

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

João Gabriel Rocha Silva

**Modelo matemático-computacional reduzido para potencial de ação, dinâmica
de cálcio e tensão ativa de cardiomiócitos**

Juiz de Fora
2024

João Gabriel Rocha Silva

**Modelo matemático-computacional reduzido para potencial de ação, dinâmica
de cálcio e tensão ativa de cardiomiócitos**

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

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos
Coorientadora: Carolina Ribeiro Xavier

Juiz de Fora
2024

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

Rocha Silva, João Gabriel .

Modelo matemático-computacional reduzido para potencial de ação, dinâmica de cálcio e tensão ativa de cardiomiócitos / João Gabriel Rocha Silva. -- 2024.

104 p.

Orientadora: Rodrigo Weber Santos

Coorientadora: Carolina Ribeiro Xavier

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2024.

1. Modelos Simplificados. 2. Eletromecânica Cardíaca. 3. Algoritmo Genético. I. Santos, Rodrigo Weber, orient. II. Xavier, Carolina Ribeiro, coorient. III. Título.

João Gabriel Rocha Silva

Modelo matemático-computacional reduzido para potencial de ação, dinâmica de cálcio e tensão ativa de cardiomiócitos

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

Aprovada em 13 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.Dr. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

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

Universidade Federal de São João Del Rei

Prof.Dr. Bernardo Martins Rocha

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Bárbara de Melo Quintela

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Alexandre Bittencourt Pigozzo

Universidade Federal de São João Del Rei

Prof. Dr. Rafael Sachetto Oliveira

Juiz de Fora, 27/08/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Weber dos Santos, Professor(a)**, em 16/09/2024, às 12:37, 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 **Rafael Sachetto Oliveira, Usuário Externo**, em 16/09/2024, às 13:04, 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 16/09/2024, às 18:28, 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 **Alexandre Bittencourt Pigozzo, Usuário Externo**, em 17/09/2024, às 09:37, 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 **Barbara de Melo Quintela, Professor(a)**, em 17/09/2024, às 11:28, 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 **Bernardo Martins Rocha, Professor(a)**, em 18/09/2024, às 10:25, 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 **1949218** e o código CRC **866C3176**.

Dedico este trabalho às minhas vivências e das pessoas próximas a mim, boas ou ruins, elas moldam quem sou e como lido com os processos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, ao universo e às coincidências e acasos que me trouxeram até aqui.

Agradeço à minha amada esposa por ser colo, abraço amigo, confiança, companhia e por me apoiar em todos os momentos, independentemente da situação, não só durante todo o processo de desenvolvimento deste trabalho, mas em todos os momentos de nossa vida.

Agradeço aos meus pais e irmãos por confiarem em mim, mais do que eu mesmo.

Agradeço à minha coorientadora, que, pelo convívio de mais de 10 anos — iniciação científica, trabalho de conclusão de curso, mestrado e doutorado — me ensinou além da técnica científica e dos métodos computacionais. Levo dos seus ensinamentos a humanização, empatia e a capacidade de tornar processos duros mais leves e plácidos.

Agradeço ao meu orientador, que, durante o período, transmitiu todo o conhecimento e oportunidades para meu crescimento profissional.

Agradeço ao ensino público, gratuito e de qualidade oferecido em nosso país por meio de políticas públicas. Elas oportunizam a adultos, jovens e adolescentes o acesso a uma formação e perspectiva de crescimento socioeconômico, independentemente do ponto de partida. Nesse sentido, cito as políticas que materializaram minhas oportunidades e mudaram a minha vida: Escola Estadual São João Batista, de Morro do Ferro - MG, minha primeira escola, onde cursei a educação infantil, o ensino fundamental e o médio; Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) - onde cursei minha graduação em Ciência da Computação; Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - onde cursei mestrado e doutorado em Modelagem Computacional; Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET/MG) - local da minha primeira oportunidade profissional, como professor substituto; Instituto Federal de Mato Grosso (IFMT) - instituição na qual realizei meu sonho de ser professor aprovado em concurso público; e Instituto Federal de Brasília (IFB) - meu atual local de trabalho.

Acredito que a maior riqueza no âmbito da Educação são as pessoas e os processos. Por mais que as ciências duras sejam basilares e importantes, agradeço aqui a todos os meus professores, gestores, colegas de trabalho e, principalmente, meus alunos. Vocês, todos os dias, ensinam-me muito mais do que eu os ensino.

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio e por oportunizar o desenvolvimento da pesquisa e da inovação no Brasil.

“Tudo que você precisa fazer é mover as pessoas só um pouquinho para as mudanças acontecerem. Não precisa ser algo enorme.”

Viola Davis

RESUMO

A simulação da atividade eletromecânica do coração é uma ferramenta relevante para a interpretação e estudos de medidas fisiológicas e diversos fenômenos cardíacos. Entretanto, modelos computacionais para este propósito podem ser computacionalmente custosos. Face ao exposto, é apresentado neste trabalho um modelo simplificado reduzido, em nível celular, capaz de reproduzir de modo qualitativo a atividade eletromecânica cardíaca considerando as relações elétricas, de cálcio e mecânica. Além disso, o modelo reflete simulações que envolvem diferentes tipos de drogas. Para o desenvolvimento dos modelos foi realizado o acoplamento entre o modelo mínimo de Bueno-Orovio, parte elétrica, e elaboração de equações simplificadas para o desenvolvimento do cálcio e da tensão ativa. Com o intuito de obter os parâmetros do modelo, um algoritmo genético foi utilizado. O modelo proposto com parâmetros ajustados apresentou resultados satisfatórios para reprodução do potencial de ação, cálcio e força ativa do coração com a vantagem de ser baseado em apenas seis equações diferenciais ordinárias.

Palavras-chave: Modelo Mínimo. Eletromecânica. Algoritmos Genéticos.

ABSTRACT

The simulation of the electromechanical activity of the heart is a relevant tool for the interpretation and study of physiological measures and several cardiac phenomena. However, computational models for this purpose can be computationally expensive. In view of the above, this work presents minimal simplified models, at the cellular level, capable of qualitatively reproducing cardiac electromechanical activity considering electrical, calcium and mechanical relationships. For the development of the models, coupling was performed between the minimal model of Bueno-Orovio, the electrical part, and simplified models for equations of calcium and active tension. To obtain the model parameters a genetic algorithm was used. The proposed models with adjusted parameters allowed the reproduction of the action potential, calcium and active force of the heart with the advantage of being supported by only six ordinary differentials.

Keywords: Minimal Model. Electromechanical. Genetic Algorithms

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema tradicional de um modelo eletromecânico cardíaco.	19
Figura 2 – Circulação sanguínea - Extraído de (OLIVEIRA et al., 2011)	22
Figura 3 – Regiões da parede do coração - Adaptado de (NOVAES et al., 2015)	23
Figura 4 – Membrana Plasmática - Extraído de (BARROS, 2013)	24
Figura 5 – Representação gráfica dos canais iônicos de Sódio, Cálcio e Potássio	25
Figura 6 – Potencial de Ação em fases - Extraído de (BARROS, 2013)	25
Figura 7 – Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de (GUYTON; HALL; GUYTON, 2006))	27
Figura 8 – Dinâmica do íon cálcio durante a contração celular - Extraído de (NO- VAES et al., 2015))	27
Figura 9 – Potencial de Ação - Minimal-Model e TenTusscher	31
Figura 10 – Esquema para a cadeia de Markov no modelo Rice adaptado de (RICE et al., 2008)	33
Figura 11 – Tensão ativa desenvolvida pelo modelo - (KERCKHOFFS et al., 2003)	34
Figura 12 – EDO: curso do tempo do comprimento do elemento contrátil	35
Figura 13 – Evolução de $\epsilon(V)$ de acordo com V de (NASH; PANFILOV, 2004) - Extraída de (SILVA et al., 2018)	36
Figura 14 – Influência de ξ em $\epsilon(V)$ - Extraída de (SILVA et al., 2018)	37
Figura 15 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o Modelo A e B - Extraído de (SILVA et al., 2020)	38
Figura 16 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o modelo mecânico C	39
Figura 17 – Potencial de ação, cálcio e tensão ativa gerado pelo modelo (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)	41
Figura 18 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa - Modelo (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006)	42
Figura 19 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa - Modelo (MARGARA et al., 2021)	42
Figura 20 – Potencial de ação, cálcio e tensão ativa gerado pelo modelo (MARGARA et al., 2021) considerando o MidMiocárdio	43
Figura 21 – Ilustração do Protocolo Dinâmico para Restituição - Extraído de (OPEN- CARP, 2024)	49
Figura 22 – Esquema e acoplamento realizado	52
Figura 23 – Função de Ativação de Cálcio	54
Figura 24 – Função de Inativação de Cálcio	54
Figura 25 – Representação de um indivíduo de 4 genes	58
Figura 26 – V , Ca e $Ta =$ Modelo Desenvolvido e TenTusscher/Rice	65

Figura 27 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa para os Modelos MMS e Iribe	66
Figura 28 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Epicárdio	67
Figura 29 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Epicárdio.	67
Figura 30 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Endocárdio	68
Figura 31 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Endocárdio	69
Figura 32 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Mid	69
Figura 33 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Mid	70
Figura 34 – Potencial de ação com diferentes concentrações iônicas de Verapamil	72
Figura 35 – Cálcio com diferentes concentrações iônicas de Verapamil	72
Figura 36 – Porcentagem de Controle Tensão Ativa - TorOrdLand x MinimalModel_Silva	73
Figura 37 – Potencial de ação com diferentes concentrações iônicas de Quinidina	74
Figura 38 – Cálcio com diferentes concentrações iônicas de Quinidina	75
Figura 39 – Porcentagem de Controle Tensão Ativa - TorOrdLand x MinimalModel_Silva	75
Figura 40 – Potencial de Ação para diferentes concentrações iônicas de Dofetilide	77
Figura 41 – Início da Simulação - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	78
Figura 42 – Simulação do potencial de ação - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	78
Figura 43 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	79
Figura 44 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	79
Figura 45 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	80
Figura 46 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand	80
Figura 47 – Potencial de Ação de modelo biventricular	81
Figura 48 – Início do estímulo - Simulação Biventricular	81
Figura 49 – Recorte temporal simulação biventricular	82
Figura 50 – Recorte temporal simulação biventricular - repolarização	82
Figura 51 – Comparação temporal TorOrdLand x MinimalModel_Silva	83
Figura 52 – Comparação temporal TorOrdLand x MinimalModel_Silva	84
Figura 53 – <i>Speed-Up</i> (aceleração) das simulações dos modelos utilizando GPU e CPU	85

Figura 54 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) 0.05ms e (b) 0.01ms	86
Figura 55 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) 0.05ms e (b) 0.01ms	87
Figura 56 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) 0.05ms e (b) 0.01ms	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fases, fluxo de canais iônicos do Potencial de Ação	26
Tabela 2 – Significado dos parâmetros	30
Tabela 3 – Parâmetro e significado para o modelo (CANTALAPIEDRA et al., 2017)	32
Tabela 4 – Significado e valor de cada parâmetro do Modelo (KERCKHOFFS et al., 2003)	35
Tabela 5 – Estudo Comparativo entre os modelos matemáticos apresentados nesta seção	43
Tabela 6 – Relação representação natural x Algoritmos genéticos.	50
Tabela 7 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.001 μM , 0.01 μM , 0.1 μM e 10 μM com Verapamil	73
Tabela 8 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.3 μM , 3 μM , 30 μM e 100 μM com Quinidina.	76
Tabela 9 – Modelos Eletromecânicos, número de equações diferenciais e quantidade de equações reduzidas	89
Tabela 10 – Parâmetros ajustados do modelo.	96
Tabela 11 – Parâmetros ajustados do modelo.	97
Tabela 12 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.3 μM , 3 μM , 30 μM e 100 μM com Quinidina.	98
Tabela 13 – Parâmetros ajustados do modelo para diferentes concentrações.	99
Tabela 14 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas diferentes concentrações de Verapamil	100
Tabela 15 – Parâmetros ajustados do modelo para diferentes concentrações.	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Algoritmos Evolutivos
AG	Algoritmos Genéticos
APD	Duração do Potencial de Ação
BCL	Comprimento de Ciclo Básico
Ca	Cálcio
CI	Intervalo de Tempo Acoplado
CV	Velocidade de Condução
DCV	Doenças Cardiovasculares
$\frac{dV}{dt} Max$	Derivada Máxima do Potencial de Ação
ED	Equação Diferencial
EDO	Equação Diferencial Ordinária
f_{at_ca}	Função de ativação de Cálcio
f_{at_ta}	Função de ativação de Tensão Ativa
f_{ina_ca}	Função de inativação de Cálcio
f_{ina_ta}	Função de inativação de Tensão Ativa
GPU	Unidades de Processamento Gráfico
h	Passo de Tempo
K	Potássio
MM	MinimalModel
MMS	MinimalModel_Silva
Na	Sódio
Nger	Número de Gerações
PPGMC	Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional
Ta	Tensão Ativa

TAi	Tensão Ativa Intermediária
Tam_Pop	Tamanho da População
TTR	TenTusscher/Rice
TT2024	TenTusscher (2004)
V	Potencial de Ação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Objetivo da Tese	19
1.2	Contribuições acadêmicas	20
1.3	Organização do Texto	21
2	ASPECTOS BIOLÓGICOS	22
2.0.1	O coração	22
2.0.2	Membrana Celular	24
2.0.3	O Potencial de Ação	24
2.0.4	Contração Celular	26
3	MODELOS COMPUTACIONAIS APLICADOS À ELETRO- FISIOLOGIA CARDÍACA	28
3.1	Modelo Celular de TenTusscher (2024)	28
3.2	Modelo Celular Minimal Model (2008)	29
3.3	Modelo de Cálcio de CantalaPiedra (2017)	31
3.4	Modelo Mecânico de Rice (2008)	32
3.5	Modelo Mecânico de Kerckoffs (2003)	33
3.6	Modelo Mecânico de Nash/Panfilov (2004)	35
3.7	Modelo Mecânico de Goktepe-Kuhl (2010)	37
3.8	Modelos Mecânicos de Silva (2018)	38
3.9	Modelo Acoplado de TenTusscher/Rice (2010)	39
3.10	Modelo Acoplado de Iribe (2006)	40
3.11	Modelo Acoplado de TorOrdLand (2021)	41
3.12	Comparativo dos Modelos Descritos	42
4	MÉTODOS	45
4.1	Métodos e Algoritmos utilizados	45
4.1.1	Método Numérico de Euler Explícito	45
4.1.2	Método Numérico de Rush-Larsen	45
4.1.3	Propagação elétrica em tecido cardíaco: Monodomínio e MonoAlg	46
4.1.3.1	Monodomínio	46
4.1.3.2	MonoAlg	47
4.1.4	Curva de Restituição do Potencial de Ação	48
4.1.5	Algoritmo Genético	49

5	DESENVOLVIMENTO DO MODELO REDUZIDO	52
5.1	Potencial de Ação e Acoplamento	52
5.2	Modelo Reduzido para Cálculo	53
5.3	Modelo Reduzido para Tensão Ativa	54
5.3.1	Modelo Desenvolvido	55
6	CENÁRIOS DE TESTES DO MODELO	58
6.1	Algoritmo Genético Utilizado	58
6.2	Cenário de Teste 1	60
6.3	Cenário de Teste 2	60
6.4	Cenário de Teste 3	61
6.5	Cenário de Teste 4	62
6.6	Cenário de Teste 5	62
6.7	Cenário de Teste 6	63
6.8	Infraestrutura Computacional	63
6.8.1	Cenário de Validação e Testes 1, 2, 3 e 4	63
6.8.2	Cenário de Testes 5 e 6	63
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
7.1	Cenário de Teste 1	64
7.2	Cenário de Teste 2	65
7.3	Cenário de Teste 3	66
7.3.1	Epicárdio	66
7.3.2	Endocárdio	68
7.3.3	MidMiocárdio	69
7.4	Cenário de Teste 4	71
7.4.1	Verapamil	71
7.4.2	Quinidina	74
7.4.3	Dofetilide	76
7.5	Cenário de Teste 5	77
7.6	Cenário de Teste 6	83
7.6.1	Desempenho da Simulação biventricular	83
7.6.2	Simulações biventricular MinimalModel_Silva em diferentes passos de tempo	86
8	CONCLUSÕES	88
8.1	Considerações Finais	88
8.2	Trabalhos Futuros	89

	REFERÊNCIAS	90
9	Apêndice	96
9.1	Valores de Parâmetros - Quinidina	97
9.2	Valores dos Parâmetros - Verapamil	98
9.3	Valores dos Parâmetros - Dofetilide	99
9.4	Relatórios Extraídos do MonoAlg	100
9.4.1	Simulação Monodomínio - quadrado (3 pulsos), - $h = 0.01$	100
9.5	Simulação Malha Biventricular (3 pulsos) - $h = 0.01$ <i>ms</i>	101
9.6	MinimalModel_Silva na malha biventricular - $h = 0.05$ <i>ms</i>	102

1 INTRODUÇÃO

Entre os principais órgãos do corpo humano, destaca-se o coração. Este órgão é responsável pelo bombeamento do sangue oxigenado para todo o corpo, garantindo que os tecidos e órgãos recebam os nutrientes e o oxigênio necessários para o seu funcionamento adequado (MEHTA et al., 2023).

Devido à sua importância vital, o estudo de tratamentos, drogas e diagnósticos relacionados às doenças cardíacas é uma área de grande relevância na medicina (ROCHA, 2014).

Avanços como o desenvolvimento de medicamentos para controlar a pressão arterial, tratamentos para reduzir o colesterol, técnicas de revascularização, como a angioplastia, e o uso de dispositivos implantáveis, como marcapassos e desfibriladores, têm sido fundamentais para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes (FREEDLAND; RICH; CARNEY, 2021).

Entretanto, doenças cardíacas continuam sendo a principal causa de morte no mundo ao longo das últimas duas décadas. Agravando a situação, atualmente, ela está causando mais mortes do que antes. O número de óbitos devido a doenças cardíacas aumentou em mais de 2 milhões desde o ano 2000, alcançando quase 9 milhões em 2019. Essa condição agora é responsável por 16% da totalidade de mortes de pessoas em todo o mundo (Organização Pan-Americana da Saúde, 2020).

No Brasil, a taxa de mortalidade por idade, especificamente de pessoas entre 34 e 74 anos - considerando um recorte temporal: 1996/2017 - para doenças cardiovasculares (DCV) e câncer, por 100 mil habitantes, representou 50% da totalidade de mortes notificadas. Especificamente, as DCV foram responsáveis por cerca de 30% da mortalidade total, enquanto o câncer contribuiu com aproximadamente 20% (MANSUR; FAVARATO, 2021). Esses dados reforçam a necessidade contínua de pesquisa e inovação nessa área.

Considerando o contexto mais recente da pandemia de COVID-19, uma parte significativa dos casos graves envolveu indivíduos com alguma síndrome cardíaca preexistente. Diante disso, estima-se que entre 8% e 12% dessas pessoas tenham desenvolvido um enfraquecimento do coração como consequência da infecção (BANSAL, 2020), (KARKHAH et al., 2024).

Considerando o custo financeiro, o gasto com estudos, tratamentos e desenvolvimento de tecnologias no âmbito do sistema cardiovascular tem se tornado cada vez mais significativos. Em nosso país, cerca de R\$ 37,1 bilhões de reais foram gastos no ano de 2015 (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). No âmbito internacional, apenas no ano de 2010, calcula-se que foram destinados em torno de U\$ 315 bilhões de dólares à pesquisas e desenvolvimentos de processos referentes às doenças cardiovasculares (GO et al., 2014). Por consequência, debates e estudos sobre este assunto são cada vez mais recorrentes na

comunidade científica.

Além do elevado custo financeiro necessário para o avanço das pesquisas e tratamentos relacionados ao problema, é importante destacar que muitos dos procedimentos atualmente utilizados na prática médica ainda são realizados de maneira invasiva para o paciente. Isso significa que, além do impacto econômico significativo, o tratamento dessas condições frequentemente envolve intervenções que podem causar desconforto, dor e riscos adicionais para os indivíduos submetidos a esses procedimentos (IZUTANI et al., 2002). Por isso, modelos matemático-computacionais para representação e simulação de cenários envolvendo o órgão fazem-se aplicáveis e eficientes (NATARAJ; JALALI; GHORBANIAN, 2012).

Modelos matemático-computacionais, que são representações de sistemas, processos ou fenômenos que combinam métodos matemáticos com técnicas computacionais para simular e analisar o comportamento desses sistemas, se dividem em duas classes: os modelos biofísicos detalhados e os modelos simplificados. Os modelos biofísicos detalhados consideram a maioria dos fenômenos biológicos existentes na atividade modelada. Isso faz com que esses modelos sejam baseados em muitas equações e, na maioria das vezes, exijam alto custo computacional para simulação, resultando em simulações demoradas (SILVA et al., 2020).

Já os modelos simplificados, focam em reproduzir a atividade de interesse de forma fenomenológica deixando de considerar alguns vieses biológicos (FESSEL et al., 2015), como por exemplo os modelos: (GÖKTEPE; KUHLE, 2010), (KERCKHOFFS et al., 2003). Em decorrência disso, são modelos apoiados por menos equações e sua execução computacional, geralmente, não é demorada. Entretanto, pela desconsideração de algumas atividades, não são aplicados em todos os cenários de estudo (SILVA et al., 2018).

Dentro do conjunto de modelos simplificados há uma subclasse de modelos denominados Modelos Mínimos (MM). Esses modelos são um tipo especial de modelo simplificado que reduz ao máximo o número de componentes ou parâmetros, mantendo apenas os elementos essenciais para capturar o comportamento fundamental do sistema. Nesse aspecto, destaca-se o modelo mínimo para Potencial de Ação, baseado em apenas 4 equações diferenciais ordinárias para simulação (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008).

A atividade eletromecânica cardíaca, de modo sintético, é definida como: a partir de um estímulo elétrico natural no coração, diferenças de concentrações iônicas são geradas na membrana entre os meios intra e extra-celular. Essas diferenças, sobretudo o influxo de cálcio, provocam a contração e o relaxamento do cardiomiócito, caracterizando a sístole e a diástole do músculo, fenômeno compreendido como atividade mecânica (KLABUNDE, 2011).

Nessa perspectiva, modelos cujo sistema de interesse de representação e simulação é a atividade eletromecânica cardíaca são baseados pela junção e acoplamento de modelos para as três etapas: parte elétrica, representada pelo potencial de ação; dinâmica de cálcio, pela diferença de concentração intra e extracelular desse íon e a parte mecânica, representada

pela tensão ativa. De modo gráfico, a Figura 1 apresenta a tradicional ligação entre os sistemas em formato de cascata devido a ordem sequencial dos fenômenos biológicos.



Figura 1 – Esquema tradicional de um modelo eletromecânico cardíaco.

Ressalta-se que um modelo eletromecânico do coração pode ser desenvolvido de duas maneiras: de forma inédita, ou seja, sem basear-se em modelos anteriores, ou por meio do acoplamento de modelos pré-existentes, utilizando variáveis de interesse como elementos de ligação entre os sistemas. Esse desenvolvimento deve seguir os princípios biológicos e pode até contar com o uso de inteligência computacional para gerar funções ou ajustar parâmetros (SILVA et al., 2020).

Ainda sobre a Figura 1, é importante ressaltar que cada sistema, representado por um quadrado, consiste em um conjunto de equações diferenciais (EDs) que formam um modelo matemático-computacional capaz de reproduzir a atividade correspondente. Esses sistemas, individualmente (V, Ca e Ta), podem ser oriundos e escritos por meio de modelos simplificados ou biofísicos detalhados.

1.1 Objetivo da Tese

O objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento e validação de um modelo reduzido para a atividade eletromecânica de miócitos cardíacos, baseado em três sistemas - elétrico, de cálcio e mecânico - com o objetivo de minimizar o número de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) para sua representação, conseqüentemente, realizar tais simulações com um menor custo computacional sem perda qualitativa na reprodução dos fenômenos.

Com o intuito de alcançar o objetivo desta Tese, faz-se necessário uma sequência de atividades e etapas, descritas como objetivos específicos, a saber:

1. Desenvolver um conjunto de equações - modelo matemático - para a dinâmica de cálcio e tensão ativa baseado em um pequeno número de equações para representação.
2. Realizar o acoplamento do sistema elétrico do modelo mínimo de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) - com os modelos simplificados desenvolvidos para cálcio

e mecânica, resultando em um modelo eletromecânico acoplado e reduzido em três sistemas.

3. No intuito de realizar o objetivo específico anterior, desenvolver um Algoritmo Genético (AG) capaz de ajustar parâmetros do modelo eletromecânico acoplado desenvolvido visando a capacidade de reprodução de modelos eletromecânicos acoplados, (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) e (MARGARA et al., 2021).
4. Validar o modelo desenvolvido ajustado pelo AG no aspecto de capacidade de reprodução de curvas de restituição de Duração do Potencial de Ação (APD) e máxima derivada do potencial de ação.
5. Verificar a capacidade do modelo desenvolvido ajustado pelo AG quanto à capacidade de reprodução de diferentes concentrações iônicas de três drogas: quinidina, verapamil e dofetilide.
6. Por fim, ratificar o modelo reduzido desenvolvido por meio de comparação do custo computacional (tempo) necessário para a simulação do modelo em cenários biventriculares 3D comparados a modelos biofísicos detalhados.

1.2 Contribuições acadêmicas

O desenvolvimento desta tese gerou publicações por meio de artigo científico e apresentação dos trabalhos em congressos. As produções são as seguintes:

- SILVA, J. G. R. et al. Simplified models for electromechanics of cardiac myocyte. In: SPRINGER. *International Conference on Computational Science and Its Applications*. [S.l.], 2020. p. 191–204.
- de Aguiar Bergo Coelho, A. L., Campos, R. S., Silva, J. G. R., Xavier, C. R., Santos, R. W. D. (2021). Modeling the Electromechanics of a Single Cardiac Myocyte. In *Computational Science–ICCS 2021: 21st International Conference, Krakow, Poland, June 16–18, 2021, Proceedings, Part II 21* (pp. 540-550). Springer International Publishing.
- SILVA, J. G. R. et al. *Desenvolvimento de um modelo simplificado para a atividade eletromecânica cardíaca*. Interdisciplinar - SODEBRAS, v. 14, n. 196, p. 53–57, 2019.
- SILVA, J. G. R., XAVIER, C. R., SANTOS, R. W. Algoritmo Genético para ajuste de parâmetros de modelo eletromecânico cardíaco reduzido. In: *Anais do Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, 2024, Fortaleza - CE, Galoá, 2024*.

1.3 Organização do Texto

O restante deste documento está organizado da seguinte forma:

Capítulo 2: ASPECTOS BIOLÓGICOS - apresenta os conceitos e a base teórica fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Serão explorados aspectos essenciais tanto do ponto de vista biológico, abordando os princípios e mecanismos que regem o funcionamento dos sistemas em estudo do ponto de vista da biologia, focando, principalmente na eletromecânica cardíaca.

Capítulo 3: MODELOS COMPUTACIONAIS APLICADOS À FISIOLÓGIA CARDÍACA - nesse capítulo serão apresentados modelos computacionais aplicados à fisiologia computacional, tanto biofísicos detalhados quanto simplificados, considerando o aparato biológico e foco de cada trabalho em questão.

Capítulo 4: MÉTODOS - objetivando apresentar as etapas de desenvolvimento da tese de modo mais detalhado.

Capítulo 5: DESENVOLVIMENTO DO MODELO REDUZIDO - objetivando apresentar o processo de desenvolvimento do modelo bem como suas referências e motivos de tomadas de decisão.

Capítulo 6: CENÁRIOS DE VALIDAÇÃO E TESTES DO MODELO - capítulo com o intuito de apresentar 6 protocolos e cenários de avaliação e validação do modelo.

Capítulo 7: RESULTADOS E DISCUSSÃO - neste capítulo são apresentados e discutidos todos os resultados gerados por este trabalho, bem como é feita a exploração de cenários e são apresentadas as limitações e potencialidades do modelo.

Capítulo 8: CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS - o último capítulo tem o papel de apresentar considerações finais sobre o projeto desenvolvido e apresentar ambições futuras a serem realizadas após a defesa do doutorado. Além disso, serão apresentadas as contribuições acadêmicas geradas no processo de desenvolvimento do trabalho.

2 ASPECTOS BIOLÓGICOS

Neste capítulo será apresentado o aparato biológico necessário e utilizado no processo de criação e entendimento do problema e da pesquisa.

2.0.1 O coração

O corpo humano é constituído por um conjunto de sistemas que, com suas particularidades e funções, trabalham em conjunto para desempenhar as atividades necessárias à manutenção da vida e da saúde de um ser humano (TORTORA; DERRICKSON, 2016). Cada sistema contém um conjunto de órgãos que realizam funções vitais para o funcionamento do sistema. Os principais sistemas do corpo humano são: digestório, cardiovascular ou circulatório, excretor, reprodutor e endócrino (HOLE, 1993).

Considerando o sistema cardiovascular, objeto de estudo deste trabalho, pode-se descrevê-lo como responsável pela realização do transporte do sangue pelo corpo. Esse transporte possibilita que as células recebam nutrientes e oxigênio necessários para o funcionamento do corpo (HOSKINS et al., 2017).

Ainda sobre o sistema cardiovascular, apresenta-se como seus principais componentes: o coração e os vasos sanguíneos. Focando no coração e de modo simplificado, ele é o músculo responsável pelo bombeamento do sangue para o corpo por meio de movimentos musculares denominados sístoles e diástoles (MORRIS; NILSSON, 2021).

A Figura 2 apresenta uma representação gráfica de como o coração é composto e o fluxo sanguíneo que ocorre no processo de bombeamento e oxigenação do sangue pelo órgão. Nessa figura pode-se destacar os principais componentes do coração: átrios e ventrículos.

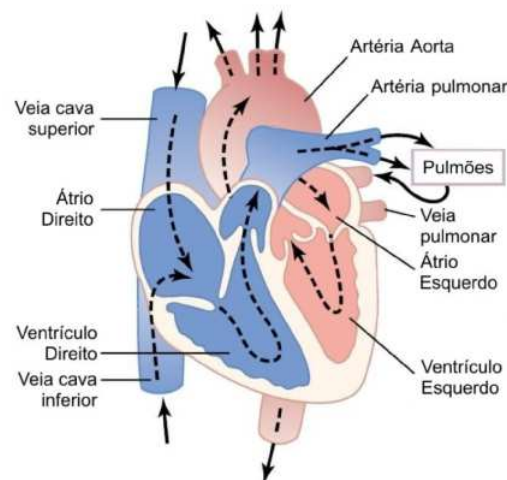


Figura 2 – Circulação sanguínea - Extraído de (OLIVEIRA et al., 2011)

Por meio da circulação sistêmica e da circulação pulmonar, a primeira de responsabilidade do ventrículo esquerdo e a segunda do ventrículo direito, o processo de bombeamento do sangue é realizado.

O sangue rico em oxigênio existente no ventrículo esquerdo é levado para todo o corpo denotando o processo de circulação sistêmica. É nessa etapa que acontecem as mudanças de nutrientes no qual o sangue então se torna desabastecido de oxigênio e retorna ao coração sendo lançado ao átrio direito e de modo subsequente ao ventrículo do mesmo lado (WAUTHY; NAEIJE; BRIMIOULLE, 2005).

O sangue carente de oxigênio recebido pelo ventrículo direito é então lançado aos pulmões, local onde ocorre o processo de hematose. Nesse processo efetua-se a oxigenação do sangue que retorna ao coração recebido no átrio esquerdo pela veia pulmonar, finalizando o processo de circulação pulmonar e bombeamento do sangue pelo coração (KLOK et al., 2022).

Quanto à sua composição, o tecido cardíaco pode ser definido como um conjunto de fibras estriadas, formadas por células musculares cardíacas, conhecidas como cardiomiócitos. Essas células se conectam umas às outras em série (SOUZA, 2023). Todas as células são envolvidas por membranas celulares que se unem para formar junções comunicantes (*gap junctions*). Essas junções são permeáveis e permitem a troca de íons (por difusão) e outras substâncias entre as células, possibilitando, assim, a comunicação entre elas.

A ação de bombeamento do sangue pelo coração, que ocorre através das sístoles (contrações) e diástoles (relaxamentos), pode ser descrita como uma atividade mecânica sincronizada. Essa sincronização é resultado de um estímulo elétrico, que promove trocas de íons entre os meios intracelular e extracelular. Essas trocas de íons geram a força necessária para a realização dessa atividade mecânica.

Além disso, é importante ressaltar no âmbito da fisiologia cardíaca, as diferentes composições da parede muscular do coração. Esta parede pode ser dividida em três regiões: epicárdio, miocárdio e endocárdio. A Figura 3 ilustra essas regiões.

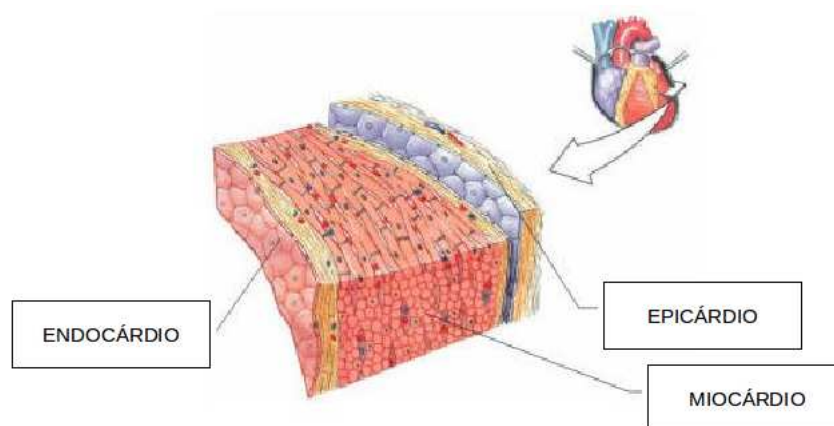


Figura 3 – Regiões da parede do coração - Adaptado de (NOVAES et al., 2015)

Cada uma dessas áreas difere em aspectos relacionados às atividades elétricas e mecânicas.

2.0.2 Membrana Celular

A membrana celular é uma estrutura cuja atribuição é a separação entre os meios intra e extracelular. Assim, controlando todo o fluxo de substâncias que perpassam entre os meios (SEVERS, 2000).

Na Figura 4 é apresentada a composição de uma membrana plasmática celular, como pode-se observar, a membrana é constituída de uma bicamada fosfolipídica, com uma cabeça e duas caudas. No qual uma extremidade possui característica hidrofílica enquanto a outra hidrofóbica (GANEO et al., 2019).

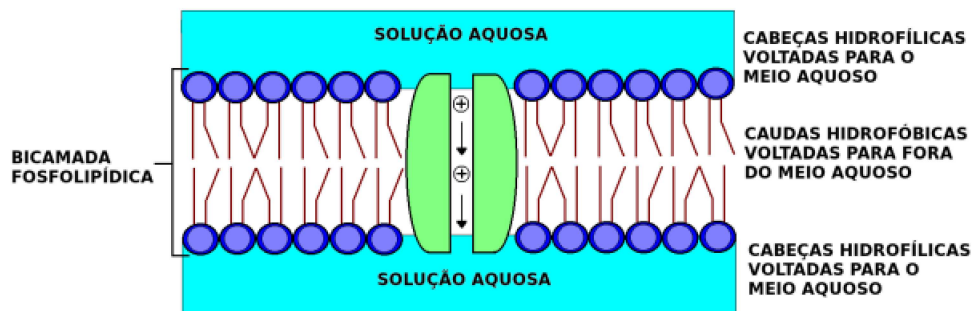


Figura 4 – Membrana Plasmática - Extraído de (BARROS, 2013)

Os meios intracelular e extracelular são soluções aquosas que contêm íons, principalmente sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloro (Cl^-). A variação na concentração desses íons gera uma diferença de potencial através da membrana celular, conhecida como potencial transmembrânico. Essa diferença de potencial é essencial para a propagação do potencial de ação (SILVA et al., 2018).

2.0.3 O Potencial de Ação

Comumente, a célula muscular está polarizada devido à diferença de concentração entre os meios intra e extracelular e os eletrólitos que contribuem para a variação elétrica são, em repouso:

- Potássio (K^+): concentração entre 30 a 50 vezes maior no intracelular.
- Sódio (Na^+): concentração até 10 vezes maior no meio extracelular.
- Cálcio (Ca^{2+}): maior concentração no meio extracelular.

Os íons perpassam a membrana principalmente por meio de canais iônicos, que podem ser definidos como um sistema de proteínas que permite a passagem de substâncias, como

os íons (ARGÜELLO et al., 1986). A Figura 5 apresenta de forma gráfica o conjunto de proteínas que permitem o transporte de substâncias entre os meios intra e extracelular.

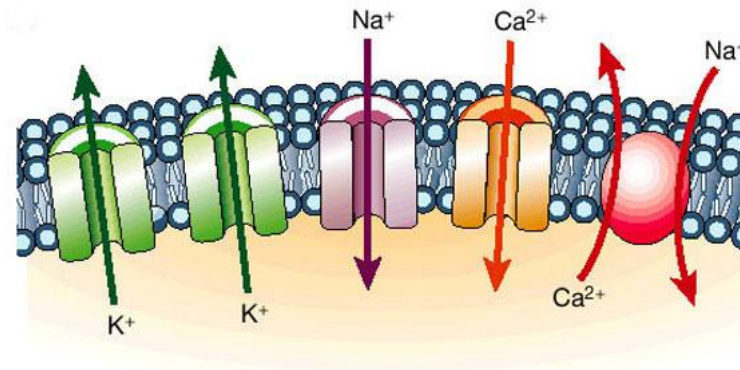


Figura 5 – Representação gráfica dos canais iônicos de Sódio, Cálcio e Potássio

O ciclo do potencial de ação é descrito em 5 fases conforme apresentado na Figura 6. Em todas as fases as mudanças de comportamento e intensidade se devem às diferenças de concentração dos íons supracitados.

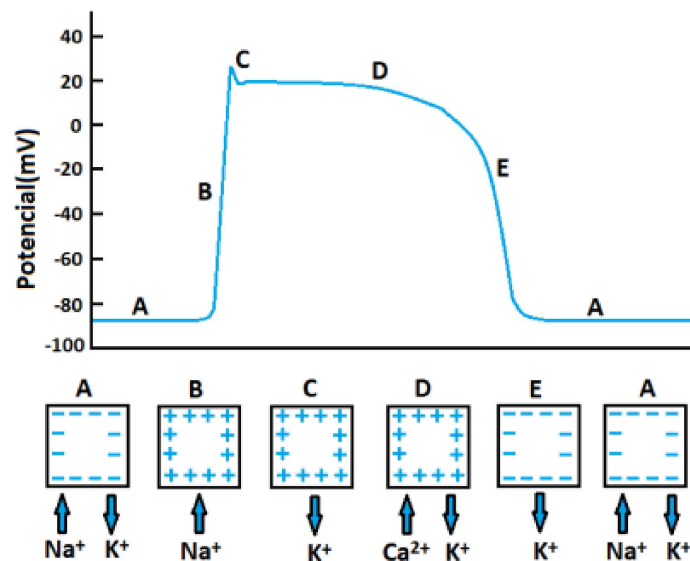


Figura 6 – Potencial de Ação em fases - Extraído de (BARROS, 2013)

Segundo (KRUEGER-BECK et al., 2011), a primeira fase (Fase A) corresponde à fase de repouso da célula, nesta fase o potencial transmembrânico quase não é acometido de variações e seu valor se mantém próximo a -90 mV. A Fase B por sua vez, é denominada despolarização, nesse momento, canais iônicos de sódio (Na^+) se abrem acarretando um influxo de sódio, deixando o interior celular menos negativo. Em um determinado momento, próximo a $+20$ mV a $+30$ mV, os canais iônicos de sódio se fecham finalizando a fase.

Fase	Fluxos nos Canais Iônicos	Potencial de Ação
A	Entrada e Saída de K^+	Se mantém em -90 mV
B	Entrada rápida de Na^+ e entrada de Ca^{2+}	Aumenta de -90 mV a 20/30 mV
C	Saída de K^+	Diminui de -20mV a 0 mV
D	Entrada de Ca^+ e saída de K^+	0 mV
E	Saída de K^+	Diminui de 0 mV a -90 mV

Tabela 1 – Fases, fluxo de canais iônicos do Potencial de Ação

Após o fechamento dos canais iônicos de sódio, inicia-se a Fase C. Nessa etapa os canais de potássio se abrem e os íons (K^+) se deslocam para o exterior da célula, diminuindo o potencial de ação.

A Fase D é denominada platô, período em que o potencial elétrico se mantém estável e próximo de 0 mV. O motivo desse equilíbrio se deve a dois fenômenos que ocorrem de modo simultâneo: o influxo de (Ca^{2+}) e o efluxo de (K^+).

A última fase da dinâmica do potencial de ação (Fase E), é denominada repolarização rápida. Nessa etapa o potencial de ação tende a se tornar cada vez mais negativo até atingir novamente o estágio de repouso. Isso se deve ao fechamento dos canais iônicos de cálcio e a saída de potássio é mantida. A Tabela 1 descreve todas as fases do potencial de ação, fluxo de canais iônicos e valores assumidos pelo potencial de ação ao longo do tempo.

2.0.4 Contração Celular

Os miócitos cardíacos se dispõem em uma região denominada sincicial. Tal configuração se refere às junções entre as células que formam a fibra muscular. Essas conexões influenciam na propagação ao longo do tempo do Potencial de Ação (PACHÓN et al., 2001).

Esses miócitos são compostos de uma estrutura contrátil conhecida por sarcômeros, responsáveis pelo movimento de encurtamento e volta à configuração inicial da célula, gerando uma força.

Os sarcômeros são formados por dois filamentos: miosina e actina. Tais filamentos deslizam entre si e encurtam o tamanho do sarcômero, definindo os estados de relaxado e contraído (JÚNIOR, 2022). Na Figura 7 é apresentado os estados em que o sarcômero se encontra bem como seu processo de encurtamento.

De um modo geral, o que causa a contração do sarcômero é o crescimento da concentração de cálcio dentro da célula durante o potencial de ação. O aumento desses íons dentro da célula serve como causador de uma maior liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, contribuindo assim para a contração (SILVA, 1999).

Quando o potencial transmembrânico retorna aos níveis de estabilidade, a bomba denominada SERCA realiza um processo de retirada de íons de cálcio dentro do citoplasma, devolvendo-os ao retículo sarcoplasmático. Essa ação impede as ligações dos filamentos.

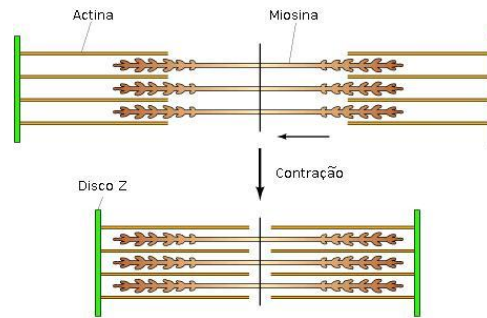


Figura 7 – Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de (GUYTON; HALL; GUYTON, 2006))

Desse modo, a cada estímulo elétrico é proporcionado um aumento de Ca^{+} gerando uma contração dos cardiomiócitos. A Figura 8 apresenta de modo gráfico as interações entre o cálcio e a contração celular.

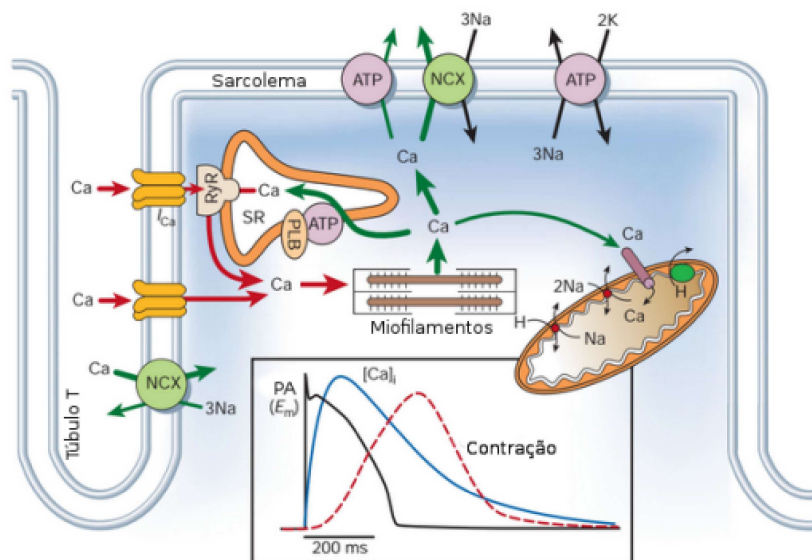


Figura 8 – Dinâmica do íon cálcio durante a contração celular - Extraído de (NOVAES et al., 2015))

3 MODELOS COMPUTACIONAIS APLICADOS À ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

O objetivo desta seção é expor modelos matemáticos e computacionais da literatura correlatos ou que foram usados de inspiração para o desenvolvimento desta proposta.

Os modelos computacionais se dividem em dois grupos: os modelos biofísicos detalhados e os modelos simplificados.

- **Biofísicos Detalhados:** são modelos capazes de expressar a biologia do fenômeno modelado com mais fidelidade, conseqüentemente, alto custo computacional.
- **Simplificados:** são modelos apoiados por menos equações diferenciais e focados na representação qualitativa da atividade modelada. Por isso, apresentam um menor custo computacional.

3.1 Modelo Celular de TenTusscher (2024)

Em (TUSSCHER et al., 2004) (TT2024) foi proposto um modelo computacional biofísico detalhado cujo objetivo é a reprodução do potencial de ação de um ser humano adulto. Assim como em outros modelos para eletrofisiologia, este modelo é simulado a partir de uma associação do comportamento de um capacitor e resistências oscilatórias. Além disso, para modelagem das correntes iônicas que envolvem a membrana e as bombas de trocas de íons a associação é feita por meio de baterias. O comportamento para uma célula é descrito pela Equação 3.1.

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (3.1)$$

na equação I_{stim} refere-se à corrente de estímulo externo, C_m representa a capacitância por área da superfície e I_{ion} corresponde à soma de todas as correntes iônicas. O conjunto dessas somas é descrito pela Equação 3.2.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (3.2)$$

onde I_{K1} , I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} e I_{pK} são correntes de potássio, I_{CaL} , I_{bCa} e I_{pCa} representam as correntes de cálcio, I_{Na} , I_{bNa} são correntes de sódio e I_{NaK} e I_{NaCa} descrevem a bomba e o trocador, respectivamente. A primeira utiliza ATP enquanto a segunda não utiliza energia para transporte dos íons. O modelo (TUSSCHER et al., 2004) é apoiado por 19 equações diferenciais.

3.2 Modelo Celular Minimal Model (2008)

Em (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) é apresentado um modelo matemático simplificado baseado em 4 equações diferenciais capazes de reproduzir o potencial de ação (u) de diferentes modelos da literatura através de diferentes combinações de parâmetros. Entre eles, o modelo TT2024 no epicárdio. O modelo mínimo proposto pelos autores é apoiado pelas seguintes equações diferenciais:

$$\frac{du}{dt} = -(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (3.3)$$

$$\frac{dv}{dt} = (1 - H(u - \theta_v))(v_\infty - v)/\tau_v^- - H(u - \theta_v)v/\tau_v^+ \quad (3.4)$$

$$\frac{dw}{dt} = (1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)/\tau_w^- - H(u - \theta_w)w/\tau_w^+ \quad (3.5)$$

$$\frac{ds}{dt} = ((1 + \tanh(k_s(u - u_s)))/2 - s)/\tau_s \quad (3.6)$$

as três correntes: J_{fi} , correntes rápidas de entrada; J_{so} , correntes lentas de saída; J_{si} , correntes lentas de entrada; são dadas pelas seguintes equações:

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi} \quad (3.7)$$

$$J_{so} = (u - u_o)(1 - H(u - \theta_w))/\tau_o + H(u - \theta_w)/\tau_{so} \quad (3.8)$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)WS/\tau_{si} \quad (3.9)$$

e $H(x)$ é a função Heaviside padrão. Várias equações algébricas são funções da variável de tensão u e são definidas do seguinte modo:

$$\tau_v^- = (1 - H(u - \theta_v^-))\tau_{v1}^- + H(u - \theta_v^-)\tau_{v2}^- \quad (3.10)$$

$$\tau_w^- = \tau_{w1}^- + (\tau_{w2}^- - \tau_{w1}^-)(1 + \tanh(k_w^-(u - u_w^-)))/2 \quad (3.11)$$

$$\tau_{so} = \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1})(1 + \tanh(k_{so}(u - u_{so}))) / 2 \quad (3.12)$$

$$\tau_s = (1 - H(u - \theta_w))\tau_{s1} + H(u - \theta_w)\tau_{s2} \quad (3.13)$$

$$\tau_o = (1 - H(u - \theta_o))\tau_{o1} + H(u - \theta_o)\tau_{o2} \quad (3.14)$$

e os valores do infinito são definidos como:

$$v_{\infty} = \begin{cases} 1, & u < \theta_v^- \\ 0, & u \geq \theta_v^- \end{cases} \quad (3.15)$$

$$w_{\infty} = (1 - H(u - \theta_o))(1 - u/\tau_{w\infty}) + H(u - \theta_o)w_{\infty}^* \quad (3.16)$$

As condições iniciais são $u = 0$, $v = 1$, $w = 1$ e $s = 0$. A variável de tensão adimensional u é redimensionada para dimensões de mV usando a equação $V_{mV} = 85.7u - 84$, visando a dimensão entre valores próximos ao domínio $[0,1]$. Nos quais: u_o , u_u , θ_v , θ_w , θ_v^- , θ_o , τ_{v1}^- , τ_{v2}^- , τ_v^+ , τ_{w1}^- , τ_{w2}^- , k_w^- , u_w^- , τ_w^+ , τ_{fi} , τ_{o1} , τ_{o2} , τ_{so1} , τ_{so2} , k_{so} , u_{so} , τ_{s1} , τ_{s2} , k_s , u_s , τ_{si} , $\tau_{w\infty}$, w_{∞}^* são 28 parâmetros ajustáveis do modelo cujos valores para cada modelo a ser reproduzido podem ser encontrados em (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008). Nesse sentido, a Tabela 2 apresenta o significado de cada parâmetro.

Parâmetro	Significado
u_o	Valor de tendência ao potencial de repouso
u_u	Limiar máximo para o potencial de ação
θ_v	Parâmetro de controle para o comportamento da variável de recuperação de v
θ_w	Parâmetro de controle para a variável w, associada à recuperação lenta.
θ_v^-	Potencial de limiar inferior para a variável v
θ_o	Potencial de limiar para a ativação
τ_{v1}^-	Tempo de inativação da variável v na fase rápida
τ_{v2}^-	Tempo de inativação da variável v, fase lenta
τ_v^+	Tempo de ativação da variável v
τ_{w1}^-	Tempo de inativação da variável w, fase rápida
τ_{w2}^-	Tempo de inativação da variável w, fase lenta
k_w^-	Fator de escala para a corrente de recuperação w
u_w^-	Potencial de limiar para a inativação da variável w
τ_w^+	Tempo de ativação da variável w
τ_{fi}	Constante de tempo para a corrente de entrada rápida para J_{fi}
τ_{o1}	Constante de tempo para a corrente de saída rápida para J_{so}
τ_{o2}	Constante de tempo para a corrente de saída lenta para 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

Tabela 2 – Significado dos parâmetros

A Figura 9 apresenta o resultado obtido para simulação do potencial de ação pelo trabalho (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) junto ao potencial de ação proposto por (TUSSCHER et al., 2004).

É possível observar na Figura 9 uma boa aproximação entre as reproduções dos modelos. Ressaltando que o modelo de (TUSSCHER et al., 2004) possui 17 equações diferenciais

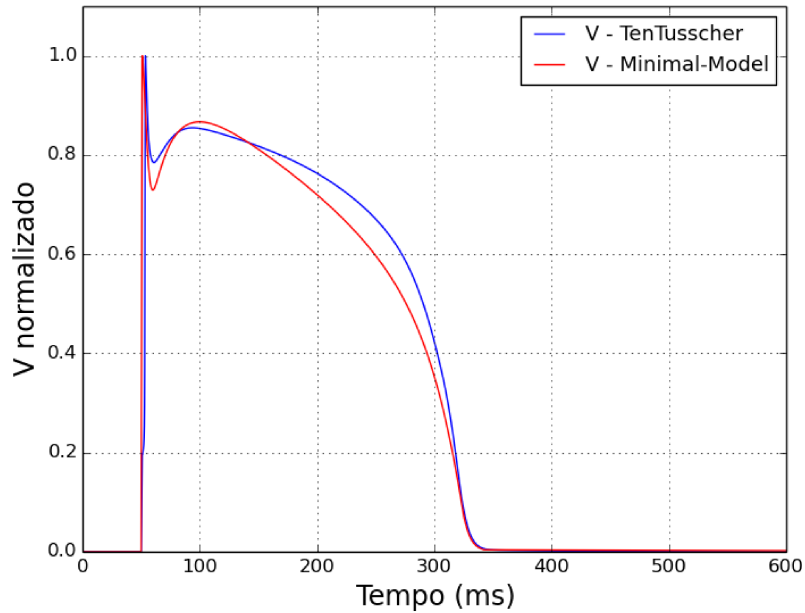


Figura 9 – Potencial de Ação - Minimal-Model e TenTusscher

ordinárias (EDOs) e o modelo de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008) apenas 4 EDOs. Logo, essa abordagem diminui 13 EDO's.

Apesar de se tratar de um modelo simplificado, é um modelo que considera, como supracitado, vários aspectos biológicos na justificativa e nomenclatura de suas equações, parâmetros e ponderações.

3.3 Modelo de Cálcio de CantalaPiedra (2017)

Assim como os sistemas elétrico e mecânico, as dinâmicas de cálcio, cuja complexidade biológica é relevante, podem ser modeladas por meio de modelos simplificados e menos custosos computacionalmente, um exemplo desses modelos é o modelo apresentado por (CANTALAPIEDRA et al., 2017).

O modelo foi desenvolvido por meio de simplificações de modelos complexos para diferentes fenômenos, organelas ou fatores que influenciam na dinâmica do Cálcio, por exemplo: dinâmica de rianodina (STERN et al., 1999); correntes do tipo LCC (CANTALAPIEDRA et al., 2011), entre outras considerações.

O resultado foi um modelo simplificado, expresso por apenas duas equações diferenciais, que se destaca por incorporar diversas considerações e parâmetros biológicos. As Equações (3.17) e (3.18) representam esse modelo, onde c_j e q correspondem, respectivamente, à concentração de cálcio na junção e à dinâmica dos receptores de rianodina.

$$\frac{dc_j}{dt} = I_{Cal}(t) + \alpha q \left(\frac{c_2^j}{1 + c_2^j} \right) (c_{SR} - c_j) - \beta (c_j - c_0) \quad (3.17)$$

$$\frac{dq}{dt} = 1 - q - \gamma c_j q \quad (3.18)$$

Os parâmetros apresentados no modelo seguem princípios biológicos e o mapeamento desses parâmetros são descritos na Tabela 3.

Parâmetro	Significado
γ	inativação de rianodina
c_{SR}	concentração de cálcio no Retículo Sarcoplasmático
c_0	concentração de cálcio no citoplasma
α	condutância dos canais de rianodina
β	tempo difusivo entre o espaço diádico e citosólico

Tabela 3 – Parâmetro e significado para o modelo (CANTALAPIEDRA et al., 2017)

3.4 Modelo Mecânico de Rice (2008)

Pertencente ao grupo de modelos matemático-computacionais biofísicos detalhados, o modelo (RICE et al., 2008) foi proposto para a reprodução da força ativa em miócitos cardíacos de camundongos. O modelo considera diversos aspectos biológicos, entre eles: deslizamento de filamentos, concentração de cálcio, pontes cruzadas e geometria do sarcômero. Para simulação, o modelo é composto por 11 equações diferenciais ordinárias e 45 equações algébricas.

Em suas considerações, o modelo de Rice utiliza uma cadeia de Markov para simulação da força ativa. São modelados 4 estados: N_{XB} , P_{XB} , XB_{PreR} , XB_{PorstR} , que representam:

- N_{XB} é um estado não-permissivo, com a função de prevenir a formação de pontes cruzadas.
- P_{XB} refere-se a uma conformação permissiva das proteínas.
- XB_{PreR} é o estado fortemente ligado, antes da rotação da cabeça miosina.
- XB_{PorstR} acontece no instante em que a miosina está torcida causando geração da força.

A Figura 10 apresenta os estados baseados em cadeia de Markov utilizados por (RICE et al., 2008). Ademais, visualiza-se na Figura 10 que as taxas de transição dos estados dependem da ligação do cálcio à troponina.

As Equações 3.19, 3.20, 3.21, 3.22 representam cada estado da cadeia representado nesse modelo. Os estados descrevem, respectivamente: estado não permissivo capaz de impedir a formação de pontes cruzadas; estado de conformação permissiva das proteínas reguladoras; estados de pré e pós-isomerização.

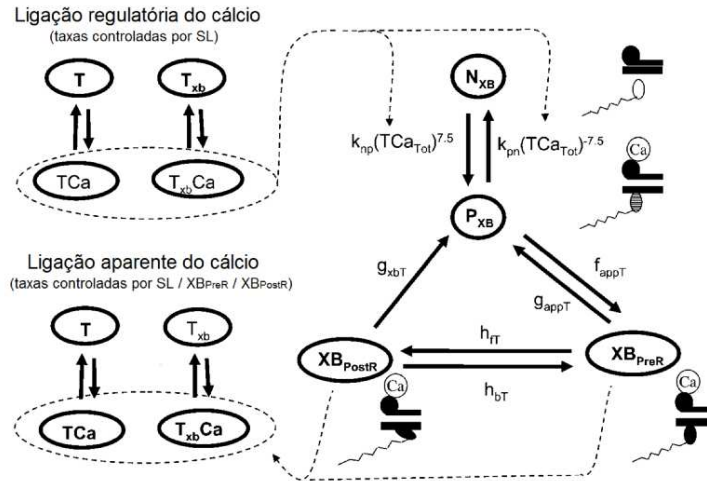


Figura 10 – Esquema para a cadeia de Markov no modelo Rice adaptado de (RICE et al., 2008)

$$\frac{d}{dt} N_{XB} = -k_{npT} \cdot N_{XB} + k_{pnT} \cdot P_{XB}, \quad (3.19)$$

$$\frac{d}{dt} P_{XB} = k_{npT} \cdot N_{XB} - (k_{pnT} + f_{appT}) \cdot P_{XB} + g_{appT} \cdot XB_{PreR} + g_{xbT} \cdot XB_{PostR}, \quad (3.20)$$

$$\frac{d}{dt} XB_{PreR} = f_{appT} \cdot P_{XB} - (g_{appT} + h_{fT}) \cdot XB_{PreR} + h_{bT} \cdot XB_{PostR}, \quad (3.21)$$

$$\frac{d}{dt} XB_{PostR} = h_{fT} \cdot XB_{PreR} - (h_{bT} + g_{xbT}) \cdot XB_{PostR} \quad (3.22)$$

onde k_{npT} , k_{pnT} , f_{appT} , g_{appT} , h_{bT} , h_{fT} e g_{xbT} são taxas de transição entre os estados.

3.5 Modelo Mecânico de Kerckoffs (2003)

Em (KERCKHOFFS et al., 2003) foi apresentado um modelo para tensão ativa que depende dos seguintes parâmetros: comprimento do sarcômero (l_s), comprimento do elemento contrátil (l_c) e o tempo decorrido desde o início da despolarização elétrica. A equação proposta para a tensão ativa é descrita da seguinte forma:

$$\sigma_a = f_1(t_a, l_s, l_c) = \frac{l_s}{l_{s0}} f_{iso}(l_c) f_{twich}(t_a, l_s) (l_s - l_c) E_a \quad (3.23)$$

no qual (l_{s0}) representa o tamanho do sarcômero no estado inicial e (E_a) representa a rigidez do elemento elástico. A dependência da tensão ativa isométrica em (l_c) é representada por:

$$f_{iso} = \begin{cases} T_o \tanh^2[a_1(l_c - l_{c0})] & \text{para } l_c < l_{c0} \\ 0 & \text{para } l_c > l_{c0} \end{cases} \quad (3.24)$$

que é semelhante às medidas de referência (HERZOG; KEURS, 1988) no coração de um rato em uma concentração de cálcio intracelular de aproximadamente 7mM.

A dependência da tensão da miofibrã em (t_a) e (l_s) foi representado por:

$$t_{twich}(t_a, l_s) = \begin{cases} 0 & \text{para } t_a < 0 \\ \tanh^2\left(\frac{t_a}{t_r}\right)\tanh^2\left(\frac{t_{max}-t_a}{t_d}\right) & \text{para } 0 < t_a < t_{max} \\ 0 & \text{para } t_a > t_{max} \end{cases} \quad (3.25)$$

com:

$$t_{max} = b(l_s - l_d) \quad (3.26)$$

no qual (t_r) é a constante de tempo de subida de ativação, (t_d) é a ativação constante de tempo de decaimento e (t_{max}) a duração de ativação, o parâmetro **b** relaciona a duração da ativação de comprimento de um sarcômero (l_s) , (l_d) é o comprimento do sarcômero em que a duração é 0.

O curso do tempo do comprimento do elemento contrátil (l_c) foi simulado por uma EDO de primeira ordem dada por:

$$\frac{dl_c}{dt} = (E_a(l_s - l_c - 1))v_0 \quad (3.27)$$

na qual (v_0) representa a velocidade de encurtamento do sarcômero. A Figura 11 apresenta a tensão ativa desenvolvida pelo modelo de (KERCKHOFFS et al., 2003).

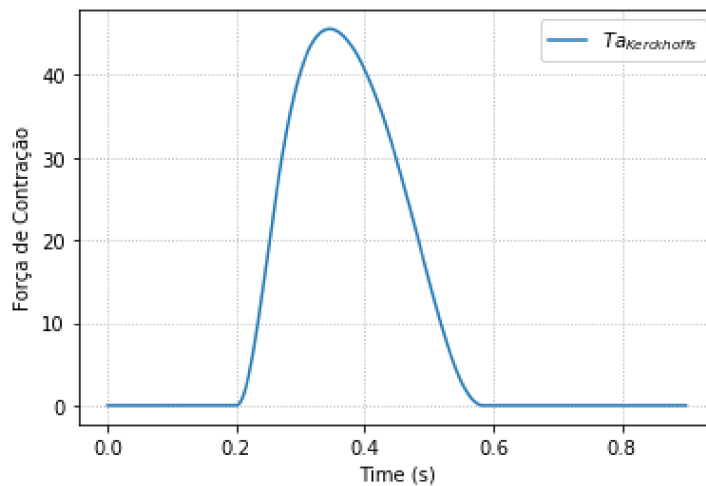


Figura 11 – Tensão ativa desenvolvida pelo modelo - (KERCKHOFFS et al., 2003)

A Figura 12 apresenta no curso do tempo a equação diferencial do comprimento do elemento contrátil. A Tabela 4 apresenta o significado e o valor de cada parâmetro considerando o modelo como iso-sarcométrico.

Cabe ressaltar, que apesar de reproduzir com boa qualidade a atividade mecânica dos miócitos cardíacos, este modelo possui como variável dependente o tempo. Essa limitação

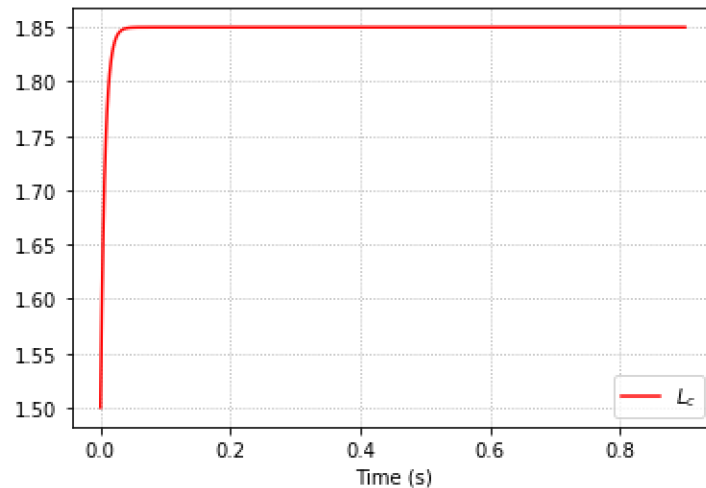


Figura 12 – EDO: curso do tempo do comprimento do elemento contrátil

apresenta uma não-dependência de questões biológicas e conseqüentemente limitações em cenários de aplicações, sobretudo quando acoplado a outros modelos responsáveis por outros sistemas.

Parâmetro	Significado	Valor
l_{s_0}	é o comprimento do sarcômero no estado livre de estresse	1.9
l_s	comprimento do sarcômero	1.9
E_a	Rigidez do elemento elástico em série	20
T_0	nível de estresse ativo de referência	160
a_1	governa a inclinação do curva tensão-comprimento	2
l_{c0}	comprimento do elemento contrátil do qual estresse ativo é zero	1.5
t_r	controla a ascensão da tensão ativa	75
t_d	controla o decaimento da tensão ativa	150
b	o aumento da duração da contração com comprimento do sarcômero	160
l_d	comprimento do sarcômero no qual a duração da contração é 0	-0.5
v_0	velocidade de encurtamento	7.5

Tabela 4 – Significado e valor de cada parâmetro do Modelo (KERCKHOFFS et al., 2003)

3.6 Modelo Mecânico de Nash/Panfilov (2004)

Em (NASH; PANFILOV, 2004) é apresentado um modelo simplificado focado no desenvolvimento da atividade mecânica do coração. O modelo baseia-se, para a tensão ativa, em apenas 1 equação diferencial (Equação 3.28) e uma equação algébrica, modelo mínimo mecânico.

Na proposta apresentada, o potencial de ação utilizado para o acoplamento com a equação de tensão ativa foi baseado no modelo descrito por Aliev e Panfilov em (ALIEV; PANFILOV, 1996). Esse modelo fornece uma representação simplificada do potencial de ação para células cardíacas de cães, sendo reconhecido pela sua eficácia em capturar

os principais aspectos da dinâmica elétrica do miocárdio com um conjunto reduzido de equações.

$$\frac{dT_a}{dt} = \epsilon(V)(k_{T_a}V - T_a),$$

$$\epsilon(V) = \begin{cases} e_0 & \text{para } V < 0.05 \\ 10e_0 & \text{para } V \geq 0.05 \end{cases} \quad (3.28)$$

onde k_{T_a} controla a amplitude da tensão ativa e a função $\epsilon(V)$ modera o atraso no desenvolvimento ($V < 0.05$) e a recuperação ($V \geq 0.05$) da tensão em relação ao potencial de ação.

A Figura 13 ilustra a variação do multiplicador $\epsilon(V)$ ao longo do tempo para o potencial de ação gerado pelo modelo descrito em (TUSSCHER et al., 2004), com o valor de e_0 definido como 0.1.

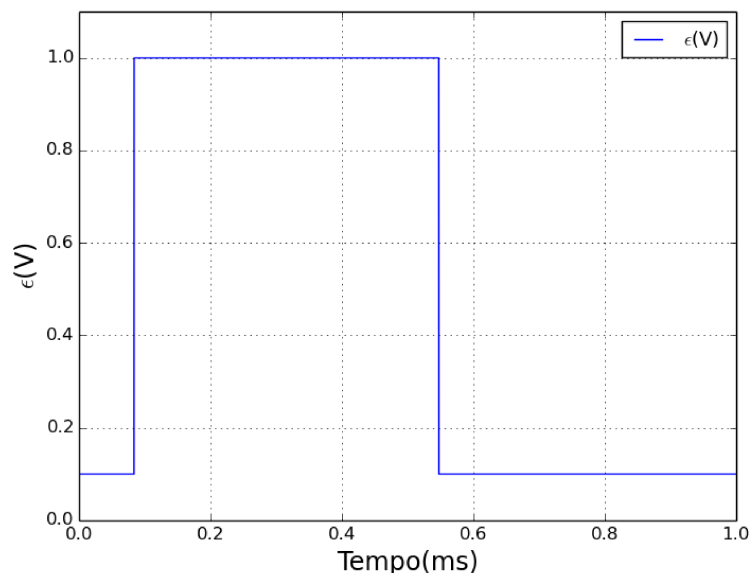


Figura 13 – Evolução de $\epsilon(V)$ de acordo com V de (NASH; PANFILOV, 2004) - Extraída de (SILVA et al., 2018)

Apesar de simples no sentido de quantidade de equações diferenciais e considerações biológicas, suas simulações apresentam limitações na questão de capacidade de reprodução fidedigna do potencial de ação. Isso se deve a natureza da função degrau ou função de Heaviside, que pode ser definida de forma simples como uma função que permanece em um valor constante (geralmente zero) até um ponto específico, após o qual ela "sobe" instantaneamente para outro valor (geralmente um) - base da proposta.

3.7 Modelo Mecânico de Goktepe-Kuhl (2010)

Com o objetivo de aprimorar a equação de tensão ativa simplificada proposta por (NASH; PANFILOV, 2004), por meio da suavização, (GÖKTEPE; KUHL, 2010) introduziram uma nova equação para essa aproximação em cardiomiócitos. A Equação é descrita em 3.29.

$$\begin{aligned} \frac{dT_a}{dt} &= \epsilon(V)(k(V - V_r) - T_a), \\ \epsilon(V) &= (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e^{(\xi(V - v_s))}} \end{aligned} \quad (3.29)$$

no qual e_0 , e_∞ , ξ , v_s e k são parâmetros do modelo, que indicam: e_0 e e_∞ são taxas constantes de concentração que delimitam o valor de $\epsilon(V)$, ξ refere-se a taxa de transição, v_s a taxa de mudança de fase e k é o controle de saturação da tensão ativa. Além disso, V_r é o valor do potencial de repouso.

A Figura 14 apresenta a influência do parâmetro ξ sobre o multiplicador $\epsilon(V)$. No gráfico, o eixo x representa o potencial de ação, enquanto o eixo y mostra o valor de $\epsilon(V)$ correspondente a cada valor de V . Esta figura permite analisar o comportamento do multiplicador $\epsilon(V)$.

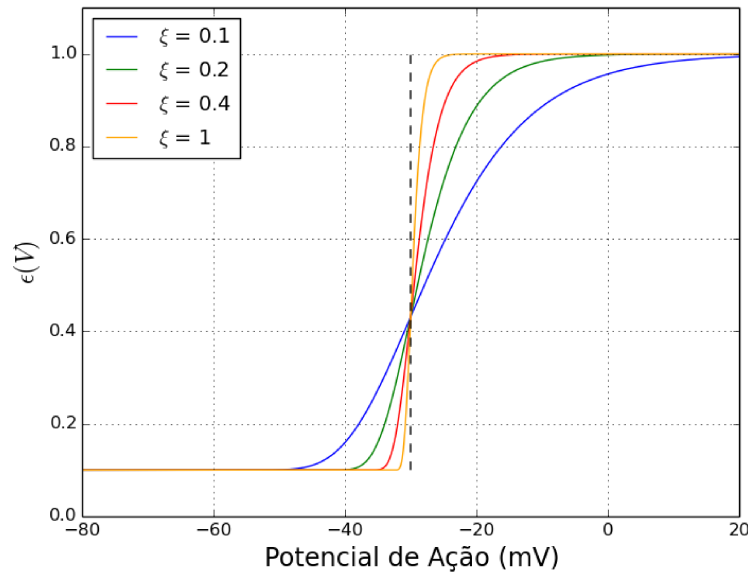


Figura 14 – Influência de ξ em $\epsilon(V)$ - Extraída de (SILVA et al., 2018)

Na Figura 14, é possível visualizar como o parâmetro v_s controla a mudança de fase (-30), ξ a inclinação para a evolução de e_0 para e_∞ .

3.8 Modelos Mecânicos de Silva (2018)

Em (SILVA et al., 2018) foram apresentados três modelos simplificados para mecânica cardíaca. Eles são baseados em apenas duas equações diferenciais para simulação e três equações algébricas. Os modelos mecânicos descritos partem do acoplamento de um potencial de ação externo oriundo de um modelo celular da literatura ((TUSSCHER et al., 2004)).

Os modelos A e B foram inspirados no modelo de (NASH; PANFILOV, 2004) e (GÖKTEPE; KUHL, 2010), respectivamente. O acoplamento foi realizado de forma direta por meio do potencial de ação. O objetivo dos autores foi reproduzir o modelo acoplado biofísico detalhado de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010) na atividade mecânica utilizando o mesmo V . Visto que os modelos de inspiração não foram capazes de realizar tal aproximação.

A Figura 15 apresenta os resultados dos modelos A e B comparados à aproximação e reprodução do modelo (RICE et al., 2008) acoplado. Pelo modelo de (TUSSCHER et al., 2004) em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010) (modelo referência), é possível verificar que em ambos os modelos a reprodução da Força Ativa é realizada com boa qualidade. Os modelos reduzem, quando comparado ao modelo referência, 11 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas.

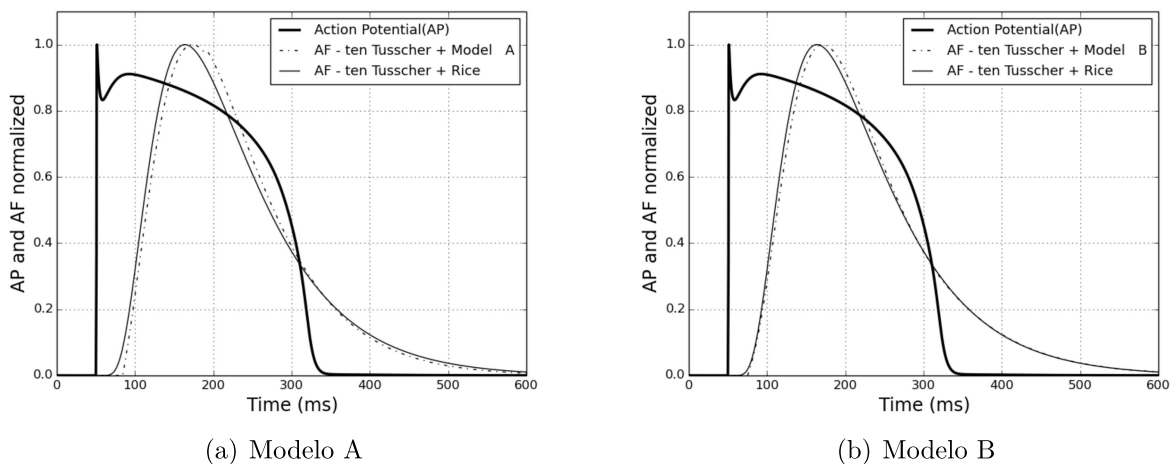


Figura 15 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o Modelo A e B - Extraído de (SILVA et al., 2020)

O Modelo C possui as mesmas duas equações dos modelos A e B, entretanto com uma equação algébrica a menos, oriunda da substituição da equação por uma constante, visando um modelo ainda mais simplificado. As equações do Modelo C são descritas no conjunto de equações abaixo:

$$\begin{aligned}
\frac{dT a_i}{dt} &= \mathbf{c}_0(k(V) - T a_i) \\
\frac{dT a}{dt} &= \epsilon_1(V, T a_i)(T a_i - T a) \\
\epsilon_1(V, T a_i) &= \begin{cases} \mathbf{x}_1 & \text{for } V > \mathbf{x}_2 \text{ and } T a_i < \mathbf{x}_3 \\ e_0(V) & \text{caso contrário} \end{cases} \\
k(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}
\end{aligned} \tag{3.30}$$

Nesse modelo, $T a_i$ e $T a$ representam a tensão ativa intermediária e a tensão ativa, respectivamente. As variáveis c_0 , x_1 , x_2 , x_3 e μ são parâmetros ajustáveis e $k(V)$, $\epsilon_1(V, T a_i)$ são funções que contribuem na função de ativação e inativação da tensão.

A Figura 16 mostra a tensão ativa do modelo C acoplado ao modelo celular de (TUSSCHER et al., 2004). É possível observar que, assim como os modelos anteriores, o modelo C também foi capaz de reproduzir a força ativa proveniente de um modelo mais complexo. Porém, de forma ainda mais simples, eliminando uma equação algébrica e dois parâmetros em relação ao Modelo A e três parâmetros em relação ao Modelo B.

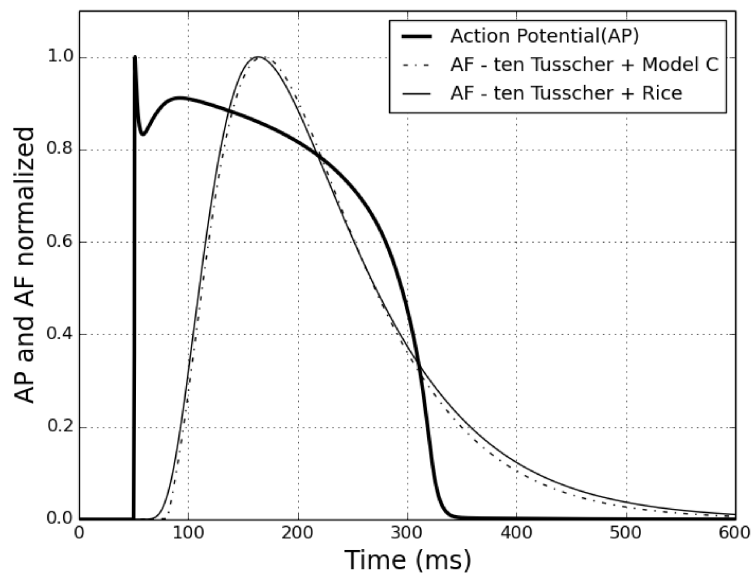


Figura 16 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o modelo mecânico C

3.9 Modelo Acoplado de TenTusscher/Rice (2010)

A atividade eletromecânica do coração, que envolve tanto a parte elétrica quanto a mecânica da contração celular, começa com um estímulo elétrico gerado por diferenças nas concentrações de íons entre os meios intracelular e extracelular.

Esse estímulo é originado principalmente no nódulo sinoatrial, que dispara um sinal elétrico. Esse sinal provoca a despolarização das membranas celulares dos cardiomiócitos,

levando à entrada de íons sódio (Na) nas células. Essa mudança elétrica resulta na liberação de íons cálcio (Ca^{2+}) do retículo sarcoplasmático, o que é fundamental para a contração muscular. O cálcio se liga à troponina, permitindo que as proteínas actina e miosina interajam e gerem a contração. Após a contração, os íons são restaurados às suas concentrações originais, preparando as células para o próximo ciclo.

Em modelagem computacional, é comum o desenvolvimento de modelos celulares, capazes de reproduzir o potencial de ação, como por exemplo: (TUSSCHER et al., 2004), (ALIEV; PANFILOV, 1996), (HODGKIN; HUXLEY, 1952); modelos focados na atividade mecânica: (RICE et al., 2008), (GÖKTEPE; KUHL, 2010), (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999) e modelos acoplados, capazes de reproduzir toda a atividade eletromecânica do órgão.

Na maioria das vezes, os modelos acoplados são provenientes da junção de um modelo celular e um modelo mecânico, como é o caso de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010). Esse modelo foi desenvolvido por meio do acoplamento entre um modelo voltado para a parte elétrica (TUSSCHER et al., 2004) e um modelo mecânico (RICE et al., 2008). Além disso, o modelo considera diferentes fenômenos biológicos da atividade eletromecânica, entre eles o cálcio interno como variável de geração de força. Essa variável utilizada para o acoplamento entre os modelos é a responsável pela contração em um nível biológico.

Outra consideração importante baseia-se em dois fatos: o modelo de eletrofisiologia foi originalmente desenvolvido para humanos; o modelo de geração de força originalmente foi desenvolvido para ratos e coelhos. Assim, para a reprodução da atividade eletromecânica para humanos um ajuste de parâmetros do modelo foi necessário.

A Figura 17 apresenta o potencial de ação, cálcio intracelular e a tensão ativa normalizados alcançados por essa proposta, considerando o epicárdio. Ressalta-se que o período descrito na figura foi extraído após a simulação alcançar o estado estacionário.

As vantagens de utilização deste modelo acoplado em uma simulação é apoiada no fato da qualidade de reprodução da atividade mecânica para miócitos cardíacos humanos. Entretanto, o fato de se tratar de um modelo mais complexo, com mais equações diferenciais pode acarretar ao modelo um alto custo computacional para um cenário de grandes simulações, caracterizando assim a desvantagem na utilização deste modelo.

Mais informações sobre o detalhamento deste acoplamento, ajuste de parâmetros, equações e termos consultar os trabalhos de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), (TUSSCHER et al., 2004) e (RICE et al., 2008).

3.10 Modelo Acoplado de Iribe (2006)

Em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006), é proposto um modelo acoplado que integra o modelo celular descrito em (NOBLE et al., 1991) com o modelo para a geração de força ativa apresentado em (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999), o qual é uma versão predecessora do trabalho de (RICE et al., 2008). Ambos os modelos utilizados no acoplamento são

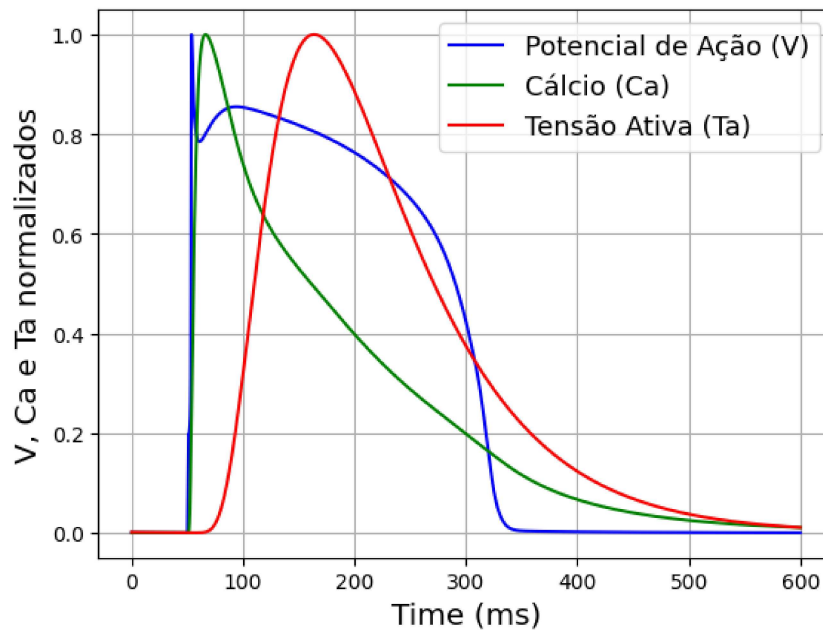


Figura 17 – Potencial de ação, cálcio e tensão ativa gerado pelo modelo (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)

biofísicos detalhados e empregam um conjunto extensivo de equações para reproduzir suas respectivas atividades.

Semelhante ao trabalho de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), o acoplamento é realizado por meio do cálcio intracelular. Para isso, é utilizado um mecanismo de contração cooperativo que envolve cálcio, troponina, tropomiosina e as pontes cruzadas, conforme descrito por (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999). Para modelar a parte mecânica do fenômeno, são necessárias 7 equações diferenciais e 19 equações algébricas.

A Figura 18 apresenta o potencial de ação, cálcio e tensão ativa oriundo da reprodução do modelo de Iribe. Nesse sentido, ressalta-se a simulação para diferentes comprimentos do ciclo básico (BCL) de potencial de ação. Em (a) é apresentada a simulação para o período de 0.4 ms e em (b) para 0.5 ms.

3.11 Modelo Acoplado de TorOrdLand (2021)

O modelo apresentado em (MARGARA et al., 2021) descreve um modelo avançado e detalhado para simulação do ventrículo humano, abordando os riscos de arritmia e efeitos inotrópicos induzidos por drogas. O modelo desenvolvido é uma combinação de eletrofisiologia e mecânica cardíaca, e é utilizado para prever como diferentes fármacos podem afetar a função cardíaca.

Trata-se de um modelo complexo, biofísico detalhado, baseado em 44 equações diferenciais e mais de 100 equações algébricas. O modelo considera os três sistemas da atividade eletromecânica cardíaca - potencial de ação, cálcio e tensão ativa.

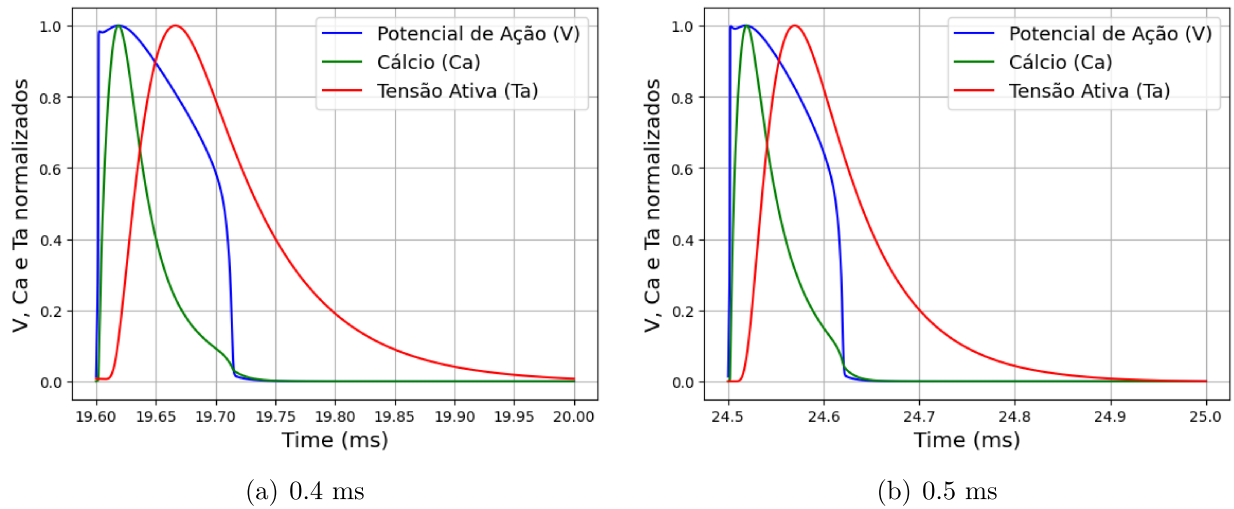


Figura 18 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa - Modelo (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006)

Além das simulações supracitadas, o modelo foi ajustado para reprodução de diferentes tipos de células, a saber: epicárdio, endocárdio e midmiocárdio. Isso posto, a Figura 19 apresenta o potencial de ação, cálcio e tensão ativa normalizados, desenvolvidos para este modelo, para o Epicárdio (a) e Endocárdio. Além disso, a mesma perspectiva é apresentada em 20, porém para o MidMiocárdio.

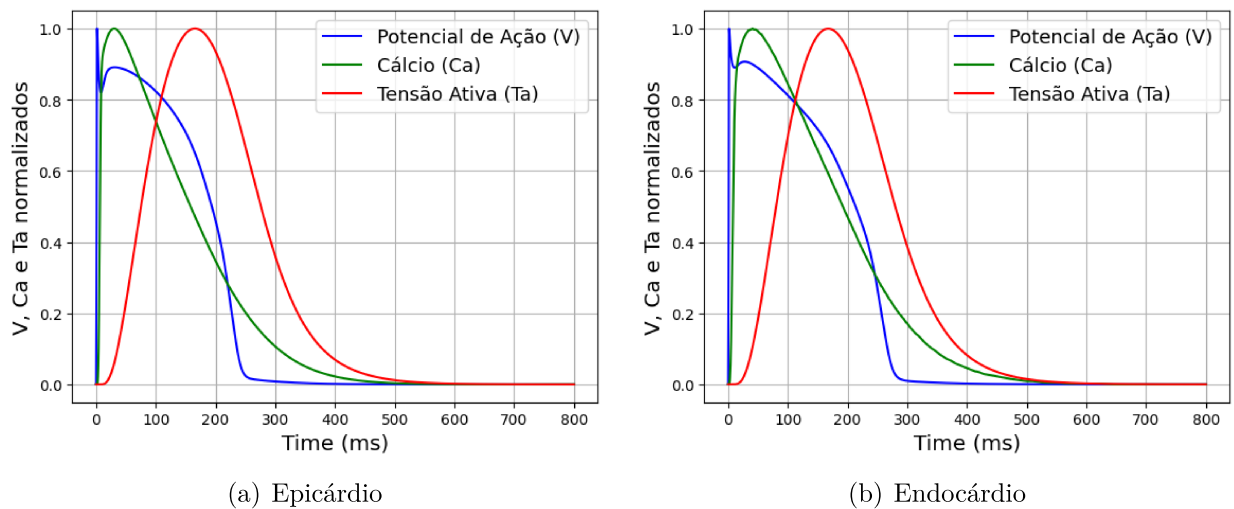


Figura 19 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa - Modelo (MARGARA et al., 2021)

3.12 Comparativo dos Modelos Descritos

Com o objetivo de promover um estudo comparativo entre os modelos supracitados, de modo a ilustrar a diferença entre os modelos biofísicos detalhados e simplificados, sobretudo no quesito quantidade de equações diferenciais, a Tabela 5 apresenta, para cada modelo, sua classificação entre os tipos de modelos matemático, as considerações

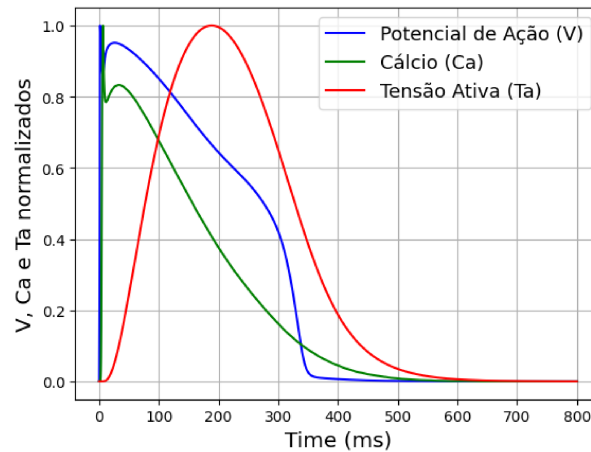


Figura 20 – Potencial de ação, cálcio e tensão ativa gerado pelo modelo (MARGARA et al., 2021) considerando o MidMiocárdio

biológicas - sistema - as quais representa e o quantitativo de equações diferenciais para seu embasamento.

Modelo	Classe	Considerações Biológicas	Número de Equações Diferenciais
TenTuscher (2004)	Biofísico Detalhado	Potencial de Ação Cálcio	19
Minimal Model (2008)	Simplificado	Potencial de Ação	4
CantalaPiedra (2017)	Simplificado	Cálcio	4
Rice (2008)	Biofísico Detalhado	Cálcio e Tensão Ativa	11
Kerckhoffs (2003)	Simplificado	Tensão Ativa	1
Nash/Panfilov (2004)	Simplificado	Tensão Ativa	1
Goktepe/Kuhl (2004)	Simplificado	Tensão Ativa	1
Silva (2018)	Simplificado	Tensão Ativa	2
TenTusscher/Rice (2010)	Biofísico Detalhado	Potencial de Ação Cálcio e Tensão Ativa	30
Iribe (2006)	Biofísico Detalhado	Potencial de Ação Cálcio e Tensão Ativa	19
TorOrdLand (2021)	Biofísico Detalhado	Potencial de Ação Cálcio e Tensão Ativa	44

Tabela 5 – Estudo Comparativo entre os modelos matemáticos apresentados nesta seção

A partir da Tabela 5, observa-se que modelos biofísicos detalhados são baseados em mais equações diferenciais. É importante ressaltar que a classificação de um modelo entre simplificado e biofísico detalhado independe da quantidade de sistemas (elétrico, cálcio e

mecânico) em que o sistema descreve.

Além disso, pode-se observar que os modelos simplificados são baseados em um número baixo de equações diferenciais, entretanto, apresentam limitações na capacidade reprodutiva.

Até o momento da finalização desta pesquisa, não foi possível identificar na literatura existente um modelo que utilize um número reduzido de equações diferenciais acopladas e que seja capaz de reproduzir de forma eficaz os três sistemas envolvidos na atividade eletromecânica dos cardiomiócitos.

A atividade eletromecânica dos cardiomiócitos é um fenômeno complexo que integra interações elétricas e mecânicas, e, para descrever adequadamente esses processos, muitos modelos tradicionais empregam uma série extensa de equações diferenciais. No entanto, esses modelos podem se tornar computacionalmente pesados e menos acessíveis para análises rápidas.

A busca por um modelo simplificado, que ainda mantenha a precisão necessária para representar os aspectos fundamentais da eletromecânica cardíaca, é um desafio significativo na pesquisa atual. Um modelo baseado em um número reduzido de equações diferenciais acopladas poderia oferecer vantagens em termos de eficiência computacional e facilidade de aplicação em simulações e experimentos. Essa lacuna na literatura destaca a necessidade de desenvolvimento de novos modelos que não apenas simplifiquem a descrição da atividade eletromecânica, mas também preservem a capacidade de capturar a dinâmica essencial dos processos envolvidos na função cardíaca. Assim, a criação de um modelo mais conciso e eficaz se torna uma prioridade neste estudo e em aplicações na área de fisiologia cardíaca e eletrofisiologia.

4 MÉTODOS

Neste capítulo serão descritos os métodos desenvolvidos e utilizados para nesta proposta. Também são apresentadas a metodologia e as fundamentações das tomadas de decisão em cada etapa do processo de desenvolvimento do modelo reduzido simplificado acoplado - objetivo principal do trabalho - e das validações utilizadas para avaliação do modelo.

4.1 Métodos e Algoritmos utilizados

4.1.1 Método Numérico de Euler Explícito

O método numérico de Euler Explícito tem como objetivo resolver de forma numérica equações diferenciais ordinárias. Destaca-se por ser o método numérico mais simples o que o tornou bastante utilizado em pesquisas acadêmicas. Trata-se de uma técnica de integração numérica que calcula a solução de uma EDO ao longo do tempo.

Considerando uma equação diferencial ordinária de primeira ordem do seguinte formato:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0 \quad (4.1)$$

onde $\frac{dy}{dt}$ é a derivada de y em relação a t , $f(t, y)$ é a função que define a taxa de variação de y e $y(t_0) = y_0$ é a condição inicial, onde y tem o valor de y_0 no instante de tempo t_0 .

O método de Euler explícito aproxima a solução no tempo $t_{n+1} = t_n + h$, no qual h representa o passo de integração - ou intervalo de tempo entre as iterações - pela seguinte equação:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n) \quad (4.2)$$

Esse método apresenta vantagens e limitações, nesse sentido, destacando positivamente pela facilidade de implementação e entendimento do método, além da velocidade computacional de suas execuções (BISWAS et al., 2013). Em contrapartida, o método de Euler explícito é um método de primeira ordem, o que significa que a precisão do resultado melhora linearmente à medida que o passo de tempo h diminui. Isso pode ser insuficiente para problemas mais complexos ou onde alta precisão é necessária (FERRARO, 2012).

4.1.2 Método Numérico de Rush-Larsen

O método numérico de (RUSH; LARSEN, 1978) destaca-se pela sua eficiência tratando as partes mais elaboradas da equação diferencial de maneira semi-implícita, isso é, o método resolve exatamente a parte linear da equação e utiliza de integração explícita para outras partes da equação.

Em comparação com o método de Euler Explícito, ela pode ser mais eficiente, já que o Euler Explícito exige passos de tempo menores para garantir a estabilidade. Por outro lado, o método de Rush-Larsen permite o uso de passos de tempo maiores, mantendo a estabilidade da solução (COUDIÈRE; LONTSI; PIERRE, 2017).

Sua formulação baseia-se na seguinte equação:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha(y, t) \cdot (y_{\infty}(t) - y) \quad (4.3)$$

no qual $\alpha(y, t)$ caracteriza-se como uma função que pode ser interpretada como uma taxa de transição, e $y_{\infty}(t)$ é o valor de equilíbrio ou o valor em direção em que y está se movendo. Considerando h como o passo de tempo, o método Rush-Larsen resolve essa equação de forma exata para o termo $\alpha(y, t)$, assumindo α constante durante o passo de integração e resulta na seguinte fórmula de atualização:

$$y_{n+1} = y_{\infty} + (y_n - y_{\infty}) \cdot e^{-\alpha \cdot h} \quad (4.4)$$

O método Rush-Larsen é amplamente usado em modelos de células cardíacas, como os modelos Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), por garantir eficiência computacional e estabilidade do método.

No entanto, sobretudo quando comparado aos métodos explícitos, a implementação computacional pode ser mais difícil, principalmente em modelos maiores, mais rígidos e mais elaborados.

4.1.3 Propagação elétrica em tecido cardíaco: Monodomínio e MonoAlg

O corpo humano contém bilhões de células, conectadas de formas variadas conforme o tipo de tecido. No caso do tecido cardíaco, os miócitos estão interligados por um meio condutivo intracelular, imerso em um fluido condutivo extracelular. Esse sistema pode ser modelado matematicamente como dois espaços sobrepostos (intracelular e extracelular) separados pela membrana celular (KEENER; SNEYD, 2009).

Modelos que estudam como a propagação elétrica é desenvolvida, utilizando uma equação diferencial parcial que descreve apenas o potencial transmembrânico é conhecida como modelo monodomínio, ele é capaz de capturar a dinâmica da propagação elétrica no tecido cardíaco.

4.1.3.1 Monodomínio

O conjunto de equações abaixo descrevem o potencial de ação genérico para abordagens monodomínio.

$$\begin{cases} \chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(v, \eta) \right) = \nabla \cdot (\sigma \nabla v), \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(V, \eta) \\ \mathbf{n} \cdot \sigma \nabla v = 0, \text{ no contorno,} \\ v(\mathbf{x}, 0) = v_0(\mathbf{x}), \\ \eta(\mathbf{x}, 0) = \eta_0(\mathbf{x}), \end{cases} \quad (4.5)$$

no qual σ é um tensor que modela a condutividade elétrica do tecido, C_m é a capacitância, χ é a razão superfície-volume das células cardíacas, I_{ion} é o total das correntes iônicas por unidade de área na membrana celular e depende do modelo utilizado, x é uma constante utilizada para converter para de unidade de área para espaço e f é um conjunto de funções que descrevem a variação das variáveis η do modelo celular.

No cenário aplicado ao modelo monomínio, conforme descrito na Equação 4.6, a variável σ representa o tensor de condutividade capaz de descrever as propriedades elétricas do tecido, σ_l é a condutividade do tecido na direção da fibra, σ_t a condutividade nas direções perpendiculares à fibra e o vetor a_l descreve a orientação da fibra.

$$\sigma(\mathbf{x}) = \sigma_t \mathbf{I} + (\sigma_l - \sigma_t) \mathbf{a}_l(\mathbf{x}) \mathbf{a}_l^T(\mathbf{x}) \quad (4.6)$$

Considerando o Minimal Model (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008), Equação 4.7 descreve a propagação para células representadas neste cenário.

$$\partial_t u = \nabla \cdot (\sigma \nabla u) - (J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (4.7)$$

No âmbito de modelos celulares, para uma descrição completa do conjunto de equações supracitados, é necessário detalhar o termo de reação I_{ion} . Esse termo representa a corrente iônica total por unidade de área da membrana celular, composta pela soma de várias correntes iônicas provenientes de diferentes canais, como os canais de potássio, sódio e cálcio.

4.1.3.2 MonoAlg

Foi proposto em (OLIVEIRA et al., 2018) um É um simulador da eletrofisiologia cardíaca, que resolve as equações do monodomínio que une duas técnicas comumente exploradas: a computação paralela e os métodos numéricos mais sofisticados. Na proposta, os autores combinaram uma técnica de computação paralela baseada em processamento gráfico (GPU) e um método numérico adaptativo no quesito espaço-temporal (RUSH; LARSEN, 1978). A combinação foi avaliada quanto a capacidade de reproduzir diferentes cenários e sistemas eletrofisiológicos em 3 dimensões (3D).

Os resultados indicaram a eficiência do resolvidor acelerando simulações em cerca de aproximadamente 33 vezes na combinação *multicore* e GPU e em torno de 48 vezes com a

utilização de algoritmos adaptativos espaço-temporais. Combinando as duas estratégias, houve simulações que variaram entre 165 e 498 vezes o ganho temporal na realização da simulação. Outras simulações e a completa discussão e proposição podem ser encontradas com mais detalhes em (OLIVEIRA et al., 2018).

4.1.4 Curva de Restituição do Potencial de Ação

A restituição do potencial de ação é uma propriedade importante do tecido cardíaco. À medida que a frequência de estimulação aumenta, a Duração do Potencial de Ação (APD) encurta para manter uma resposta de estímulo para resposta de um estímulo a um potencial de ação (ZHANG et al., 2023).

A restituição da derivada máxima, outra propriedade importante nos estudos sobre sistemas cardíacos, é um conceito usado em eletrofisiologia cardíaca para analisar como a derivada máxima do potencial de ação transmembrânico muda em resposta a diferentes ciclos de estimulação. Esse parâmetro é frequentemente utilizado para avaliar a recuperação da excitabilidade do tecido cardíaco após uma despolarização, sendo relevante em estudos sobre arritmias e a dinâmica da condução no coração (NG et al., 2007).

Além dessas possibilidades, o estudo da derivada máxima em um modelo celular é fundamental, pois ela está diretamente relacionada à velocidade de condução (CV) no tecido, sendo proporcional a essa variável.

Dentre as necessidades e aplicações do estudo sobre as curvas de restituição destaca-se a possibilidade de compreensão da fisiologia normal do coração e como ele se adapta a mudanças na frequência de batimentos (IRAVANIAN et al., 2023). Além disso, a observação de alterações na curva de restituição podem indicar a presença de condições patológicas, como arritmias. Por exemplo, uma curva com uma inclinação acentuada pode sugerir uma tendência para arritmias, como a fibrilação ventricular ou a taquicardia ventricular (ECHEBARRIA; KARMA, 2007).

Considerando o contexto de modelos matemáticos e computacionais, a curva de restituição é uma das propriedades chave que precisa ser incluída para criar modelos mais realistas do comportamento elétrico do coração. Esses modelos podem ser usados para prever respostas a diferentes estímulos e condições experimentais (KELDERMANN et al., 2008).

Sobre o protocolo para simulação da curva de restituição, a Figura 21 apresenta de forma gráfica o protocolo de restituição dinâmica. Nela, pode-se observar, primeiramente, o que denomina-se pré-ritmo ou reinicialização (*prepacings*). Em seguida, a partir de um Comprimento de Ciclo Básico (BCL) definido, inicia-se uma sequência de estímulos (*nbeats*) por um intervalo de tempo até que não haja mais potencial de ação..

Neste trabalho, a restituição do potencial de ação segue o protocolo Dinâmico para Restituição em todos os experimentos. Além disso, será considerado neste trabalho a curva de restituição da derivada máxima. Também seguindo o mesmo protocolo.

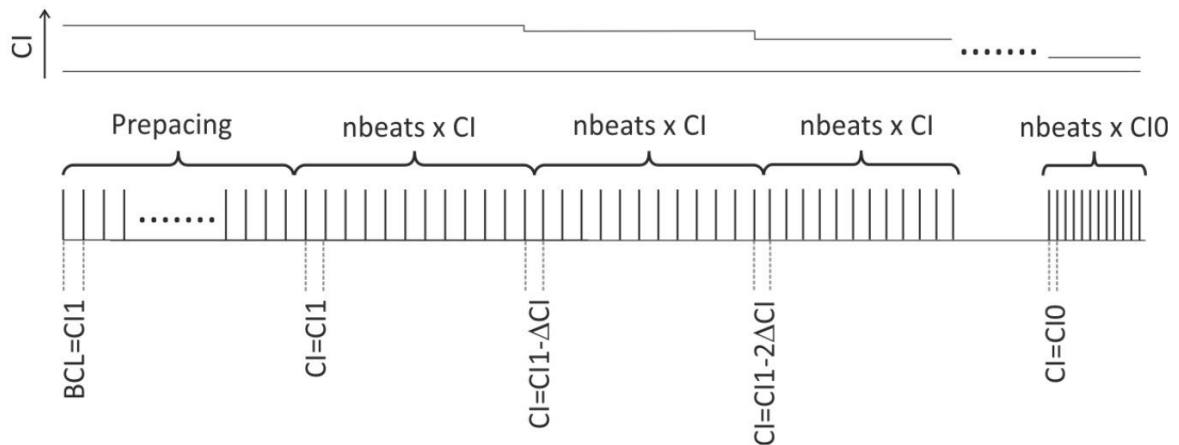


Figura 21 – Ilustração do Protocolo Dinâmico para Restituição - Extraído de (OPENCARP, 2024)

Sobre a restituição da derivada máxima, refere-se à relação entre a derivada máxima do potencial de ação - valor onde é a derivada máxima no ponto discretizado é máximo - que é a taxa de mudança mais rápida do potencial de ação durante sua fase da reserva de despolarização, associada à velocidade de condução em tecido. A partir dela, é possível observar o comportamento da repolarização, prevenção de arritmias, teste de drogas, além de validação de modelos matemáticos (SHI et al., 2023).

4.1.5 Algoritmo Genético

Algoritmos Evolutivos (AE) são uma classe de meta-heurísticas baseadas nos princípios de evolução propostos por Charles Darwin. Na literatura, encontra-se diversas variantes e implementações desses algoritmos (BACK, 1996). No entanto, todas elas compartilham uma ideia fundamental: a partir de uma população inicial, a seleção é conduzida de maneira que os indivíduos mais aptos têm maiores chances de reprodução e sobrevivência ao longo das gerações. (JONES, 1990).

Dentro do grupo de AEs, o Algoritmo Genético (AG) se destaca, conforme proposto por (HOLLAND, 1973). Esse algoritmo aplica os princípios comuns dos AEs. Para utilizar um AG em um problema de otimização, é necessário definir uma função objetivo a ser otimizada. Após essa definição, o AG gera uma sequência de soluções candidatas (indivíduos), geralmente inicializadas de forma aleatória. Existem diversas maneiras de representar esses indivíduos, mas a escolha da representação depende do problema em questão.

Para cada uma dessas soluções, é calculado um valor de aptidão do indivíduo em relação ao ambiente, com base na função objetivo. Esse valor é utilizado para as seleções futuras de pais. Os operadores genéticos desempenham um papel crucial na evolução da população, gerando novos indivíduos por meio de recombinação (cruzamento) e mutação. O pseudo-código de um algoritmo genético é ilustrado no Algoritmo 1.

1	início
2	INICIALIZA a população com indivíduos gerados aleatoriamente;
3	AVALIE cada indivíduo;
4	a condição de parada não for satisfeita SELECIONE os pais;
5	APLIQUE operadores genéticos (cruzamento e mutação) para geração de novos indivíduos;
6	AVALIE os novos indivíduos gerados;
7	SELECIONE os indivíduos para a nova geração;
8	fim

Algoritmo 1: Pseudo-código de um Algoritmo Genético

Outra característica importante dos AGs é que seus operadores genéticos têm o objetivo de intensificar a população com características herdadas dos pais durante o cruzamento, e diversificar a população com características do meio externo no caso da mutação.

Como característica distinta de outros algoritmos de busca e otimização, os AGs possuem particularidades que os identificam, como trabalhar com uma população em vez de uma única solução; utilizar regras de transição probabilística, e não determinística; e a capacidade de operar com um conjunto de parâmetros, em vez de apenas um parâmetro por vez (KOZA, 1998).

Devido a inspiração biológica dos algoritmos genéticos existe uma analogia entre os sistemas naturais e os AGs de acordo com a Tabela 6 (MITCHELL, 1998).

Natureza	Algoritmos Genéticos
Cromossomo ou Indivíduo	Conjunto de características de descrevem um indivíduo
Gene	Característica de um indivíduo
População	Conjunto de indivíduos que formam uma geração
Geração	Iteração completa do algoritmo genético
Aptidão ou Fitness	Valor de avaliação para um indivíduo da população.

Tabela 6 – Relação representação natural x Algoritmos genéticos.

Após a definição das representações dos indivíduos, dos operadores e da função de aptidão, o algoritmo genético pode ser inicializado. Os indivíduos são geralmente representados como cadeias binárias, em que cada conjunto de bits representa uma característica do indivíduo, ou seja, um parâmetro a ser ajustado (KONZEN et al., 2003). A inicialização dos indivíduos é, na maioria das vezes, realizada de forma aleatória.

Depois de avaliar os indivíduos, a próxima etapa é a seleção de pais, na qual dois indivíduos são escolhidos para gerar novos descendentes. A probabilidade de seleção de um indivíduo aumenta com sua aptidão, o que orienta a seleção para as melhores regiões no espaço de busca (LACERDA; CARVALHO., 1999), (BÄCK; FOGEL; MICHALEWICZ, 2000). Entre os métodos comuns de seleção estão a roleta, também conhecida como seleção proporcional, descrita em (HOLLAND, 1973), e o torneio. Na seleção por roleta, a escolha dos pais é baseada em sua aptidão, representada proporcionalmente em uma

roleta, favorecendo indivíduos com maior aptidão (FALCONE, 2004). No entanto, esse método pode reduzir a diversidade populacional devido à alta probabilidade de seleção dos mesmos indivíduos. Por outro lado, a seleção por torneio, que envolve uma competição entre k indivíduos escolhidos aleatoriamente, é valorizada por sua fácil implementação e alta eficiência (TELES; GOMES, 2010).

5 DESENVOLVIMENTO DO MODELO REDUZIDO

Esta seção descreve o cerne desta tese. Nela é apresentada como o modelo reduzido foi construído, bem como quais considerações biológicas foram utilizados nesse desenvolvimento. O modelo desenvolvido é denominado MinimalModel_Silva e referenciado no texto também pelo acrônimo (MMS).

5.1 Potencial de Ação e Acoplamento

Para alcançar o objetivo geral da tese, que é desenvolver um modelo reduzido com poucas equações diferenciais, considerando fenômenos biológicos da eletromecânica cardíaca e a adição do cálcio, essencial para a contração do músculo cardíaco, iniciamos o estudo de modelos e estratégias de acoplamento entre os três sistemas.

Primeiramente, foram estudados modelos computacionais para o potencial de ação que sejam apoiados por poucas equações diferenciais e sejam capazes de reproduzir algumas considerações biológicas além de possuir um número mínimo de citações. Nesse aspecto, optou-se pela utilização do modelo de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008). Além de possuir um número extenso de citações é um modelo referência na área, por meio de suas correntes iônicas J_{si} - correntes lentas de entrada de íons, J_{so} - correntes lentas de saída dos íons e J_{fi} - correntes rápidas de entrada de íons o acoplamento com os sistemas de cálcio e tensão ativa podem ser promissores.

Como mencionado anteriormente, a biologia presente na atividade eletromecânica cardíaca geralmente é dividida, em modelos matemático-computacionais, em três fenômenos/partes sequenciais: elétrica, dinâmicas de cálcio e mecânica. Nesse sentido, cada etapa pode possuir a função de servir como ativação e início de outra etapa. Assim, foi utilizado de um esquema sequencial dividido em três partes: Elétrica, de Cálcio e Mecânica, acoplados por variáveis de interesse e ligação conforme ilustrado na Figuras 22 e 1. Nela observa-se quais variáveis funcionam como ativação ou ligação para início do próximo sistema.



Figura 22 – Esquema e acoplamento realizado

Face ao exposto, destaca-se uma limitação da proposta que é a realização do acoplamento de modo unidirecional, devido o fato da maioria dos modelos eletromecânicos acoplados

serem bidirecionais.

5.2 Modelo Reduzido para Cálcio

Com o intuito de reproduzir as dinâmicas de cálcio, foi proposto um modelo mínimo baseado em apenas uma equação diferencial e duas equações algébricas. Conforme descrito na Figura 22, o acoplamento da etapa elétrica para as dinâmicas de cálcio é realizado por meio das correntes rápidas de entrada (J_{fi}) e pelas correntes lentas de entrada (J_{si}) do modelo de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008).

A Equação (5.1) descreve a variação de cálcio ao longo do tempo. Essa equação é descrita por dois termos: ativação e inativação de cálcio. Partindo da condição inicial de $Ca_{Diastólico} = 0$ - repouso, o primeiro termo da equação - ativação - ($f_{at_ca}(J_{fi})$) tem a função de desenvolver o cálcio até o seu pico, instante em que o segundo termo - inativação - ($f_{ina_ca}(J_{si})Ca$) torna-se maior que o primeiro. O parâmetro $Ca_{Distólico}$ refere-se à concentração de íons de cálcio no interior das células musculares cardíacas durante a fase de diástole do ciclo cardíaco.

$$\frac{dCa}{dt} = f_{at_ca}(J_{fi}) - f_{ina_ca}(J_{si})(Ca - Ca_{Diastólico}) \quad (5.1)$$

O termo de ativação é descrito por uma função de ativação de cálcio ($f_{at_ca}(J_{fi})$) cujo parâmetro é a variável de acoplamento (J_{fi}), proveniente do sistema elétrico. A função é descrita pela Equação 5.2 no qual γ_1 é um parâmetro ajustável pelo modelo que corresponde e influencia na velocidade de ativação do cálcio e o parâmetro γ_2 influencia na amplitude do cálcio.

$$f_{at_ca}(J_{fi}) = \frac{(-J_{fi})^{\gamma_1}}{\gamma_2} \quad (5.2)$$

A Figura 23, apresenta o comportamento da função de ativação do cálcio desenvolvida considerando os valores de parâmetros 0.5 para γ_1 e 0.3 para γ_2 . Pode-se perceber ao analisar o comportamento da função que quanto maior o valor de (J_{fi}), que possui um domínio entre -1 e 0 para maioria das configurações, menor o valor da função de ativação.

Quanto ao termo de inativação, este depende da recuperação do próprio cálcio ao repouso e da corrente iônica lenta (J_{si}), que realiza o papel biológico de corrente de entrada lenta. Na biologia, a corrente de Ca uma das mais influentes no modelo de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008). Nesse aspecto, a função desenvolvida é descrita pela Equação (5.3).

$$f_{ina_ca}(J_{si}) = \frac{p_1 + p_2}{2} - \frac{p_1 - p_2}{2} \tanh(-\gamma_3(J_{si} - a)) \quad (5.3)$$

Os parâmetros p_1 e p_2 representam os valores máximo e mínimo assumido pela função de inativação, γ_3 é o termo de suavização da transição - velocidade de mudança e, por fim, a é o ponto médio da transição da função. A Figura 24 apresenta de forma gráfica,

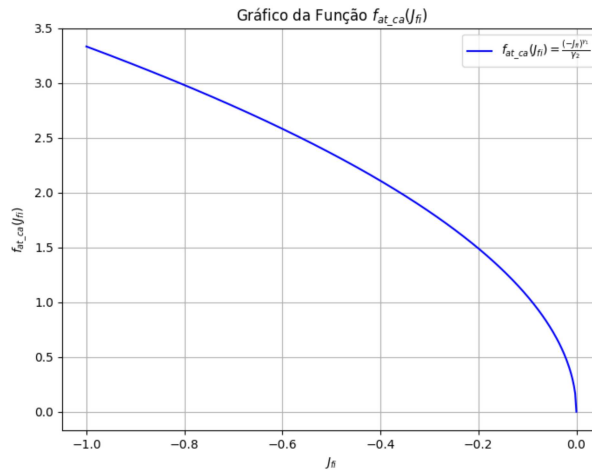


Figura 23 – Função de Ativação de Cálcio

utilizando os valores de parâmetros: $p_1 = 1$, $p_2 = 2$, $\gamma_3 = 1$, $a = 0$, a função de inativação de cálcio.

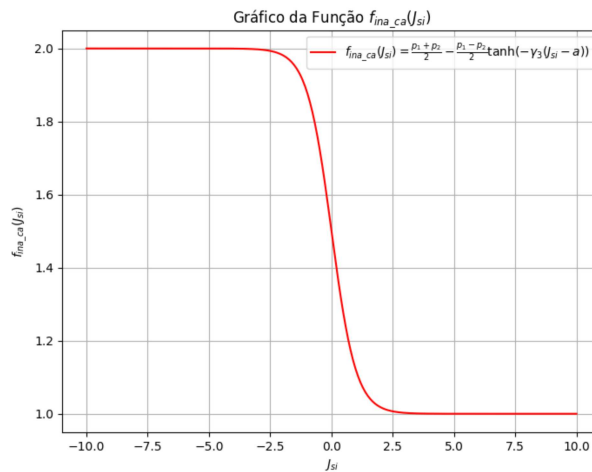


Figura 24 – Função de Inativação de Cálcio

Ressalta-se que a escolha das funções de ativação e inativação do cálcio desenvolvida nesse trabalho foi realizada por meio de testes empíricos e análises de sensibilidade, além de avaliações de um conjunto de funções e essas foram as que melhor ajustaram à proposta do projeto.

5.3 Modelo Reduzido para Tensão Ativa

Em sequência, foi desenvolvido um modelo para a Tensão Ativa, baseado em uma equação diferencial e três equações algébricas. Essa equação foi acoplada ao modelo eletromecânico pela variável de cálcio (Ca) e depende das correntes rápidas íons de entrada (J_{fi}). A Figura 22 apresenta de maneira gráfica o esquema de acoplamento.

De modo análogo à equação desenvolvida para o cálcio, a equação da tensão ativa também é baseada em um termo de ativação e outro de inativação conforme a Equação (5.4).

$$\frac{dT_a}{dt} = c_1(J_{fi})f_{at_ta}(Ca) - f_{ina_ta}(Ca)T_a \quad (5.4)$$

O termo de ativação é baseado em uma multiplicação simples entre o termo $c_1(J_{fi})$ e $f_{at_ta}(Ca)$. O termo $c_1(J_{fi})$ tem o papel de reproduzir biologicamente a ação do atraso entre o início da atividade mecânica e a dependência do cálcio. Nessa perspectiva, a função é definida por partes e assume o valor 0 ou 1 dependendo principalmente do valor do parâmetro γ_5 .

$$c_1(J_{fi}) = \begin{cases} 0, & (-J_{fi})^{\gamma_5} > 0.001 \\ 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5.5)$$

A função de ativação da tensão ativa é baseada na multiplicação simples entre o parâmetro γ_7 , que controla a amplitude da ativação do tensão ativa, e o Cálcio elevado a um expoente γ_4 . A Equação (5.6) apresenta essa função.

$$f_{at_ta}(Ca) = \gamma_7 Ca^{\gamma_4} \quad (5.6)$$

O comportamento da função de ativação da tensão ativa tem um comportamento muito próximo à ativação do cálcio. Sobre a função de inativação da tensão ativa, a equação é análoga à inativação do cálcio, descrita pela Equação 5.7.

$$f_{ina_ta}(Ca) = \frac{p_3 + p_4}{2} + \frac{p_3 - p_4}{2} \tanh(-\gamma_6(Ca - b)) \quad (5.7)$$

Os parâmetros p_3 , p_4 , γ_6 e b representam máximo e mínimo, inclinação da transição e ponto da transição da função, respectivamente.

5.3.1 Modelo Desenvolvido

Por fim, a partir das considerações supracitadas, desenvolveu-se um modelo eletromecânico em três sistemas, baseado em seis equações diferenciais e quinze equações algébricas. O modelo acoplado desenvolvido, denominado MinimalModel_Silva, baseado em 6 equações diferenciais, 15 equações algébricas e 42 parâmetros está escrito em sua totalidade conforme as equações abaixo:

Potencial de Ação

$$\frac{du}{dt} = -(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (5.8)$$

$$\frac{dv}{dt} = (1 - H(u - \theta_v))(v_\infty - v)/\tau_v^- - H(u - \theta_v)v/\tau_v^+ \quad (5.9)$$

$$\frac{dw}{dt} = (1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)/\tau_w^- - H(u - \theta_w)w/\tau_w^+ \quad (5.10)$$

$$\frac{ds}{dt} = ((1 + \tanh(k_s(u - u_s)))/2 - s)/\tau_s \quad (5.11)$$

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi} \quad (5.12)$$

$$J_{so} = (u - u_o)(1 - H(u - \theta_w))/\tau_o + H(u - \theta_w)/\tau_{so} \quad (5.13)$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)WS/\tau_{si} \quad (5.14)$$

$$\tau_v^- = (1 - H(u - \theta_v^-))\tau_{v1}^- + H(u - \theta_v^-)\tau_{v2}^- \quad (5.15)$$

$$\tau_w^- = \tau_{w1}^- + (\tau_{w2}^- - \tau_{w1}^-)(1 + \tanh(k_w^-(u - u_w^-)))/2 \quad (5.16)$$

$$\tau_{so} = \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1})(1 + \tanh(k_{so}(u - u_{so}))) / 2 \quad (5.17)$$

$$\tau_s = (1 - H(u - \theta_w))\tau_{s1} + H(u - \theta_w)\tau_{s2} \quad (5.18)$$

$$\tau_o = (1 - H(u - \theta_o))\tau_{o1} + H(u - \theta_o)\tau_{o2} \quad (5.19)$$

$$v_\infty = \begin{cases} 1, & u < \theta_v^- \\ 0, & u \geq \theta_v^- \end{cases} \quad (5.20)$$

$$w_\infty = (1 - H(u - \theta_o))(1 - u/\tau_{w\infty}) + H(u - \theta_o)w_\infty^* \quad (5.21)$$

Cálculo:

$$\frac{dCa}{dt} = f_{at_ca}(J_{fi}) - f_{ina_ca}(J_{si})(Ca - Ca_{Distólico}) \quad (5.22)$$

$$f_{at_ca}(J_{fi}) = \frac{(-J_{fi})^{\gamma_1}}{\gamma_2} \quad (5.23)$$

$$f_{ina_ca}(J_{si}) = \frac{p_1 + p_2}{2} - \frac{p_1 - p_2}{2} \tanh(-\gamma_3(J_{si} - a)) \quad (5.24)$$

Tensão Ativa:

$$\frac{dTa}{dt} = c_1(J_{fi})f_{at_ta}(Ca) - f_{ina_ta}(Ca)Ta \quad (5.25)$$

$$c_1(J_{fi}) = \begin{cases} 0, & (-J_{fi})^{\gamma_5} > 0.001 \\ 1, & otherwise \end{cases} \quad (5.26)$$

$$f_{at_ta}(Ca) = \gamma_7 Ca^{\gamma_4} \quad (5.27)$$

$$f_{ina_ta}(Ca) = \frac{p_3 + p_4}{2} + \frac{p_3 - p_4}{2} \tanh(-\gamma_6(Ca - b)) \quad (5.28)$$

6 CENÁRIOS DE TESTES DO MODELO

Visando validar e verificar potencialidades e limitações do modelo desenvolvido, um conjunto de cenários e condições foram definidos e avaliados. Para tanto, em todos os cenários um Algoritmo Genético foi utilizado. Nesse sentido, esse capítulo descreverá o AG utilizado e os cenários de validação e testes do modelo, bem como suas considerações para simulação.

6.1 Algoritmo Genético Utilizado

Após o desenvolvimento das equações e realização do acoplamento, faz-se necessário o ajuste dos valores dos parâmetros do modelo desenvolvido que aproximem as simulações dos modelos referência de cada cenário de validação.

O modelo acoplado conta com 42 parâmetros: 28 para a atividade elétrica - oriundos do modelo (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008); sete parâmetros para o modelo de cálcio e sete para o modelo de tensão ativa.

Todos os ajustes de parâmetros desta tese foram realizados por meio de um algoritmo genético de implementação própria com o intuito de refinar a qualidade dos valores dos parâmetros no sentido de minimizar a distância entre a curva do modelo de linha de base e os modelos propostos. Para a utilização de um AG, apresentado primeiramente em (HOLLAND, 1973), para um problema específico é necessária a definição: de uma função objetivo a ser otimizada, de uma representação para os indivíduos, de operações compatíveis com estes indivíduos e de um método para de seleção de pais (DAVIS, 1991).

No AG desenvolvido e utilizado em todos os cenários de teste e validação, cada parâmetro do modelo foi representado por um conjunto de 10 bits. Dessa forma, o tamanho de cada indivíduo pode ser obtido pela multiplicação do número de parâmetros por 10. A Figura 25 apresenta o exemplo de um indivíduo de 4 genes representado cada gene por uma cadeia de 10 bits, considerando na proposta o conjunto desses genes como um parâmetro a ser otimizado.

1010100011	0110001001	0000101001	0010001001
------------	------------	------------	------------

Figura 25 – Representação de um indivíduo de 4 genes

A seleção de pais aplicada neste trabalho foi baseada em dois torneios, cada um entre dois indivíduos aleatórios. Nesses torneios o duelo é feito através do valor da função objetivo que cada indivíduo representa. Assim, os vencedores de cada um desses torneios tornarão-se pais (doadores de genes) do indivíduo a ser gerado.

Definido os pais, são aplicados operadores genéticos a para a geração de um novo indivíduo, que tende a ser mais apto. Neste trabalho, o operador de cruzamento escolhido a ser utilizado consiste no cruzamento de dois pontos. Uma consideração é que um conjunto de 10 bits, que representa um gene, pode ser desmembrado caso os pontos de cortes sorteados sejam internos aos bits que os representam.

O operador de mutação utilizado consiste na inversão simples de um bit de acordo com uma taxa de mutação pré-estabelecida. Vale ressaltar que cada bit é tratado também para a mutação de maneira individual, assim, para um indivíduo de 4 genes 40 bits serão testados e podem sofrer mutação caso sejam selecionados para este operador.

Com o intuito de melhorar a convergência e permitir que heranças genéticas sejam consideradas de forma direta, um operador elitista foi utilizado. Este operador mantém na geração seguinte (g_1) o melhor indivíduo da geração anterior (g) visando uma contribuição para convergência no decorrer da evolução.

Visto o fato de cada parâmetro possuir seu domínio específico e todos os parâmetros serem representados como uma cadeia de 10 bits, para transformação da cadeia de bits em um número real (valor do parâmetro) é utilizado um decodificador de números binários para inteiros denominado Código de Gray (FRANK, 1953). Este código visa diminuir a diferença de representação binária de números inteiros positivos. Dessa forma, o conjunto de 10 bits é convertido para o número inteiro e este número inteiro é normalizado de acordo com seu respectivo domínio. Assim, a cadeia de bits: *1111111111* representa o maior valor do domínio daquele parâmetro e a cadeia *0000000000* representa o menor valor para o mesmo domínio.

Quanto aos parâmetros do algoritmo genético três taxas de cruzamento e três taxas de mutação foram utilizadas. No cruzamento, os valores assumidos foram de [0.4, 0.6, 0.8] próximos à sugestão de (MITCHELL, 1998) como feito em (SILVA et al., 2017). Para a mutação, as taxas definidas foram de [0.025, 0.05, 0.1]. Em todos os cenários 50 indivíduos foram submetidos a 100 gerações.

Devido às singularidades e aos diferentes focos de cada cenário de teste, as funções objetivo para a aplicação do algoritmo genético foram desenvolvidas de forma personalizada para atender a cada contexto específico. Nesse sentido, essas serão apresentadas em cada cenário de teste descrito a seguir. Porém, todas as funções objetivo foram desenvolvidas de modo ao resultado da avaliação (*fitness*) apresentar um valor percentual e todas as discretizações entre os modelos referência e o modelo proposto possuírem o mesmo número de pontos e intervalo de tempo de simulação. Os cálculos das diferenças entre as curvas são realizados com base na diferença entre os valores das funções nos pontos discretizados, sendo essa diferença calculada ponto a ponto entre o modelo objetivo e a referência correspondente.

Ressalta-se que o algoritmo genético foi desenvolvido de modo não paralelo em linguagem de programação C_{++} .

6.2 Cenário de Teste 1

O primeiro cenário de teste consiste na verificação da capacidade de reprodução do Modelo Eletromecânico (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010). Para tanto, o Modelo de Referência foi implementado em C_{++} utilizando o passo de tempo de 0.05 ms .

O método numérico selecionado para resolução dos modelos - referência e desenvolvido - foi o método de Euler Explícito devido a sua facilidade de implementação. A Equação 6.1 apresenta a função objetivo utilizada pelo AG na busca por uma solução com maior qualidade de aproximação qualitativa dos modelos.

$$\text{Min} \frac{\sum_{i=1}^n \frac{|V(x_i) - \bar{V}(x_i)|}{\bar{V}(x_i)} + \frac{|Ca(x_i) - \bar{Ca}(x_i)|}{\bar{Ca}(x_i)} + \frac{|Ta - \bar{Ta}(x_i)|}{\bar{Ta}(x_i)}}{3n} \quad (6.1)$$

Onde n indica o número de pontos discretizados de cada função, $V(x_i)$ e $\bar{V}(x_i)$ referem-se às funções para geração de cálcio provenientes do modelo proposto e do modelo utilizado como referência (no ponto x_i), respectivamente. Enquanto $Ca(x_i)$ e $\bar{Ca}(x_i)$ descrevem as funções para desenvolvimento do cálcio oriundo do modelo proposto e do modelo utilizado como referência (no ponto x_i), respectivamente. Por fim, $Ta(x_i)$ e $\bar{Ta}(x_i)$ representam as equações que descrevem a tensão ativa dos modelos referência e desenvolvido.

6.3 Cenário de Teste 2

O segundo cenário de teste do modelo desenvolvido consistiu na verificação da capacidade de reprodução do Modelo Eletromecânico, para diferentes períodos, proposto por (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006).

Nesse cenário, o código do modelo foi extraído da plataforma CellML em linguagem de Programação *Python* e discretizado em 0.05 ms de tempo.

Por (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) apresentar simulações para diferentes períodos, calculamos a Equação 6.2 para os períodos estudados (0.4, 0.5) e utilizamos a média dos dois períodos.

$$\text{Min} \frac{A + B + C + A1 + B1 + C1}{6n} \quad (6.2)$$

Considerando n o número de pontos discretizados, os significados dos termos são: A (Equação 6.10), B (Equação 6.11), C (Equação 6.12) correspondem às diferenças entre o modelo referência e desenvolvido para potencial de ação, cálcio e tensão ativa, respectivamente, para simulação de período 0.4 ms . Enquanto A1 (Equação ??), B1 (Equação ??) e C1 (Equação ??) representam as mesmas considerações, porém, para simulação de período 0.5 ms .

$$A = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|V_4(x_i) - \bar{V}_4(x_i)|}{\bar{V}_4(x_i)} \quad (6.3)$$

$$B = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ca_4(x_i) - \bar{C}a_4(x_i)|}{\bar{C}a_4(x_i)} \quad (6.4)$$

$$C = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ta_4(x_i) - \bar{T}a_4(x_i)|}{\bar{T}a_4(x_i)} \quad (6.5)$$

$$A1 = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|V_5(x_i) - \bar{V}_5(x_i)|}{\bar{V}_5(x_i)} \quad (6.6)$$

$$B1 = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ca_5(x_i) - \bar{C}a_5(x_i)|}{\bar{C}a_5(x_i)} \quad (6.7)$$

$$C1 = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ta_5(x_i) - \bar{T}a_5(x_i)|}{\bar{T}a_5(x_i)} \quad (6.8)$$

6.4 Cenário de Teste 3

No âmbito de verificação da capacidade de reprodução do Modelo Eletromecânico mais moderno e em diferentes tipos de células - Epicárdio, Endocárdio e MidMiocárdio de (MARGARA et al., 2021) este cenário de teste foi desenvolvido. Além disso, objetiva-se também validar curvas de restituição de APD e derivada máxima de cada tipo celular.

Assim, uma função objetivo ponderada entre os três objetivos de modo a buscá-los ao mesmo tempo foi desenvolvida conforme a Equação 6.9

$$\text{Min} \sum_{j=1}^m \frac{\frac{A_j+B_j+C_j}{3n} + \frac{|APD_j-APDRef_j|}{APDRef_j} + \frac{|DMax_j-DMaxRef_j|}{DMaxRef_j}}{3} \quad (6.9)$$

$$A_j = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|V_j(x_i) - \bar{V}_j(x_i)|}{\bar{V}_j(x_i)} \quad (6.10)$$

$$B_j = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ca_j(x_i) - \bar{C}a_j(x_i)|}{\bar{C}a_j(x_i)} \quad (6.11)$$

$$C_j = \text{Min} \sum_{i=1}^n \frac{|Ta_j(x_i) - \bar{T}a_j(x_i)|}{\bar{T}a_j(x_i)} \quad (6.12)$$

Para cada período j , soma-se a diferença entre a aproximação das curvas simuladas pelo MinimalModel_Silva e Referência - A, similar à Equação 6.10; B similar à Equação 6.11 e C, similar à Equação 6.12 - porém, considerando como referência o modelo (MARGARA et al., 2021). Além disso, são acrescidas as distâncias entre o valor da duração do potencial de ação (APD) de cada período j dos modelos desenvolvidos e referência e a Derivada Máxima de cada período j do modelo desenvolvido comparado ao modelo referência. Assim, obtém-se uma ponderação entre os três objetivos.

É importante mencionar que os códigos deste experimento foram realizados por meio de simulações no *MATLAB*, código gentilmente cedido pelos autores do trabalho referência

nesse cenário. Discretizados em passo de tempo de 0.01 ms e cada tipo de tecido foi avaliado separadamente. Assim como os cenários anteriores, o método numérico utilizado foi o método de Euler Explícito. Para a restituição, o BCL foi iniciado em 800 ms e a diminuição após 20 ciclos sequenciais foi de 50 ms .

6.5 Cenário de Teste 4

Pressupondo a capacidade do modelo em lidar com simulações de diferentes drogas simuladas por modelos da literatura, o quarto cenário de validação do modelo baseia-se na verificação da capacidade do modelo desenvolvido responder à diferentes concentrações iônicas das seguintes drogas: dofetilide, quinidina e verapamil.

Para cada droga, a função objetivo utilizada é similar à função objetivo do cenário de validação e teste 1 (Equação 6.1). Por motivo de não obtenção dos códigos de simulação das drogas, recorreu-se a um software de extração de curvas para geração dos pontos discretizados do modelo. O software utilizado foi o *WebPlotDigitizer*. Assim, o passo de tempo considerado, visando a interpolação e geração das curvas foi de 0.01 ms .

6.6 Cenário de Teste 5

O quinto cenário de teste realizado para validação do modelo desenvolvido foi, utilizando o MonoAlg, realizar simulações 3D em modelos biventriculares e monodomínio com o intuito de comparação entre o modelo referência para o Epicárdio - com parâmetros selecionados pelo AG - e o modelo (MARGARA et al., 2021).

A realização desses testes foram feitos por meio de uma parceria com o Departamento de Ciência da Computação da Universidade de Oxford - UK, no qual foi usufruído da infraestrutura computacional para tal simulação.

A simulação foi realizada em um quadrado, isso é, realizado por meio de uma simulação resolvida em uma malha bidimensional com dimensão $10000 \times 10000\text{m}$ e utilizando uma discretização espacial de $100\mu\text{m}$. Nesse sentido, os experimentos desta seção utilizaram o passo de tempo (h) de 0.01 ms , o método numérico de Rush-Larsen (RUSH; LARSEN, 1978) não-adaptativo, o resolvidor MonoAlg e o software *Paraview* para visualização.

Além da simulação considerando o cenário da malha quadrada, foram realizadas simulações biventriculares visando comparar a capacidade de reprodução dos modelos e visualização da propagação elétrica. Para tanto, foram realizadas para o modelo referência simulações utilizando o passo de tempo de 0.01 ms e 0.05 ms , enquanto para o modelo (MARGARA et al., 2021), somente o primeiro valor, visto o acréscimo de tamanho de passo de tempo causar instabilidade na solução.

6.7 Cenário de Teste 6

Por fim, ainda utilizando o Monoalg, deseja-se apresentar um estudo comparativo, visando validar a hipótese de redução de tempo de simulação de um modelo reduzido eletromecânico. Nessa metodologia, realizar-se-á simulações com vários pulsos, visando possibilidade de estudos de arritmias e outras patologias.

Com o objetivo de desenvolver comparações temporais dos modelos, o tempo computacional gasto para ajuste dos parâmetros será adicionado em todas as simulações do MMS. O material de comparação utilizado segue os protocolos e relatórios do MonoAlg.

6.8 Infraestrutura Computacional

6.8.1 Cenário de Validação e Testes 1, 2, 3 e 4

Os códigos desenvolvidos foram escritos em linguagem *C* e *Python* e executado em uma máquina Asus Vivobook S400CA com processador Intel Core i5, 4GB de memória Ram e 500GB de HD.

6.8.2 Cenário de Testes 5 e 6

Para a realização dos cenários de teste 5 e 6 foi utilizado o supercomputador Polaris, fornecido pela Argonne Leadership Computing Facility (ALCF), um sistema composto por 560 nós HPE Apollo 6500 Gen 10+. Cada nó de computação está equipado com um processador AMD EPYC Milan 7543P de 32 núcleos, operando a 2,8 GHz, com 512 GB de RAM DDR4 e quatro GPUs NVIDIA A100 conectadas via NVLink. O solucionador cardíaco foi compilado utilizando o GNU GCC 7.5.0 com a flag de otimização -O3, juntamente com o compilador NVIDIA nvcc versão 12.2 e o driver CUDA versão 535.154.05.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos todos os resultados gerados por este trabalho, bem como é feita a exploração de cenários e são apresentadas as limitações e potencialidades do modelo.

Nesse contexto, o modelo desenvolvido para a atividade eletromecânica cardíaca foi baseado no procedimento metodológico da Seção 3.2. Ressalta-se que o modelo completo encontra-se na íntegra nos Apêndices desta Tese.

O protocolo de aproximação dos modelos utilizados para avaliação nos cenários de validação 1, 2, 3 e 4 foi o de aproximação das curvas referência com o MMS por meio da submissão de todos os 42 parâmetros do modelo acoplado. É importante frisar que os domínios dos parâmetros para V foram de 20% a menos - limite inferior - e 20% a mais - limite superior de cada valor indicado para o parâmetro no trabalho de (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008).

Os parâmetros dos modelos não ajustados por Bueno-Orovio, como Iribe e TorOrd, foram definidos de forma empírica, baseados em comportamentos similares observados em modelos ajustados pela metodologia proposta. Além disso, uma análise de sensibilidade de cada parâmetro foi realizada para determinar seus limites inferior e superior. Para os parâmetros Ca e Ta em todos os ajustes, essa última estratégia também foi adotada.

7.1 Cenário de Teste 1

O primeiro cenário de teste aplicado consiste na verificação da capacidade do modelo `MinimalModel_Silva` (MMS) reproduzir de modo qualitativo os três sistemas do Modelo eletromecânico acoplado de (TUSSCHER et al., 2004). O modelo foi escolhido como cenário de validação por ser um modelo biofísico detalhado e outros modelos simplificados serem inspirados e testados quando à essa capacidade de reprodução (SILVA et al., 2020). Assim, o AG foi utilizado para o ajuste de parâmetros visando a aproximação das simulações.

A Figura 26 apresenta o potencial de ação, cálcio e tensão ativa para o modelo MMS e TTR para uma mesma configuração de simulação no estado estacionário. Nesse aspecto, 20 pulsos foram realizados de modo que ambos os modelos alcançassem o estado estacionário.

Nesse sentido, observa-se que o modelo desenvolvido, apoiado por apenas 6 equações diferenciais foi capaz de reproduzir qualitativamente os três sistemas considerados pelo modelo biofísico detalhado em questão. Os parâmetros encontrados pelo algoritmo genético para esta e todas as outras simulações encontram-se nos Apêndices deste documento. Cada variável de estado possui diferença de menos de 5% da aproximação ponto a ponto quando comparado ao modelo referência.

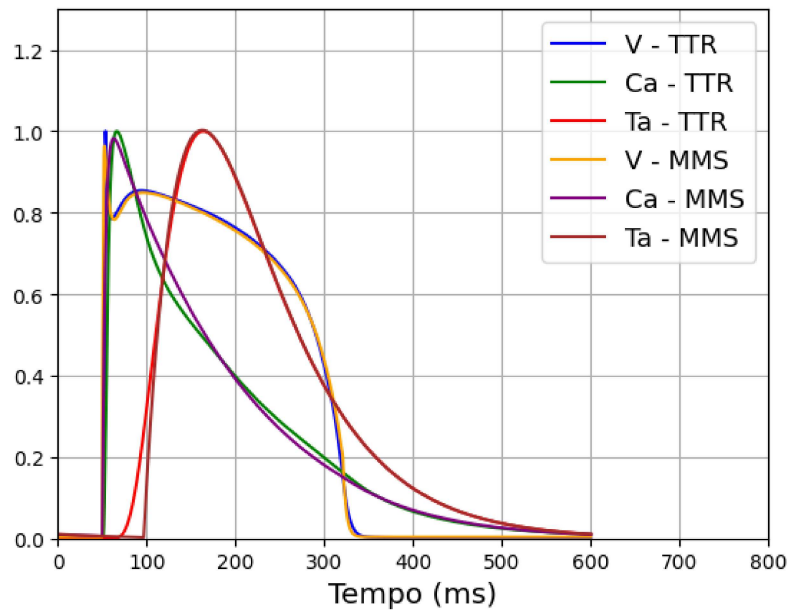


Figura 26 – V, Ca e Ta = Modelo Desenvolvido e TenTusscher/Rice

Ressaltando que, para o potencial de ação deste modelo comparado ao modelo original é reduzido cerca de 15 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas para simulação.

7.2 Cenário de Teste 2

No segundo cenário de teste, o desempenho e capacidade de reprodução do modelo MMS foi comparado com o Modelo de Iribe (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Esse modelo foi escolhido para a comparação por suas características distintas na modelagem eletromecânica.

À vista disso, a Figura 27 apresenta o potencial de ação, cálcio e tensão ativa para o modelo utilizado como referência nos períodos 0.4 ms (a) e 0.5 ms (b), respectivamente, e o modelo MMR com os parâmetros ajustados pelo algoritmo genético para este cenário.

Ao analisar a Figura 27, nota-se que o conjunto de parâmetros encontrado pelo Algoritmo Genético (Apêndices desse documento) nesse cenário reproduz com boa qualidade os três sistemas da atividade eletromecânica do coração. Todos os sistemas apresentam diferença de menos de 3% da aproximação da referência, excetuando apenas o V e Ca no cenário de período 0.4 ms . Nesse caso, a diferença foi de cerca de 6% para ambos os sistemas.

Para o Modelo (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006), foram reduzidas 17 equações diferenciais, 23 (modelo biofísico) x 6 (modelo proposto), e mais de 30 equações algébricas. Ao final desta etapa, concluímos o objetivo inicial desta proposta. Fortalecendo a ideia de que foi desenvolvido um modelo simplificado mínimo capaz de reproduzir os sistemas elétrico, de cálcio e mecânico com a diferença de ser baseado em poucas equações diferenciais.

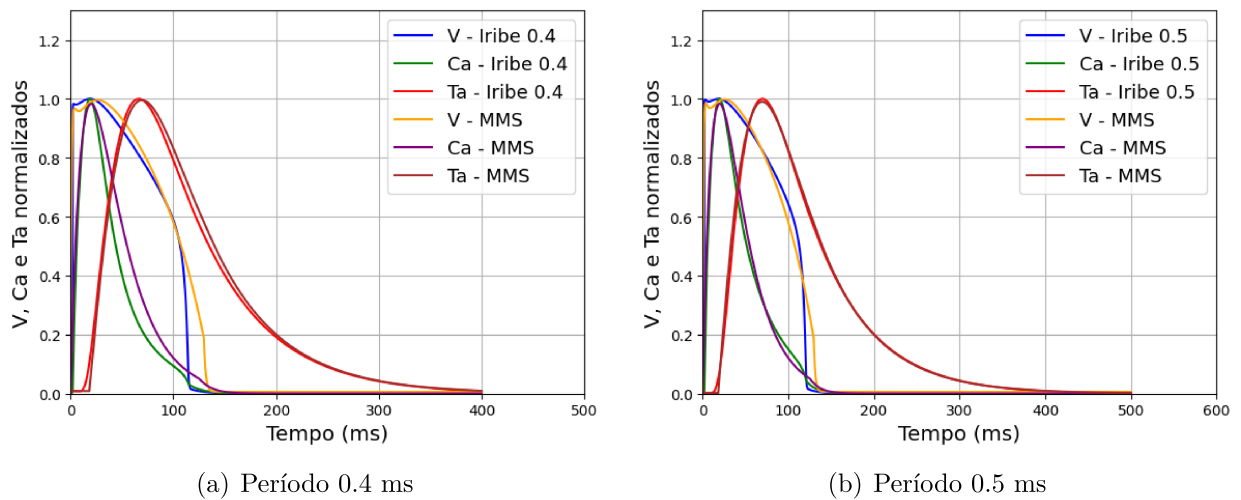


Figura 27 – Potencial de Ação, Cálcio e Tensão Ativa para os Modelos MMS e Iríbe

7.3 Cenário de Teste 3

Neste cenário optou-se pela verificação de capacidade de reprodução do modelo apresentado por (MARGARA et al., 2021). Além de ser um modelo moderno e atual, no trabalho é apresentado simulações a respeito de diferentes tipos de célula, a saber: epicárdio, endocárdio e MidMiocárdio e testes realizados a partir de diferentes concentrações de drogas que influenciam o sistema cardíaco.

Para tanto, nesse cenário de testes utilizou-se a aproximação, para cada tipo de célula, em três objetivos: reprodução dos sistemas, curva de restituição do potencial de ação e curva de restituição da derivada máxima. A seguir, serão descritos os resultados alcançados para cada tipo de célula.

7.3.1 Epicárdio

A Figura 28 apresenta a aproximação entre o modelo desenvolvido nesta tese e o modelo TorOrdLand para o Epicárdio. Nela, pode-se observar que o modelo desenvolvido reproduz com satisfação os três sistemas propostos. A diferença percentual das aproximações é de menos de 2% considerando a soma dos três sistemas, caracterizando uma reprodução que se aproxima muito bem dos fenômenos.

Na promoção do estudo das curvas de restituição da duração do potencial de ação (APD) e curva de restituição da derivada máxima - fenômenos importantes para estudos eletrofisiológicos - a Figura 29 apresenta as curvas de restituição do APD (a) e derivada máxima (b) do modelo referência e modelo desenvolvido.

Na oportunidade, destaca-se que o protocolo utilizado para geração das curvas de restituição foi o dinâmico, descrito na Seção 3.1.4 desta tese. Além disso, o cálculo do APD utilizado foi o APD 90, isso é, distância temporal entre o ponto da derivada máxima e instante de tempo cujo potencial de ação alcança 90% da repolarização.

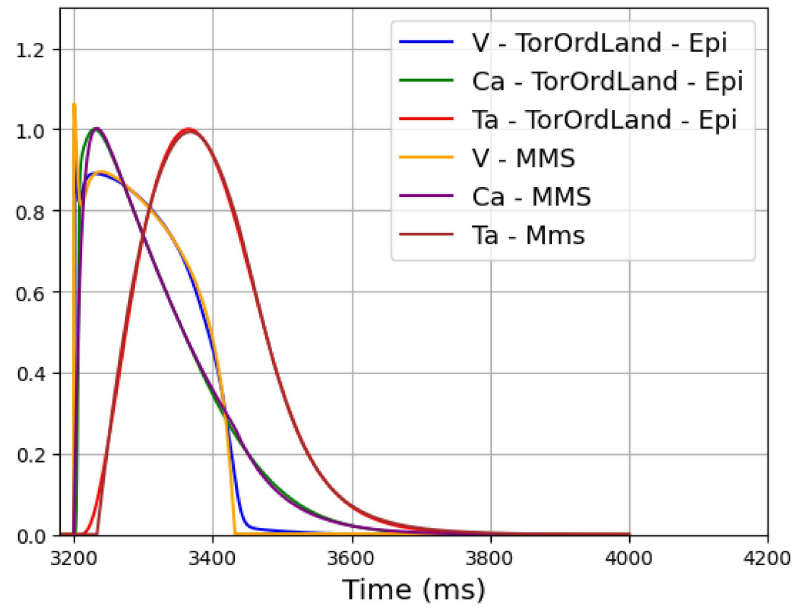


Figura 28 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Epicárdio

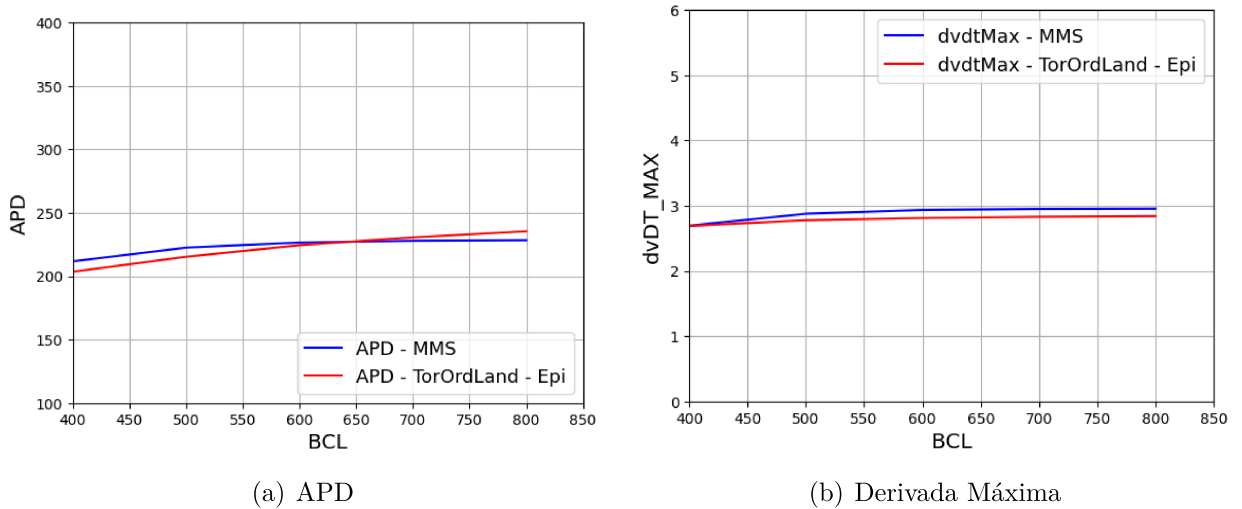


Figura 29 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Epicárdio.

Sobre a avaliação qualitativa apresentada pela Figura 29, nota-se que a aproximação para ambas as curvas de restituição é satisfatória. Observa-se que os três objetivos descritos na função objetivo do AG são alcançados de forma exitosa, validando o modelo e o conjunto de parâmetros para simulações que envolvam fenômenos eletrofisiológicos para o Epicárdio do modelo TorOrdLand que possam ser considerados a partir de restituição de APD, derivada máxima e desenvolvimento comportamental.

7.3.2 Endocárdio

Visando avaliar a capacidade do modelo produzido em reproduzir os três sistemas da atividade eletromecânica cardíaca para a célula do Endocárdio, a Figura 30 apresenta o comportamento do potencial de ação, cálcio e tensão ativa dos modelos TorOrdLand para o Endocárdio e modelo desenvolvido.

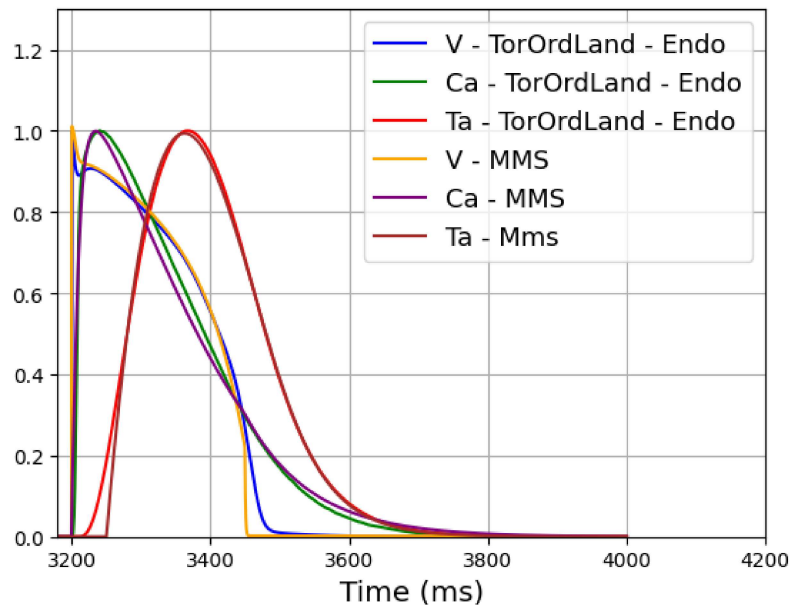


Figura 30 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Endocárdio

Como é possível observar, assim como para o Epicárdio, o modelo desenvolvido mostrou-se capaz de reproduzir fenomenologicamente o comportamento dos sistemas que fazem parte da eletromecânica também para o Endocárdio. Nesse cenário a diferença percentual é de menos de 4% na soma total dos sistemas, validando tal comparação.

Também de modo análogo ao Epicárdio, a Figura 31 apresenta a curva de restituição da duração do potencial de ação (a) e derivada máxima (b) para o Endocárdio.

Analisando a Figura 31, nota-se que a aproximação do cenário de restituição das curvas para APD e derivada máxima são satisfatórios. Cabe ressaltar que o Modelo TorOrdLand para este cenário apresenta uma variação na relação BLC X APD maior, isso é, de modo ligeiramente diferente do modelo proposto.

Entretanto, a derivada máxima possui uma aproximação satisfatória, diferença de menos de 2% para a soma de todos os BLCs utilizados. Assim, conclui-se que também para o Endocárdio, o modelo desenvolvido mostrou-se fidedigno e promissor para os três cenários avaliados: comportamento, restituição do APD e restituição da derivada máxima.

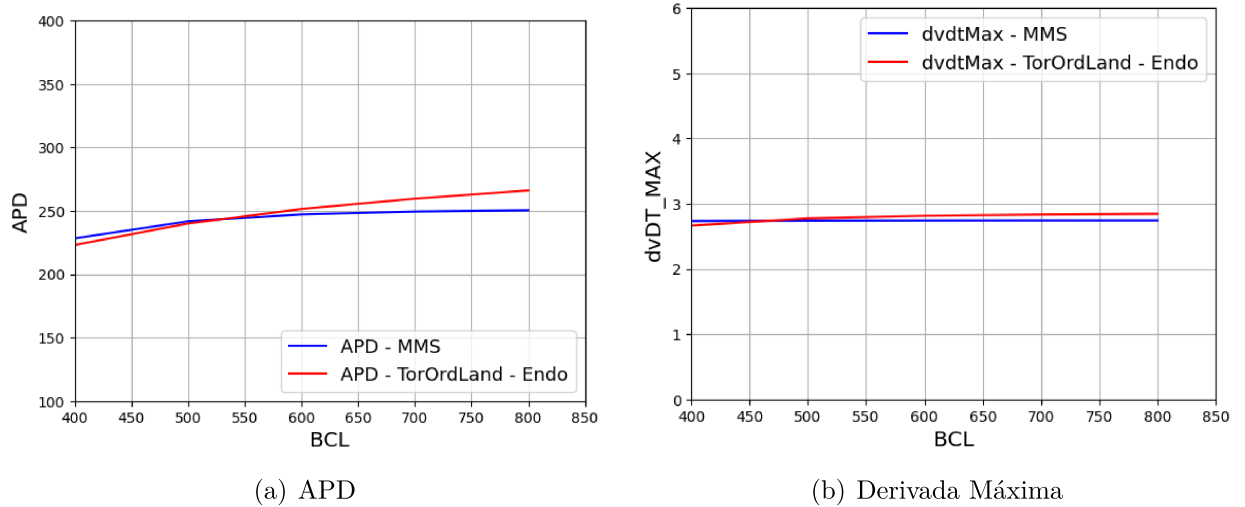


Figura 31 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Endocárdio

7.3.3 MidMiocárdio

Para analisar como o modelo desenvolvido consegue simular os três sistemas da atividade eletromecânica cardíaca na célula do Mid, a Figura 32 ilustra o comportamento do potencial de ação, do cálcio e da tensão ativa tanto no modelo TorOrdLand para o Mid quanto no modelo recém-criado.

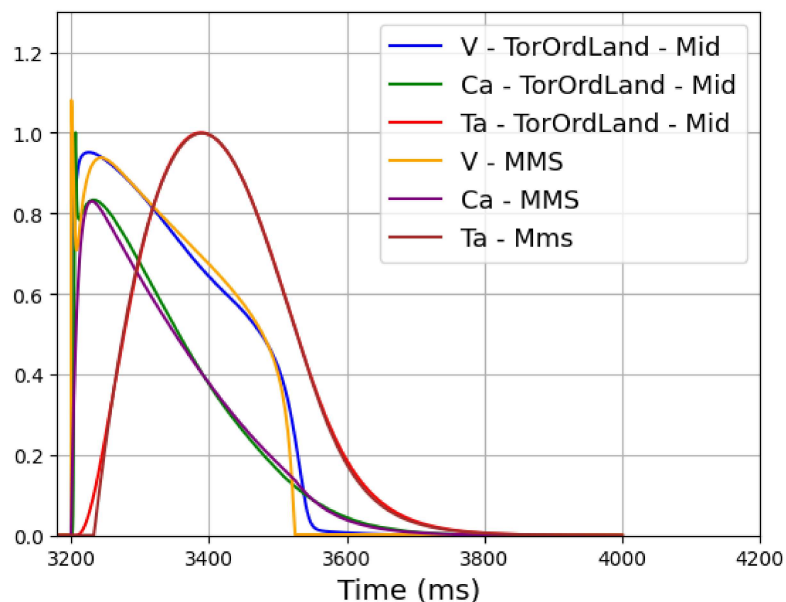


Figura 32 – Potencial de Ação, Cálcio e Força Ativa para os Modelos MMS e TorOrdLand - Mid

Na aproximação do Mid, tem-se a maior variação e diferença para o objetivo dos tipos de células analisados. Apesar da tensão ativa apresentar uma diferença percentual de aproximação de menos de 2% do objetivo, o potencial de ação e o cálcio variam um pouco mais que o desejado nesse cenário. Isso se deve a um comportamento parecido

ao de uma repolarização de potencial de ação na simulação do cálcio, não apresentada tradicionalmente na maioria dos modelos.

Entretanto, ao analisar a Figura 33, é fácil ver que para as restituições de derivada máxima e APD apresentam uma diferença significativa apesar do comportamento linear ao longo da diminuição do período.

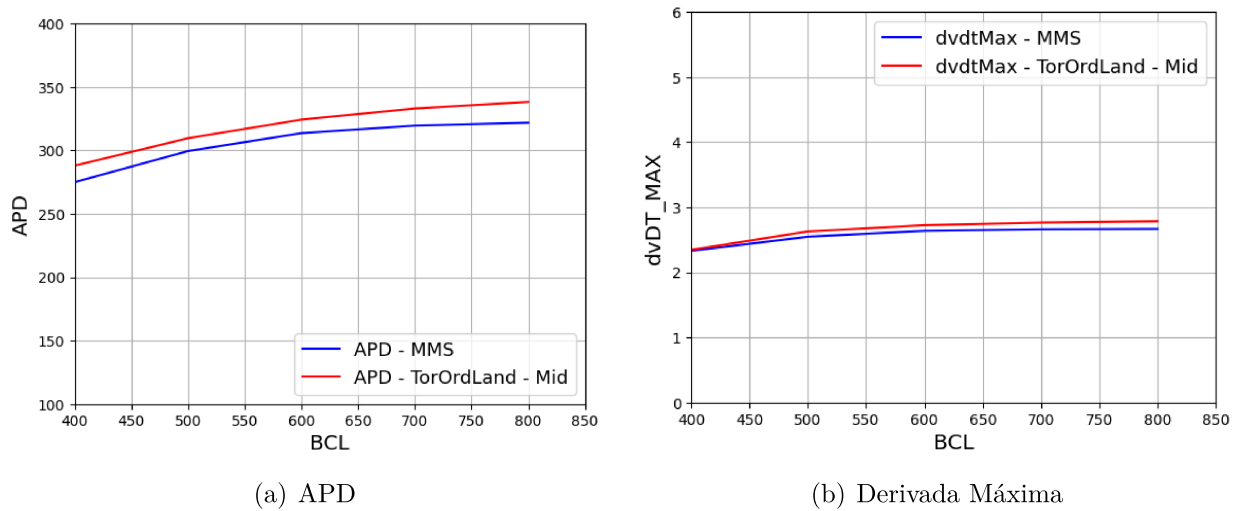


Figura 33 – Curva de Restituição APD e Derivada Máxima - TorOrdLand e MMS - Mid

Conclui-se, neste caso, que o Mid foi a célula mais desafiadora da promoção dos ajustes de simulação. Apesar disso, uma simulação satisfatória considerando a diminuição do custo em equações diferenciais para sustentação do modelo.

Por fim, reforça-se que para as simulações de todo o cenário de teste foram realizados 10 pulsos para atingir o estado estacionário da simulação. Nos cenários avaliados que envolvem o modelo TorOrdLand, independentemente do tipo de célula a diminuição de equações diferenciais chega a atingir o número de para o sistema eletromecânico acoplado.

Os valores de parâmetros encontrados pelo AG para todos os modelos encontram-se nos Apêndices deste documento (Apêndice 1). Ao analisar a variação dos 42 parâmetros do modelo ajustados até este cenário, os parâmetros que mais apresentaram variação, utilizando a métrica da amplitude máxima, foram: τ_{v2} , com variação máxima de 1060, no qual apenas a simulação do Mid apresentou tal variação, o que indica uma diferença significativa. Esse parâmetro controla o tempo de recuperação na fase de repolarização. Essa grande variação sugere uma heterogeneidade no tempo de recuperação entre os diferentes modelos.

Outro parâmetro com variação extensa foi o parâmetro k_w^- , variação de 82.51 de amplitude. Esse parâmetro mais uma vez, apresenta uma maior variação oriunda do Mid, dessa vez comparada ao Iribe, principalmente. Esse parâmetro influencia a dinâmica do componente w no modelo, relacionado à inibição da corrente. A variação significativa

pode indicar diferenças na modulação da corrente inibitória entre os diferentes modelos, afetando a propagação do potencial de ação.

Outro parâmetro com variação alta é o τ_{v1}^- que é responsável pelo tempo de despolarização. Uma variação ampla pode sugerir uma diferença nas propriedades de despolarização inicial, influenciando o tempo de ativação do potencial de ação.

7.4 Cenário de Teste 4

Ainda utilizando o modelo (MARGARA et al., 2021) como referência, realizou-se o quarto teste de validação do modelo desenvolvido. Nele, foi avaliada a capacidade do modelo em reproduzir o comportamento a partir da inserção de diferentes concentrações de drogas no sistema.

O cenário avaliado seguiu os protocolos de utilização do AG dos cenários anteriores e foi testado quanto a utilização das seguintes drogas: verapamil, quinidina e dofetilide. Nesse sentido, enfatiza-se que os códigos de simulação das drogas não foram disponibilizados pelos autores. Assim, para essa abordagem, o software livre *WebPlotDigitizer* foi utilizado visando extrair os comportamentos de cada uma das curvas em estudo e de modo subsequente, interpolação com o mesmo passo de tempo das avaliações desse cenário.

7.4.1 Verapamil

O verapamil é um medicamento utilizado para tratar hipertensão, angina e certas arritmias cardíacas. Como bloqueador dos canais de cálcio, ele age impedindo a entrada de cálcio nas células do coração e dos vasos sanguíneos, o que ajuda a relaxar os vasos e diminuir a carga sobre o coração. Isso alivia a dor no peito e controla a frequência cardíaca. O medicamento pode ser administrado em forma de comprimidos ou solução intravenosa, dependendo da condição do paciente (ESFANDIARI et al., 2023).

Nesse sentido, (MARGARA et al., 2021) apresenta um estudo com o aumento das concentrações de droga em um sistema humano saudável em micro molares (μM) da droga. A Figura 34 apresenta em (a) a variação de concentração de verapamil de 0.001 (μM) a 10 (μM) variando em 5 valores de concentração. Nela pode-se observar que quanto maior a concentração da droga, menor a amplitude do potencial de ação e maior o APD de V.

A Figura (b) apresenta, após o ajuste dos parâmetros via Algoritmo Genético, as simulações do mesmo experimento porém pelo modelo MMS. Nesse sentido, mais uma vez, o modelo desenvolvido nessa proposta replica de modo substancial todos os cenários de concentrações iônicas de verapamil, variando menos de 5% do objetivo em todos os testes.

A Figura 35 apresenta o mesmo cenário com as mesmas concentrações para as simulações de Cálcio. Ao observar o modelo referência (a) - extraído de (MARGARA et al., 2021), observa-se que quanto maior a concentração da droga, menor sua amplitude.

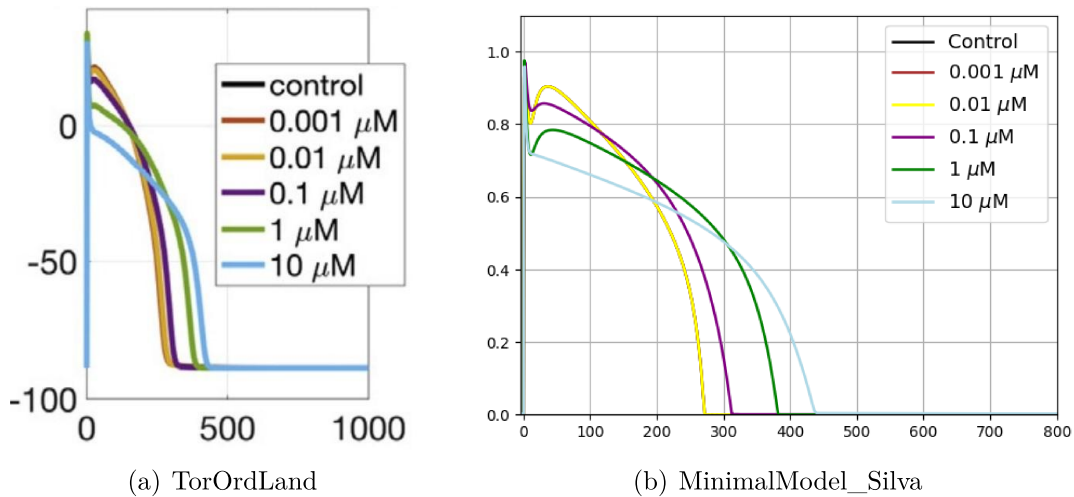


Figura 34 – Potencial de ação com diferentes concentrações iônicas de Verapamil

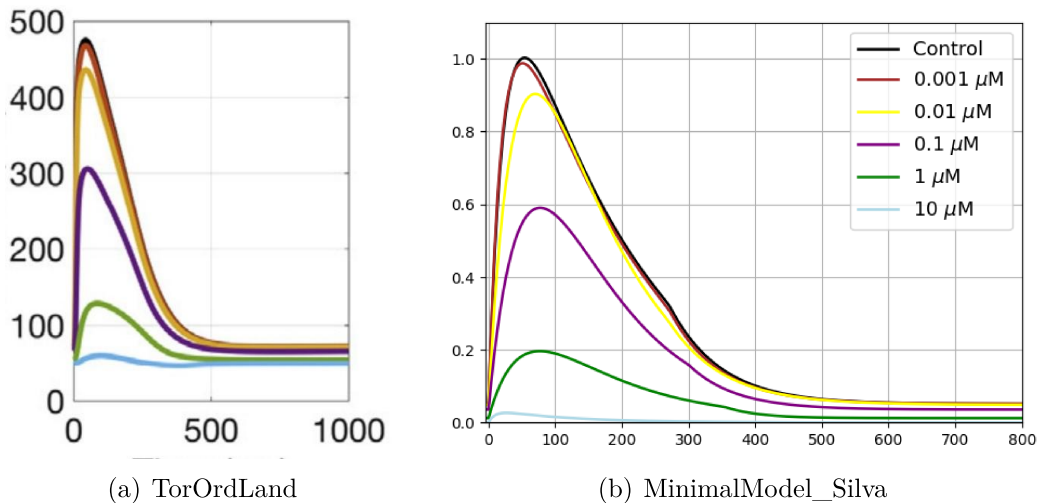


Figura 35 – Cálcio com diferentes concentrações iônicas de Verapamil

Assim como o modelo referência, os mesmos comportamentos a partir da mudanças de concentração de droga são reproduzidos pelo modelo MMS com apoio do AG para ajuste de parâmetros. A diferença média é de menos de 6% para todas as concentrações.

Por fim, a Figura 36 apresenta os valores percentuais da amplitude máxima de cada simulação. Em pontos azuis as simulações observadas por (MARGARA et al., 2021) e em marcadores vermelhos pelo MMS. Nota-se que para quase todas as concentrações o valor alcançado pelo modelo desenvolvido é idêntico ao referência e quando não é igual, a diferença é desprezível.

Em Apêndices, (9.2), são apresentados os conjuntos de parâmetros encontrados para cada uma das concentrações de verapamil. Na Tabela, pode-se inferir, a partir do cálculo da variação percentual com relação ao controle, que os parâmetros γ_2 , p_1 , e a são os que mais variam, especialmente em concentrações mais altas. Isso se deve ao fato de seus significados, o primeiro controla a amplitude da ativação do cálcio, o segundo o ponto

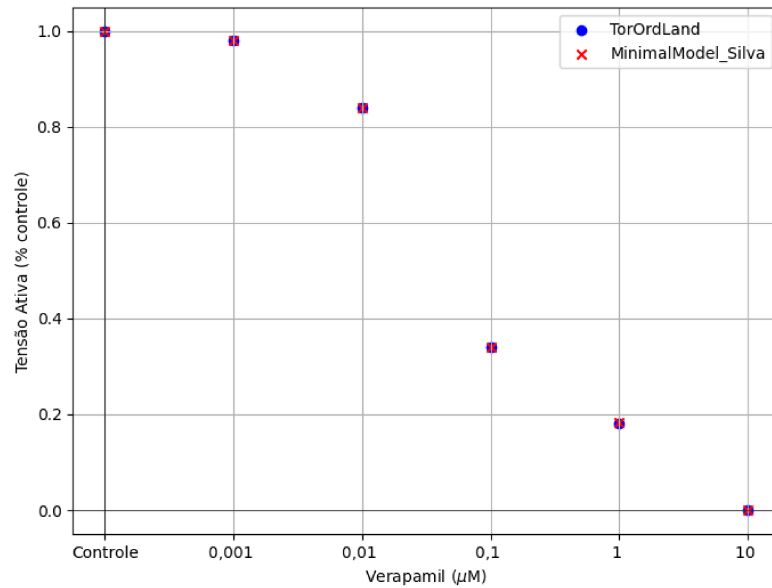


Figura 36 – Porcentagem de Controle Tensão Ativa - TorOrdLand x MinimalModel_Silva

mínimo do cálcio e a o ponto de transição do cálcio. Esses parâmetros contribuem com o alongamento da variação da amplitude do cálcio, principal aspecto de modificação a partir do aumento da concentração de verapamil.

Além dessa análise, a Tabela 7 apresenta s 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.001 μM , 0.01 μM , 0.1 μM e 10 μM com Verapamil. Cada parâmetro é apresentado com uma tarja representado por um círculo colorido com a seguinte representação: amarelo - parâmetros do sistema de potencial de ação; vermelho - parâmetros do sistema de cálcio e marrom - parâmetros referentes à tensão ativa.

0.001 μM	0.01 μM	0.1 μM	10 μM
γ_4 : 364.084 •	p_4 : 602.515 •	τ_{o2} : 1403.571 •	p_2 : 67489.917 •
p_4 : 331.640 •	γ_7 : 240.932 •	u_o : 617.949 •	p_1 : 27011.301 •
γ_5 : 122.815 •	γ_4 : 150.000 •	γ_7 : 309.769 •	γ_0 : 920.354 •
p_1 : 108.834 •	γ_5 : 147.087 •	a : 215.434 •	τ_{o2} : 375.000 •
p_3 : 69.556 •	γ_6 : 106.406 •	τ_{so1} : 211.470 •	CA_{Di} : 240.387 •
a : 57.878 •	γ_2 : 61.048 •	γ_2 : 185.558 •	τ_{fi} : 215.703 •
γ_0 : 15.233 •	a : 56.657 •	τ_{fi} : 176.859 •	τ_{so1} : 175.269 •
b : 7.855 •	γ_0 : 46.747 •	θ_o : 165.353 •	k_{so} : 171.081 •
CA_{Di} : 1.154 •	p_2 : 40.628 •	p_2 : 149.132 •	τ_{so2} : 170.412 •

Tabela 7 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.001 μM , 0.01 μM , 0.1 μM e 10 μM com Verapamil

Ao analisar a Tabela 7, nota-se que, para os menores valores de concentração de verapamil, com menores variações, a maioria dos parâmetros que variam são relacionados

a cálcio e tensão ativa - maiores variações nas simulações conforme confirmado na Figura 35. De modo contrário, quando a concentração de verapamil aumenta, visto o fato do comportamento do potencial de ação apresentar maiores modificações - assim como em 34 - os parâmetros desse sistema começam a figurar entre os parâmetros que mais variam.

7.4.2 Quinidina

A quinidina é um fármaco utilizado principalmente no tratamento de arritmias cardíacas, especialmente as que envolvem ritmos irregulares do coração. Ela atua como um antiarrítmico, ajudando a restabelecer e manter o ritmo normal do coração, ao bloquear os canais de sódio e estabilizar as membranas celulares cardíacas.

Além de sua aplicação no controle das arritmias, a quinidina pode também ser utilizada em combinação com outros medicamentos para tratar malária. A administração pode ser feita por via oral ou intravenosa, dependendo da condição clínica do paciente (RAKZA et al., 2024). A quinidina atua principalmente como um inibidor de sódio e potássio.

Assim, (MARGARA et al., 2021) descreve um estudo que analisa o efeito do aumento das concentrações de quinidina em um sistema cardíaco, utilizando concentrações em micromolares (μM). A Figura 34 mostra, na parte (a) - extraído de (MARGARA et al., 2021), a variação das concentrações de quinidina de $0.3 \mu\text{M}$ a $100 \mu\text{M}$, distribuídas em quatro níveis diferentes. A análise revela que, com o aumento da concentração de quinidina, ocorre uma redução na amplitude do potencial de ação e um aumento no período de duração do potencial de ação (APD) de V.

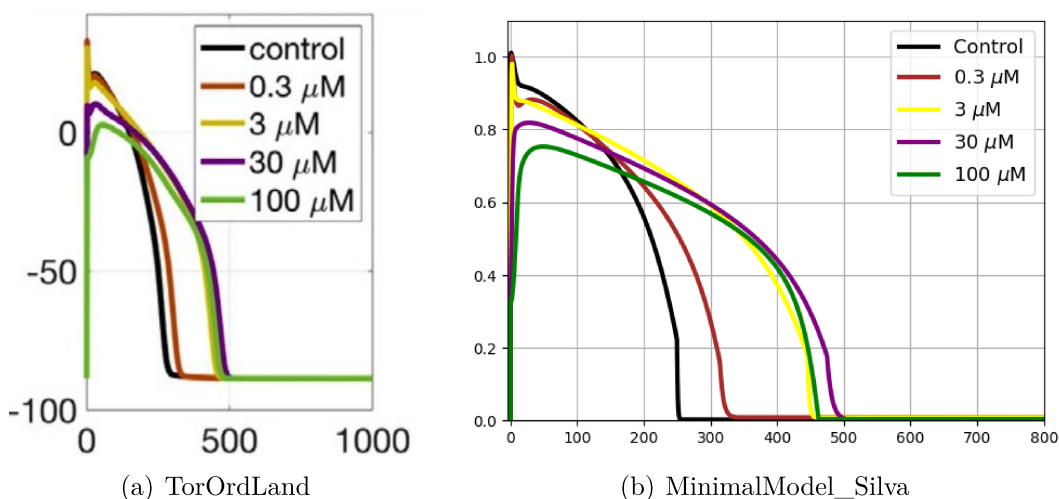


Figura 37 – Potencial de ação com diferentes concentrações iônicas de Quinidina

A Figura (b) mostra as simulações do experimento realizado após o ajuste dos parâmetros utilizando Algoritmo Genético, mas desta vez aplicando o modelo MMS. Dessa forma, o modelo proposto aqui demonstra novamente sua capacidade de replicar com precisão todos os cenários de concentrações iônicas de quinidina, apresentando uma variação inferior a 4% em relação ao alvo em todos os testes.

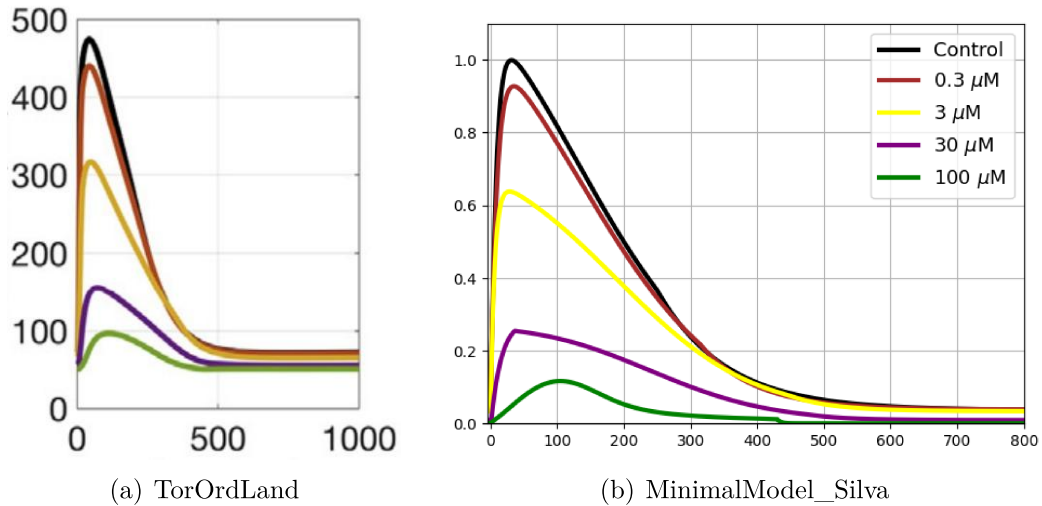


Figura 38 – Cálculo com diferentes concentrações iônicas de Quinidina

Finalmente, a Figura 39 exibe os valores percentuais da amplitude máxima obtida em cada simulação. Os pontos azuis representam as simulações realizadas por (MARGARA et al., 2021), enquanto os marcadores em vermelho correspondem aos resultados gerados pelo MMS. Observa-se que, na maioria das concentrações, o modelo desenvolvido reproduz os valores de referência com precisão, e nos casos em que há diferenças, estas são mínimas.

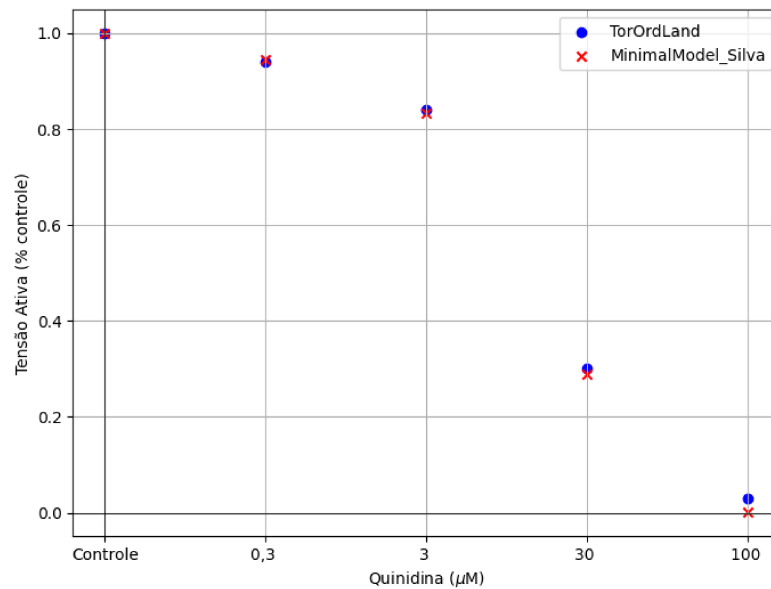


Figura 39 – Porcentagem de Controle Tensão Ativa - TorOrdLand x MinimalModel_Silva

Em 9.1 nos Apêndices são apresentadas as variações de parâmetros em meio a variação da concentração iônica de quinidina. Nota-se que há parâmetros bastante sensíveis quanto às mudanças na concentração de quinidina, como u_0 e p_2 . Fato interessante que ambos os parâmetros apresentam os limites inferiores do potencial de ação e função de inativação do cálcio, respectivamente. Outro fato relevante é que os parâmetros k_s e τ_{fi} são os parâmetros

que apresentam tendência crescente com o aumento da concentração de quinidina. De modo reverso, θ_w e τ_{si} apresentam uma tendência decrescente com o aumento da taxa da droga analisada em questão.

Ainda sobre a avaliação da variação dos parâmetros a partir do aumento da concentração de quinidina no sistema eletromecânico desenvolvido, a Tabela 8 apresenta os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de $0.3 \mu\text{M}$, $3 \mu\text{M}$, $30 \mu\text{M}$ e $100 \mu\text{M}$ com Quinidina.

Assim como na Tabela 7, cada parâmetro é apresentado à frente da variação com um círculo colorido com a seguinte representação: amarelo - parâmetros do sistema de potencial de ação; vermelho - parâmetros do sistema de cálcio e marrom - parâmetros referentes à tensão ativa.

0.3 μM	3 μM	30 μM	100 μM
u_o : 699.591 •	$\tau_{w\infty}$: 733.330 •	$\tau_{w\infty}$: 1327.532 •	u_o : 21390.379 •
p_4 : 497.459 •	u_o : 699.591 •	p_4 : 503.785 •	k_s : 2000.004 •
τ_{fi} : 465.215 •	τ_{fi} : 693.475 •	τ_{fi} : 747.823 •	$\tau_{w\infty}$: 1343.474 •
$\tau_{w\infty}$: 439.129 •	p_4 : 674.673 •	γ_2 : 613.412 •	τ_{o2} : 797.088 •
τ_{o2} : 375.728 •	τ_{w2}^- : 586.555 •	τ_{o2} : 600.000 •	τ_{fi} : 778.258 •
k_s : 286.957 •	τ_{v1}^- : 507.453 •	γ_3 : 99.890 •	γ_2 : 562.261 •
θ_o : 222.184 •	u_w^- : 185.080 •	γ_0 : 98.089 •	p_4 : 388.594 •
τ_{v1}^- : 202.484 •	τ_{o2} : 137.864 •	γ_4 : 96.676 •	τ_{v1}^- : 337.888 •
u_w^- : 180.645 •	p_1 : 99.980 •	τ_v^+ : 96.366 •	γ_7 : 130.701 •
p_3 : 131.683 •	τ_{s1} : 98.754 •	γ_6 : 90.890 •	θ_o : 100 •

Tabela 8 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de $0.3 \mu\text{M}$, $3 \mu\text{M}$, $30 \mu\text{M}$ e $100 \mu\text{M}$ com Quinidina.

Nesse sentido, nota-se que, independentemente da variação de concentração iônica de quinidina, os parâmetros que mais variam dizem respeito a parâmetros do sistema de potencial de ação. Trata-se de uma expectativa a partir do comportamento do potencial de ação conforme o acréscimo dessas concentrações como observado na Figura 37.

7.4.3 Dofetilide

A dofetilide é um medicamento antiarrítmico usado para tratar e prevenir arritmias cardíacas, especialmente a fibrilação atrial e o *flutter* atrial, que é uma condição médica caracterizada por um ritmo cardíaco anormal, especificamente em relação à atividade elétrica do coração. Ela atua como um inibidor seletivo dos canais de potássio responsáveis pela corrente de potássio lenta, prolongando o potencial de ação e a refratariedade do coração. Isso ajuda a restaurar e manter um ritmo cardíaco normal. A dofetilide é administrada por via oral, mas seu uso exige monitoramento cuidadoso devido ao risco potencial de efeitos adversos, como torsades de pointes, uma forma de arritmia ventricular (YAGNALA et al., 2024).

A Figura 40 apresenta o potencial de ação representado pelo modelo (MARGARA et al., 2021) sob a inserção de concentrações de diferentes dosagens de dofetilide. Nesse contexto, as linhas contínuas representam as diferentes concentrações iônicas de dofetilide medidas em (μM) aplicadas, enquanto as linhas tracejadas apresentam a aproximação da simulação para o modelo desenvolvido nesta tese.

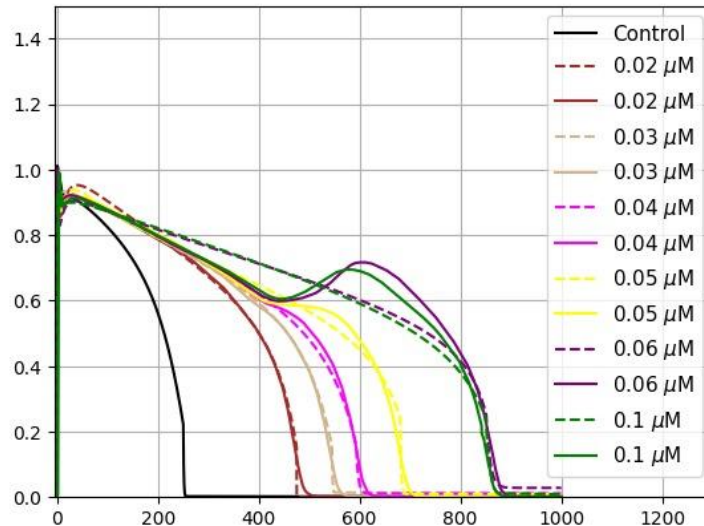


Figura 40 – Potencial de Ação para diferentes concentrações iônicas de Dofetilide

Nota-se que até a concentração de $0.05 \mu\text{M}$, o modelo MMS reproduz com bastante robustez o fenômeno proposto. Entretanto, ao aumentar a concentração de dofetilide ocorre um fenômeno denominado *Early Afterdepolarizations* (EADs) que são oscilações anormais do potencial de ação que ocorrem durante a fase de repolarização do ciclo cardíaco. Elas podem causar arritmia cardíaca. Esse fenômeno das EADs ainda não é possível simular com o modelo mínimo apresentado, caracterizando uma oportunidade de melhoria na proposta em situações futuras.

Ao finalizar este cenário de validação e testes, conclui-se que o MMS reproduz com boa qualidade simulações que envolvem verapamil e quinidina para os três sistemas. Porém, devido ao fenômeno do EAD, possui limitação na reprodução da dofetilide. Os valores de parâmetros encontrados pelo AG para as simulações envolvendo a dofetilide encontram-se nos Apêndices deste documento.

Ressalta-se que, pela limitação do modelo na reprodução das EADs, as simulações prossequintes, que envolvem cálcio e tensão ativa não foram realizadas.

7.5 Cenário de Teste 5

Um dos objetivos específicos deste trabalho foi utilizar o software MonoAlg para realizar simulações tridimensionais em modelos biventriculares. A escolha do MonoAlg como ferramenta de simulação foi motivada por sua eficiência e capacidade de lidar

com simulações complexas que envolvem a dinâmica eletrofisiológica de tecidos cardíacos tridimensionais. Para validar o modelo desenvolvido, neste cenário, foi realizada uma comparação utilizando dados referentes a células do endocárdio - escolhido entre os tipos de célula de modo empírico. As Figuras 41 e 42 apresentam a simulação ao longo do tempo em um modelo bidimensional aplicado a um quadrado.

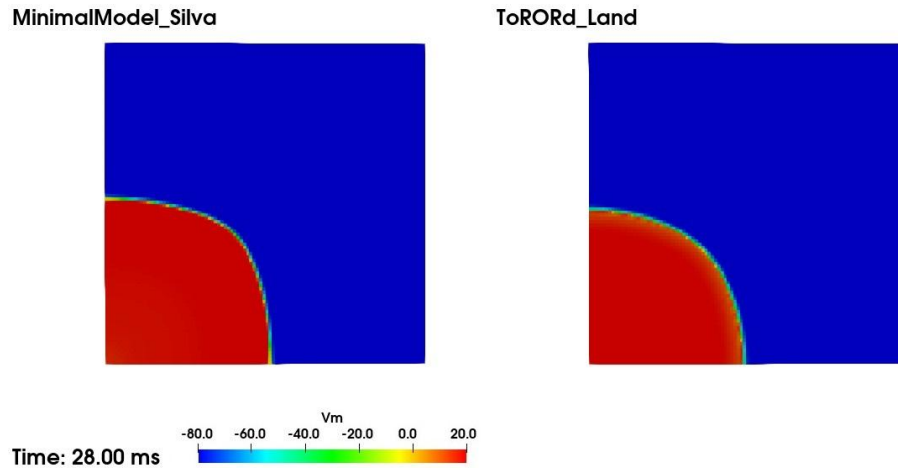


Figura 41 – Início da Simulação - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

Em ambas as figuras, o tempo em mili-segundos iniciou-se após o limiar do estado estacionário. Observando as Figuras 41 e 42, observa-se a proximidade das reproduções dos modelos MinimalModel_Silva e TorOrdLand. Ressaltando que o modelo desenvolvido apresenta uma leve aceleração quando comparado ao modelo referência.

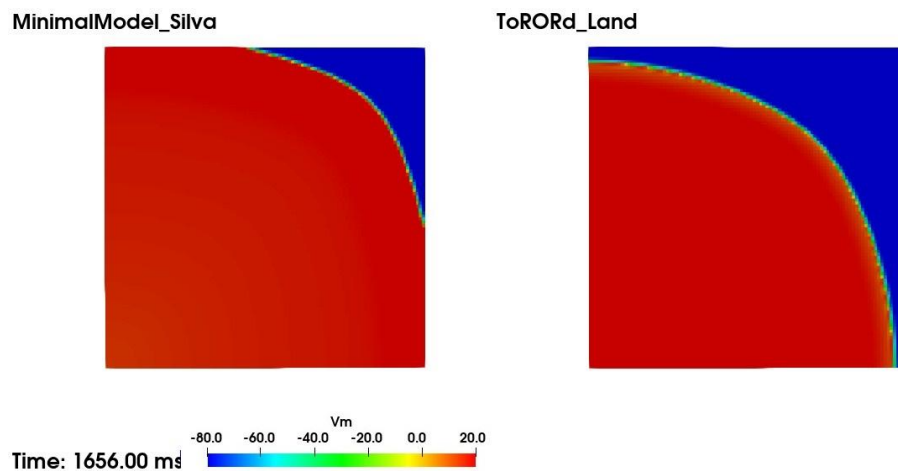


Figura 42 – Simulação do potencial de ação - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

As Figuras 43 e 44 apresentam o desenvolvimento do cálcio ao longo do tempo dos modelos ToRORd_Land e MinimalModel_Silva avaliado em um modelo monodomínio aplicado a uma simulação de um quadrado. Ressalta-se que por tratar-se de modelos reproduzidos em diferentes amplitudes para tal simulação, o valor mínimo e máximo

representando as cores puras vermelho e azul são distintos de um modelo comparado a outro.

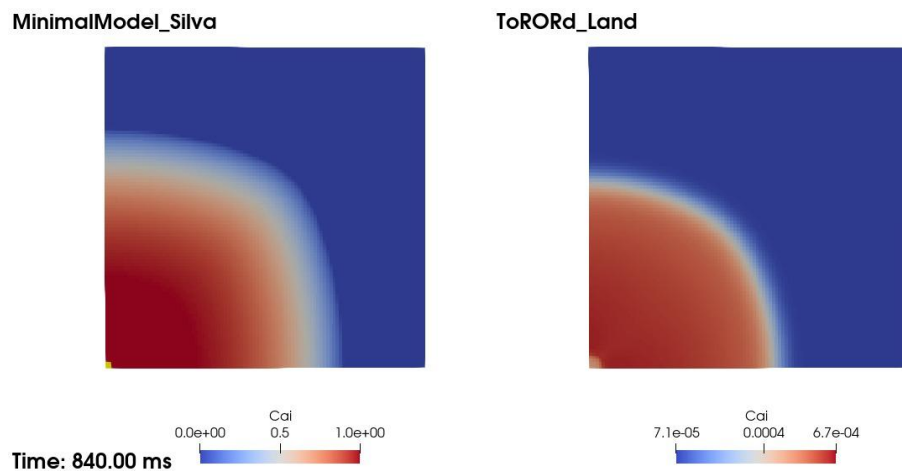


Figura 43 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

Em ambas as figuras, o tempo, expresso em milissegundos, foi registrado a partir do momento em que o sistema atingiu o limiar do estado estacionário. Ao analisar as Figuras 43 e 44, pode-se perceber a notável semelhança entre as reproduções dos modelos MinimalModel_Silva e TorOrdLand, evidenciando a proximidade dos resultados obtidos. Contudo, é importante destacar que o modelo desenvolvido neste estudo demonstra uma leve aceleração em comparação ao modelo de referência, o que sugere diferenças sutis na dinâmica temporal entre os dois modelos. Ressalta-se também, que a frente de onda do modelo TorOrdLand é mais suave quando comparado ao modelo desenvolvido nesta Tese.

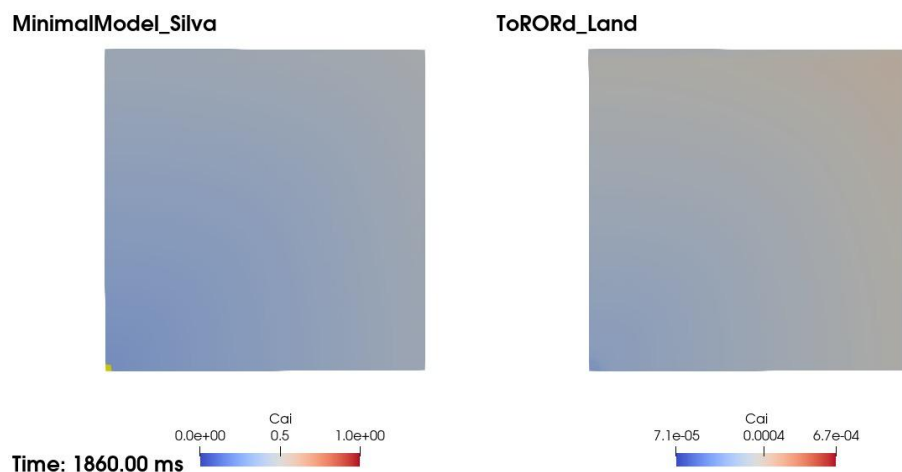


Figura 44 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

Especificamente sobre a Figura 44, o decaimento de cálcio apresenta-se muito similar em ambas as simulações que representam os dois modelos do cenário. Esse fenômeno é fundamentado na análise de intensidade das cores representadas pela legenda - pontos médios em valor da simulação do cálcio.

De modo subsequente, a Figura 45 apresenta o desenvolvimento da tensão ativa ao longo do tempo para os modelos referência (TorOrdLand) e o desenvolvido nesta Tese (MMS). Nesse sentido, é otável perceber a próxima relação entre as simulações entre ambos os modelos, mesmo um modelo sendo baseado em poucas equações diferenciais quando outro baseado em um número maior de EDO's.

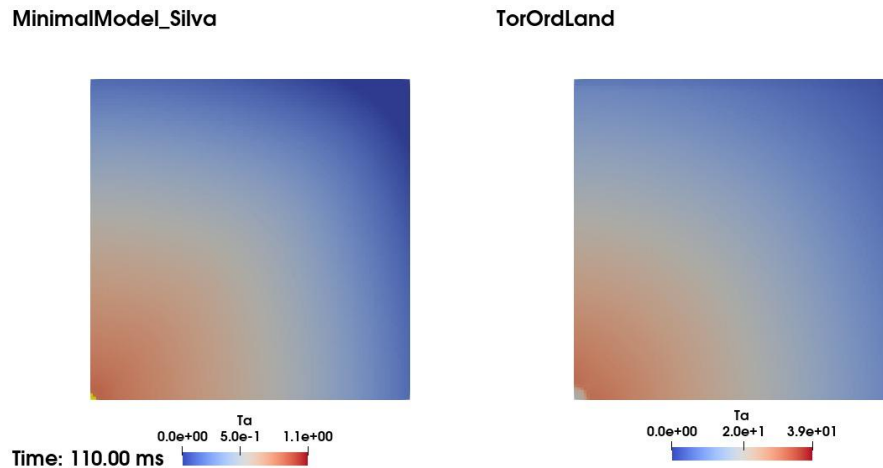


Figura 45 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

Além da constatação anterior, a Figura 46 apresenta a simulação da tensão ativa em ambos os modelos a partir do decaimento da curva de inativação da mesma. Nesse sentido, observa-se a aproximação das duas simulações.

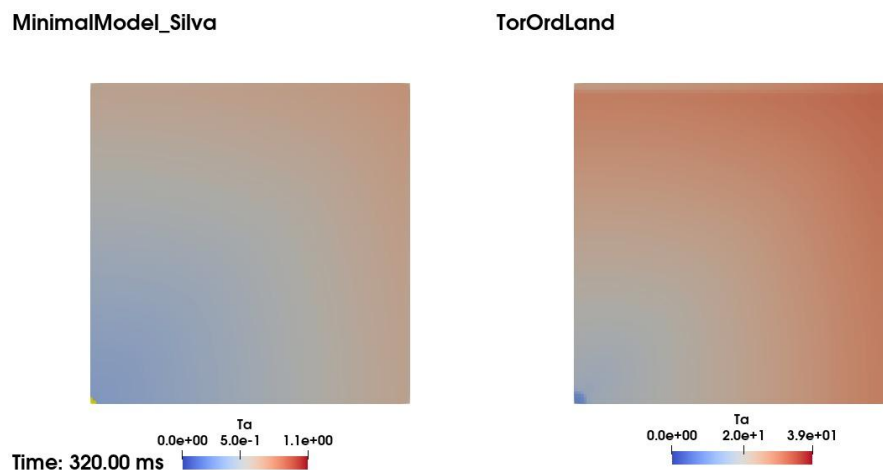


Figura 46 – Desenvolvimento do Cálcio ao longo do tempo - MinimalModel_Silva x TorOrdLand

Visando apresentar simulações no contexto biventricular em três dimensões, a Figura 47 (a) apresenta o modelo desenvolvido no resolvidor MonoAlg. Nota-se que a Figura 44 (b) corresponde ao comportamento esperado para o potencial de ação.

Após atingir o estado estacionário, são apresentadas simulações comparativas entre os dois modelos — o modelo desenvolvido e o modelo TorOrdLand - no início da simulação 3D

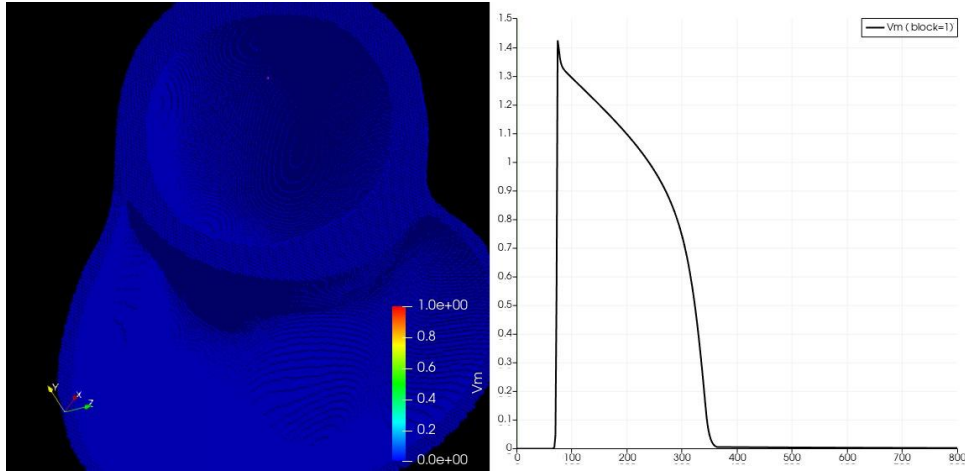


Figura 47 – Potencial de Ação de modelo biventricular

usando MonoAlg. Essas comparações foram realizadas logo após a aplicação do estímulo, conforme ilustrado na Figura 48.

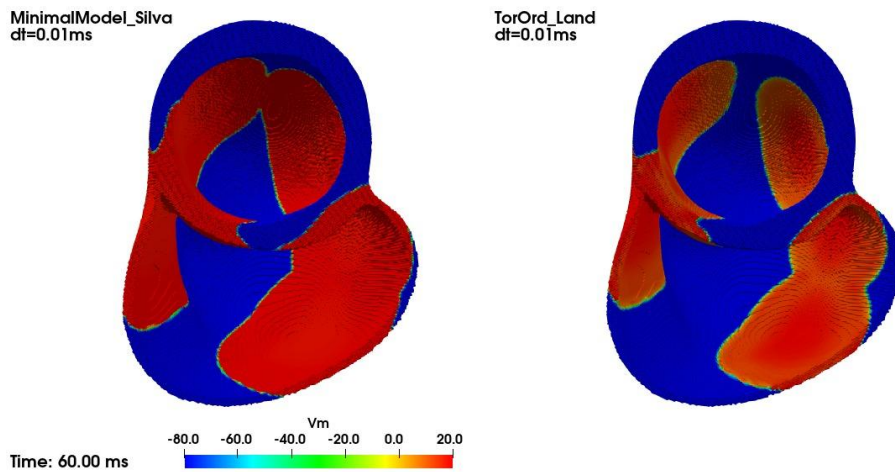


Figura 48 – Início do estímulo - Simulação Biventricular

Nota-se que, após certo desenvolvimento temporal ambas as simulações apresentam-se muito similares com uma aceleração maior para o modelo TorOrdLand. Nela pode-se perceber que ambos os modelos apresentam simulações e comportamento muito parecidos no contexto da despolarização do potencial de ação.

Considerando uma simulação um pouco mais adiantada no quesito temporal, a Figura 49 apresenta uma simulação entre os dois modelos próximo ao final da despolarização e início de condição de platô. Nota-se que ambas as simulações encontram-se muito similares nesse instante de tempo considerado para avaliação, entretanto, com uma pequena antecipação pelo modelo desenvolvido.

Por fim, finalizando o cenário de validação, analisa-se a repolarização. Nesse aspecto, a Figura 50 apresenta um recorte temporal para a simulação 3D biventricular em um período próximo à condição de repolarização. Nesse sentido, tem-se a maior diferença

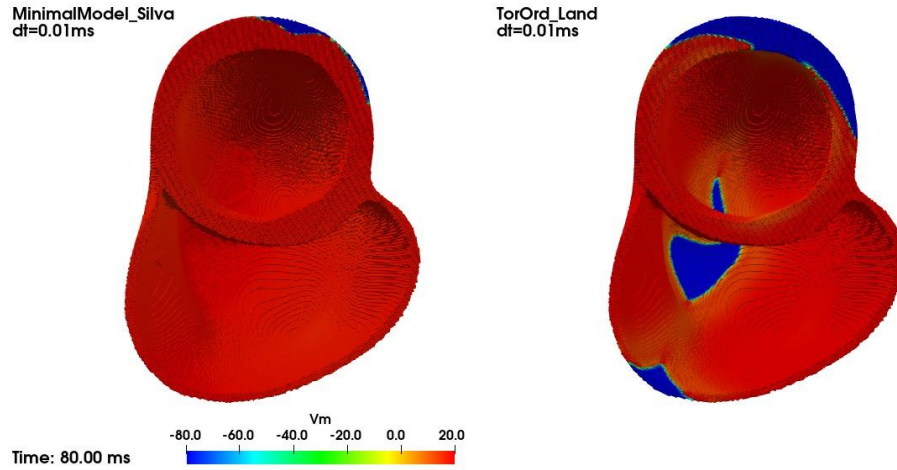


Figura 49 – Recorte temporal simulação biventricular

visual na simulação entre o modelo referência e o modelo desenvolvido, o modelo referência retorna ao repouso de modo mais acelerado ao modelo TorOrdLand, isso se deve ao fato das mesmas fenomenologias ocorrerem da mesma forma das simulações 0D. Entretanto, ainda assim, as simulações biventriculares apresentaram muita similaridade ao longo do tempo.

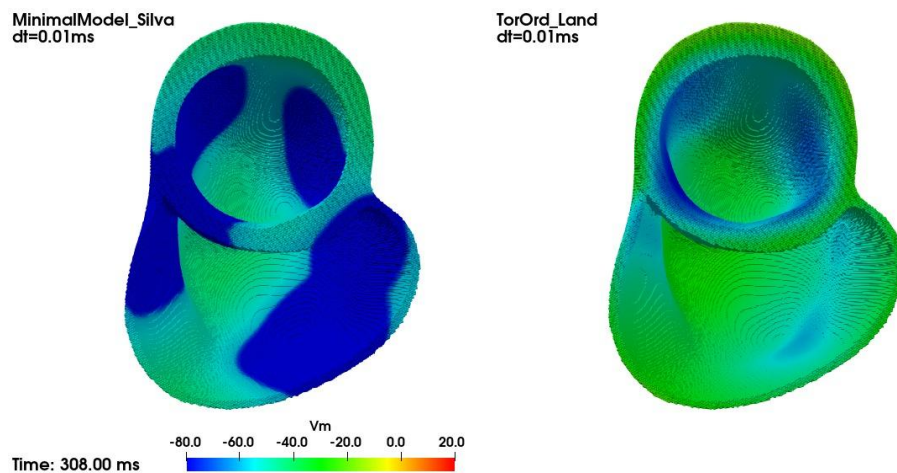


Figura 50 – Recorte temporal simulação biventricular - repolarização

Assim, conclui-se que o modelo desenvolvido foi capaz de reproduzir no cenário monodomínio-quadrado e biventricular 3D os comportamentos esperados para um modelo eletromecânico.

7.6 Cenário de Teste 6

Para finalizar, um estudo que diz respeito ao tempo computacional de simulação foi promovido. Para tanto, considerou-se os cenários do último experimento para geração de cenário comparativo (TorOrdLand x MinimalModel_Silva). Além disso, considerou-se também simulações que envolvem o MMS com o tamanho de passo 0.01.

7.6.1 Desempenho da Simulação biventricular

A Figura 51 apresenta um estudo comparativo no quesito temporal entre os modelos MinimalModel_Silva e TorOrdLand em uma simulação biventricular. Ressalta-se que nesse cenário foi utilizado GPU, Monoalg como resolvidor de equações monodomínio e o método numérico de (RUSH; LARSEN, 1978). Para o modelo MMS, dois contextos de discretização foram gerados: 0.01 ms e 0.05 ms . Para o modelo referência, apenas a simulação de passo de tempo 0.01 ms é apresentada. Isso se deve a particularidades do modelo que, ao aumentar o tamanho do passo, o modelo (MARGARA et al., 2021) torna-se instável e não apresenta a simulação esperada.

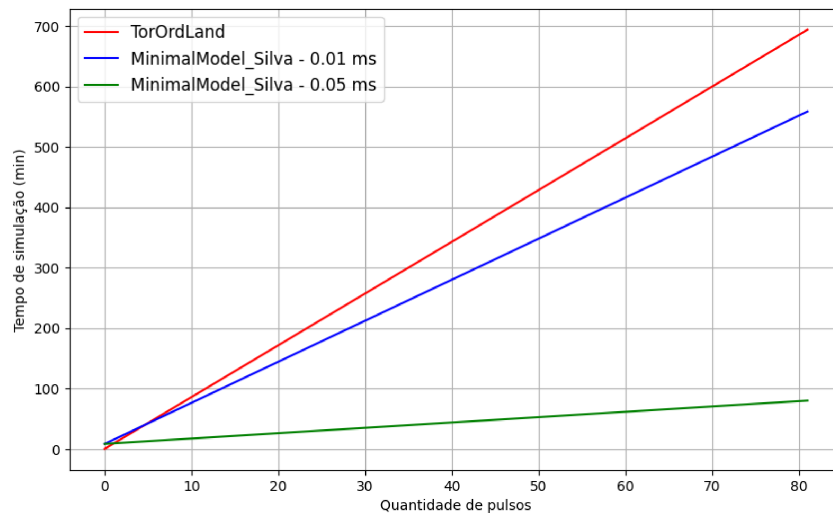


Figura 51 – Comparação temporal TorOrdLand x MinimalModel_Silva

Foi considerado na Figura 51, visando promover uma comparação temporal mais justa, o tempo necessário para o ajuste dos parâmetros gasto pelo AG. Nesse sentido, foi acrescido ao custo computacional das simulações do MinimalModel_Silva, 8.25 minutos.

Analisando a Figura 51 é possível identificar que a simulação do modelo desenvolvido neste trabalho apresentaram simulações mais rápidas quando comparadas ao modelo referência. Para a simulação com o passo de tempo de 0.01 ms , a partir do 5º pulso de simulação o MMS já apresenta simulações mais rápidas quando comparada ao modelo TorOrdLand, enfatizando que a diferença aumenta proporcionalmente a cada pulso, logo, simulações extensas a diferença de tempo torna-se cada vez mais considerável.

Além disso, o foco principal dessa análise consiste na capacidade do modelo desenvolvido, primeiramente, ser resolvido com passo de tempo um pouco maior sem a perda de suas características fisiológicas e comportamentais e também simulação computacional biventricular muito rápida. Nota-se que a diferença temporal das simulações com o decorrer do tempo, são cada vez maiores e o custo para essa simulação é baixo, sendo menor que a referência logo após o primeiro pulso. A simulação de 81 pulsos sequenciais, realizada em torno de 1 hora e 30 minutos no modelo desenvolvido, chega a diminuir, para o mesmo número de pulsos, 7 vezes, realizada em quase 12 horas.

Devido ao alto custo computacional para simulação, as simulações realizadas foram desenvolvidas com números menores de pulsos. Pelo fato do custo computacional para cada pulso ser linear em relação ao número de pulsos, os valores temporais foram extrapolados até o número de pulsos apresentado - 81.

Ressalta-se a importância e necessidade de simulações com um maior número de pulsos visando obter simulações fisiológicas mais precisas e detalhadas, aplicadas, por exemplo, a arritmias cardíacas. Nesse sentido, (SOARES et al., 2023) indicam ser necessário 81 pulsos para simular um estudo eletrofisiológico adequado de um paciente.

Os mesmos experimentos foram realizados a partir da utilização de CPU. Essa verificação visa avaliar o fato de ser possível dividir melhor o trabalho utilizando CPU. Nesse aspecto, a Figura 52 apresenta as simulações para o modelo TorOrdLand considerando a discretização de $0.01ms$ e, para o Modelo proposto nesta tese, as discretizações de $0.01ms$ e $0.05ms$.

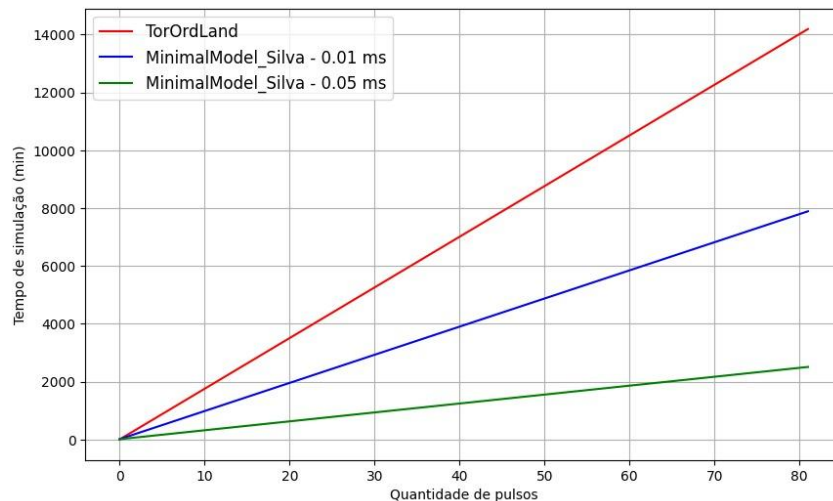


Figura 52 – Comparação temporal TorOrdLand x MinimalModel_Silva

Assim, ao analisar a Figura 52 nota-se a execução mais lenta de um modo geral no âmbito de minutos para simulação. Entretanto uma maior diferença com relação à redução de custo computacional das simulações do MMS quando comparado ao modelo TorOrdLand. A saber: TorOrdLand - $0.01ms$: 236h, MMS - $0.01ms$: 131h, MMS - 0.05 : 41h.

A execução mais rápida utilizando GPU se deve, considerando o caso biventricular - cerca de 800.000 células em média para serem resolvidas, é destinado quase 1 *thread* para cada célula, o que faz acelerar tanto o TorOrdLand quanto o MinimalModelSilva. Na CPU, a divisão da solução em blocos maiores, no caso as 800.000 células divididas a solução do sistema de EDOs em 32 threads do OpenMP. Ficando em torno de 25.000 células para cada *thread* por iteração, levando mais tempo em ambos os modelos simulados.

O *speed-up* ou aceleração é uma métrica de desempenho utilizada para comparar a eficiência de dois sistemas ou algoritmos diferentes, geralmente no contexto de otimização ou paralelização. Especificamente, o *speed-up* é definido como a razão entre o tempo de execução de uma tarefa em uma configuração de referência e o tempo de execução da mesma tarefa em um sistema otimizado ou paralelo.

Nesse aspecto, a Figura 53 apresenta o *speed-up* ou ganho de velocidade para três configurações: TorOrdLand/MMS_0.01: que significa o ganho de velocidade modelo desenvolvido considerando o passo de tempo de 0.01ms quando comparado à simulação referência (TorOrdLand); TorOrdLand/MMS_0.05: que refere-se à aceleração do modelo desenvolvido considerando o passo de tempo de 0.05ms quando comparado à simulação referência (TorOrdLand) e MMS_0.01/MMS_0.05: que representa a vantagem temporal do modelo desenvolvido considerando o passo de tempo de 0.01ms e o modelo desenvolvido considerando o passo de tempo de 0.05ms. Para todos os cenários são apresentadas as informações referentes à GPU e CPU. Reforça-se mais uma vez que todas as imulações do modelo TorOrdLand são realizadas utilizando passo de 0.01ms devido a não-capacidade de resolução do modelo em passos de tempo maiores.

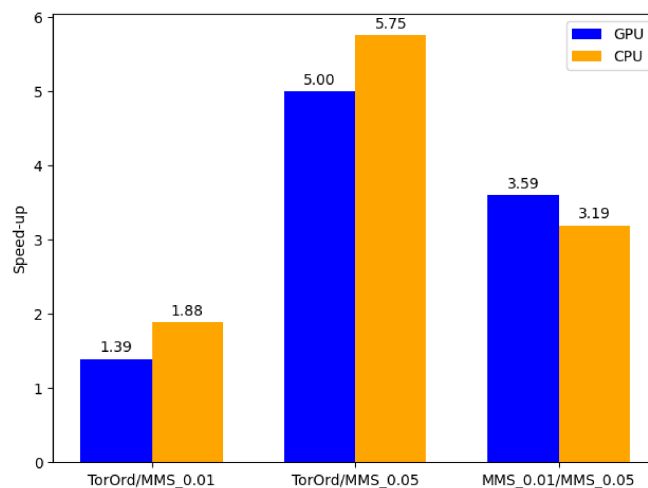


Figura 53 – *Speed-Up* (aceleração) das simulações dos modelos utilizando GPU e CPU

Ao analisar a Figura 53 nota-se o ganho de velocidade do tempo de simulação em todos os cenários avaliados. Nesse sentido, enfatiza-se que nos cenários que envolvem o modelo referência apresenta-se um ganho de velocidade tanto no uso de GPU quanto no uso de CPU. Outro ponto interessante de destaque é o ganho de velocidade com relação à

diminuição do tamanho do passo de tempo do modelo desenvolvido quando comparado ao referência, atingindo na utilização de CPU o valor de 5.75 de *speed-up*.

Além disso, pode-se perceber que apenas no cenário comparativo entre os tamanhos de passo de tempo do modelo referência a GPU apresenta uma maior aceleração da simulação.

Esse experimento é o que valida as proposições desta tese. A redução do número de equações diferenciais influencia diretamente no custo computacional para simulação. Logo, conclui-se que foi gerado um modelo com um menor custo computacional e temporal de simulação dos fenômenos propostos para os cenários avaliados.

7.6.2 Simulações biventricular MinimalModel_Silva em diferentes passos de tempo

Pelo fato de boa parte do ganho temporal das simulações propostas serem oriundas da capacidade do modelo proposto ser resolvido utilizando um passo de tempo maior. Essa seção tem o objetivo apresentar as simulações do modelo desenvolvido utilizando passos de tempo padrão - similar ao referência - e reduzido visando avaliação da qualidade e aproximação de ambos os cenários.

Nesse aspecto, as Figuras 54, 55 e 56, apresentam *frames*, no mesmo instante de tempo, para as simulações biventriculares utilizando o passo de tempo padrão ($0.05ms$) e o passo de tempo reduzido ($0.01ms$) em diferentes momentos da simulação.

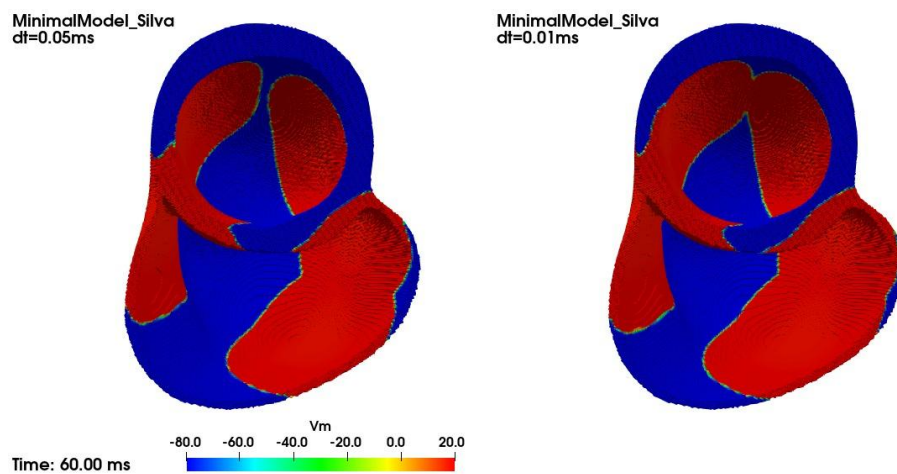


Figura 54 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) $0.05ms$ e (b) $0.01ms$

Nesse aspecto, observa-se que a Figura 54 no instante de tempo de $60ms$ representa o processo de início da despolarização, nesse aspecto, é notório que ambas as simulações para os diferentes passos de tempo são muito próximas, tendendo a uma similaridade. Logo, para esse ponto, não há diferença significativa na simulação com a redução do passo de tempo da discretização.

Assim como a Figura 54, a Figura 55 apresenta, para o mesmo instante de tempo ($72ms$) simulações biventriculares utilizando em (a) o passo de tempo de $0.05ms$ e em (b)

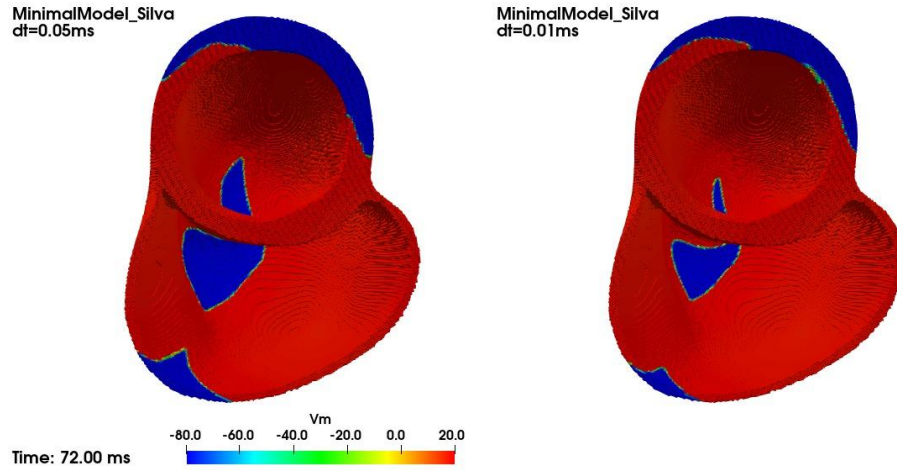


Figura 55 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) $0.05ms$ e (b) $0.01ms$

o passo de tempo de $0.01ms$. Dessa forma, a simulação também apresenta similaridade para os diferentes valores de passo de tempo de simulação.

Por fim, a Figura 56 apresenta as simulações para os mesmos passos de tempo das figuras anteriores com a diferença de apresentar o *frame* em outro aspecto da simulação biventricular - a repolarização. Nesse sentido, assim como os outros cenários, a simulação apresenta similaridade mesmo com a diminuição do passo de tempo de simulação.

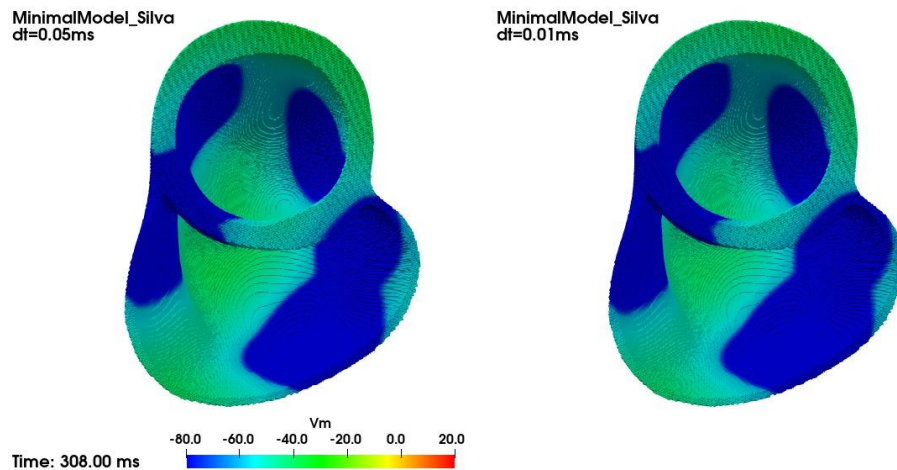


Figura 56 – Simulação biventricular para o MMS utilizando passo de tempo de (a) $0.05ms$ e (b) $0.01ms$

Como conclusão da seção, tem-se que, um dos maiores ganhos dessa tese consistiu no desenvolvimento de um modelo simplificado capaz de mesmo com a diminuição do passo de tempo reproduzir com aproximação os fenômenos desejados. Fato esse, um dos maiores contribuidores da eficiência medida pelo *speed-up* do ganho temporal desta proposta.

8 CONCLUSÕES

8.1 Considerações Finais

Neste documento, foi apresentado o processo, considerações e resultados do desenvolvimento de um modelo matemático-computacional simplificado para reprodução da atividade eletromecânica cardíaca, considerando os sistemas elétrico, de cálcio e mecânico.

O objetivo da construção desse modelo consistiu em desenvolver um modelo matemático-computacional baseado em um menor número de equações diferenciais, o que acarreta um menor custo computacional para simulação. Além da diminuição do quantitativo de equações, esses modelos devem ser aplicáveis no sentido de reprodução com qualidade do fenômeno modelado. Além da reprodução dos fenômenos com boa qualidade, desejou-se que os modelos expressassem mais alguns aspectos biológicos da atividade eletromecânica cardíaca, reproduzisse diferentes concentrações de drogas e de fato apresentasse simulações computacionais mais rápidas.

Após findar o percurso metodológico e apresentar os resultados conclui-se que o modelo foi capaz de:

- Reproduzir com boa qualidade o potencial de ação, cálcio e a tensão ativa acoplado em diferentes modelos da literatura ((IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) e (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)).
- Reproduzir diferentes períodos de estímulo (potencial de ação) nos três sistemas quando comparado ao modelo de (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006).
- Simular de forma fidedigna diferentes concentrações iônicas de quinidina e verapamil ((MARGARA et al., 2021)).
- Aproximar a simulação para diferentes tipos de célula cardíaca: Endocárdio, Epicárdio, Mid.
- Apresentar boa aproximação para simulações em contextos tridimensionais e biventricular.
- Reduzir significativamente o número de equações diferenciais para apoio dos fenômenos e consequentemente o custo computacional para tal simulação.

Entretanto, ainda apresenta limitações na capacidade de:

- Reproduzir o fenômeno das EADs, o que acarreta dificuldade na reprodução de cenários com altas concentrações de dofetilide.

A Tabela 9 apresenta a quantidade de equações de cada um dos modelos eletromecânicos utilizados como referência neste trabalho. Ademais, é apresentada, para cada modelo eletromecânico a quantidade de equações a proposta desta Tese reduz na simulação do referido modelo.

Modelo	Número de Equações Diferenciais	Número de Equações a menos
TenTuscher/Rice (2010)	30	24
Iribe (2006)	19	13
TorOrdLand (2021)	44	38

Tabela 9 – Modelos Eletromecânicos, número de equações diferenciais e quantidade de equações reduzidas

Como pode-se verificar na Tabela 7, a redução de equações diferenciais é significativa em relação a todos os modelos utilizados como referência, destacando a não-perda de qualidade na capacidade de reprodução dos fenômenos em relação aos modelos utilizados como referência. Nesse contexto, com base na credibilidade e nas citações do modelo mínimo (BUENO-OROVIO; CHERRY; FENTON, 2008), que propõe um modelo simplificado para o potencial de ação, acredita-se que este trabalho, como um modelo reduzido para a eletromecânica cardíaca, tenha o potencial de causar um impacto significativo na comunidade científica.

8.2 Trabalhos Futuros

Como trabalhos futuras, deseja-se minimizar ainda mais as diferenças das simulações no contexto biventricular. Além disso, desenvolver uma manipulação matemática no modelo nas equações que envolvem o potencial de ação com o intuito do modelo tornar-se capaz de reproduzir as EADs.

Também, paralelizar o algoritmo genético visando diminuir ainda mais o custo do ajuste de parâmetros, evidenciando mais ainda a diminuição de tempo de execução da proposta.

Apesar de eficiente para o estudo, a abordagem unidirecional do acoplamento pode ser desenvolvida para uma abordagem bidirecional dos sistemas, permitindo uma modelagem mais realista e detalhada da eletromecânica cardíaca, potencializando a aplicação prática do modelo desenvolvido.

REFERÊNCIAS

- ALIEV, R. R.; PANFILOV, A. V. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 7, n. 3, p. 293–301, 1996.
- ARGÜELLO, C. et al. Electrophysiological and ultrastructural study of the atrioventricular canal during the development of the chick embryo. *Journal of molecular and cellular cardiology*, Elsevier, v. 18, n. 5, p. 499–510, 1986.
- BACK, T. *Evolutionary algorithms in theory and practice: evolution strategies, evolutionary programming, genetic algorithms*. [S.l.]: Oxford university press, 1996.
- BÄCK, T.; FOGEL, D. B.; MICHALEWICZ, Z. *Evolutionary computation 1: Basic algorithms and operators*. [S.l.]: CRC press, 2000. v. 1.
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and covid-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Elsevier, v. 14, n. 3, p. 247–250, 2020.
- BARROS, B. G. de. *Simulações computacionais de arritmias cardíacas em ambientes de computação de alto desempenho do tipo Multi-GPU*. Tese (Doutorado) — Dissertação de mestrado, Juiz de Fora, JF, Brasil, 2013.
- BISWAS, B. et al. A discussion on euler method: A review. *Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications*, v. 1, n. 2, p. 2090–2792, 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.
- CANTALAPIEDRA, I. R. et al. Minimal model for calcium alternans due to sr release refractoriness. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing LLC, v. 27, n. 9, p. 093928, 2017.
- CANTALAPIEDRA, I. R. et al. Calcium alternans produced by increased sarcoplasmic reticulum refractoriness. In: IEEE. *2011 Computing in Cardiology*. [S.l.], 2011. p. 645–648.
- COUDIÈRE, Y.; LONTSI, C. D.; PIERRE, C. Rush-larsen time-stepping methods of high order for stiff problems in cardiac electrophysiology. *arXiv preprint arXiv:1712.02260*, 2017.
- DAVIS, L. Handbook of genetic algorithms. Van Nostrand Reinhold, p. 385, 1991.
- 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.
- ESFANDIARI, N. et al. Solubility measurement of verapamil for the preparation of developed nanomedicines using supercritical fluid. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 13, n. 1, p. 17089, 2023.
- FALCONE, M. A. G. Estudo comparativo entre algoritmos genéticos e evolução diferencial para otimização de um modelo de cadeia de suprimento simplificada. *Programa de Pós-Graduação de Engenharia de Produção e Sistemas da Pontifícia Universidade Católica do Paraná-Dissertação de Mestrado-Setembro de*, 2004.

- FERRARO, G. *Euler, infinitesimals and limits*. 2012.
- FESSEL, K. et al. Mathematical analysis of a model for glucose regulation. *Mathematical Biosciences & Engineering*, Mathematical Biosciences & Engineering, v. 13, n. 1, p. 83–99, 2015.
- FRANK, G. *Pulse code communication*. [S.l.]: Google Patents, 1953. US Patent 2,632,058.
- FREEDLAND, K. E.; RICH, M. W.; CARNEY, R. M. Improving quality of life in heart failure. *Current cardiology reports*, Springer, v. 23, p. 1–7, 2021.
- GANEO, A. L. et al. Células: uma breve revisão sobre a diversidade, características, organização, estruturas e funções celulares. *Unisanta BioScience*, v. 8, n. 4, p. 458–463, 2019.
- GO, A. S. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the american heart association. *circulation*, NIH Public Access, v. 129, n. 3, p. e28, 2014.
- GÖKTEPE, S.; KUHL, E. Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation–contraction problem. *Computational Mechanics*, Springer, v. 45, n. 2, p. 227–243, 2010.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; GUYTON, A. C. *Tratado de fisiologia médica*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2006.
- HERZOG, W.; KEURS, H. E. ter. Force-length relation of in-vivo human rectus femoris muscles. *Pflügers Archiv*, Springer, v. 411, p. 642–647, 1988.
- 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 Online Library, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.
- HOLE, J. W. *Human anatomy and physiology*. [S.l.]: WC Brown Publishers Dubuque, Iowa, 1993.
- HOLLAND, J. H. Genetic algorithms and the optimal allocation of trials. *SIAM Journal on Computing*, SIAM, v. 2, n. 2, p. 88–105, 1973.
- HOSKINS, P. R. et al. *Cardiovascular biomechanics*. [S.l.]: Springer, 2017.
- IRAVANIAN, S. et al. Complex repolarization dynamics in ex vivo human ventricles are independent of the restitution properties. *Europace*, Oxford University Press US, v. 25, n. 12, p. euad350, 2023.
- IRIBE, G.; KOHL, P.; NOBLE, D. Modulatory effect of calmodulin-dependent kinase ii (camkii) on sarcoplasmic reticulum ca²⁺ handling and interval–force relations: a modelling study. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 364, n. 1842, p. 1107–1133, 2006.
- 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. ISSN 1522-6662. PMID: 12611737.
- JONES, G. *Genetic and Evolutionary Algorithms*. [S.l.]: Sheffield, 1990.

- JÚNIOR, J. R. G. *Obesidade E Síndrome Metabólica*. [S.l.]: Clube de Autores, 2022.
- KARKHAH, S. et al. Covid-19 among heart failure patients: A retrospective study of 294 patients at a referral cardiac center in northern iran. *Journal of Nursing Reports in Clinical Practice*, Pars Biomedical Publisher, v. 2, n. 2, p. 59–64, 2024.
- KEENER, J.; SNEYD, J. *Mathematical physiology: II: Systems physiology*. [S.l.]: Springer, 2009.
- KELDERMANN, R. H. et al. 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.
- KERCKHOFFS, R. et al. Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: a model study. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 31, n. 5, p. 536–547, 2003.
- KLABUNDE, R. *Cardiovascular physiology concepts*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- KLOK, F. A. et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the european society of cardiology working group on pulmonary circulation and right ventricular function, in collaboration with the european society of cardiology working group on atherosclerosis and vascular biology, endorsed by the european respiratory society. *European heart journal*, Oxford University Press, v. 43, n. 3, p. 183–189, 2022.
- KONZEN, P. H. d. A. et al. Otimização de métodos de controle de qualidade de fármacos usando algoritmo genético e busca tabu. *Pesquisa operacional*, SciELO Brasil, v. 23, p. 189–207, 2003.
- KOZA, J. R. *Genetic Programming: On the Programming of Computers by Means of Natural Selection. 6 a edição*. [S.l.]: Massachusetts: The MIT Press, 1998.
- KRUEGER-BECK, E. et al. Potencial de ação: do estímulo à adaptação neural. *Fisioterapia em Movimento*, SciELO Brasil, v. 24, p. 535–547, 2011.
- LACERDA, E. G.; CARVALHO., A. C. P. L. F. de. *Introdução aos algoritmos genéticos. "Sistemas inteligentes: aplicaçoes a recursos hidricos e ciências ambientais*. [S.l.: s.n.], 1999.
- MANSUR, A. d. P.; FAVARATO, D. Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e câncer na população brasileira com idade entre 35 e 74 anos, 1996-2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, SciELO Brasil, v. 117, n. 2, p. 329–340, 2021.
- 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.
- MEHTA, L. S. et al. Cardiovascular disease risk factors in women: the impact of race and ethnicity: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, Am Heart Assoc, v. 147, n. 19, p. 1471–1487, 2023.
- MITCHELL, M. *An introduction to genetic algorithms*. [S.l.]: MIT press, 1998.

- MORRIS, J. L.; NILSSON, S. The circulatory system. In: *Comparative physiology and evolution of the autonomic nervous system*. [S.l.]: Routledge, 2021. p. 193–246.
- NASH, M. P.; PANFILOV, A. V. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Progress in biophysics and molecular biology*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 501–522, 2004.
- 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.
- NG, G. A. et al. Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. *Cardiovascular research*, Elsevier Science, v. 73, n. 4, p. 750–760, 2007.
- NOBLE, D. et al. The role of sodium-calcium exchange during the cardiac action potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 639, n. 1, p. 334–353, 1991.
- NOVAES, G. M. et al. Modelagem computacional eletromecânica de cardiomiócitos de ratos hipertensos. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2015.
- OLIVEIRA, B. L. d. et al. Modelagem quantitativa da eletromecânica do tecido cardíaco humano. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2011.
- OLIVEIRA, B. L. de; SUNDNES, J.; SANTOS, R. W. dos. The development of a new computational model for the electromechanics of the human ventricular myocyte. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 2010. p. 3820–3823.
- OLIVEIRA, R. S. et al. Performance evaluation of gpu parallelization, space-time adaptive algorithms, and their combination for simulating cardiac electrophysiology. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 34, n. 2, p. e2913, 2018.
- OPENCARP. *APD restitution*. 2024. <https://opencarp.org/documentation/examples/01_ep_single_cell/02b_apd_restitution>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- Organização Pan-Americana da Saúde. *OMS revela as principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019*. 2020. Acesso em: 28 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>>.
- PACHÓN, J. C. et al. Conceitos básicos na estimulação cardíaca. In: *Temas de marcapasso*. [S.l.: s.n.], 2001. p. 61–84.
- RAKZA, R. et al. Quinidine for ventricular arrhythmias: a comprehensive review. *Trends in Cardiovascular Medicine*, Elsevier, 2024.
- RICE, J. J. et al. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 95, n. 5, p. 2368–2390, 2008.

- RICE, J. J.; WINSLOW, R. L.; HUNTER, W. C. Comparison of putative cooperative mechanisms in cardiac muscle: length dependence and dynamic responses. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 276, n. 5, p. H1734–H1754, 1999.
- ROCHA, B. M. *Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização*. Tese (Doutorado) — Laboratório Nacional de Computação Científica, 2014.
- RUSH, S.; LARSEN, H. A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 25, n. 4, p. 389–392, 1978.
- SEVERS, N. J. The cardiac muscle cell. *Bioessays*, Wiley Online Library, v. 22, n. 2, p. 188–199, 2000.
- SHI, Y. et al. A noncontact method for simultaneous measurement of di/dt and dv/dt . *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, IEEE, v. 71, n. 5, p. 5370–5374, 2023.
- SILVA, D. T. Estrutura e função do retículo sarcoplasmático em células musculares cardíacas não-infectadas e infectadas pelo trypanosoma cruzi. 1999.
- SILVA, J. G. R. et al. Um estudo comparativo entre um algoritmo genético e um algoritmo de evolução diferencial para o problema da dieta restrita em calorias. Anais do Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional, 2017.
- SILVA, J. G. R. et al. Simplified models for electromechanics of cardiac myocyte. In: SPRINGER. *International Conference on Computational Science and Its Applications*. [S.l.], 2020. p. 191–204.
- SILVA, J. G. R. et al. Modelos simplificados para acoplamento eletromecânico do coração. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2018.
- SIQUEIRA, A. d. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. d.; LAND, M. G. P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, SciELO Brasil, v. 109, p. 39–46, 2017.
- SOARES, T. d. J. et al. Studying arrhythmic risk with in-silico programmed ventricular stimulation and patient-specific computational models. In: SPRINGER. *International Conference on Computational Science and Its Applications*. [S.l.], 2023. p. 41–51.
- SOUZA, G. S. d. *Identificação proteômica e análise da proteína Syndecan-4 na migração celular durante o processo de transição epitélio mesenquimal em células de câncer de mama*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2023.
- STERN, M. D. et al. Local control models of cardiac excitation–contraction coupling: a possible role for allosteric interactions between ryanodine receptors. *The Journal of general physiology*, The Rockefeller University Press, v. 113, n. 3, p. 469–489, 1999.
- TELES, M. L.; GOMES, H. M. Comparação de algoritmos genéticos e programação quadrática seqüencial para otimização de problemas em engenharia. *Teoria e Prática na Engenharia Civil*, v. 10, n. 15, p. 29–39, 2010.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. *Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. [S.l.]: Artmed Editora, 2016.

- TUSSCHER, K. T. et al. A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 286, n. 4, p. H1573–H1589, 2004.
- WAUTHY, P.; NAEIJE, R.; BRIMIOULLE, S. Left and right ventriculo-arterial coupling in a patient with congenitally corrected transposition. *Cardiology in the young*, Cambridge University Press, v. 15, n. 6, p. 647–649, 2005.
- YAGNALA, N. et al. Assessment of dofetilide or sotalol tolerability in the elderly. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 29, p. 10742484231224536, 2024.
- ZHANG, F. et al. Activation of pkc affects the ventricular restitution properties and arrhythmogenesis through l-type ca⁺ current. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Wiley Online Library, 2023.

9 Apêndice

Tabela de Parâmetros - Aproximação dos Modelos

Parâmetro	TTR	Iribe	Epicárdio	Endocárdio	Mid
u_o	0.003906	0.005859	0.615234	0.000977	0.811523
u_u	1.345703	1.231250	1.100000	1.016406	1.156641
θ_v	0.236816	0.266602	0.012207	0.277344	0.088867
θ_w	0.202148	0.188379	0.001172	0.222363	0.000879
θ_v^-	0.101367	0.182520	0.169629	0.096387	0.189258
θ_o	0.002344	0.003516	0.041602	0.002637	0.023438
τ_{v1}^-	2.832031	96.777344	74.023438	15.722656	61.816406
τ_{v2}^-	971.093750	1000.390625	969.140625	1060.937500	1.757812
τ_v^+	1.330078	0.898438	1.333984	1.451172	1.453125
τ_{w1}^-	24.804688	20.898438	92.382812	91.894531	96.777344
τ_{w2}^-	10.898438	28.593750	35.117188	4.648438	0.429688
k_w^-	68.066406	11.621094	60.253906	35.546875	82.519531
u_w^-	0.533203	0.375977	0.606445	0.242188	0.668945
τ_w^+	226.562500	151.660156	160.839844	158.496094	216.992188
τ_{fi}	0.347656	0.218750	0.093750	0.044922	0.093750
τ_{o1}	471.875000	377.734375	406.640625	384.960938	347.851562
τ_{o2}	3.583984	1.767578	7.958984	1.005859	4.228516
τ_{so1}	37.646484	16.455078	17.480469	38.183594	12.158203
τ_{so2}	1.177734	1.468750	1.097656	1.175781	1.429688
k_{so}	4.995117	1.611328	3.803711	3.969727	2.846680
u_{so}	0.821289	0.949219	0.826172	0.823242	0.520508
τ_{s1}	0.371094	1.787109	4.819336	1.567383	2.856445
τ_{s2}	15.429688	11.367188	17.656250	19.912109	15.869141
k_s	3.251953	0.380859	3.959961	0.224609	4.814453
u_s	0.376953	0.949219	0.193359	1.380859	0.324219
τ_{si}	2.875977	3.540039	4.902344	4.643555	1.748047
$\tau_{w\infty}$	0.621094	0.306641	0.793945	0.067383	0.876953
w_∞^*	0.229980	1.026855	0.518555	0.820312	0.744141
γ_0	0.389648	0.028320	0.124023	0.153320	0.164062
γ_2	2.824219	7.195312	9.503906	7.980469	10.488281
p_1	0.570312	1.199219	3.941406	3.339844	1.281250
p_2	0.005371	0.061914	0.003809	0.000000	0.003613
γ_3	10.656250	3.040039	7.820312	8.099609	3.845703
a	0.227539	0.630859	0.375000	0.355469	0.591797
$CA_{Diastolico}$	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
γ_7	0.065039	0.037793	0.014746	0.020996	0.016699
γ_4	2.109375	1.396484	0.830078	1.386719	0.908203
γ_5	0.192383	0.329102	0.281250	0.201172	0.311523
p_3	0.011230	0.025488	0.037207	0.039453	0.036719
p_4	0.015820	0.001758	0.004883	0.007715	0.005664
γ_6	7.080078	2.070312	3.066406	2.744141	4.023438
b	0.066211	0.070703	0.092773	0.054688	0.044629

Tabela 10 – Parâmetros ajustados do modelo.

9.1 Valores de Parâmetros - Quinidina

Parâmetro	Controle	0.3 μM	3 μM	30 μM	100 μM
u_o	0.000977	0.007812	0.007812	0.000977	0.209961
u_u	1.016406	1.120313	1.282422	1.151953	1.382031
θ_v	0.277344	0.174805	0.242188	0.470703	0.301270
θ_w	0.222363	0.160254	0.178418	0.176660	0.003516
θ_v^-	0.096387	0.159961	0.062988	0.121875	0.000000
θ_o	0.002637	0.008496	0.002637	0.000879	0.000000
τ_{v1}^-	15.722656	47.558594	95.507812	29.589844	68.847656
τ_{v2}^-	1060.937500	1233.300781	866.113281	885.156250	906.640625
τ_v^+	1.451172	1.625000	1.300781	0.052734	1.056641
τ_{w1}^-	91.894531	98.242188	82.617188	27.246094	24.707031
τ_{w2}	4.648438	8.085938	31.914062	8.671875	3.359375
k_w^-	35.546875	12.792969	48.144531	21.582031	59.277344
u_w^-	0.242188	0.679688	0.690430	0.026367	0.077148
τ_w^+	158.496094	207.128906	217.578125	216.601562	198.046875
τ_{fi}	0.044922	0.253906	0.356445	0.380859	0.394531
τ_{o1}	384.960938	490.234375	305.664062	437.695312	364.257812
τ_{o2}	1.005859	4.785156	2.392578	7.041016	9.023438
τ_{so1}	38.183594	28.417969	42.089844	40.869141	39.111328
τ_{so2}	1.175781	1.119141	0.570312	0.429688	0.837891
k_{so}	3.969727	2.944336	3.515625	3.984375	4.799805
u_{so}	0.823242	0.676758	0.633789	0.568359	0.544922
τ_{s1}	1.567383	0.537109	3.115234	0.239258	2.275391
τ_{s2}	19.912109	18.632812	11.738281	16.113281	19.726562
k_s	0.224609	0.869141	0.122070	0.390625	4.716797
u_s	1.380859	0.076172	1.044922	1.082031	0.246094
τ_{si}	4.643555	4.570312	4.008789	1.499023	1.582031
$\tau_{w\infty}$	0.067383	0.363281	0.561523	0.961914	0.972656
w_∞^*	0.820312	1.415039	1.340332	0.771973	1.163086
γ_0	0.153320	0.169922	0.206055	0.002930	0.002930
γ_2	7.980469	8.836719	9.082031	56.933594	52.851562
p_1	3.339844	0.000391	0.000684	3.230469	2.214844
p_2	0.000000	0.000098	0.276367	0.337891	0.000879
γ_3	8.099609	7.788086	9.195312	0.008887	9.442383
a	0.355469	0.495117	0.276367	0.046582	0.103516
$CA_{Diastolico}$	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
γ_7	0.020996	0.038477	0.033691	0.008887	0.048438
γ_4	1.386719	0.077734	0.083398	0.046094	0.625000
γ_5	0.201172	0.077734	0.273438	0.091406	0.342773
p_3	0.039453	0.091406	0.076465	0.005664	0.042773
p_4	0.007715	0.046094	0.059766	0.046582	0.037695
γ_6	2.744141	4.306641	5.205078	0.250000	0.087891
b	0.054688	0.080371	0.059766	0.094531	0.099316

Tabela 11 – Parâmetros ajustados do modelo.

Posição	0.3 μM	3 μM	30 μM	100 μM
1	$u_o : 699.591$	$\tau_{w\infty} : 733.330$	$\tau_{w\infty} : 1327.532$	$u_o : 21390.379$
2	$p_4 : 497.459$	$u_o : 699.591$	$p_4 : 503.785$	$k_s : 2000.004$
3	$\tau_{fi} : 465.215$	$\tau_{fi} : 693.475$	$\tau_{fi} : 747.823$	$\tau_{w\infty} : 1343.474$
4	$\tau_{w\infty} : 439.129$	$p_4 : 674.673$	$\gamma_2 : 613.412$	$\tau_{o2} : 797.088$
5	$\tau_{o2} : 375.728$	$\tau_{w2}^- : 586.555$	$\tau_{o2} : 600.000$	$\tau_{fi} : 778.258$
6	$k_s : 286.957$	$\tau_{v1}^- : 507.453$	$\gamma_3 : 99.890$	$\gamma_2 : 562.261$
7	$\theta_o : 222.184$	$u_w^- : 185.080$	$\gamma_0 : 98.089$	$p_4 : 388.594$
8	$\tau_{v1}^- : 202.484$	$\tau_{o2} : 137.864$	$\gamma_4 : 96.676$	$\tau_{v1}^- : 337.888$
9	$u_w^- : 180.645$	$p_1 : 99.980$	$\tau_v^+ : 96.366$	$\gamma_7 : 130.701$
10	$p_3 : 131.683$	$\tau_{s1} : 98.754$	$\gamma_6 : 90.890$	$\theta_o : 100$

Tabela 12 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas concentrações de 0.3 μM , 3 μM , 30 μM e 100 μM com Quinidina.

9.2 Valores dos Parâmetros - Verapamil

Par.	Controle	0.001 μM	0.01 μM	0.1 μM	1 μM	10 μM
u_o	0.038086	0.038086	0.037986	0.273438	0.700195	0.001953
u_u	1.023047	1.023047	1.023547	1.185156	1.054688	1.386328
θ_v	0.170410	0.170410	0.170910	0.151367	0.273926	0.127930
θ_w	0.000000	0.000000	0.000100	0.000586	0.000000	0.020801
θ_v^-	0.106641	0.106641	0.106741	0.119531	0.278320	0.011426
θ_o	0.037207	0.037207	0.037257	0.098730	0.272461	0.004102
τ_{v1}^-	56.152344	56.152344	56.202344	84.863281	48.925781	60.839844
τ_{v2}^-	1078.027344	1078.027344	1077.527344	902.246094	1060.449219	1236.718750
τ_v^+	1.996094	1.996094	1.996494	1.296875	1.226562	1.335938
τ_{w1}^-	85.742188	85.742188	85.742988	81.738281	39.746094	39.746094
τ_{w2}^-	21.054688	21.054688	21.054888	28.906250	21.953125	30.937500
k_w^-	71.972656	71.972656	71.973456	1.171875	64.160156	53.613281
u_w^-	0.859375	0.859375	0.859275	0.660156	0.007812	0.919922
τ_w^+	242.968750	242.968750	243.018750	203.613281	218.066406	230.957031
τ_{fi}	0.118164	0.118164	0.118264	0.327148	0.088867	0.373047
τ_{o1}	491.406250	491.406250	491.356250	335.156250	432.617188	397.460938
τ_{o2}	0.546875	0.546875	0.546975	8.222656	7.500000	2.597656
τ_{so1}	13.623047	13.623047	13.623547	42.431641	45.654297	37.500000
τ_{so2}	0.521484	0.521484	0.521984	0.507812	0.855469	1.410156
k_{so}	1.806641	1.806641	1.806241	4.150391	3.642578	4.897461
u_{so}	0.603516	0.603516	0.603116	0.795898	0.600586	0.563477
τ_{s1}	2.221680	2.221680	2.221880	1.538086	4.262695	0.991211
τ_{s2}	12.324219	12.324219	12.324419	10.058594	16.748047	10.107422
k_s	3.256836	3.256836	3.256536	4.223633	3.276367	0.073242
u_s	0.193359	0.193359	0.193459	0.091797	0.246094	0.283203
τ_{si}	3.110352	3.110352	3.110152	0.091797	2.958984	3.813477
$\tau_{w\infty}$	0.984375	0.984375	0.984575	0.509766	0.852539	0.419922
w_∞^*	1.407715	1.407715	1.407815	0.083496	0.591797	0.856934
γ_0	0.083984	0.096777	0.044724	0.014941	0.010059	0.856934
γ_2	17.851562	16.503906	28.749600	50.976562	149.853516	0.010547
p_1	1.105469	2.308594	2.769431	0.390625	3.859375	299.707031
p_2	0.005762	0.004785	0.008103	0.014355	0.019043	3.894531
γ_3	8.239258	5.800781	6.842573	9.044922	6.617188	0.095605
a	0.303711	0.479492	0.475786	0.958008	0.638672	10.903320
CA_{Di}	0.050781	0.051367	0.475786	0.035254	0.011719	0.172852
γ_7	0.020996	0.052930	0.054299	0.086035	0.046484	0
γ_4	1.386719	6.435547	5.664162	0.783203	0.859375	0
γ_5	0.201172	0.448242	0.073435	0.035254	0.455078	0
p_3	0.039453	0.066895	0.037693	0.050000	0.069141	0
p_4	0.007715	0.033301	0.054299	0.035156	0.061719	0
γ_6	2.744141	1.699219	5.664162	3.955078	8.828125	0
b	0.054688	0.058984	0.073635	0.025098	0.035059	0

Tabela 13 – Parâmetros ajustados do modelo para diferentes concentrações.

9.3 Valores dos Parâmetros - Dofetilide

Posição	0.001 μM	0.01 μM	0.1 μM	10 μM
1	γ_4 : 364.084	p_4 : 602.515	τ_{o2} : 1403.571	p_2 : 67489.917
2	p_4 : 331.640	γ_7 : 240.932	u_o : 617.949	p_1 : 27011.301
3	γ_7 : 152.096	p_1 : 150.521	p_4 : 355.684	a : 3490.031
4	γ_5 : 122.815	γ_4 : 150.000	γ_7 : 309.769	γ_0 : 920.354
5	p_1 : 108.834	γ_5 : 147.087	a : 215.434	τ_{o2} : 375.000
6	p_3 : 69.556	γ_6 : 106.406	τ_{so1} : 211.470	CA_{Di} : 240.387
7	a : 57.878	γ_2 : 61.048	γ_2 : 185.558	τ_{fi} : 215.703
8	γ_0 : 15.233	a : 56.657	τ_{fi} : 176.859	τ_{so1} : 175.269
9	b : 7.855	γ_0 : 46.747	$theta_o$: 165.353	k_{so} : 171.081
10	CA_{Di} : 1.154	p_2 : 40.628	p_2 : 149.132	τ_{so2} : 170.412

Tabela 14 – Os 10 parâmetros com maior variação percentual em relação ao controle, ordenados por variação percentual nas diferentes concentrações de Verapamil

Parâmetro	Controle	0.02 μM	0.03 μM	0.04 μM	0.05 μM	0.06 μM	0.1 μM
u_o	0.038	0.000	0.004	0.012	0.010	0.028	0.210
u_u	1.023	1.375	1.306	1.025	1.286	1.398	1.382
θ_v	0.170	0.173	0.450	0.446	0.261	0.261	0.301
θ_w	0.000	0.154	0.159	0.160	0.243	0.253	0.004
θ_v^-	0.107	0.133	0.090	0.030	0.130	0.167	0.000
θ_o	0.037	0.003	0.015	0.007	0.001	0.004	0.000
τ_{v1}^-	56.152	63.086	54.688	98.340	0.781	26.172	68.848
τ_{v2}^-	1078.027	1317.773	910.547	1089.258	953.516	999.902	906.641
τ_v^+	1.996	1.902	1.123	0.502	1.299	1.480	1.057
τ_{w1}	85.742	78.320	91.895	68.555	68.848	58.203	24.707
τ_{w2}	21.055	15.234	16.797	1.523	36.875	15.625	3.359
k_w^-	71.973	8.008	67.578	58.887	36.035	29.492	59.277
u_w^-	0.859	0.371	0.116	0.493	0.925	0.604	0.077
τ_w^+	242.969	191.016	188.574	232.031	223.730	240.723	198.047
τ_{fi}	0.118	0.648	0.283	0.025	0.516	0.188	0.395
τ_{o1}	491.406	454.492	397.461	493.164	381.055	308.789	364.258
τ_{o2}	0.547	0.059	1.182	4.111	1.807	7.842	9.023
τ_{so1}	13.623	44.531	36.328	44.531	46.973	47.266	39.111
τ_{so2}	0.521	0.746	0.635	0.523	0.526	0.424	0.838
k_{so}	1.807	3.325	4.375	3.608	4.580	4.990	4.800
u_{so}	0.604	0.535	0.607	0.579	0.526	0.503	0.545
τ_{s1}	2.222	2.051	2.676	0.732	1.538	0.342	2.275
τ_{s2}	12.324	16.514	13.213	11.641	10.059	12.617	19.727
k_s	3.257	2.295	0.220	2.246	4.224	3.813	4.717
u_s	0.193	0.338	0.945	0.018	0.092	0.254	0.246
τ_{si}	3.110	2.334	1.094	3.916	0.092	1.240	0.973
$\tau_{w\infty}$	0.984	0.861	0.616	0.734	0.050	0.667	0.973
w_∞^*	1.408	1.318	0.070	1.188	0.069	1.348	1.163

Tabela 15 – Parâmetros ajustados do modelo para diferentes concentrações.

9.4 Relatórios Extraídos do MonoAlg

9.4.1 Simulação Monodomínio - quadrado (3 pulsos), - $h = 0.01$

- TorOrdLand

Resolution Time: 111822340 μs (1.863706 min)
 Total Write Time: 54416734 μs (0.906946 min)
 ODE Total Time: 18293921 μs (0.304899 min)
 CG Total Time: 36999107 μs (0.616652 min)
 CG Total Iterations: 414161
 Unmeasured time: 2108402 μs (0.035140 min)

- MinimalModel_Silva

Resolution Time: 43527071 μs (0.725451 min)
 Total Write Time: 8049410 μs (0.134157 min)
 ODE Total Time: 11134870 μs (0.185581 min)
 CG Total Time: 22281890 μs (0.371365 min)
 CG Total Iterations: 209244
 Unmeasured time: 2058505 μs (0.034308 min)

9.5 Simulação Malha Biventricular (3 pulsos) - $h = 0.01$ ms

- MinimalModel_Silva

Resolution Time: 1223127133 μs (20.385452 min)
 ECG calculation Time: 9792631 μs (0.163211 min)
 Total Write Time: 38424066 μs (0.640401 min)
 ODE Total Time: 566222914 μs (9.437049 min)
 CG Total Time: 416537719 μs (6.942295 min)
 CG Total Iterations: 909584
 Unmeasured time: 191374197 μs (3.189570 min)

- TorOrdLand

Resolution Time: 1542673692 μs (25.711228 min)
 ECG calculation Time: 8136958 μs (0.135616 min)
 Total Write Time: 38316297 μs (0.638605 min)
 ODE Total Time: 931359934 μs (15.522666 min)
 CG Total Time: 374941040 μs (6.249017 min)
 CG Total Iterations: 869069
 Unmeasured time: 189145355 μs (3.152423 min)

9.6 MinimalModel_Silva na malha biventricular - $h = 0.05 \text{ ms}$

• MMS

Resolution Time: 159371319 μs (2.656189 min)

ECG calculation Time: 418292 μs (0.006972 min)

Total Write Time: 74378391 μs (1.239640 min)

ODE Total Time: 25828974 μs (0.430483 min)

CG Total Time: 45525177 μs (0.758753 min)

CG Total Iterations: 150591

Unmeasured time: 12455729 μs (0.207595 min)