal demonstrar que um modelo cardíaco simplificado (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) com apenas quatro equações diferenciais pode reproduzir quantitativamente as propriedades eletrofisiológicas essenciais observadas em modelos detalhados como o ToRORd, ou seja, reproduzir um resultado semelhante ao modelo de referência.

Os objetivos específicos incluem:

- Identificar os parâmetros mais influentes do modelo mínimo através de análise de sensibilidade global e local;
- Desenvolver e aplicar metodologias de otimização para ajustar estes parâmetros, visando reproduzir com precisão as curvas de restituição e a morfologia do potencial de ação do modelo ToRORd;
- Comparar diferentes algoritmos de otimização (Evolução Diferencial e NSGA-II) quanto à sua eficácia na calibração do modelo;
- Analisar quantitativamente as relações de compensação entre diferentes aspectos da dinâmica cardíaca (duração do potencial de ação, taxa máxima de despolarização e morfologia da onda).

Esta abordagem busca proporcionar um modelo computacionalmente eficiente sem comprometer a representação dos fenômenos eletrofisiológicos essenciais, facilitando simulações em larga escala e análises de propagação de ondas em tecidos cardíacos com recursos computacionais modestos.

Resultados preliminares desta investigação foram aceitos para apresentação no Computing in Cardiology 2025 (CinC) (BARBOSA; SANTOS; CAMPOS, 2025). A metodologia evoluiu de otimização mono-objetivo (Evolução Diferencial) para multi-objetivo (NSGA-II) devido à natureza conflitante das propriedades eletrofisiológicas: otimizar a duração do potencial de ação, o período refratário efetivo e as curvas de restituição simultaneamente requer soluções de compromisso. A comparação entre as abordagens demonstrou a importância do tratamento multi-objetivo para este problema.

1.3 Evolução dos Modelos Matemáticos Cardíacos

A modelagem matemática cardíaca evoluiu significativamente desde o trabalho pioneiro de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), que estabeleceu as bases dos mecanismos iônicos responsáveis pelo potencial de ação. O desenvolvimento subsequente de modelos cardíacos tem seguido duas vertentes principais: modelos detalhados e simplificados (SILVA et al., 2020).

Os modelos detalhados, como o ToR-ORd (TOMEK et al., 2019) e sua integração eletromecânica (MARGARA et al., 2021), incorporam descrições abrangentes dos processos celulares cardíacos, resultando em sistemas com dezenas de equações diferenciais. Estes modelos oferecem alta fidelidade fisiológica ao custo de elevada demanda computacional, sendo valiosos para estudos mecanísticos detalhados e investigações de cardiotoxicidade farmacológica (PASSINI et al., 2017).

Em contrapartida, os modelos simplificados buscam capturar as dinâmicas essenciais usando menos equações. O modelo mínimo (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) representa esta abordagem, utilizando apenas quatro variáveis de estado para reproduzir as principais características do potencial de ação ventricular. Esta simplificação permite simulações em larga escala e aplicações onde a eficiência computacional é crítica.

As curvas de restituição, que descrevem a adaptação do tecido cardíaco a diferentes frequências de estímulo, têm sido amplamente estudadas por sua relevância na predição de arritmias (KELDERMANN, 2008; ECHEBARRIA; KARMA, 2007). Estas propriedades são particularmente importantes para validar a capacidade dos modelos simplificados em reproduzir comportamentos eletrofisiológicos fundamentais.

No contexto clínico, modelos específicos de pacientes têm demonstrado utilidade significativa na terapia de ressincronização cardíaca e no planejamento de ablação (TRAYANOVA, 2011; POTSE et al., 2014). A personalização destes modelos, facilitada por métodos de otimização avançados (BERG et al., 2023), tem ampliado seu potencial para aplicações clínicas diretas.

Desenvolvimentos recentes (SILVA, 2024) têm explorado a integração de aspectos eletromecânicos em modelos simplificados, demonstrando que a redução de complexidade pode ser alcançada sem comprometer significativamente a precisão fisiológica. Estas investigações (BARBOSA; SANTOS; CAMPOS, 2025) têm empregado metodologias de otimização multi-objetivo para caracterizar quantitativamente os compromissos inerentes à simplificação de modelos cardíacos.

A presente pesquisa se insere neste contexto, buscando ajustar o modelo mínimo para reproduzir comportamentos de modelos mais complexos com maior eficiência computacional, contribuindo para a crescente aproximação entre modelagem cardíaca e aplicações práticas em cardiologia (NIEDERER; WILD; RONEY, 2023).

1.4 Organização do Texto

Este trabalho está organizado em sete capítulos. O presente capítulo introdutório apresentou a importância dos modelos cardíacos, destacando especialmente os modelos simplificados como alternativas eficientes para simular a eletrofisiologia cardíaca.

O Capítulo 2 explora em detalhe os principais modelos aplicados à eletrofisiologia cardíaca, desde os fundamentos estabelecidos por Hodgkin-Huxley até as abordagens mais recentes e o modelo mínimo que constitui o foco desta pesquisa.

No Capítulo 3, são apresentadas as propriedades eletrofisiológicas fundamentais que os modelos cardíacos buscam reproduzir, com ênfase no potencial de ação e nas curvas de restituição.

O Capítulo 4 descreve o aperfeiçoamento do modelo reduzido, apresentando as

modificações realizadas para utilizar diretamente o potencial de membrana como variável principal.

O Capítulo 5 detalha os métodos empregados, incluindo as técnicas numéricas, a análise de sensibilidade e os algoritmos de otimização utilizados para ajustar os parâmetros do modelo.

No Capítulo 6, são apresentados e discutidos os resultados da otimização, comparando o desempenho dos diferentes algoritmos na reprodução das propriedades eletrofisiológicas de interesse.

Finalmente, o Capítulo 7 apresenta as conclusões do trabalho, ressaltando as contribuições, limitações e perspectivas para pesquisas futuras.

2 MODELOS APLICADOS À ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

Os modelos cardíacos constituem ferramentas essenciais para a compreensão da eletrofisiologia cardíaca, representando matematicamente os mecanismos iônicos responsáveis pela atividade elétrica das células cardíacas. Estes modelos evoluíram desde o trabalho pioneiro de Hodgkin-Huxley até formulações mais recentes e simplificadas, descrevendo o potencial de ação em células excitáveis através de equações que caracterizam a corrente iônica transmembranar. As representações matemáticas incorporam diversos componentes celulares como canais, bombas e trocadores iônicos, permitindo simulações precisas dos fenômenos eletrofisiológicos cardíacos.

2.1 Modelo Hodgkin-Huxley

O modelo de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), desenvolvido em 1952, representa um marco fundamental na modelagem matemática de células excitáveis. Este trabalho pioneiro estabeleceu as bases para a compreensão dos mecanismos iônicos responsáveis pela geração e propagação do potencial de ação.

Para suas investigações, Hodgkin e Huxley utilizaram o axônio gigante da lula, que se mostrou um sistema experimental ideal devido a suas características anatômicas únicas. Esta fibra não-mielinizada, com diâmetro de aproximadamente meio milímetro e vários centímetros de comprimento, permitiu a realização de experimentos que seriam impossíveis em células nervosas convencionais, cujos diâmetros são da ordem de poucos micrômetros.

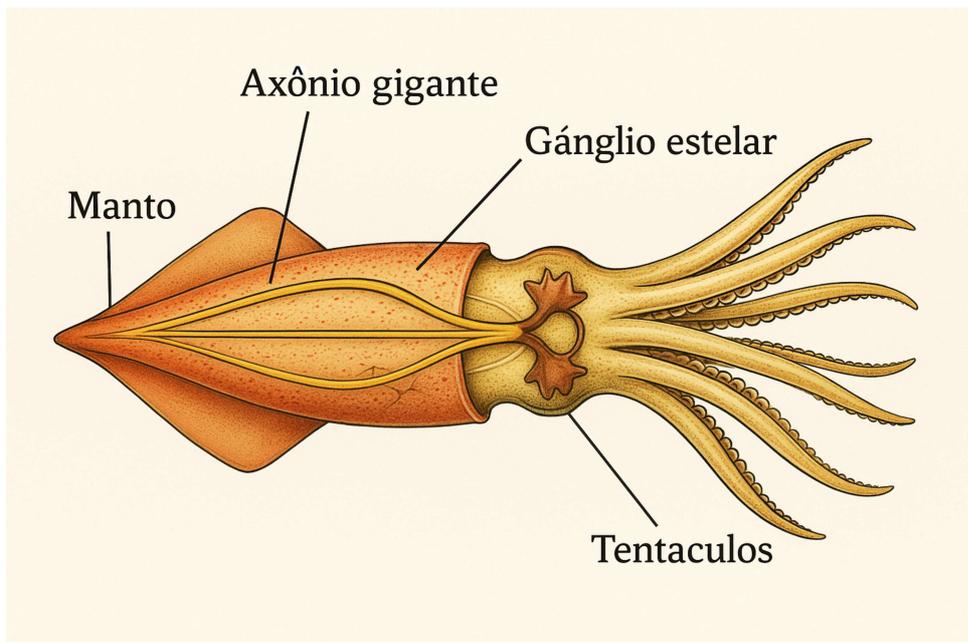


Figura 1 – Anatomia da lula.

A caracterização das propriedades elétricas da membrana foi realizada através de duas técnicas experimentais inovadoras: o **Grampeamento Espacial**, que utilizava

dois eletrodos finos e longos inseridos ao longo do axônio, garantindo uniformidade do potencial elétrico em toda sua extensão e permitindo tratar o axônio como um sistema pontual, simplificando significativamente a análise; e o **Grampeamento de Voltagem**, que permitia manter o potencial de membrana em valores controlados, possibilitando o estudo sistemático das correntes iônicas em diferentes condições de polarização da membrana.

O modelo matemático desenvolvido descreve o comportamento da membrana celular através de um circuito elétrico equivalente, onde as correntes iônicas são representadas por três componentes principais:

$$I_m(t) = C_m \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{leak}. \quad (2.1)$$

Onde $I_m(t)$ é a corrente total de membrana, C_m é a capacitância da membrana celular, V representa o potencial de membrana e $\frac{dV}{dt}$ sua taxa de variação temporal.

As correntes iônicas são modeladas como:

Corrente de sódio:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}). \quad (2.2)$$

Onde \bar{g}_{Na} é a condutância máxima do canal de sódio, m representa a probabilidade de ativação (elevada ao cubo para refletir três subunidades de ativação), h é a probabilidade de inativação, e E_{Na} é o potencial de reversão do sódio.

Corrente de potássio:

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K). \quad (2.3)$$

Onde \bar{g}_K é a condutância máxima do canal de potássio, n é a probabilidade de ativação (elevada à quarta potência para quatro subunidades independentes), e E_K é o potencial de reversão do potássio.

Corrente de vazamento:

$$I_{leak} = g_l (V - E_l). \quad (2.4)$$

Onde g_l é a condutância de vazamento (constante) e E_l é o potencial de reversão associado.

As variáveis de porta m , h e n são descritas por equações diferenciais de primeira ordem que representam as probabilidades de abertura e fechamento dos canais iônicos:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x. \quad (2.5)$$

onde x representa qualquer uma das variáveis m , h ou n , $\alpha_x(V)$ são as taxas de abertura dependentes de voltagem, e $\beta_x(V)$ são as taxas de fechamento dependentes de voltagem. Estas funções são determinadas empiricamente a partir dos dados experimentais de grameamento de voltagem.

Para compreender o funcionamento das células excitáveis, Hodgkin e Huxley desenvolveram um aparato experimental inovador, ilustrado na Figura 2. Os experimentos revelaram um comportamento complexo das condutâncias iônicas em resposta a mudanças no potencial de membrana, como mostrado na Figura 3.

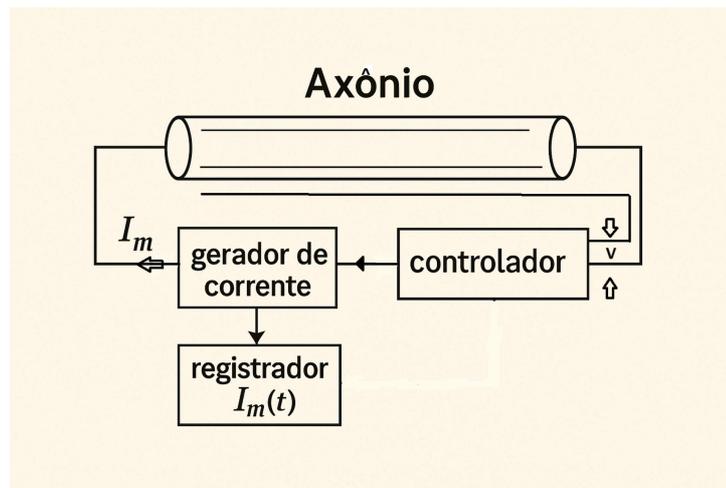


Figura 2 – Esquema do arranjo experimental.

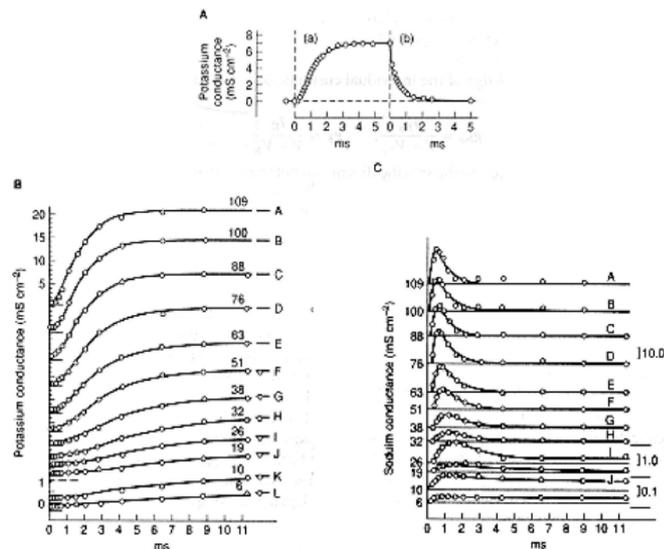


Figura 3 – Variações nas condutâncias do potássio (g_K) e do sódio (g_{Na}) em função do tempo para diferentes valores do grampo de voltagem. Os pontos representam dados experimentais e as curvas contínuas são as previsões do modelo. Obtido de (HODGKIN; HUXLEY, 1952)

O modelo é capaz de reproduzir com notável precisão a forma do potencial de ação, como ilustrado na Figura 4. Entretanto, apresenta algumas limitações importantes: (1)

complexidade computacional devido às equações diferenciais não-lineares acopladas; (2) especificidade para o axônio gigante da lula a $6,3^{\circ}\text{C}$; (3) ausência de vários mecanismos iônicos como bombas e trocadores; e (4) pressuposição de homogeneidade espacial na distribuição de canais iônicos. Apesar dessas limitações, o modelo HH continua sendo a base para o desenvolvimento de modelos mais sofisticados para diferentes tipos celulares.

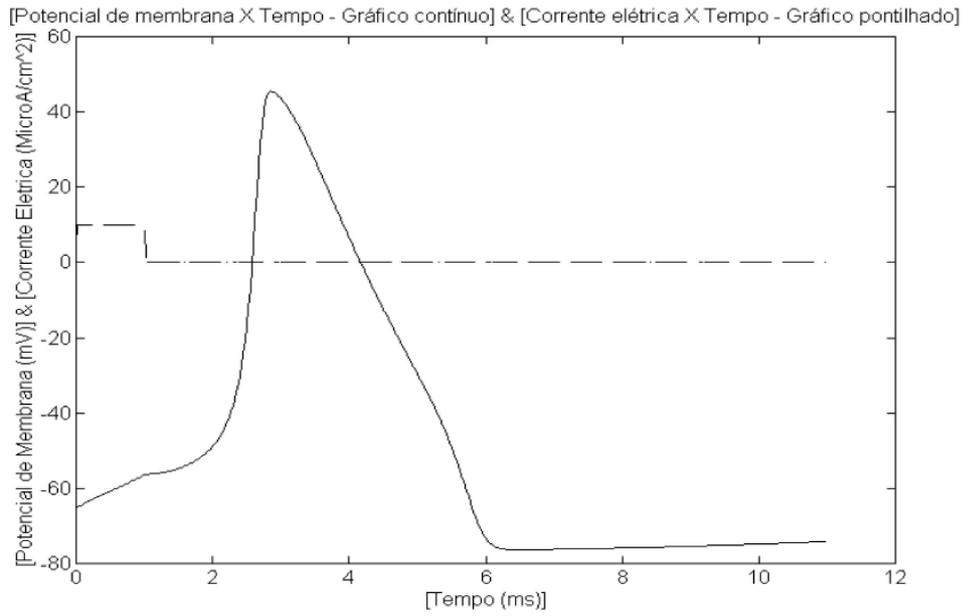


Figura 4 – Simulação numérica do potencial de ação usando o modelo de Hodgkin-Huxley. A linha contínua mostra o potencial de membrana em resposta a um estímulo de corrente (linha pontilhada). Obtido de (HODGKIN; HUXLEY, 1952)

2.2 Modelo ToR-ORd

O desenvolvimento de modelos cardíacos tem progredido significativamente nas últimas décadas (O'HARA et al., 2011; PASSINI et al., 2017). O modelo ToR-ORd (TOMEK et al., 2019) representa um avanço na modelagem matemática cardíaca ao aprimorar a robustez da repolarização sob exposição a fármacos, superando limitações de modelos anteriores.

O modelo ToR-ORd é uma evolução do modelo ORd original, desenvolvido para corrigir suas limitações relacionadas à estabilidade da repolarização. O modelo inclui formulações detalhadas para diversas correntes iônicas, incluindo a corrente de sódio (I_{Na}), corrente de cálcio tipo L (I_{CaL}), correntes de potássio (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} , I_{to}), corrente de troca sódio-cálcio (I_{NaCa}), e corrente da bomba sódio-potássio (I_{NaK}), entre outras, conforme ilustrado na Figura 5.

A calibração do modelo foi realizada com base em dados experimentais humanos extensivos, garantindo a reprodução precisa dos potenciais de ação e transientes de cálcio observados em miócitos ventriculares humanos. Os parâmetros foram ajustados para

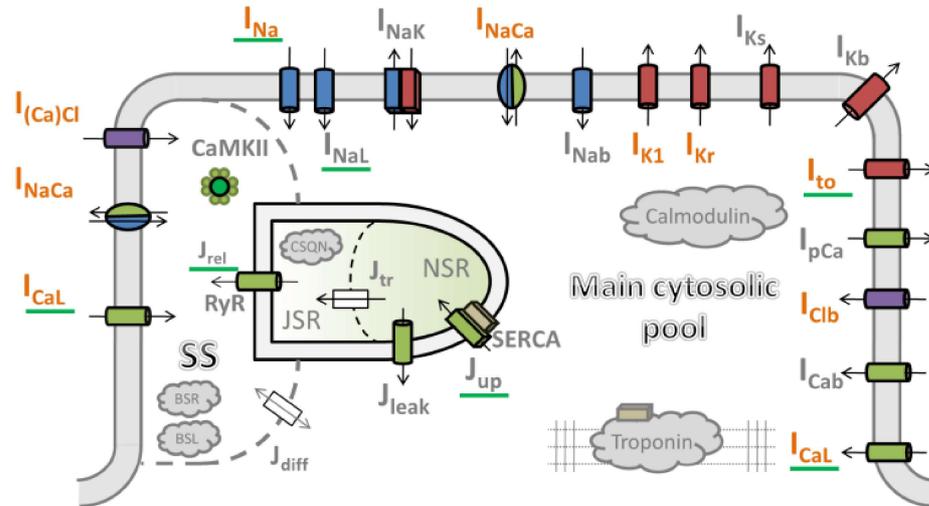


Figura 5 – Estrutura do modelo ToR-ORd mostrando compartimentos celulares e correntes iônicas. Adaptado de (TOMEK et al., 2019)

capturar adequadamente a cinética das correntes iônicas e a dinâmica de concentração de íons intracelulares.

Uma das principais inovações do modelo é a reformulação da corrente de cálcio tipo L utilizando a equação de Goldman-Hodgkin-Katz na força motriz do cálcio:

$$\varphi_{CaL} = z^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{R \cdot T} \cdot \frac{[S]_i \cdot e^{\frac{zVF}{RT}} - [S]_o}{e^{\frac{zVF}{RT}} - 1}. \quad (2.6)$$

Onde φ_{CaL} representa a força motriz da corrente de cálcio tipo L, $z = 2$ é a valência do íon Ca^{2+} , V é o potencial de membrana, F e R são as constantes de Faraday (96485 C/mol) e dos gases (8314 J/(mol · K)), respectivamente, T é a temperatura absoluta, e $[S]_i$ e $[S]_o$ representam as concentrações intracelular e extracelular de cálcio.

Esta abordagem permitiu uma representação mais precisa da corrente de cálcio, crucial para a forma do potencial de ação e a estabilidade da repolarização.

O modelo ToR-ORd demonstrou notável melhoria na robustez da repolarização sob exposição a medicamentos em comparação com modelos anteriores. Esta característica é particularmente relevante para estudos de segurança farmacológica cardíaca, onde o modelo pode prever com maior precisão riscos pró-arrítmicos de compostos farmacológicos. Uma conquista importante do modelo é a reprodução precisa da heterogeneidade transmural (epicárdio, endocárdio e miocárdio médio) em termos de potencial de ação e dinâmica do cálcio. O modelo também preserva propriedades importantes como a dependência de frequência, respondendo apropriadamente a alterações na frequência de estímulo.

O modelo foi validado usando dados de diferentes preparações experimentais humanas, incluindo potenciais de ação e transientes de cálcio de miócitos ventriculares. Além disso, foi testado contra uma ampla gama de intervenções farmacológicas para

verificar sua capacidade preditiva em estudos de segurança de medicamentos. Por isso, este modelo representa um avanço significativo.

2.3 Modelo Mínimo

O modelo mínimo (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) representa uma abordagem simplificada e eficiente para a modelagem do potencial de ação cardíaco, sendo capaz de reproduzir as principais características eletrofisiológicas observadas experimentalmente. Desenvolvimentos recentes (SILVA, 2024) demonstraram a aplicabilidade destes modelos para análises eletromecânicas, ampliando seu escopo de aplicação. Ao contrário de modelos mais detalhados, que incluem dezenas de variáveis e parâmetros, essa formulação busca descrever a dinâmica essencial do potencial de ação com apenas quatro variáveis de estado: u (potencial transmembrânico), v (gatilho de ativação rápida), w (gatilho de recuperação lenta) e s (gatilho de corrente lenta de entrada) (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008).

O modelo é composto por um sistema de equações diferenciais que governa a evolução temporal das variáveis envolvidas. A equação para o potencial transmembrânico é dada por:

$$\frac{du}{dt} = -(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) + I_{stim}. \quad (2.7)$$

As correntes iônicas J_{fi} , J_{so} e J_{si} são definidas como:

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi}; \quad (2.8)$$

$$J_{so} = \frac{(u - u_o)(1 - H(u - \theta_o))}{\tau_o} + \frac{H(u - \theta_o)}{\tau_{so}}; \quad (2.9)$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)ws/\tau_{si}. \quad (2.10)$$

Onde u , v , w e s são as variáveis de estado representando o potencial transmembrânico normalizado e as variáveis de porta para ativação rápida, recuperação lenta e corrente lenta de entrada, respectivamente. I_{stim} representa a corrente de estímulo aplicada e $H(\cdot)$ é a função degrau de Heaviside.

As equações diferenciais para as variáveis auxiliares são descritas como:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(1 - H(u - \theta_v))(v_\infty - v)}{\tau_v^-} - H(u - \theta_v)\frac{v}{\tau_v^+}; \quad (2.11)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{(1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)}{\tau_w^-} - H(u - \theta_w)\frac{w}{\tau_w^+}; \quad (2.12)$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{(1 + \tanh(k_s(u - u_s)))/2 - s}{\tau_s}. \quad (2.13)$$

Os valores no infinito são definidos como $v_\infty = 1$ para $u < \theta_v^-$ e $v_\infty = 0$ para $u \geq \theta_v^-$, enquanto $w_\infty = (1 - H(u - \theta_o))(1 - u/\tau_{w_\infty}) + H(u - \theta_o)w_\infty^*$.

O modelo utiliza 28 parâmetros ajustáveis documentados por (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008). A Tabela 1 apresenta o significado de cada parâmetro.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros do modelo

Parâmetro	Significado
u_o	Valor de tendência ao potencial de repouso
u_u	Limiar máximo para o potencial de ação
θ_v	Controle do comportamento da variável de recuperação v
θ_w	Controle da variável w associada à recuperação lenta
θ_v^-	Potencial de limiar inferior para a variável v
θ_o	Potencial de limiar para ativação
τ_{v1}^-	Tempo de inativação da variável v na fase rápida
τ_{v2}^-	Tempo de inativação da variável v na fase lenta
τ_v^+	Tempo de ativação da variável v
τ_{w1}^-	Tempo de inativação da variável w na fase rápida
τ_{w2}^-	Tempo de inativação da variável w na fase lenta
k_w^-	Fator de escala para a corrente de recuperação w
u_w^-	Potencial de limiar para inativação da variável w
τ_w^+	Tempo de ativação da variável w
τ_{fi}	Constante de tempo para a corrente de entrada rápida J_{fi}
τ_{o1}	Constante de tempo para a corrente de saída J_{so}
τ_{o2}	Constante de tempo para a corrente de saída lenta J_{so}
τ_{so1}	Tempo de recuperação rápida para J_{so}
τ_{so2}	Tempo de recuperação lenta para J_{so}
k_{so}	Fator de escala para a corrente de saída lenta
u_{so}	Potencial de limiar para a corrente de saída lenta
τ_{s1}	Constante de tempo para o processo de recuperação
τ_{s2}	Constante de tempo para a segunda fase de recuperação
k_s	Fator de escala para a corrente J_{si}
u_s	Potencial de limiar para J_{si}
τ_{si}	Constante de tempo para a corrente de entrada lenta J_{si}
$\tau_{w\infty}$	Tempo de recuperação máxima para a corrente de recuperação lenta
w_{∞}^*	Valor de equilíbrio para a variável w

O modelo mínimo se destaca por sua estrutura simplificada com apenas quatro variáveis, contrastando com as 22-67 de outros modelos ventriculares humanos. Esta abordagem permite reprodução precisa da morfologia do potencial de ação, modelagem de diferentes tipos celulares (epicárdicas, endocárdicas e miocárdicas) e eficiência computacional.

Funcionalmente, o modelo categoriza as correntes iônicas em três componentes: J_{fi} (entrada rápida, Na^+), J_{so} (saída lenta, K^+) e J_{si} (entrada lenta, Ca^{2+}), preservando os elementos essenciais da dinâmica celular. Validações experimentais confirmam sua capacidade de reproduzir morfologias do potencial de ação, velocidades de despolarização (227 V/s em células epicárdicas), duração do potencial de ação a 90% de repolarização ($\text{APD}_{90} = 269$ ms a 1 Hz), curvas de restituição e dinâmica de ondas espirais em tecido cardíaco (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008).

O modelo é particularmente adequado para simulações em larga escala, estudos de propagação de ondas e investigações eletrofisiológicas fundamentais, embora apresente limitações na análise de canais iônicos individuais, efeitos de bloqueadores específicos e dinâmica intracelular de cálcio. Esta simplificação estratégica demonstra como otimizar o desempenho computacional, mantendo a precisão fisiológica necessária.

Após compreender os diferentes modelos cardíacos e suas formulações matemáticas, é fundamental examinar as propriedades eletrofisiológicas que estes modelos buscam reproduzir. O próximo capítulo abordará estas propriedades fundamentais, com ênfase no potencial de ação e nas curvas de restituição, elementos essenciais para a validação dos modelos cardíacos simplificados.

3 Propriedades Eletrofisiológicas

As propriedades eletrofisiológicas das células cardíacas determinam a geração e propagação de sinais elétricos no tecido cardíaco, coordenando a contração mecânica do coração.

3.1 Potencial de Ação

O potencial de ação cardíaco representa uma alteração transitória no potencial de membrana celular, caracterizada por fases distintas (Figura 6 e Tabela 2):

- **Fase 0 (Despolarização Rápida):** Abertura dos canais de Na^+ , causando influxo iônico e elevação abrupta do potencial;
- **Fase 1 (Repolarização Inicial):** Inativação dos canais de Na^+ e ativação de correntes transitórias de K^+ para fora;
- **Fase 2 (Platô):** Equilíbrio entre correntes de entrada de Ca^{2+} e saída de K^+ ;
- **Fase 3 (Repolarização):** Inativação dos canais de Ca^{2+} e predominância das correntes de K^+ ;
- **Fase 4 (Repouso):** Manutenção do potencial em aproximadamente -90 mV pela bomba Na^+/K^+ -ATPase.

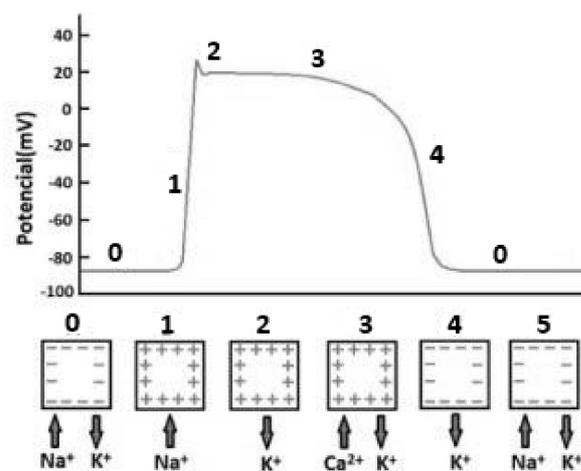


Figura 6 – Potencial de ação em fases

3.2 Curvas de Restituição

As curvas de restituição cardíaca caracterizam a adaptação do tecido cardíaco a diferentes frequências de estímulo. O Ciclo Básico de Estimulação (BCL) representa o

Tabela 2 – Fases, fluxo de canais iônicos do Potencial de Ação

Fase	Fluxos nos Canais Iônicos	Potencial de Ação
0	Entrada e Saída de K^+ (potencial de repouso)	Se mantém em -90 mV
1	Entrada rápida de Na^+ e entrada de Ca^{2+} (despolarização)	Aumenta de -90 mV a $20/30$ mV
2	Saída de K^+ (repolarização inicial)	Diminui de 20 mV a 0 mV
3	Entrada de Ca^{2+} e saída de K^+ (platô)	0 mV
4	Saída de K^+ (repolarização rápida)	Diminui de 0 mV a -90 mV

intervalo de tempo entre estímulos consecutivos aplicados ao tecido cardíaco, medido em milissegundos. Valores menores de BCL correspondem a frequências cardíacas mais altas, enquanto valores maiores representam frequências mais baixas.

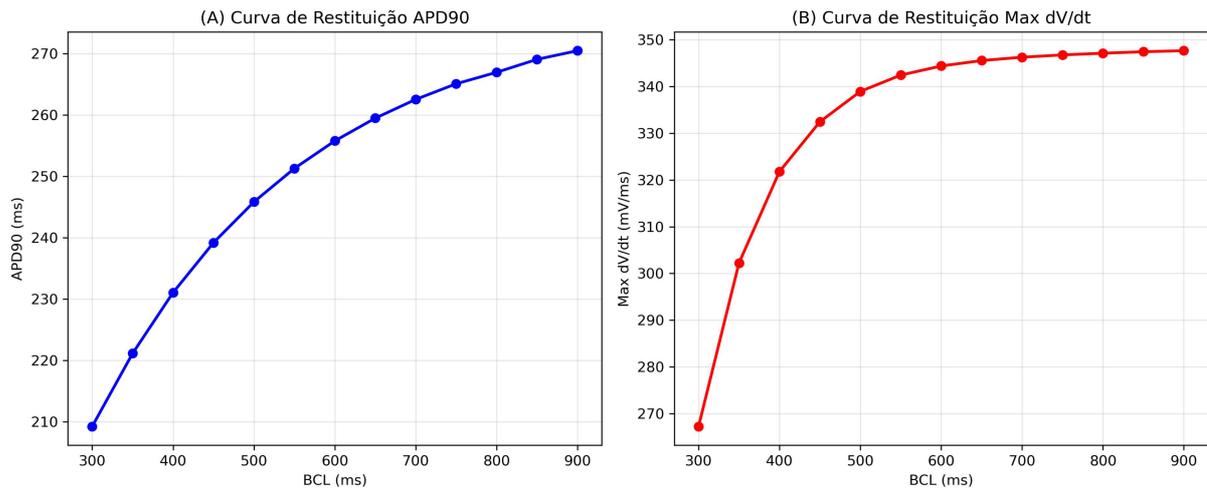


Figura 7 – Curvas de restituição cardíaca do modelo ToRORd. (A) APD90 versus BCL demonstrando encurtamento da duração do potencial de ação com aumento da frequência. (B) Max dV/dt versus BCL mostrando redução da velocidade de despolarização em frequências elevadas.

3.2.1 Curva de Restituição do APD90

A curva de restituição do APD90 expressa a variação da duração do potencial de ação em função do ciclo básico de estimulação:

$$APD90 = f(BCL). \quad (3.1)$$

Como observado na Figura 7A, o aumento da frequência de estímulo resulta em encurtamento progressivo do APD90. Esta adaptação permite que o tecido mantenha uma

relação consistente entre estímulo e resposta, determinando a estabilidade da propagação elétrica e caracterizando a memória cardíaca.

3.2.2 Curva de Restituição da máxima derivada ($\max dV/dt$)

A curva de restituição da $\max dV/dt$ descreve a variação da velocidade máxima de despolarização em função do BCL:

$$\max \frac{dV}{dt} = g(BCL). \quad (3.2)$$

A $\max dV/dt$ quantifica a velocidade da fase 0 do potencial de ação e reflete diretamente a funcionalidade dos canais de Na^+ . Este parâmetro é calculado como:

$$\max \frac{dV}{dt} = \max \left(\frac{\Delta V}{\Delta t} \right). \quad (3.3)$$

A Figura 7B demonstra que frequências elevadas reduzem a $\max dV/dt$ devido à recuperação incompleta dos canais de sódio, afetando diretamente a velocidade de condução no tecido.

A análise conjunta destas curvas fornece informações sobre a recuperação dos canais iônicos e a suscetibilidade a arritmias, constituindo métricas fundamentais para validação de modelos cardíacos computacionais.

4 APERFEIÇOAMENTO DO MODELO REDUZIDO

A partir dos desenvolvimentos de (SILVA, 2024) para modelos eletromecânicos simplificados, este capítulo apresenta o desenvolvimento de um modelo cardíaco mínimo com valores fisiológicos, que utiliza diretamente o potencial de membrana em mV como variável principal. Este aperfeiçoamento permite uma interpretação fisiológica mais direta do modelo. A transformação implementada estende o intervalo de BCL analisado comparativamente ao trabalho citado. A abordagem não normalizada preserva o domínio original das variáveis, resultando em maior eficiência computacional e precisão na representação dos fenômenos eletrofisiológicos.

4.1 Transformação para Potencial de Membrana

O modelo com valores fisiológicos foi derivado a partir do modelo adimensional original através da seguinte transformação linear:

$$V_m = \alpha \cdot u - V_o. \quad (4.1)$$

Onde:

- V_m é o potencial de membrana em mV;
- u é a variável adimensional normalizada do modelo original;
- $\alpha = 122.6589$ é o fator de escala;
- $V_o = -88.637$ mV corresponde ao potencial de repouso da célula cardíaca.

Os parâmetros iniciais utilizados como ponto de partida foram obtidos através da desnormalização dos valores otimizados por (SILVA, 2024), adaptando sua parametrização normalizada para a formulação com potencial de membrana direto desenvolvida neste trabalho.

A relação inversa, utilizada para transformar as equações do modelo normalizado para o modelo fisiológico, é dada por:

$$u = \frac{V_m + V_o}{\alpha}. \quad (4.2)$$

Esta expressão foi aplicada sistematicamente nas equações do modelo original. Em diversas situações, a substituição resultou em termos que puderam ser absorvidos pelos parâmetros existentes, necessitando apenas do ajuste do valor numérico do parâmetro normalizado correspondente, sem alterar a estrutura funcional da equação.

Esta transformação permite expressar todas as variáveis e equações do modelo em termos de grandezas fisiológicas mensuráveis, facilitando a comparação com dados experimentais.

4.2 Formulação do Modelo com Potencial de Membrana Direto

A reformulação do modelo original para utilizar diretamente o potencial de membrana em mV envolveu a aplicação sistemática da transformação linear em todas as equações.

Esta alteração mantém a equivalência matemática com o modelo normalizado, mas modifica as expressões para trabalhar diretamente com valores fisiológicos. A transformação foi aplicada às funções de Heaviside, às expressões dos estados estacionários, às correntes iônicas e às equações diferenciais, preservando o comportamento dinâmico do sistema.

Especificamente, em cada equação onde aparecia a variável adimensional u , esta foi substituída pela expressão equivalente em termos de V_m e V_o (potencial de repouso). O fator de escala α foi integrado na equação principal de evolução temporal para garantir a correta conversão entre as formulações.

As alterações preservam a estrutura matemática do modelo original enquanto oferecem interpretação fisiológica direta, tornando o modelo mais acessível para aplicações clínicas e experimentais.

4.2.1 Constantes de Tempo

As constantes de tempo das dinâmicas iônicas são calculadas com base no potencial de membrana:

$$\tau_v = (1 - H(V_m, \theta_{v-})) \cdot \tau_{v1-} + H(V_m, \theta_{v-}) \cdot \tau_{v2-}; \quad (4.3)$$

$$\tau_w = \tau_{w1-} + (\tau_{w2-} - \tau_{w1-}) \cdot \frac{1 + \tanh(k_{w-} \cdot (V_m - u_{w-}))}{2}; \quad (4.4)$$

$$\tau_{s0} = \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1}) \cdot \frac{1 + \tanh(k_{so} \cdot (V_m - u_{so}))}{2}; \quad (4.5)$$

$$\tau_s = (1 - H(V_m, \theta_w)) \cdot \tau_{s1} + H(V_m, \theta_w) \cdot \tau_{s2}; \quad (4.6)$$

$$\tau_0 = (1 - H(V_m, \theta_o)) \cdot \tau_{o1} + H(V_m, \theta_o) \cdot \tau_{o2}. \quad (4.7)$$

4.2.2 Valores em Estado Estacionário

Os valores de equilíbrio para as variáveis de gatilho são:

$$v_{inf} = v_{inf}(V_m, \theta_{v-}); \quad (4.8)$$

$$w_{inf} = (1 - H(V_m, \theta_o)) \cdot \left(1 - \frac{V_m + V_o}{\tau_{w_inf}}\right) + H(V_m, \theta_o) \cdot w_{inf}^*. \quad (4.9)$$

4.2.3 Correntes Iônicas

O modelo inclui três correntes iônicas principais:

$$J_{fi} = -v \cdot H(V_m, \theta_v) \cdot (V_m - \theta_v) \cdot \frac{u_u - (V_m + V_o)}{\tau_{fi}}; \quad (4.10)$$

$$J_{so} = \frac{(V_m + V_o) \cdot (1 - H(V_m, \theta_w))}{\tau_0} + \frac{H(V_m, \theta_w)}{\tau_{s0}}; \quad (4.11)$$

$$J_{si} = -H(V_m, \theta_w) \cdot \frac{w \cdot s}{\tau_{si}}. \quad (4.12)$$

Estas correntes representam, respectivamente, a corrente rápida de entrada (principalmente sódio), a corrente lenta de saída (principalmente potássio) e a corrente lenta de entrada (principalmente cálcio).

4.2.4 Equações Diferenciais

A evolução temporal do sistema é descrita pelo seguinte conjunto de equações diferenciais:

$$\frac{dV_m}{dt} = \alpha \cdot [-(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) + I_{stim}(t)]; \quad (4.13)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(1 - H(V_m, \theta_v)) \cdot (v_{inf} - v)}{\tau_v} - \frac{H(V_m, \theta_v) \cdot v}{\tau_{v+}}; \quad (4.14)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{(1 - H(V_m, \theta_w)) \cdot (w_{inf} - w)}{\tau_w} - \frac{H(V_m, \theta_w) \cdot w}{\tau_{w+}}; \quad (4.15)$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{\tau_s} \left[\frac{1 + \tanh(k_s \cdot ((V_m + V_o) - u_s))}{2} - s \right]. \quad (4.16)$$

A primeira equação descreve a taxa de variação do potencial de membrana, onde o fator de escala α é aplicado para converter as correntes adimensionais em variações de potencial em mV. As demais equações descrevem a evolução das variáveis de gatilho v , w e s , que controlam a ativação e a inativação das diversas correntes iônicas.

4.3 Comparação Objetiva dos Modelos

A Tabela 3 apresenta uma comparação sistemática entre o modelo normalizado original e o modelo cardíaco mínimo com valores fisiológicos, destacando as principais transformações matemáticas aplicadas. Esta comparação evidencia como a transformação linear foi implementada de forma consistente em diferentes componentes do modelo, preservando a equivalência matemática enquanto proporciona uma interpretação fisiológica direta.

Tabela 3 – Comparação entre as formulações equivalentes do modelo cardíaco mínimo

Aspecto	Modelo Normalizado(u)	Modelo Fisiológico(V_m)
Variável primária	u (adimensional)	$V_m = \alpha \cdot u - V_o$
Inicialização	$u_0 = 0$	$V_o = -88.637$
Escala temporal	$\frac{du}{dt}$	$\frac{dV_m}{dt} = \alpha \cdot \frac{du}{dt}$
Transformação em w_{inf}	$1 - \frac{u}{\tau_{w_{inf}}}$	$1 - \frac{V_m + V_o}{\tau_{w_{inf}}}$
Transformação em J_{fi}	$(u_u - u)$	$(u_u - (V_m + V_o))$
Transformação em ds/dt	$(u - u_s)$	$((V_m + V_o) - u_s)$

O parâmetro V_o aparece no modelo fisiológico para manter a equivalência matemática com o modelo normalizado. Na implementação, $V_o = -88.637$ mV, corresponde ao valor de deslocamento na transformação linear entre os modelos.

4.4 Diferenças Práticas entre Formulações

A formulação com potencial de membrana direto difere do modelo normalizado em aspectos operacionais específicos:

- **Unidades de saída:** Potencial expresso em mV versus valores adimensionais $[0,1]$;
- **Comparação experimental:** Eliminação da etapa de conversão linear ($V_m = \alpha \cdot u - V_o$) para validação com dados experimentais;
- **Integração com outros modelos:** Compatibilidade direta de unidades com modelos cardíacos existentes (ToRORd, ten-Tusscher);
- **Parametrização:** Limiares definidos em mV ($\theta_v = -55$ mV) versus valores normalizados ($\theta_v = 0.13$).

Foi avaliado nesse estudo que o custo computacional permanece equivalente entre as formulações.

5 MÉTODOS

Este capítulo apresenta os métodos utilizados para alcançar os objetivos propostos, com as estratégias empregadas para ajustar os parâmetros do modelo mínimo.

5.1 Análise de Sensibilidade

A identificação dos parâmetros mais influentes do modelo cardíaco foi realizada para diminuir as variáveis de decisão através de uma abordagem híbrida, combinando técnicas de análise de sensibilidade local e global. Este processo foi fundamental para reduzir a dimensionalidade do problema de otimização, focando apenas nos parâmetros com maior impacto sobre as propriedades eletrofisiológicas de interesse, mantendo a representatividade do modelo.

5.1.1 Abordagem Metodológica

A análise foi realizada em duas etapas:

1. **Análise Visual Comparativa:** Inicialmente, realizou-se uma análise sistemática variando individualmente cada parâmetro e observando seu efeito nas curvas de restituição. Para cada parâmetro, definiu-se uma faixa de valores fisicamente plausíveis e avaliaram-se as métricas:
 - Duração do potencial de ação (APD90);
 - Taxa máxima de despolarização (dV/dt_{max}).

As curvas de restituição resultantes foram comparadas com dados experimentais de referência (modelo TORORd), permitindo identificar qualitativamente os parâmetros com maior influência na aproximação do modelo aos dados experimentais.

2. **Análise Global via Método de Sobol:** Complementarmente, aplicou-se o método de análise de sensibilidade global de Sobol, quantificando a influência relativa de cada parâmetro através de índices de sensibilidade.

5.1.2 Método de Sobol e Métricas de Erro

O método de Sobol (SOBOL, 1993; SALTELLI et al., 2010) é uma técnica de análise de sensibilidade global baseada na decomposição da variância total da saída do modelo em contribuições atribuíveis a cada parâmetro e suas interações. Diferentemente dos métodos locais, que avaliam apenas o efeito de pequenas perturbações em torno de um ponto nominal, o método de Sobol explora sistematicamente todo o espaço de parâmetros e identifica não apenas efeitos individuais, mas também interações que podem não ser detectadas em abordagens locais (SALTELLI et al., 2008).

Esta técnica é particularmente valiosa para modelos cardíacos, onde as interações paramétricas complexas são comuns devido à natureza não-linear das equações que descrevem os processos eletrofisiológicos. A identificação destas interações é crucial para uma otimização mais eficiente, pois permite compreender como diferentes parâmetros podem compensar ou potencializar mutuamente seus efeitos (SARKAR; SOBIE, 2012).

Para a implementação desta análise, definiu-se um espaço paramétrico com variação de $\pm 50\%$ em torno dos valores nominais para cada um dos 28 parâmetros do modelo. O método foi implementado via biblioteca SALib (HERMAN; USHER, 2017), utilizando a técnica de amostragem de Saltelli, que gerou 1024 pontos base resultando em $N \cdot (2D + 2)$ simulações, onde $D = 28$ é o número de parâmetros.

Para cada parâmetro, foram calculados dois índices fundamentais:

- **Índice de Primeira Ordem (S_1):** Quantifica a contribuição direta do parâmetro na variância da saída, sem interações.

$$S_{1i} = \frac{V_i}{V(Y)} = \frac{V_{\mathbf{X}_{\sim i}}[E_{\mathbf{X}_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)}. \quad (5.1)$$

onde V_i representa a variância atribuível diretamente ao parâmetro i , $V(Y)$ é a variância total da saída Y , e $V_{\mathbf{X}_{\sim i}}[E_{\mathbf{X}_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]$ é a variância da esperança condicional da saída quando todos os parâmetros exceto i são fixados.

- **Índice Total (S_T):** Representa a contribuição total, incluindo efeitos diretos e todas as interações.

$$S_{Ti} = \frac{E_{\mathbf{X}_{\sim i}}[V_{\mathbf{X}_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)} = 1 - \frac{V_{\mathbf{X}_{\sim i}}[E_{\mathbf{X}_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V(Y)}. \quad (5.2)$$

onde $E_{\mathbf{X}_{\sim i}}[V_{\mathbf{X}_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]$ representa a esperança da variância condicional quando todos os parâmetros exceto i são fixados, e a formulação alternativa como complemento quantifica a fração da variância que não é explicada por termos independentes do parâmetro i (SALTELLI, 2002).

Foram implementadas duas abordagens complementares: (1) análise direta, que calculou a sensibilidade das métricas (APD_{90} , dV/dt_{max}) em relação aos parâmetros; e (2) análise de erro, que avaliou a sensibilidade do erro entre os valores simulados e os valores de referência.

As métricas de erro utilizadas foram definidas matematicamente como:

- **Erro na duração do potencial de ação:**

$$E_{APD}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} \left(\frac{APD_{sim,i}(\mathbf{x}) - APD_{ref,i}}{\mu_{APD}} \right)^2}. \quad (5.3)$$

onde $\mu_{APD} = \frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} APD_{ref,i}$ é a média dos valores de referência.

- **Erro na taxa máxima de despolarização:**

$$E_{dV/dt}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} \left(\frac{(dV/dt)_{max,sim,i}(\mathbf{x}) - (dV/dt)_{max,ref,i}}{\mu_{dV/dt}} \right)^2}. \quad (5.4)$$

onde $\mu_{dV/dt} = \frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} (dV/dt)_{max,ref,i}$ é a média dos valores de referência da derivada máxima.

A análise de Sobol foi aplicada às duas métricas principais das curvas de restituição (APD90 e max dV/dt).

A combinação destas abordagens permitiu uma compreensão abrangente da influência dos parâmetros, orientando a seleção dos mais relevantes para a etapa de otimização. Os resultados desta análise, incluindo a identificação dos parâmetros mais influentes e a determinação dos limites de otimização, são apresentados na seção de resultados.

5.2 Otimização

A otimização busca determinar soluções ótimas para problemas matemáticos formulados como minimização ou maximização de funções sob possíveis restrições. Formalmente, representa-se um problema de otimização como:

$$\min_{\mathbf{x} \in \Omega} f(\mathbf{x}), \quad (5.5)$$

onde $f(\mathbf{x})$ designa a função objetivo, \mathbf{x} o vetor de variáveis decisórias e Ω o espaço viável de soluções.

Os problemas de otimização classificam-se quanto à linearidade (lineares ou não-lineares), domínio das variáveis (contínuos ou discretos), presença de restrições (com ou sem restrições), abrangência da solução (global ou local) e natureza do processo (determinístico ou estocástico) (FLETCHER, 2013).

5.2.1 Métodos de Otimização

Métodos baseados em gradiente utilizam informações derivativas da função objetivo, atualizando iterativamente a solução conforme:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \alpha_k \nabla f(\mathbf{x}_k), \quad (5.6)$$

onde \mathbf{x}_k representa o vetor de variáveis de decisão na iteração k , α_k é o tamanho do passo (ou taxa de aprendizado), e $\nabla f(\mathbf{x}_k)$ é o gradiente da função objetivo no ponto \mathbf{x}_k (NOCEDAL; WRIGHT, 2006).

Entre estes, destacam-se o Gradiente Descendente, método de Newton e Quasi-Newton (BFGS) (FLETCHER, 2013).

Métodos livres de gradiente, como Nelder-Mead, Busca Padrão e Otimização por Enxame de Partículas (PSO), prescindem de derivadas, baseando-se em heurísticas para a exploração do espaço de busca (AUDET; HARE, 2017).

Métodos evolutivos emulam princípios biológicos de evolução e seleção natural. Algoritmos Genéticos, Evolução Diferencial (STORN; PRICE, 1997) e Estratégias Evolutivas (HANSEN; OSTERMEIER, 2001) constituem exemplos desta categoria, operando com populações de soluções candidatas que evoluem por gerações sucessivas mediante mecanismos de seleção, recombinação e mutação.

5.2.2 Aplicação à Modelagem Cardíaca

Na otimização de modelos cardíacos, os objetivos frequentemente apresentam natureza conflitante. Por exemplo, parâmetros que otimizam a duração do potencial de ação (APD90) podem, simultaneamente, aumentar o erro na reprodução da taxa máxima de despolarização ($\max dV/dt$).

A abordagem tradicional de agregação ponderada dos objetivos:

$$f_{agregada}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^m w_i f_i(\mathbf{x}). \quad (5.7)$$

apresenta limitações significativas, incluindo:

- Necessidade de definir, a priori, pesos w_i para cada objetivo, introduzindo subjetividade;
- Incapacidade de representar adequadamente regiões não-convexas da fronteira de Pareto;
- Ausência de garantias de explorar o espaço completo de compromissos entre objetivos.

A identificação da fronteira de Pareto completa, conforme observado neste trabalho, proporciona:

- Visualização explícita dos compromissos entre diferentes propriedades eletrofisiológicas;
- Quantificação objetiva dos limites intrínsecos do modelo em reproduzir simultaneamente todos os aspectos do comportamento cardíaco;
- Flexibilidade na seleção pós-otimização da solução mais adequada para aplicações específicas;
- Análise da natureza do acoplamento entre diferentes métricas eletrofisiológicas.

5.2.3 Otimização Multiobjetivo

Problemas de otimização com múltiplos objetivos conflitantes requerem abordagens que transcendem a otimização escalar tradicional. A otimização multiobjetivo formaliza esta classe de problemas através da minimização simultânea de m funções objetivo:

$$\min_{\mathbf{x} \in \Omega} \mathbf{F}(\mathbf{x}) = [f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_m(\mathbf{x})], \quad (5.8)$$

onde $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ representa o vetor de funções objetivo e Ω denota o espaço de decisão viável.

Na modelagem cardíaca, objetivos como minimização do erro em duração do potencial de ação (APD90), erro na taxa máxima de despolarização ($\max dV/dt$) e erro na morfologia apresentam natureza intrinsecamente conflitante.

5.2.3.1 Dominância de Pareto

O conceito de dominância constitui a base da otimização multiobjetivo. Uma solução $\mathbf{x}^{(1)}$ domina outra solução $\mathbf{x}^{(2)}$ (denotado por $\mathbf{x}^{(1)} \prec \mathbf{x}^{(2)}$) se e somente se:

$$\forall i \in \{1, 2, \dots, m\} : f_i(\mathbf{x}^{(1)}) \leq f_i(\mathbf{x}^{(2)}); \quad (5.9)$$

$$\exists j \in \{1, 2, \dots, m\} : f_j(\mathbf{x}^{(1)}) < f_j(\mathbf{x}^{(2)}). \quad (5.10)$$

A condição (5.9) estabelece que $\mathbf{x}^{(1)}$ não é inferior a $\mathbf{x}^{(2)}$ em qualquer objetivo, enquanto (5.10) exige superioridade estrita em pelo menos um objetivo. Estas condições aplicam-se especificamente a problemas de minimização.

5.2.3.2 Fronteira de Pareto

Uma solução \mathbf{x}^* é denominada não-dominada ou Pareto-ótima se não existe nenhuma outra solução no espaço viável que a domine. O conjunto de todas as soluções não-dominadas constitui a fronteira de Pareto, formalizando matematicamente o conceito de compromissos entre objetivos conflituosos.

A Figura 8 ilustra uma fronteira de Pareto em um problema com dois objetivos. Cada ponto na fronteira representa uma solução que não pode ser melhorada em um objetivo sem degradar o outro.

Para problemas com três objetivos, a fronteira de Pareto forma uma superfície tridimensional no espaço dos objetivos. A Figura 23 exemplifica esta configuração, onde cada ponto representa uma solução não dominada caracterizada por seus valores nos três objetivos.

No contexto da otimização do modelo cardíaco, esta abordagem permite identificar compromissos entre erro em APD90, erro em $\max dV/dt$ e erro na morfologia da onda, conforme será apresentado no capítulo de resultados.

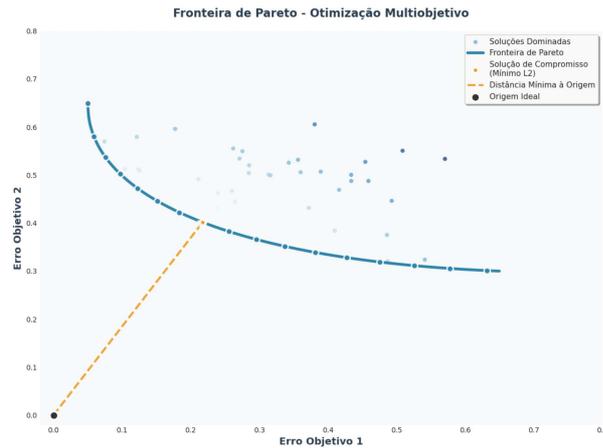


Figura 8 – Exemplo de fronteira de Pareto em um problema de otimização com dois objetivos. Os pontos azuis na curva representam soluções não-dominadas que compõem a fronteira de Pareto. Os pontos cinzas representam soluções dominadas. O ponto destacado indica a solução ideal onde ambos os objetivos são simultaneamente minimizados.

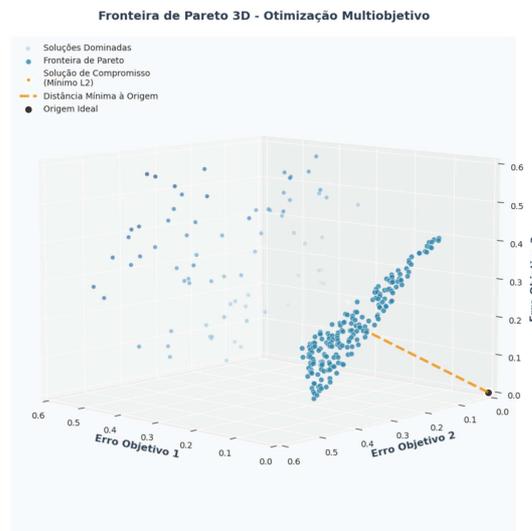


Figura 9 – Exemplo de fronteira de Pareto tridimensional para um problema com três objetivos. A superfície formada pelos pontos representa o conjunto de soluções não-dominadas.

5.2.4 Metodologia de Otimização Aplicada

A otimização do modelo cardíaco foi realizada empregando-se dois algoritmos evolutivos distintos: Evolução Diferencial (DE) e o algoritmo genético multiobjetivo NSGA-II. Ambos pertencem à classe de métodos de otimização livre de gradiente.

5.2.4.1 Seleção de Parâmetros e Formulação das Funções Objeto

A partir da análise de Sobol, selecionaram-se parâmetros com índice total $ST > 0.1$ para pelo menos uma métrica, resultando de 28 para 13 parâmetros críticos: u_{so} , τ_{w+} , τ_{so1} , w_{inf}^* , τ_{v1-} , τ_{v+} , τ_{si} , τ_{fi} , u_s , k_s , k_{so} , τ_{w1-} , θ_w .

Limites estabelecidos baseados em análise de estabilidade numérica, com variação de $\pm 30\%$ para 12 parâmetros. O parâmetro θ_w recebeu limites específicos [-94, -50] mV devido à sua alta sensibilidade ($ST = 0.584$ para APD90 e $ST = 0.497$ para max dV/dt) e função crítica como limiar de controle da repolarização. Valores fora desta faixa comprometem a estabilidade numérica do integrador e geraram comportamentos não fisiológicos nas transições entre fases do potencial de ação.

5.2.4.2 Normalização dos Erros:

Para garantir comparabilidade entre métricas de diferentes unidades e escalas, todos os erros foram normalizados utilizando valores do modelo de referência, tornando-os adimensionais e diretamente comparáveis.

Componentes de Erro utilizando Norma L2:

- $E_{APD}(\mathbf{x})$ - Erro na duração do potencial de ação :

$$E_{APD}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} \left(\frac{APD_{sim,i}(\mathbf{x}) - APD_{ref,i}}{\mu_{APD}} \right)^2}, \quad (5.11)$$

onde $\mu_{APD} = \frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} APD_{ref,i}$ é a média dos valores de referência.

- $E_{dV/dt}(\mathbf{x})$ - Erro na taxa máxima de despolarização :

$$E_{dV/dt}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} \left(\frac{(dV/dt)_{max,sim,i}(\mathbf{x}) - (dV/dt)_{max,ref,i}}{\mu_{dV/dt}} \right)^2}, \quad (5.12)$$

onde $\mu_{dV/dt} = \frac{1}{N_{BCL}} \sum_{i=1}^{N_{BCL}} (dV/dt)_{max,ref,i}$ é a média dos valores de referência.

- $E_{forma}(\mathbf{x})$ - Erro na morfologia da onda :

$$E_{forma}(\mathbf{x}) = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (V_{sim,j}(\mathbf{x}) - V_{ref,j})^2}}{RMS(V_{ref})}, \quad (5.13)$$

onde $RMS(V_{ref}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N V_{ref,j}^2}$ é o valor quadrático médio da forma de onda de referência.

Esta abordagem de normalização diferenciada reflete a natureza distinta das métricas: enquanto APD90 e max dV/dt representam valores escalares únicos, onde a normalização pela média fornece interpretação direta do erro relativo percentual, a morfologia da onda constitui um sinal temporal complexo, onde a normalização por RMS é mais apropriada por capturar a energia característica do sinal de referência. Esta estratégia permite ponderação equivalente entre as métricas na otimização.

5.2.4.3 Evolução Diferencial (DE)

A Evolução Diferencial é um algoritmo estocástico de otimização global que opera através de um processo iterativo de mutação, recombinação e seleção (STORN; PRICE, 1997). Este método mantém uma população de vetores de parâmetros que evoluem para convergir em direção ao mínimo global, sendo particularmente eficaz em espaços de busca complexos e não convexos.

Nessa implementação, a DE utilizou uma função objetivo escalar ponderada, combinando os três componentes de erro:

$$f_{DE}(\mathbf{x}) = w_{APD} \cdot E_{APD}(\mathbf{x}) + w_{dV/dt} \cdot E_{dV/dt}(\mathbf{x}) + w_{forma} \cdot E_{forma}(\mathbf{x}). \quad (5.14)$$

Os pesos foram definidos como:

- Peso para o erro de APD: $w_{APD} = 1.0$;
- Peso para o erro de dV/dt_{max} : $w_{dV/dt} = 1.0$;
- Peso para o erro na morfologia da onda: $w_{forma} = 1.0$.

5.2.4.4 NSGA-II:

O algoritmo NSGA-II (Non-dominated Sorting Genetic Algorithm II) representa uma abordagem fundamentalmente diferente ao tratar problemas com múltiplos objetivos conflitantes (DEB et al., 2002). Em vez de combinar os objetivos em uma única função, o NSGA-II preserva a natureza multiobjetivo do problema, identificando um conjunto de soluções não dominadas que formam a fronteira de Pareto. Sua estratégia de classificação por não dominância e manutenção de diversidade através da distância de aglomeração (uma métrica que estima o isolamento de cada solução no espaço dos objetivos, favorecendo soluções em regiões menos povoadas) permite explorar eficientemente o espaço de compromissos entre objetivos.

Diferentemente da DE, o NSGA-II tratou cada componente de erro como um objetivo independente a ser minimizado:

$$f_1(\mathbf{x}) = E_{APD}(\mathbf{x}), \quad (5.15)$$

$$f_2(\mathbf{x}) = E_{dV/dt}(\mathbf{x}), \quad (5.16)$$

$$f_3(\mathbf{x}) = E_{forma}(\mathbf{x}). \quad (5.17)$$

Esta abordagem multiobjetivo permitiu a exploração do espaço de compromissos (trade-offs) entre objetivos conflitantes, gerando um conjunto de soluções não dominadas. Na seleção da solução final, utilizou-se um critério padrão de compromisso baseado na distância Euclidiana normalizada:

$$d(\mathbf{x}) = \sqrt{E_{APD}^2(\mathbf{x}) + E_{dV/dt}^2(\mathbf{x}) + E_{forma}^2(\mathbf{x})}. \quad (5.18)$$

A solução selecionada foi aquela que minimizou esta distância, representando o melhor compromisso entre os três objetivos.

5.2.5 Implementação da Otimização

A implementação dos algoritmos de otimização utilizou bibliotecas Python especializadas, selecionadas por suas características complementares:

5.2.5.1 SciPy

A biblioteca SciPy fornece implementações de referência para algoritmos de otimização científica de objetivo único. Para este trabalho, utilizou-se especificamente o módulo *scipy.optimize*, que implementa o algoritmo de Evolução Diferencial (DE) através da função *differential-evolution*.

Quando o parâmetro **mutation** é especificado como uma tupla (min, max), a implementação emprega **dithering**, que altera aleatoriamente a constante de mutação F a cada geração, selecionando valores de uma distribuição uniforme. A função suporta diferentes tipos de restrições (**LinearConstraint**, **NonLinearConstraint**, **Bounds**) e paralelização através do parâmetro **workers**, que distribui cálculos entre múltiplos processadores.

A implementação do SciPy retorna uma única solução ótima, diferindo fundamentalmente de algoritmos multiobjetivo verdadeiros que retornam conjuntos de soluções Pareto-ótimas. Neste trabalho, os múltiplos critérios eletrofisiológicos foram agregados em uma função objetivo ponderada única para compatibilidade com esta implementação (VIRTANEN et al., 2020). Esta biblioteca foi escolhida por sua robustez, documentação extensiva e validação na comunidade científica para problemas de otimização de objetivo único.

5.2.5.2 PyMOO

A biblioteca Python Multi-Objective Optimization (PyMOO) (BLANK; DEB, 2020) é especializada em algoritmos evolutivos para otimização, com ênfase particular em problemas multiobjetivo. Diferentemente do SciPy, que prioriza algoritmos de objetivo único, o PyMOO fornece implementações de diversos algoritmos evolutivos multiobjetivo, incluindo NSGA-II, NSGA-III e MOEA/D. A biblioteca oferece uma API unificada para todos os algoritmos, facilitando a comparação entre diferentes métodos, além de recursos avançados para visualização de populações e fronteiras de Pareto. A implementação da Evolução Diferencial no PyMOO com objetivo único foi utilizada como alternativa à versão do SciPy.

5.2.5.3 Configuração dos Algoritmos

Os algoritmos foram configurados após avaliação empírica de parâmetros comumente utilizados na literatura e foram executados três vezes. A Evolução Diferencial utilizou estratégia `best1bin`, que combina mutação direcionada pelo melhor indivíduo ($v_i = x_{best} + F \cdot (x_{r1} - x_{r2})$) com crossover binomial probabilístico entre vetores alvo e mutante. Os parâmetros finais foram determinados através de testes preliminares visando maximizar a convergência: população de 50 indivíduos, taxa de crossover de 0.7, fator de mutação adaptativo (0.5, 1.0) e critério de parada de 50 gerações.

O NSGA-II foi configurado com população de 50 indivíduos, amostragem via Latin Hypercube, operadores SBX (prob=0.9, $\eta = 15$) e mutação polinomial ($\eta = 20$), critério de parada de 50 gerações.

Parâmetros padronizados comuns: tolerância de convergência 0.01, seed 42 para reprodutibilidade, e amostragem inicial via Latin Hypercube Sampling (LHS) para exploração uniforme do espaço paramétrico.

Ambiente Computacional: Todos os algoritmos foram executados em servidor dedicado com 64 cores de processamento e 128 GB de RAM sob condições controladas. A execução exclusiva do nó garantiu a ausência de interferência computacional e medições temporais precisas, eliminando variações de desempenho devido à concorrência de processos.

Os dados de referência foram obtidos do modelo ToRORd utilizando parâmetros padrão (TOMEK et al., 2019) com condições iniciais estabelecidas por pré-condicionamento até o estado estacionário.

5.3 Solver Numérico LSODA na função `solve_ivp`

O método LSODA (Livermore Solver for Ordinary Differential Equations with Automatic method switching) é um algoritmo adaptativo para resolução de equações diferenciais ordinárias. Este método está implementado na função `solve_ivp` do pacote SciPy e representa uma alternativa robusta para a integração numérica de EDOs.

Considerando-se o mesmo problema de valor inicial apresentado anteriormente:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0. \quad (5.19)$$

O método LSODA resolve este sistema utilizando uma abordagem adaptativa, alternando automaticamente entre:

- Método Adams: adequado para sistemas não-rígidos;
- Método BDF: adequado para sistemas rígidos.

A implementação deste método na função `solve_ivp` é realizada através da seguinte estrutura:

$$\text{sol} = \text{solve_ivp}(f, (t_0, t_f), y_0, \text{method}='LSODA', \text{rtol}, \text{atol}). \quad (5.20)$$

Onde f é a função que define o lado direito da EDO, (t_0, t_f) representa o intervalo de integração, y_0 são as condições iniciais, e `rtol` e `atol` são as tolerâncias relativas e absolutas, respectivamente.

O método LSODA demonstra propriedades de estabilidade superiores ao método de Euler Explícito para esse tipo de sistemas que alternam entre comportamentos rígidos e não-rígidos durante a simulação, com região de estabilidade expandida e controle automático do passo temporal baseado em estimativas de erro local (HINDMARSH, 1983). A implementação resultou em redução significativa no tempo computacional comparado ao Euler Explícito com passo fixo.

5.3.1 Aceleração da Solução Numérica

A implementação inicial utilizava integração numérica via método de Euler explícito com passo fixo. Para viabilizar a otimização em larga escala, foram implementadas duas estratégias de aceleração:

Integrador Adaptativo: Substituição do método de Euler pelo solver LSODA implementado na função `solve_ivp` do SciPy (VIRTANEN et al., 2020). O LSODA alterna automaticamente entre métodos Adams (sistemas não rígidos) e BDF (sistemas rígidos), com controle adaptativo do passo de integração (`rtol=1e-4`, `atol=1e-6`).

Compilação JIT: Aplicação de decoradores `@njit` da biblioteca Numba (LAM; PITROU; SEIBERT, 2015) nas funções críticas do modelo cardíaco (cálculo de correntes iônicas e equações diferenciais), traduzindo código Python para código de máquina otimizado.

Benchmark de Desempenho: Comparação entre implementação original (Euler explícito, Python puro) e implementação otimizada (LSODA + Numba) demonstrou aceleração de aproximadamente 25x para simulações individuais. Esta otimização foi fundamental para viabilizar a exploração do espaço paramétrico durante os algoritmos evolutivos.

5.3.2 Parâmetros fixos do modelo

Durante o processo de otimização, quinze parâmetros do modelo foram mantidos com valores fixos. Estes parâmetros não foram incluídos no algoritmo de otimização para reduzir a dimensionalidade do problema e focar nos parâmetros de maior sensibilidade para reprodução dos dados experimentais. Os valores utilizados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores dos parâmetros do modelo

Parâmetro	Valor
u_o	-88.637
u_u	122.6589
θ_v	-31.233860511237904
θ_v^-	-78.25934120260285
θ_o	-135.69040762175223
τ_{v2}^-	1060.9375
τ_{w2}^-	4.648438
k_w^-	35.546875
u_w^-	-58.9306
τ_{o1}	47218.91
τ_{o2}	123.38
τ_{so2}	1.175781
τ_{s1}	1.567383
τ_{s2}	19.912109
$\tau_{w\infty}$	8.2652

6 RESULTADOS

Este capítulo apresenta os resultados da análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo mínimo e da otimização realizada através de diferentes algoritmos evolutivos para reproduzir as propriedades eletrofisiológicas observadas no modelo ToRORD.

6.1 Análise de Sensibilidade dos Parâmetros

6.1.1 Análise de Sensibilidade Manual

A análise de sensibilidade manual foi conduzida variando individualmente parâmetros selecionados. As faixas de variação foram inicialmente estabelecidas em $\pm 50\%$ dos valores nominais e, subsequentemente, ajustadas com base na estabilidade numérica e relevância fisiológica das respostas observadas. Esta abordagem permitiu identificar o impacto direto de cada parâmetro nas curvas de restituição de APD90 e Max dV/dt .

O parâmetro τ_{so1} (constante de tempo para corrente de saída rápida) demonstrou influência significativa no comportamento eletrofisiológico (Figura 10). Variações de -34.3% a $+9.5\%$ resultaram em alterações substanciais nas curvas de restituição, com impacto mais pronunciado no APD90 para BCLs longos. Reduções no valor de τ_{so1} (-34.3%) produziram encurtamento significativo do APD90, especialmente em frequências baixas, enquanto aumentos ($+9.5\%$) geraram prolongamento moderado.

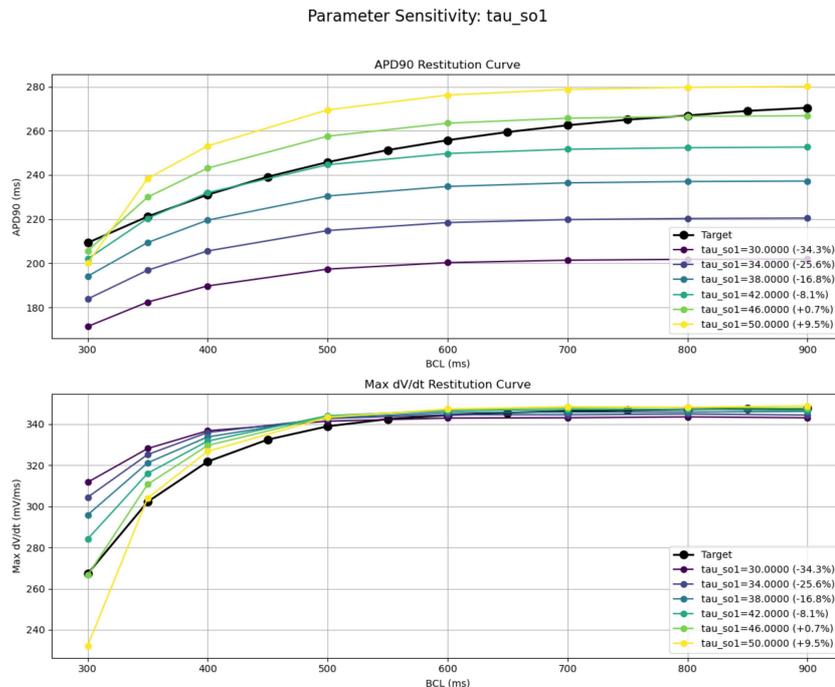


Figura 10 – Análise de sensibilidade do parâmetro τ_{so1} . Curvas de restituição de APD90 (superior) e max dV/dt (inferior) para diferentes valores do parâmetro. O APD90 apresenta maior sensibilidade em BCLs longos, enquanto max dV/dt mostra variações maiores em BCLs menores.

O parâmetro k_s (fator de escala para corrente J_{si}) apresentou comportamento distinto (Figura 11), com variações de -50% a +50% afetando principalmente a forma da curva de restituição de APD90. Valores reduzidos de k_s (-50%) resultaram em curvas de restituição mais acentuadas, indicando maior dependência de frequência, enquanto valores elevados (+50%) produziram curvas mais achatadas.

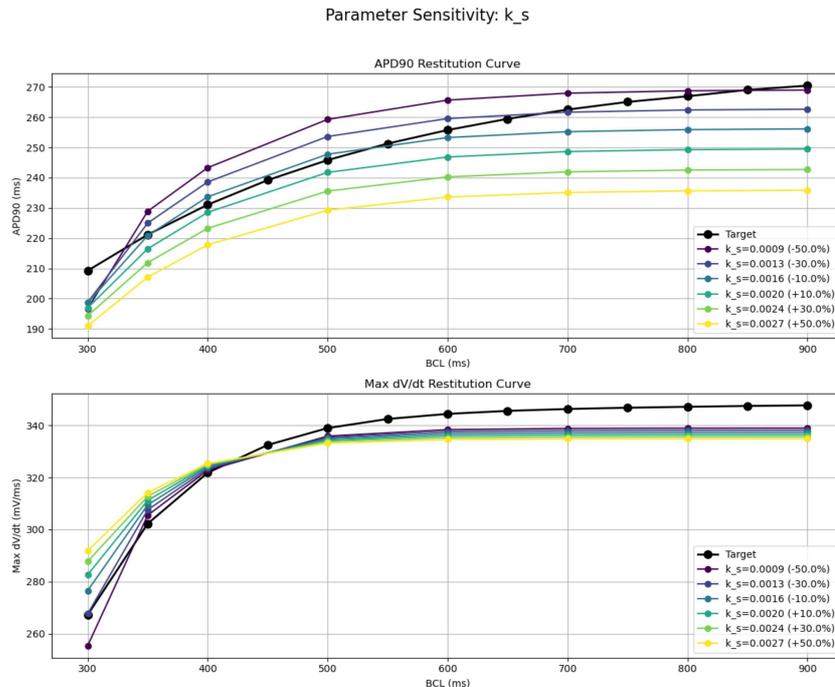


Figura 11 – Análise de sensibilidade do parâmetro k_s . Variações no fator de escala da corrente J_{si} afetam principalmente a forma da curva de restituição de APD90, com menor impacto na max dV/dt .

O parâmetro u_{so} (potencial de limiar para corrente de saída lenta) mostrou influência balanceada em ambas as métricas (Figura 12). Variações de -50% a +50% afetaram tanto APD90 quanto max dV/dt , com maior impacto observado em BCLs intermediários (400-700ms). Aumentos em u_{so} resultaram em ligeiro prolongamento do APD90 sem alterações significativas na max dV/dt .

6.1.2 Análise de Sensibilidade Global via Método de Sobol

6.1.2.1 Análise com Parâmetros Livres

A análise de Sobol quantificou a contribuição relativa de cada parâmetro através dos índices de primeira ordem (S1) e totais (ST) (Figuras 13 e 14). Os índices S1 representam efeitos diretos, enquanto ST incluem interações paramétricas.

Para **APD90**, os parâmetros mais influentes foram:

- τ_{si} (ST = 0.708): Maior influência total, indicando efeitos diretos significativos e interações importantes;

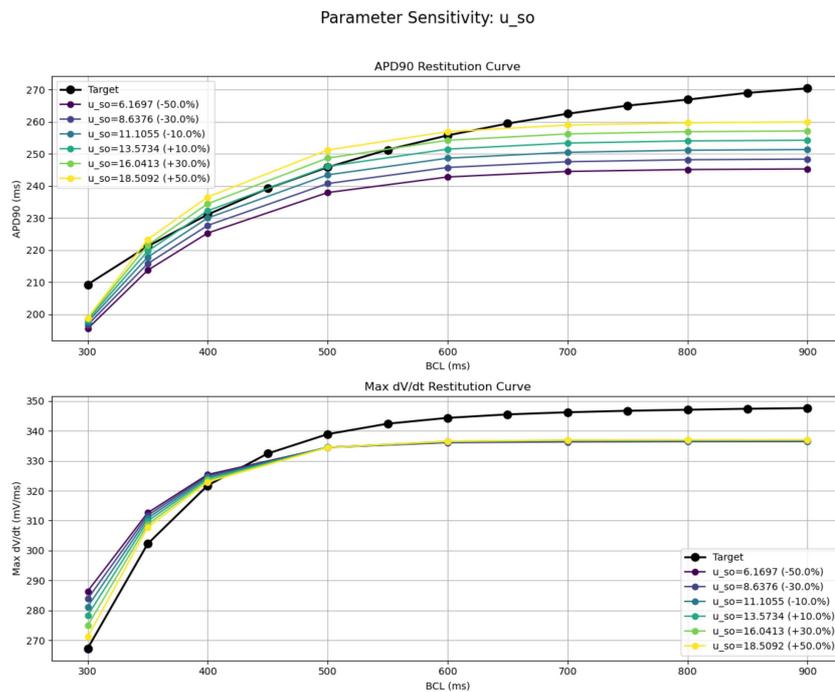


Figura 12 – Análise de sensibilidade do parâmetro u_{so} . Potencial de limiar para corrente de saída lenta demonstra influência balanceada nas métricas de APD90 e max dV/dt .

- θ_w (ST = 0.584): Segundo parâmetro mais influente ;
- u_o (ST = 0.601): Terceiro em importância total.

Para **max dV/dt** , identificaram-se:

- θ_w (ST = 0.497): Parâmetro mais influente;
- θ_{v-} (ST = 0.499): Influência comparável;
- θ_o (ST = 0.425): Terceiro mais importante.

A análise foi limitada às duas métricas principais das curvas de restituição (APD90 e max dV/dt) por representarem as propriedades eletrofisiológicas fundamentais que caracterizam a dinâmica cardíaca. Estas métricas capturam os aspectos essenciais da repolarização e despolarização, respectivamente, sendo suficientes para identificar os parâmetros críticos para otimização. A morfologia da onda, embora relevante, introduz complexidade adicional na análise de sensibilidade sem fornecer informações substancialmente distintas para a seleção paramétrica inicial.

6.1.2.2 Análise Baseada em Erro para Curva de Referência

A análise focada no erro entre simulações e dados de referência revelou padrões distintos (Figura 15). Os gráficos de barras horizontais (Figura 16) mostram a hierarquia de sensibilidade para cada métrica.

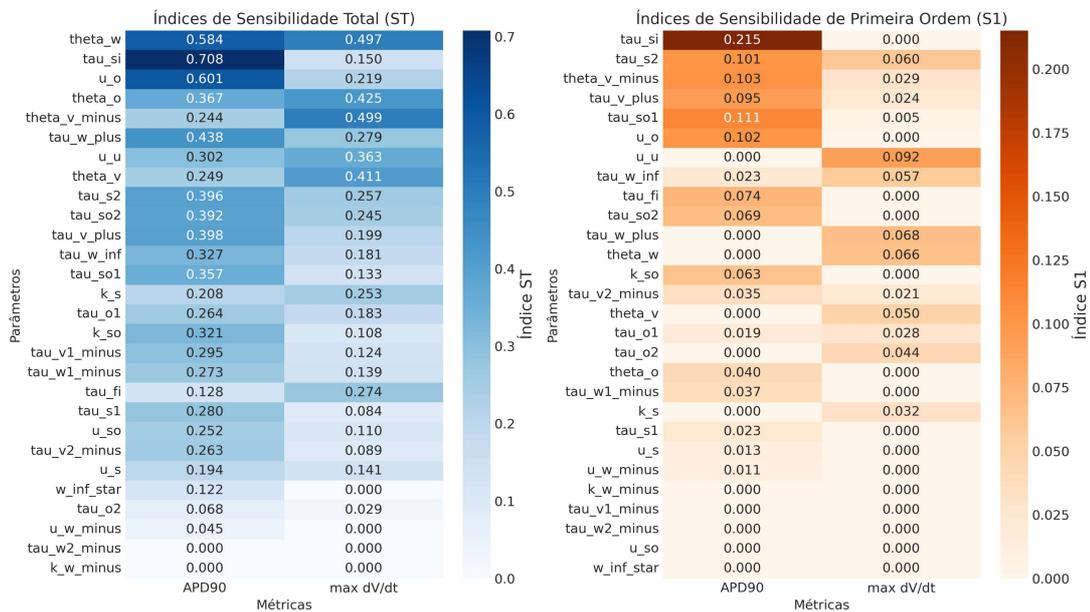


Figura 13 – Análise de sensibilidade global via método de Sobol com parâmetros livres. Mapas de calor mostram índices de primeira ordem (S1, direita) e totais (ST, esquerda) para APD90 e max dV/dt. Cores mais intensas indicam maior sensibilidade.

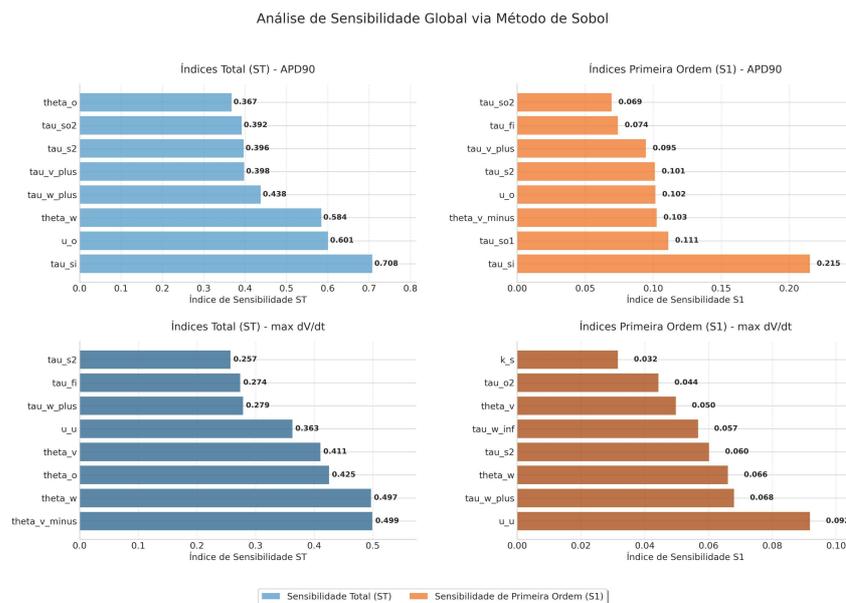


Figura 14 – Índices de sensibilidade de Sobol para análise com parâmetros livres. Gráficos de barras mostram hierarquia de influência dos parâmetros através dos índices S1 e ST.

Para erro de APD90:

- θ_w (ST = 0.700): Dominância clara como parâmetro mais influente;
- θ_o (ST = 0.614): Segunda maior influência total;
- u_o (ST = 0.560): Terceiro parâmetro mais relevante.

Para erro de max dV/dt:

- θ_w (ST = 0.581): Principal parâmetro influente;
- u_u (ST = 0.548): Segunda maior influência total;
- θ_o (ST = 0.496): Terceiro mais importante.

É importante notar que a análise baseada em erro é mais relevante para otimização, pois identifica diretamente os parâmetros que mais influenciam as métricas utilizadas na função objetivo, permitindo ajustes mais eficientes.

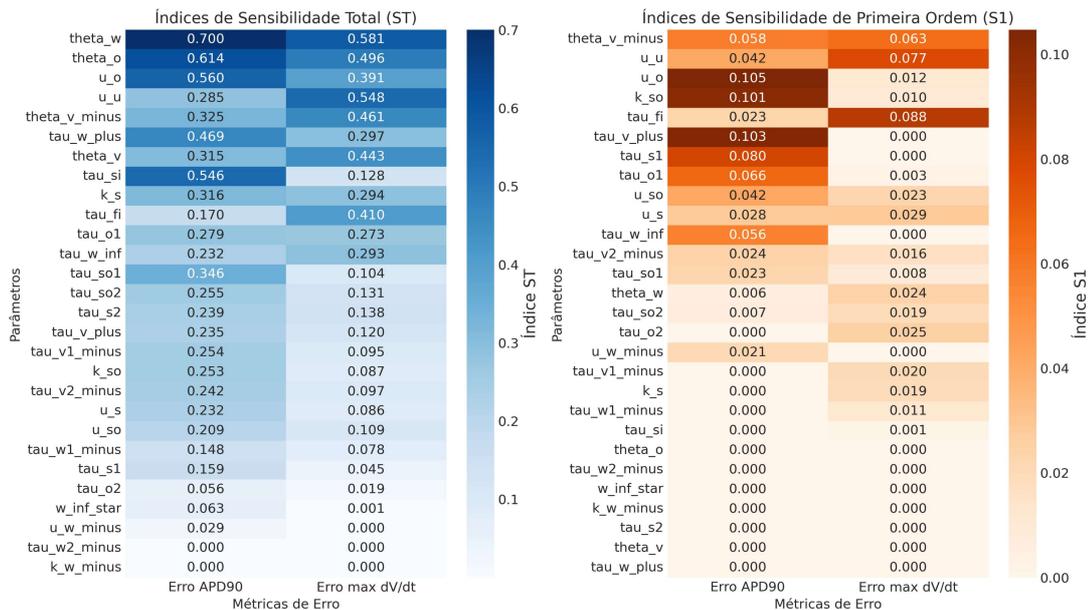


Figura 15 – Análise de sensibilidade de Sobolj baseada em erro. Mapas de calor dos índices S1 e ST para erro de APD90 e max dV/dt em relação aos dados de referência.

A comparação entre índices S1 e ST revelou interações paramétricas significativas, particularmente para τ_{si} e θ_w , onde $ST \gg S1$, indicando que estes parâmetros exercem influência substancial através de interações com outros parâmetros. A análise baseada em erro demonstrou que θ_w emerge consistentemente como o parâmetro mais crítico para ambas as métricas eletrofisiológicas.

A análise de sensibilidade global fundamentou a seleção de parâmetros para otimização, priorizando aqueles com maior impacto nas propriedades eletrofisiológicas essenciais.

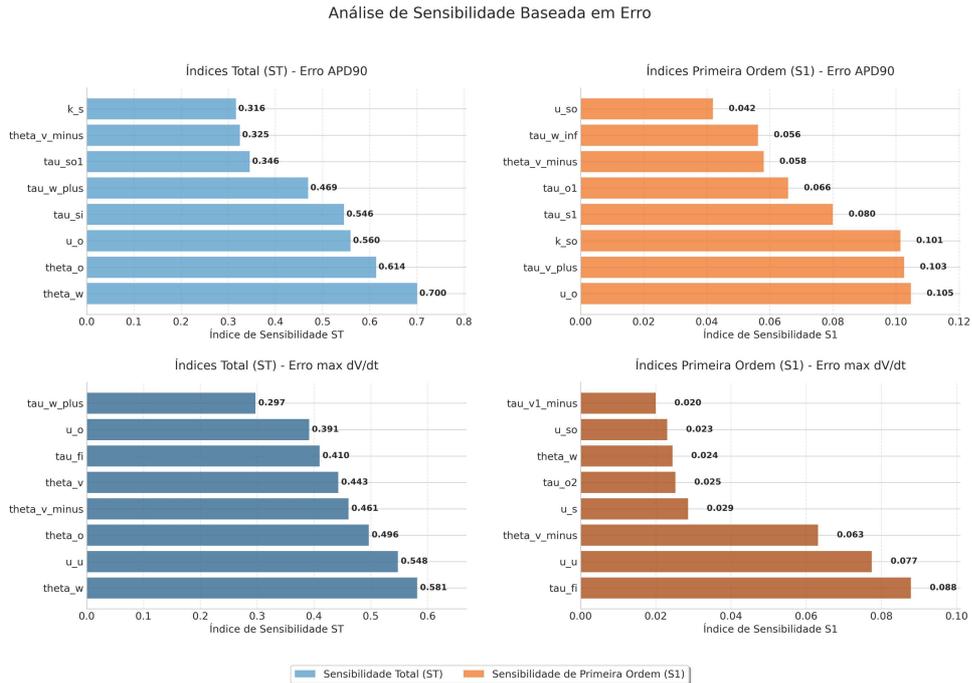


Figura 16 – Índices de sensibilidade de Sobol para análise baseada em erro. Gráficos de barras mostram índices S1 e ST para erro de APD90 e max dV/dt .

A abordagem focada nas curvas de restituição oferece representatividade fisiológica adequada, eficiência analítica, validação experimental direta e relevância clínica, uma vez que alterações nessas propriedades estão diretamente associadas às arritmias.

6.1.3 Seleção de Parâmetros para Otimização

Com base nas análises manual e de Sobol, selecionaram-se treze parâmetros para otimização: u_{so} , τ_{w+} , τ_{so1} , w_{inf}^* , τ_{v1-} , τ_{v+} , τ_{si} , τ_{fi} , u_s , k_s , k_{so} , τ_{w1-} , θ_w

Os parâmetros u_o e u_u foram excluídos da otimização por integrarem a conversão linear $V_m = \alpha \cdot u - V_o$ que transforma variáveis adimensionais ($u \in [0, 1]$) em potencial de membrana fisiológico, onde $\alpha = 122.6589$ representa o fator de escala e $V_o = -88.637$ mV o valor de repouso inicial. Estes valores, determinados pelos limites fisiológicos do modelo ToRORd, estabelecem a faixa operacional $[-88.6, +34]$ mV compatível com dados experimentais. A exclusão fundamenta-se na interdependência funcional com a transformação de escala, onde alterações em u_o modificam simultaneamente o limiar de despolarização, amplitude do potencial de ação e gradientes de voltagem nas correntes iônicas. Testes preliminares incluindo estes parâmetros resultaram em instabilidade numérica, divergência do integrador LSODA e aumento de 3-5 \times no tempo computacional.

A seleção final priorizou parâmetros com:

- Índices ST > 0.1 em pelo menos uma métrica de sensibilidade;
- Impacto observável nas curvas de restituição na análise manual;

- Relevância fisiológica para dinâmica de despolarização e repolarização;
- Estabilidade numérica durante o processo de otimização.

6.2 Otimização dos Parâmetros Seleccionados

6.2.1 Parâmetros Otimizados e Convergência

A otimização dos treze parâmetros seleccionados foi realizada utilizando três algoritmos evolutivos distintos. Cada algoritmo foi executado três vezes independentemente para avaliar a reprodutibilidade com uma análise amostral do comportamento. A Tabela 5 apresenta os valores correspondentes ao melhor resultado obtido dentre as três execuções de cada método.

Tabela 5 – Parâmetros otimizados pelos diferentes algoritmos de otimização.

Parâmetro	DE-PyMOO	DE-SciPy	NSGA-II
θ_w	-55.01	-77.19	-74.95
τ_{v1-}	59.55	56.17	54.05
τ_{v+}	7.68	10.07	1.92
τ_{w1-}	151.70	132.21	116.57
τ_{w+}	110.68	98.52	125.29
τ_{fi}	378.99	383.82	650.82
τ_{so1}	39.03	44.77	57.30
k_{so}	0.126	0.054	0.057
u_{so}	3.31	2.05	13.81
k_s	0.00107	0.00076	0.00143
u_s	206.58	73.44	107.91
τ_{si}	5.94	7.23	7.40
w_{inf}^*	2.28	2.41	0.86

Observa-se considerável divergência nos valores otimizados entre os algoritmos, indicando a presença de múltiplos mínimos locais no espaço de busca.

6.2.2 Desempenho na Reprodução das Propriedades Eletrofisiológicas

Os resultados apresentados a seguir correspondem aos melhores desempenhos obtidos por cada algoritmo dentre as três execuções independentes realizadas.

6.2.2.1 Evolução Diferencial via PyMOO (DE-PyMOO)

O algoritmo DE-PyMOO alcançou erro APD de 0.012, erro max dV/dt de 0.011 e erro de morfologia de 0.144 em 2.3 horas. O erro de morfologia de 14.4% é claramente visível na Figura 17, onde observa-se discrepância na fase de repolarização entre o modelo otimizado e o modelo referência. A análise das curvas de restituição (Figura 18) revela desempenho superior para $BCL = 300ms$ (erro APD 18.85%), significativamente melhor que outros algoritmos. Para BCLs intermediários (400-700ms), manteve erros APD abaixo de 3%, com destaque para $BCL = 450ms$ (erro 0.08%). A reprodução da dinâmica de despolarização foi precisa, com erros max dV/dt consistentemente baixos ($<0.2\%$) para BCLs maiores ou iguais a 350ms.

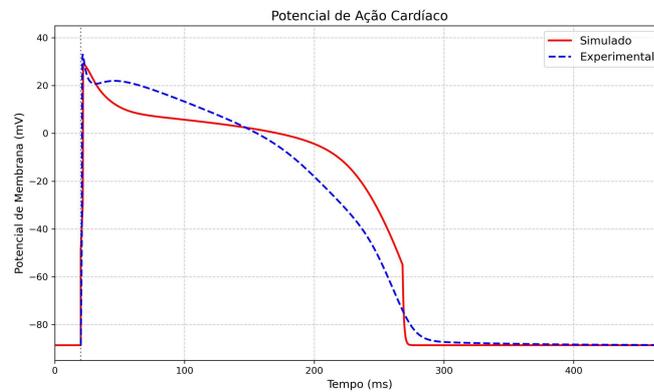


Figura 17 – Morfologia do potencial de ação para $BCL = 500ms$ obtida com DE-PyMOO.

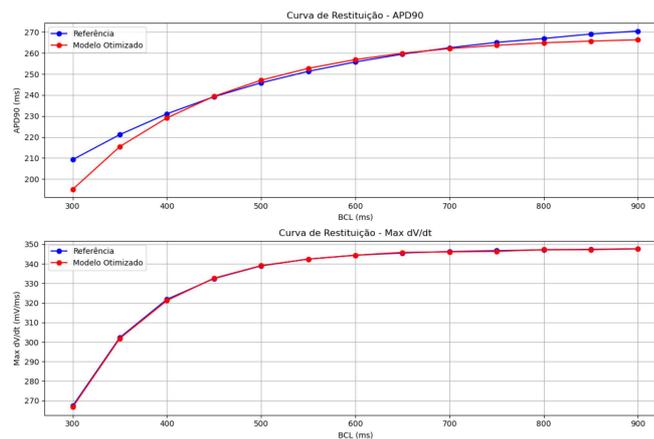


Figura 18 – Curvas de restituição para APD90 (superior) e max dV/dt (inferior) obtidas com DE-PyMOO.

6.2.2.2 Evolução Diferencial via SciPy (DE-SciPy)

O algoritmo DE-SciPy alcançou erro APD de 0.016, erro max dV/dt de 0.007 e erro de morfologia de 0.053 em 17.3 horas. Demonstrou um melhor desempenho em $BCL = 350 ms$ (erro APD 0.10%) e $BCL = 700 ms$ (erro 0.06%). Para max dV/dt , manteve

precisão notável com erro zero para $BCL = 350$ ms e 0.62% para $BCL = 300$ ms. A convergência foi consistente em toda a faixa de BCLs, indicando exploração eficaz do espaço paramétrico. A morfologia do potencial de ação (Figura 19) apresenta excelente concordância com os dados de referência, evidenciando o menor erro de morfologia entre todos os algoritmos testados. As curvas de restituição (Figura 20) demonstram reprodução precisa tanto para APD90 quanto para max dV/dt em toda a faixa de BCLs analisada.

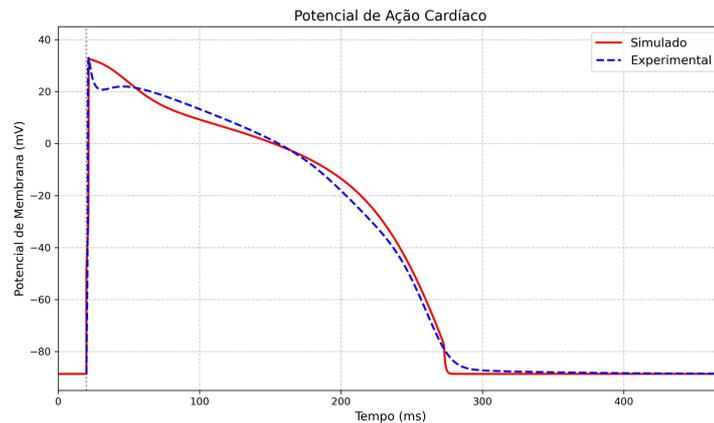


Figura 19 – Morfologia do potencial de ação para $BCL = 500$ ms obtida com DE-SciPy.

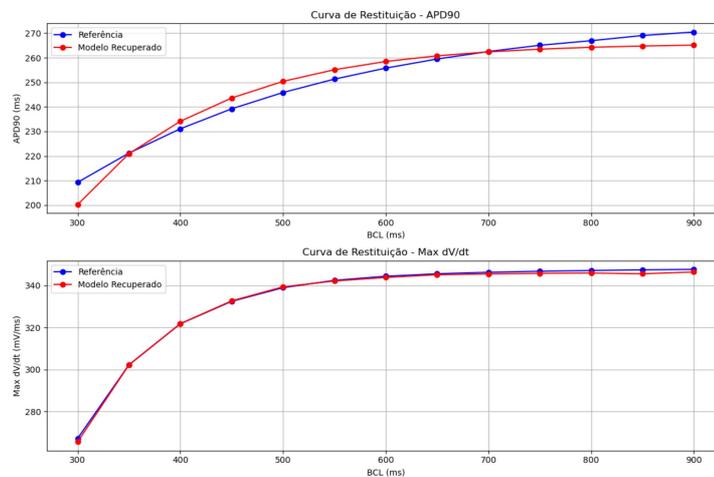


Figura 20 – Curvas de restituição para APD90 e max dV/dt obtidas com DE-SciPy.

6.2.2.3 NSGA-II

O algoritmo NSGA-II alcançou erro APD de 0.027, erro max dV/dt de 0.011 e erro de morfologia de 0.035 em 3.9 horas. A abordagem multiobjetivo identificou 51 soluções não dominadas na fronteira de Pareto, permitindo, posteriormente, a análise de compromissos entre objetivos conflitantes. Para $BCL = 300$ ms, obteve erro APD de 11.14%, melhor que os demais algoritmos do estudo. A reprodução de max dV/dt foi excepcional para BCLs maiores ou iguais a 500 ms (erro de 1.1%), indicando captura precisa da dinâmica de despolarização em frequências fisiológicas normais. A morfologia do

potencial de ação (Figura 21) apresenta o melhor erro de morfologia (3.5%), evidenciando a capacidade da abordagem multiobjetivo em balancear os diferentes aspectos da dinâmica cardíaca. As curvas de restituição (Figura 22) mostram boa concordância com os dados de referência, especialmente para BCLs elevados.

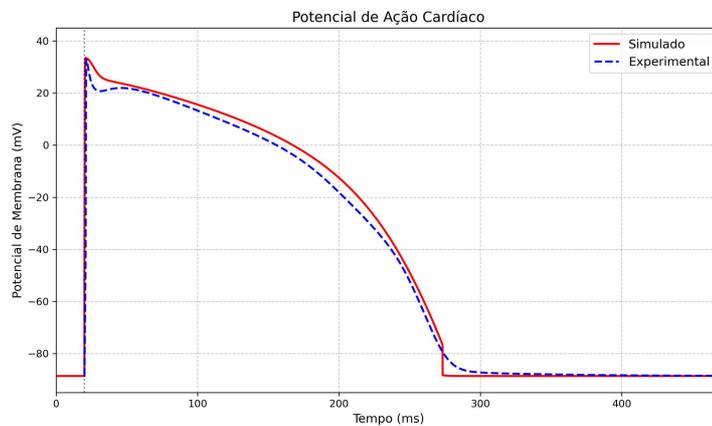


Figura 21 – Morfologia do potencial de ação para BCL = 500ms obtida com NSGA-II.

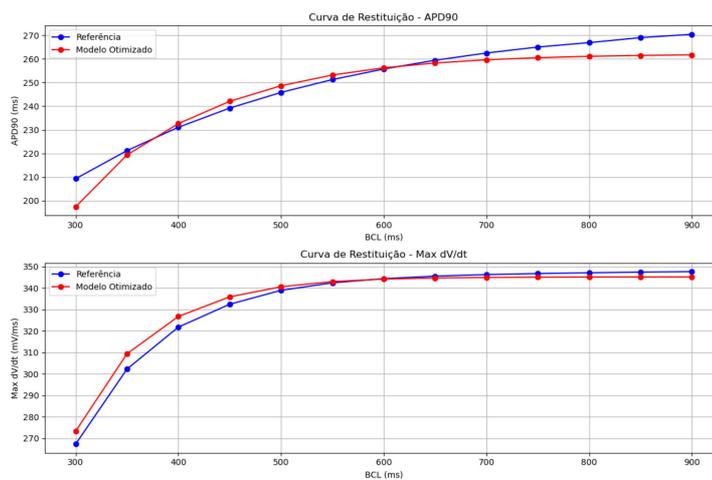


Figura 22 – Curvas de restituição para APD90 e max dV/dt obtidas com NSGA-II.

6.2.2.3.1 Análise da Fronteira de Pareto

A abordagem multiobjetivo do NSGA-II permitiu a exploração sistemática dos compromissos entre os três objetivos de otimização. A Figura 23 apresenta a fronteira de Pareto tridimensional completa, onde cada ponto azul representa uma solução não dominada no espaço dos três objetivos (erro de APD, erro de dV/dt e erro de morfologia).

As projeções bidimensionais da fronteira de Pareto (Figuras 24, 25 e 26) revelam os compromissos específicos entre pares de objetivos, representando diferentes perspectivas do mesmo conjunto de soluções não dominadas.

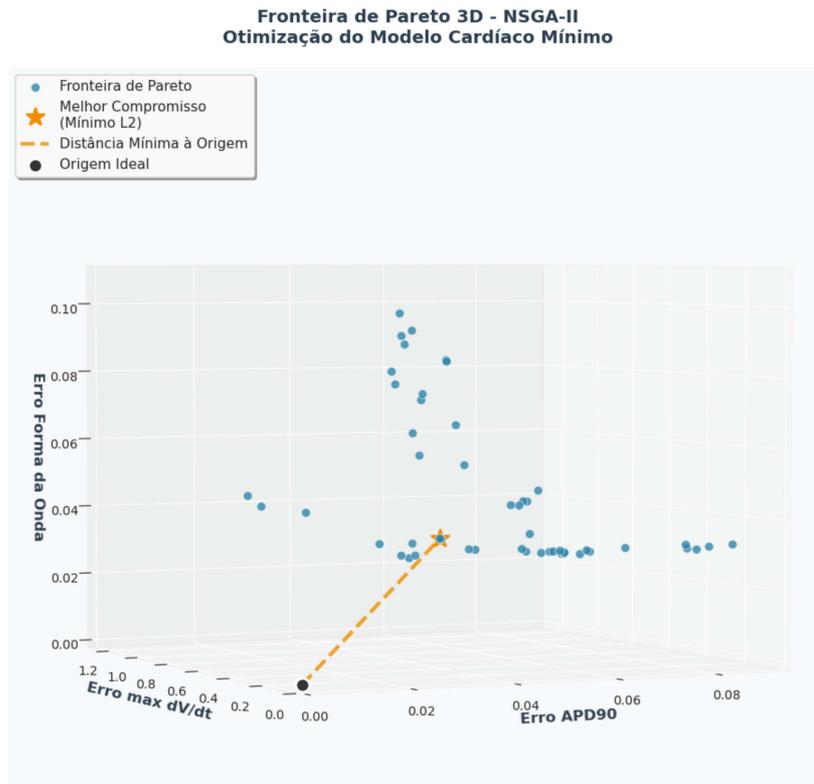


Figura 23 – Fronteira de Pareto tridimensional obtida pelo NSGA-II. Cada ponto azul representa uma solução não-dominada caracterizada pelos valores de erro para APD90, max dV/dt e morfologia da onda. A estrela vermelha indica a solução de melhor compromisso selecionada.

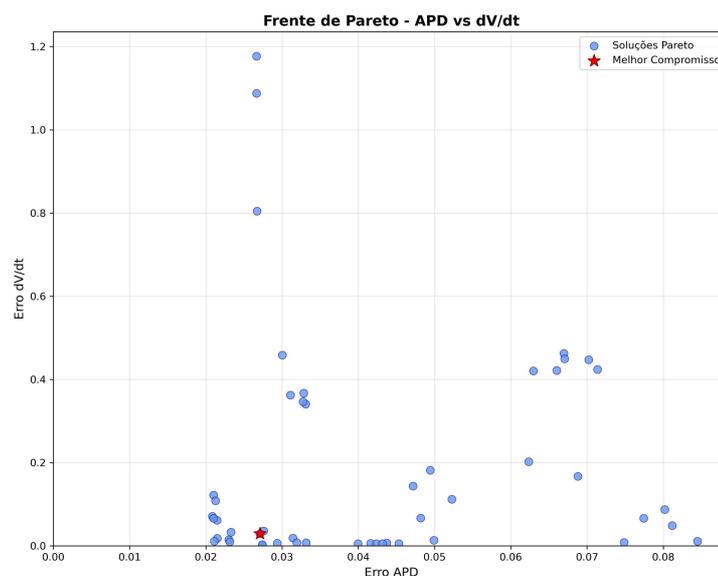


Figura 24 – Fronteira de Pareto: Erro APD vs Erro dV/dt . Projeção bidimensional mostrando compromisso entre precisão na duração do potencial de ação e taxa máxima de despolarização.

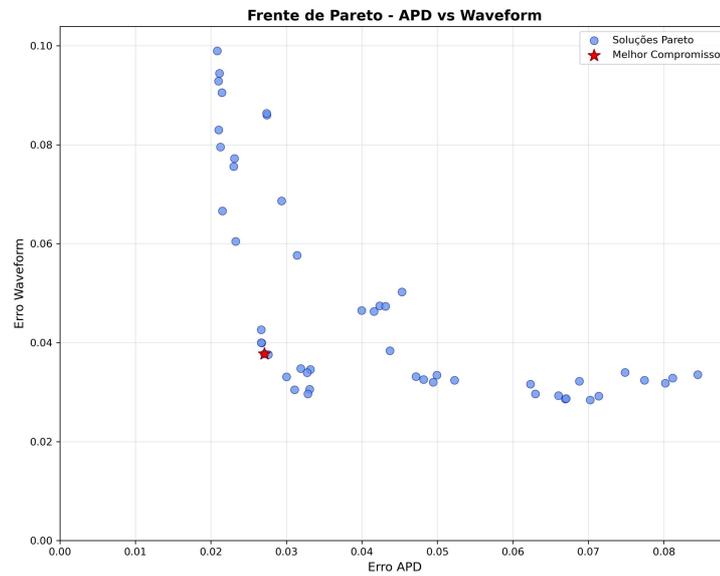


Figura 25 – Fronteira de Pareto: Erro APD vs Erro Forma de Onda. Compromisso entre precisão na duração do potencial de ação e fidelidade morfológica.

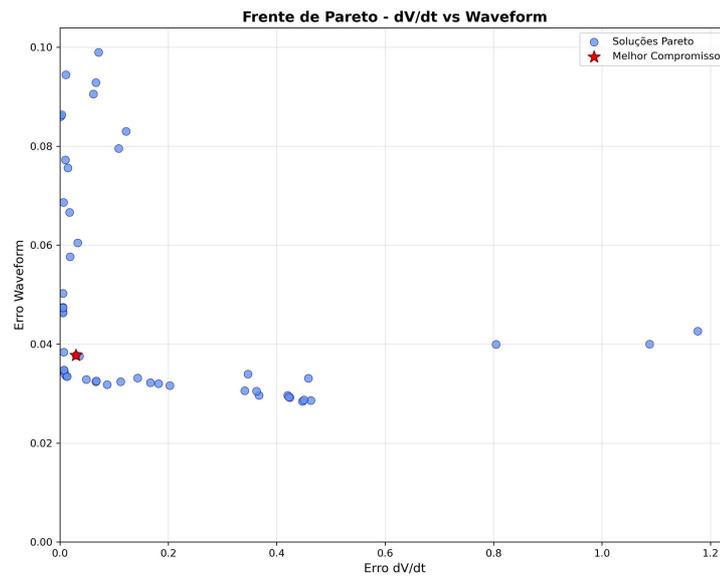


Figura 26 – Fronteira de Pareto: Erro dV/dt vs Erro Forma de Onda. Compromisso entre precisão na taxa de despolarização e fidelidade morfológica.

A projeção APD vs morfologia (Figura 25) demonstra o compromisso mais conflitante. Observa-se que melhorias no erro APD resultam sistematicamente em piora no erro de morfologia, evidenciando conflito direto entre esses objetivos.

A projeção APD vs max dV/dt (Figura 24) apresenta distribuição com concentração em regiões específicas: baixo erro APD com alto erro dV/dt , e vice-versa, indicando compromisso moderado.

A projeção dV/dt vs morfologia (Figura 26) mostra concentração predominante em baixo erro dV/dt com erro de morfologia variável, caracterizando menor conflito entre estes objetivos.

A análise confirma que o compromisso entre APD90 e morfologia representa o principal conflito de otimização do modelo mínimo.

6.2.2.3.2 Diversidade de Soluções na Fronteira de Pareto

Para demonstrar a diversidade de comportamentos capturados pela fronteira de Pareto, selecionaram-se quatro soluções representativas para análise detalhada (Figuras 27, 28 e 29).

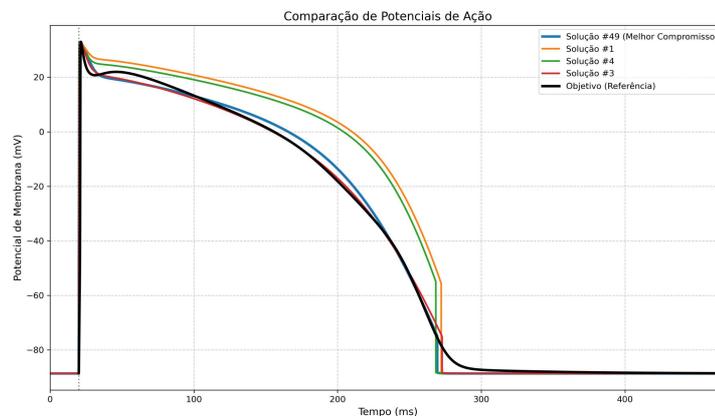


Figura 27 – Comparação de potenciais de ação para diferentes soluções da fronteira de Pareto. Soluções #1, #3, #4 e #49 demonstram morfologias similares na despolarização com variações na repolarização refletindo diferentes otimizações paramétricas.

A análise quantitativa revela especializações distintas: a Solução #49 equilibra os três objetivos com erros de 0.027 (APD), 0.011 (dV/dt) e 0.035 (morfologia). A Solução #1 minimiza o erro APD90 (0.021) mantendo proximidade com a referência em BCLs baixos, às custas de maior erro em dV/dt (0.071). A Solução #4 otimiza max dV/dt (erro = 0.002) reproduzindo a dinâmica de despolarização. A Solução #3 prioriza fidelidade morfológica (erro = 0.028) mas apresenta limitações na reprodução de dV/dt , com valores sistematicamente reduzidos (erro = 0.448). Esta diversidade quantifica os compromissos inerentes entre propriedades eletrofisiológicas no modelo mínimo.

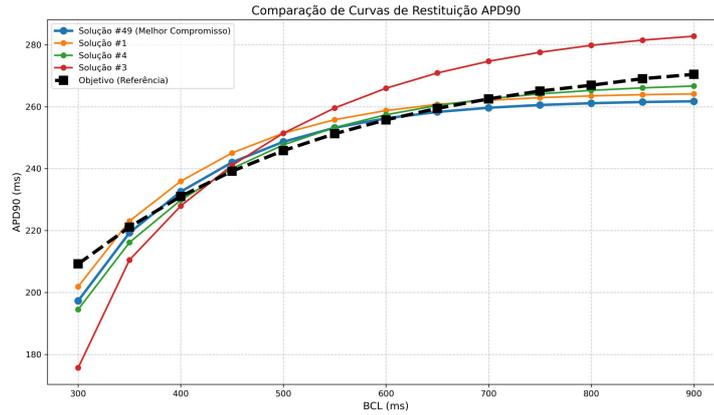


Figura 28 – Curvas de restituição de APD90 para soluções selecionadas da fronteira de Pareto. A Solução #1 reproduz precisamente a referência em BCLs baixos, enquanto a Solução #3 diverge progressivamente em BCLs elevados.

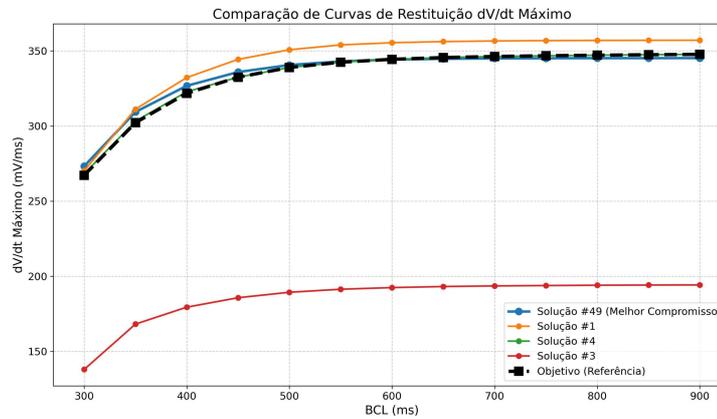


Figura 29 – Curvas de restituição de max dV/dt para soluções selecionadas da fronteira de Pareto. A Solução #4 acompanha a referência, enquanto a Solução #3 apresenta valores sistematicamente reduzidos em toda a faixa de BCLs.

6.2.3 Análise de Estabilidade da Fronteira de Pareto

6.2.3.1 Análise de Robustez

Para selecionar a melhor solução da aproximação da fronteira de Pareto, aplicou-se análise de estabilidade no espaço de pesos atribuídos a cada erro, variando de zero (sem impacto) até um (bastante impacto). Das 51 soluções identificadas, apenas 20 (39%) são alcançáveis via combinações lineares de pesos, indicando uma fronteira não convexa.

Para cada solução i e objetivo k , calculou-se o peso máximo tolerável $W_{\max}^{(i,k)}$ antes que outra solução se torne superior:

$$\max w_k \quad \text{sujeito a:} \quad \sum w_p = 1, \quad w_p \geq 0, \quad \mathbf{w} \cdot \mathbf{f}^{(i)} \leq \mathbf{w} \cdot \mathbf{f}^{(j)} \quad \forall j \neq i. \quad (6.1)$$

A Tabela 6 apresenta os pesos máximos toleráveis para as 20 soluções válidas. A Figura 30 ilustra graficamente esses valores, destacando a diferença entre soluções especializadas (barras altas isoladas em um único objetivo) e soluções robustas (barras

equilibradas entre objetivos).

Tabela 6 – Pesos máximos toleráveis (W_{\max})

Solução	$W_{\max}(\text{APD})$	$W_{\max}(\text{dV/dt})$	$W_{\max}(\text{Waveform})$
1	1.000	0.077	0.018
2	0.001	0.701	0.539
3	0.029	0.139	1.000
4	0.084	1.000	0.010
15	0.004	0.992	0.009
16	0.968	0.846	0.158
18	0.058	0.940	0.768
19	0.988	0.034	0.032
23	0.003	0.925	0.323
26	0.012	0.269	0.864
28	0.926	0.925	0.015
35	0.302	0.176	0.971
36	0.000	0.990	0.011
38	0.042	0.990	0.367
39	0.096	0.907	0.010
41	0.040	0.726	0.769
42	0.493	0.081	0.698
46	0.056	0.231	0.842
48	0.001	0.994	0.010
49	0.842	0.953	0.766

6.2.3.2 Critério de Seleção

Utilizou-se o critério de robustez min-max, amplamente empregado em teoria de decisão multiobjetivo:

$$\sigma_{\min}^{(i)} = \min_k W_{\max}^{(i,k)}. \quad (6.2)$$

Este critério identifica a solução mais robusta no pior cenário possível. Conforme visualizado na Figura 30, a solução 49 apresenta barras equilibradas entre os três objetivos, resultando em $\sigma_{\min} = 0.766$, sendo $9.4\times$ mais robusta que a alternativa mais próxima (solução 42 com $\sigma_{\min} = 0.081$).

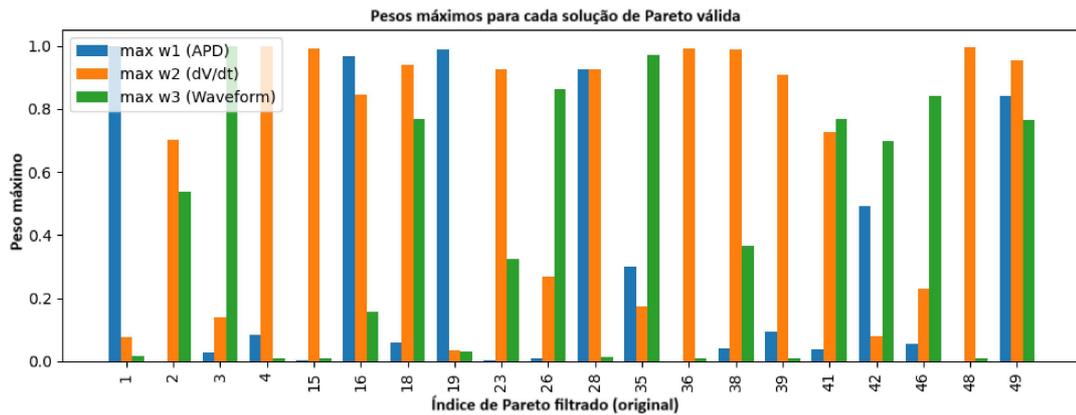


Figura 30 – Pesos máximos toleráveis para cada solução Pareto-válida. Destacam-se as soluções especializadas (barras altas isoladas) versus soluções robustas (barras equilibradas).

6.2.3.3 Resultado da Seleção

A solução 49, escolhida da fronteira de Pareto gerada pelo NSGA-II, apresenta erros de APD = 0,027; dV/dt = 0,011; e morfologia = 0,035, além de robustez mínima de 76,6 %, garantindo desempenho equilibrado nos três objetivos mesmo sob variação de prioridades. Essa solução representa o melhor compromisso quantitativo entre as propriedades eletrofisiológicas do modelo mínimo, oferecendo estabilidade operacional frente a diferentes cenários de otimização.

6.2.4 Análise Comparativa dos Algoritmos

Para garantir comparação objetiva, todos os algoritmos utilizaram configuração padronizada semelhante: população de 50 indivíduos, 50 gerações, amostragem LHS, tolerância de 0.01 e seed variável. Os algoritmos DE empregaram estratégia best1bin (best/1/bin no PyMOO), que utiliza o melhor indivíduo como vetor base para mutação ($v = x_{best} + F \cdot (x_{r1} - x_{r2})$) e crossover binomial, com F adaptativo: (0.5, 1.0).

Cada algoritmo foi executado três vezes sob condições computacionais semelhantes no ambiente controlado do cluster (64 cores, 128 GB RAM, nó dedicado) para avaliar a reprodutibilidade e variabilidade dos métodos estocásticos. A execução em ambiente dedicado eliminou variações de desempenho devido à concorrência de processos.

6.2.4.1 Melhores Resultados Obtidos

A Tabela 7 apresenta os melhores resultados alcançados por cada algoritmo dentre as três execuções realizadas.

6.2.4.2 Análise Estatística das Execuções

A Tabela 8 apresenta as estatísticas descritivas (média \pm desvio padrão) das três execuções independentes para cada algoritmo, quantificando a variabilidade dos métodos

Tabela 7 – Melhores resultados obtidos pelos algoritmos de otimização.

Algoritmo	Norma	Erro APD90	Erro dV/dt	Erro Forma	Tempo (h)
DE-PyMOO	0.140	0.012	0.011	0.144	2.3
DE-SciPy	0.055	0.016	0.007	0.053	17.3
NSGA-II	0.045	0.027	0.011	0.035	3.9

estocásticos.

Tabela 8 – Estatísticas dos algoritmos de otimização (média \pm desvio padrão, n=3).

Algoritmo	Erro APD90	Erro dV/dt	Erro Forma	Tempo (h)
DE-PyMOO	0.136 \pm 0.199	0.044 \pm 0.045	0.127 \pm 0.021	3.1 \pm 3.9
DE-SciPy	0.017 \pm 0.002	0.005 \pm 0.002	0.058 \pm 0.007	14.7 \pm 12.0
NSGA-II	0.025 \pm 0.003	0.013 \pm 0.004	0.056 \pm 0.019	3.3 \pm 1.0

O DE-SciPy demonstrou convergência reprodutível - capacidade de produzir resultados consistentes entre execuções independentes - evidenciada pelos baixos desvios padrão para todas as métricas de erro. O algoritmo apresentou os menores erros médios para max dV/dt (0.005 \pm 0.002) e morfologia (0.058 \pm 0.007), com tempo computacional elevado e variável (14.7 \pm 12.0 h).

O DE-PyMOO exibiu alta variabilidade no desempenho, particularmente para erro APD90 (0.136 \pm 0.199), indicando sensibilidade às condições iniciais. Uma execução convergiu para solução superior (erro APD90 = 0.012), enquanto outra apresentou convergência deficiente (erro APD90 = 0.368). O tempo computacional foi inconsistente (3.1 \pm 3.9 h), refletindo diferenças na convergência entre execuções.

O NSGA-II apresentou consistência intermediária, com desvios padrão moderados e menor variabilidade temporal (3.3 \pm 1.0 h). A abordagem multiobjetivo manteve estabilidade entre execuções, com erro de morfologia competitivo (0.056 \pm 0.019) comparável ao DE-SciPy.

O compromisso temporal revelou diferenças significativas: DE-PyMOO foi o mais eficiente (2.3h no melhor caso), seguido pelo NSGA-II (3.9h), enquanto o DE-SciPy demandou tempo excessivo (17.3h). O ganho de precisão do DE-SciPy implicou custo computacional 7.5 \times superior ao DE-PyMOO e 4.4 \times superior ao NSGA-II.

A divergência paramétrica observada entre algoritmos indica múltiplos mínimos locais no espaço de busca ou convergência prematura devido a recursos computacionais limitados. Exemplo: θ_v variou de -31.23 (DE-PyMOO) a -54.62 (NSGA-II), e τ_{fi} de \sim 380 (DE-PyMOO) a 650.82 (NSGA-II). Esta variabilidade pode refletir compensações paramétricas equivalentes ou insuficiência de iterações para convergência global.

Todos os algoritmos apresentaram degradação do APD90 para BCL = 300 ms, refletindo limitação estrutural do modelo mínimo em capturar dinâmica de repolarização

em altas frequências. Esta limitação é consistente com a simplificação dos mecanismos de recuperação iônica no modelo de quatro variáveis comparado às 44 equações diferenciais do ToRORd.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho demonstrou que um modelo cardíaco simplificado com quatro equações diferenciais pode reproduzir quantitativamente as propriedades eletrofisiológicas do modelo ToRORd (44 equações), representando um avanço significativo na modelagem cardíaca computacionalmente eficiente.

7.1 Principais Contribuições

A análise de sensibilidade de Sobol identificou treze parâmetros críticos entre os vinte e oito originais, revelando que os parâmetros τ_{si} e θ_w apresentaram índices de sensibilidade total (ST) de 0.708 e 0.584, respectivamente, para APD90. Esta identificação permitiu reduzir a dimensionalidade do problema de otimização em 54%, focando apenas nos parâmetros com maior impacto nas propriedades eletrofisiológicas essenciais. O modelo otimizado reproduziu curvas de restituição para BCLs de 300 a 900 ms com erros consistentemente baixos (<3% para a maioria dos pontos) em toda a faixa fisiológica testada, demonstrando que a redução de 44 para 4 equações - um fator de simplificação de $11\times$ - mantém precisão adequada enquanto oferece eficácia computacional superior para simulações em larga escala.

Estes resultados foram parcialmente reportados em (BARBOSA; SANTOS; CAMPOS, 2025), onde a metodologia NSGA-II foi empregada para identificação de compromissos entre propriedades eletrofisiológicas.

7.2 Justificativa para Seleção do NSGA-II

Para aplicações práticas na modelagem cardíaca, escolheria o NSGA-II como metodologia, fundamentada em três aspectos críticos que transcendem métricas numéricas simples. Primeiro, a transparência científica proporcionada pela fronteira de Pareto explicita os compromissos inerentes entre APD90, max dV/dt e morfologia, fornecendo compreensão completa das limitações estruturais do modelo mínimo. Esta transparência é essencial para a interpretação correta dos resultados e estabelecimento de expectativas realistas sobre o desempenho do modelo.

Segundo, a flexibilidade aplicacional oferecida pelas 51 soluções não-dominadas permite seleção posterior conforme requisitos específicos de pesquisa. Estudos focados em repolarização cardíaca podem priorizar soluções com baixo erro APD90, enquanto investigações de condução elétrica podem selecionar soluções otimizadas para max dV/dt. Esta flexibilidade contrasta com abordagens de objetivo único que fornecem apenas uma solução, limitando a adaptabilidade a diferentes contextos experimentais.

Terceiro, a robustez operacional demonstrada pela análise de estabilidade identificou

a solução #49 como $9.4\times$ mais robusta que as demais alternativas, além do tempo ser aceitável, garantindo desempenho consistente mesmo com mudanças nas prioridades de otimização. Esta robustez é particularmente valiosa em cenários onde as preferências entre objetivos podem variar conforme a evolução da pesquisa ou aplicação clínica específica.

7.3 Descobertas sobre Compromissos e Limitações

A fronteira de Pareto revelou que o principal conflito de otimização ocorre entre APD90 e morfologia da onda, enquanto $\max dV/dt$ apresenta menor antagonismo com os demais objetivos. Esta descoberta quantifica uma limitação estrutural fundamental do modelo mínimo: a simplificação de 44 para 4 equações impõe compromissos inevitáveis que não existem em modelos mais complexos. Compreender estes é essencial para a aplicação apropriada do modelo e a interpretação correta de seus resultados.

O modelo apresentou degradação sistemática do desempenho para $BCL = 300\text{ms}$ (alta frequência), refletindo limitações na captura da dinâmica de recuperação iônica em condições extremas. Esta limitação sugere que aplicações em estudos de taquiarritmias podem requerer modelos mais detalhados ou ajustes paramétricos específicos. Contudo, para a faixa fisiológica normal ($BCL > 350\text{ms}$), o modelo mantém precisão adequada, validando sua utilidade para a maioria das aplicações cardiovasculares.

7.4 Implicações Metodológicas e Científicas

A metodologia desenvolvida estabelece precedente importante para a otimização de modelos biológicos simplificados, demonstrando que abordagens multiobjetivo oferecem vantagens substanciais sobre métodos tradicionais de objetivo único. A quantificação explícita dos compromissos fornece base científica sólida para a tomada de decisões sobre quando e como aplicar modelos simplificados versus modelos detalhados. Esta contribuição metodológica transcende a modelagem cardíaca, sendo aplicável a outras áreas da biologia computacional onde a simplificação de modelos é necessária.

A análise estatística das execuções independentes demonstrou a importância crítica de avaliar a variabilidade em métodos estocásticos. Os resultados evidenciam que algoritmos aparentemente superiores em execuções únicas podem apresentar desempenho inconsistente, comprometendo a reprodutibilidade científica. Esta descoberta tem implicações amplas para o benchmarking de algoritmos evolutivos em otimização de modelos biológicos.

Este trabalho comprova que modelos cardíacos mínimos, quando adequadamente otimizados através de metodologias multiobjetivo, podem substituir modelos complexos em aplicações específicas, oferecendo eficiência computacional sem comprometer a precisão fisiológica essencial. A metodologia NSGA-II emerge como ferramenta superior para esta classe de problemas, fornecendo não apenas soluções ótimas, mas compreensão completa

dos compromissos inerentes à simplificação de modelos biológicos. Esta contribuição representa um avanço significativo na direção de simulações cardíacas mais acessíveis e computacionalmente viáveis para a comunidade científica.

REFERÊNCIAS

- AUDET, C.; HARE, W. A survey on direct search methods for blackbox optimization and their applications. *Mathematics of Operations Research*, INFORMS, 2017.
- BARBOSA, M. U.; SANTOS, R. W. d.; CAMPOS, J. d. O. Multi-objective optimization of a minimal cardiac model to replicate tor-ord behavior. In: IEEE. *Computing in Cardiology*. [S.l.], 2025. v. 52. Session PA_51, ID 214.
- BERG, L. A. et al. Enhanced optimization-based method for the generation of patient-specific models of purkinje networks. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 13, n. 1, p. 11788, 2023.
- BLANK, J.; DEB, K. pymoo: Multi-objective optimization in python. *IEEE Access*, IEEE, v. 8, p. 89497–89509, 2020.
- BRUNELLO, L. et al. Decreased ryr2 refractoriness determines myocardial synchronization of aberrant ca²⁺ release in a genetic model of arrhythmia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 110, n. 25, p. 10312–10317, 2013.
- BUENO-OROVIO, A.; CHERRY, E. M.; FENTON, F. H. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 253, n. 3, p. 544–560, 2008.
- DEB, K. et al. A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, IEEE, v. 6, n. 2, p. 182–197, 2002.
- ECHEBARRIA, B.; KARMA, A. Mechanisms for initiation of cardiac discordant alternans. *The European Physical Journal Special Topics*, Springer, v. 146, n. 1, p. 217–231, 2007.
- FLETCHER, R. *Practical Methods of Optimization*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013.
- GROENENDAAL, W. et al. Cell-specific cardiac electrophysiology models. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 11, n. 4, p. e1004242, 2015.
- HANSEN, N.; OSTERMEIER, A. Completely derandomized self-adaptation in evolution strategies. *Evolutionary Computation*, v. 9, n. 2, p. 159–195, 2001.
- HERMAN, J.; USHER, W. Salib: An open-source python library for sensitivity analysis. *The Journal of Open Source Software*, The Open Journal, v. 2, n. 9, 2017.
- HINDMARSH, A. C. Odepack, a systematized collection of ode solvers. In: STEPLEMAN, R. S. et al. (Ed.). *Scientific Computing*. Amsterdam: North-Holland, 1983. v. 1, p. 55–64.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley-Blackwell, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.
- IZUTANI, H. et al. Biventricular pacing for congestive heart failure: early experience in surgical epicardial versus coronary sinus lead placement. *The Heart Surgery Forum*, v. 6, n. 1, p. E1–6; discussion E1–6, 2002.

- KELDERMANN, R. H. e. a. Effect of heterogeneous apd restitution on vf organization in a model of the human ventricles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, American Physiological Society, v. 294, n. 2, p. H764–H774, 2008.
- LAM, S. K.; PITROU, A.; SEIBERT, S. Numba: A llvm-based python jit compiler. In: *Proceedings of the Second Workshop on the LLVM Compiler Infrastructure in HPC*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery, 2015, (LLVM '15). ISBN 978-1-4503-4005-2.
- MARGARA, F. et al. In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Elsevier, v. 159, p. 58–74, 2021.
- NATARAJ, C.; JALALI, A.; GHORBANIAN, P. Application of computational intelligence techniques for cardiovascular diagnostics. In: *The Cardiovascular System-Physiology, Diagnostics and Clinical Implications*. [S.l.]: InTech, 2012.
- NIEDERER, S.; WILD, J.; RONEY, C. A review of personalised cardiac computational modelling using electroanatomical mapping data. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, v. 12, p. e12, 2023.
- NOCEDAL, J.; WRIGHT, S. *Numerical Optimization*. [S.l.]: Springer, 2006.
- O'HARA, T. et al. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 7, n. 5, p. e1002061, 2011.
- PASSINI, E. et al. Human in silico drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity. *Frontiers in physiology*, Frontiers, v. 8, p. 668, 2017.
- POTSE, M. et al. Patient-specific modelling of cardiac electrophysiology in heart-failure patients. *Europace*, Oxford University Press, v. 16, n. suppl_4, p. iv56–iv61, 2014.
- RUDY, Y. Molecular basis of cardiac action potential repolarization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 1123, n. 1, p. 113–118, 2008.
- SALTELLI, A. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, Elsevier, v. 145, n. 2, p. 280–297, 2002.
- SALTELLI, A. et al. Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index. *Computer Physics Communications*, Elsevier, v. 181, n. 2, p. 259–270, 2010.
- SALTELLI, A. et al. *Global sensitivity analysis: the primer*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2008.
- SARKAR, A. X.; SOBIE, E. A. Global sensitivity analysis of ventricular myocyte model-derived metrics for proarrhythmic risk assessment. *Frontiers in Physiology*, Frontiers, v. 3, p. 384, 2012.
- SILVA, J. G. R. *Modelos Simplificados para Eletromecânica de Miócitos Cardíacos*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil, 2024. Disponível em: <<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/17547/1/joaogabrielrochasilva.pdf>>.

- SILVA, J. G. R. et al. Simplified models for electromechanics of cardiac myocyte. In: *International Conference on Computational Science and Its Applications*. [S.l.]: Springer, 2020. p. 191–204.
- SOBOL, I. M. Sensitivity estimates for nonlinear mathematical models. *Mathematical Modelling and Computational Experiments*, v. 1, n. 4, p. 407–414, 1993.
- STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution – a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Journal of Global Optimization*, v. 11, p. 341–359, 1997.
- TESTON, E. F. et al. Fatores associados às doenças cardiovasculares em adultos. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 49, n. 2, p. 95–102, 2016.
- TOMEK, J. et al. Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *eLife*, eLife Sciences Publications Limited, v. 8, p. e48890, 2019.
- TRAYANOVA, N. A. Whole heart modeling: applications to cardiac electrophysiology and electromechanics. *Circulation research*, Am Heart Assoc, v. 108, n. 1, p. 113–128, 2011.
- VIRTANEN, P. et al. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, v. 17, p. 261–272, 2020.