

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

**João Gabriel Rocha Silva**

**Modelos Simplificados para Acoplamento Eletromecânico do Coração**

Juiz de Fora

2018

João Gabriel Rocha Silva

**Modelos Simplificados para Acoplamento Eletromecânico do Coração**

Dissertação apresentada ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL da Universidade Federal de Juiz de Fora, na área de concentração em Modelagem Computacional, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Carolina Ribeiro Xavier

Juiz de Fora

2018

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

Silva, João Gabriel Rocha.

Modelos Simplificados para Acoplamento Eletromecânico do Coração / João Gabriel Rocha Silva. -- 2018.

78 f. : il.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientadora: Carolina Ribeiro Xavier

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Modelos Simplificados. 2. Acoplamento Eletromecânico. 3. Miócito Cardíaco. 4. Algoritmos Genéticos. I. Santos, Rodrigo Weber dos, orient. II. Xavier, Carolina Ribeiro, coorient. III. Título.

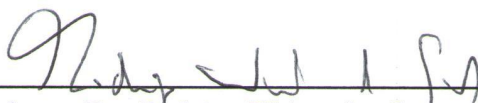
João Gabriel Rocha Silva

Modelos simplificados para o acoplamento eletromecânico do coração

Dissertação apresentada ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL da Universidade Federal de Juiz de Fora, na área de concentração em Modelagem Computacional, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional

Aprovada em: 23 de fevereiro de 2018

BANCA EXAMINADORA



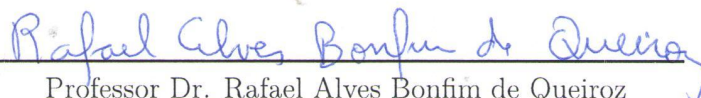
Professor Dr. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Professora Dra. Carolina Ribeiro Xavier - Coorientador  
Universidade Federal de São João del Rei



Professor Dr. Rafael Sachetto Oliveira  
Universidade Federal de São João del Rei



Professor Dr. Rafael Alves Bonfim de Queiroz  
Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico este trabalho à minha mãe e meu pai.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por tudo que me proporciona todos os dias em minha vida. Agradeço à minha família nas pessoas de meus pais (Sávio e Líliam), irmãos (João Vítor e Lívia) e avó (Didi) por acreditarem em mim e sonharem este sonho comigo.

Agradeço aos meus orientadores Rodrigo Weber e Carolina Xavier por todos os ensinamentos e pela oportunidade de trabalho em equipe que com certeza agregarão em toda minha carreira profissional.

Agradeço aos amigos do laboratório do prédio azul e da UFSJ que compartilharam experiências durante o tempo de graduação e mestrado e que tornaram este período mais dinâmico e agradável.

Agradeço a todos os profissionais e professores da UFSJ e UFJF pela dedicação e empenho de todos os dias.

Agradeço a Bernardo Rocha e Ricardo Campos, por terem disponibilizados dados para a pesquisa.

Por fim, agradeço à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte oferecido neste período de mestrado.

O estímulo é o ponto de partida.

## 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. Assim, são propostos neste trabalho três modelos simplificados, a nível celular, que foram capazes de reproduzir de forma quantitativa o fenômeno da contração de miócitos cardíacos. Para obtenção destes modelos um ajuste de parâmetros foi realizado via algoritmos genéticos. Os modelos propostos com parâmetros ajustados apresentaram resultados satisfatórios para reprodução da força ativa do coração com a vantagem de serem baseados em apenas duas equações diferenciais ordinárias. Além disso, o modelo final foi validado utilizando simulações envolvendo extra-sístoles, sendo capaz de reproduzir o fenômeno de alternância na força ativa.

Palavras-chave: Modelos Simplificados. Acoplamento Eletromecânico. Miócito Cardíaco. Algoritmos Genéticos.



## ABSTRACT

The simulation of the heart electromechanical activity is a relevant tool for the interpretation and studies of physiological measures and various cardiac phenomena. However, computational models for this purpose may be computationally costly. Thus, three simplified models which were able to quantitatively reproduce the phenomenon of cardiac myocyte contraction were proposed in this work. At the cellular level, they were able to quantitatively reproduce the phenomenon of cardiac myocyte contraction. A parameter adjustment via genetic algorithm was performed to obtain these models. The proposed models with adjusted parameters presented satisfactory results for the reproduction of the active force of the heart with the advantage of being based on only two ordinary differential equations. In addition, the final model was validated using simulations involving extra-systoles, being able to reproduce the phenomenon of alternation in the active stress.

Key-words: Simplified Models. Electromechanical Coupling. Cardiac Myocyte. Genetic Algorithms.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Circulação sanguínea - Extraído de (OLIVEIRA et al., 2011) . . . . .	19
Figura 2 – Regiões da parede do coração - Adaptado de (NOVAES et al., 2015) . . . . .	20
Figura 3 – Membrana Plasmática - Adaptado de (OLIVEIRA et al., 2011) . . . . .	21
Figura 4 – Potencial de ação ventricular cardíaca dividido em fases. Adaptado de (BARROS et al., 2013) . . . . .	22
Figura 5 – Esquema da estrutura de organização dos miofilamentos - Adaptado de (SACHSE, 2004) . . . . .	23
Figura 6 – Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de (GUYTON; HALL; GUYTON, 2006)) . . . . .	23
Figura 7 – Representação das estruturas celulares modeladas pelo modelo de Hodgkin-Huxley (1952) (extraído de CellML (2015)) . . . . .	25
Figura 8 – Potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley (1952). Extraído de (ROCHA, 2014) . . . . .	27
Figura 9 – Representação da célula no modelo de Ten Tusscher et al. Retirada do site do Projeto CellML - Disponível em <a href="http://www.cellml.org/">http://www.cellml.org/</a> . . . . .	28
Figura 10 – Representação da célula no modelo de Noble et al. Retirada do site do Projeto CellML - Disponível em <a href="http://www.cellml.org/">http://www.cellml.org/</a> . . . . .	28
Figura 11 – Esquema para a cadeia de Markov no modelo Rice adaptado de (RICE et al., 2008) . . . . .	29
Figura 12 – Evolução de $\epsilon(V)$ de acordo com $V$ . . . . .	31
Figura 13 – Influência de $\xi$ em $\epsilon(V)$ . . . . .	31
Figura 14 – Exemplo Gráfico de Cruzamento . . . . .	37
Figura 15 – Ilustração da Mutação de um cromossomo de 6 genes para a representação binária. . . . .	37
Figura 16 – Potencial de Ação e Tensão Ativa acoplados pela proposta de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010). . . . .	39
Figura 17 – Potencial de ação e tensão ativa simulados pelo modelo Nash-Panfilov + Aliev-Panfilov. . . . .	39
Figura 18 – $\epsilon_0(V)$ para os valores potencial de ação para os Modelos A e B. . . . .	47
Figura 19 – Representação de um indivíduo de 4 genes . . . . .	48
Figura 20 – Potencial de ação e força ativa no estado estacionário para os períodos de 0.4, 0.5 e 0.75 s . . . . .	50
Figura 21 – Potencial de ação e força ativa após adição de um pequeno estímulo extra para os períodos de 0.4, 0.5 e 0.75 s . . . . .	52
Figura 22 – Potencial de Ação e Tensão Ativa (TA) para os modelos acoplados ten Tusscher + Nash-Panfilov e ten Tusscher + Ellen Kuhl. . . . .	54
Figura 23 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético . . . . .	55

Figura 24 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético . . . . .	56
Figura 25 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via AG. . . . .	58
Figura 26 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o modelo eletromecânico C após ajuste via algoritmo genético . . . . .	59
Figura 27 – Convergência da melhor execução para cada um dos modelos criados .	61
Figura 28 – Todas as execuções para o melhor cenário em cada um dos modelos . .	61
Figura 29 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para a frequência de 0.4s. . . . .	63
Figura 30 – Ajuste encontrado para o período 0.4 utilizado nos períodos 0.5 e 0.75 s.	64
Figura 31 – Tensão ativa intermediária, tensão ativa final e tensão ativa do modelo exemplo . . . . .	64
Figura 32 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para o período de 0.5s. . . . .	65
Figura 33 – Ajuste encontrado para a frequência 0.5 utilizado nos períodos de 0.4 e 0.75 s . . . . .	66
Figura 34 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para o período de 0.75s . . . . .	66
Figura 35 – Ajuste encontrado para o período de 0.75 utilizado nos períodos de 0.4 e 0.5 s. . . . .	67
Figura 36 – Ajuste para o estado estacionário e validação via reprodução das extrasístoles para todas as frequências simultaneamente. . . . .	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação representação natural x Algoritmos genéticos. . . . .	35
Tabela 2 – Relação de parâmetros no modelo (NASH; PANFILOV, 2004). . . . .	41
Tabela 3 – Relação de parâmetros no modelo (GÖKTEPE; KUHL, 2010). . . . .	41
Tabela 4 – Relação de domínio de parâmetros estabelecidos para o Modelo B. . . . .	43
Tabela 5 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo A. . . . .	55
Tabela 6 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo B . . . . .	56
Tabela 7 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo A. . . . .	57
Tabela 8 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo B. . . . .	57
Tabela 9 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo A. . . . .	58
Tabela 10 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo B. . . . .	58
Tabela 11 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo C. . . . .	59
Tabela 12 – Dados obtidos pelo AG para o melhor cenário para cada um dos modelos propostos . . . . .	60
Tabela 13 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de frequência 0.4. . . . .	63
Tabela 14 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de período 0.5 s. . . . .	65
Tabela 15 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de frequência 0.75s. . . . .	67
Tabela 16 – Parâmetros obtidos pelo AG para o ajuste para períodos distintos de maneira simultânea . . . . .	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Algoritmo Evolutivo
AG	Algoritmo Genético
Ger	Número de gerações
PA	Potencial de Ação
Ta	Tensão Ativa
TAI	Tensão Ativa Intermediária
TamPop	Tamanho da População
Tc	Taxa de Cruzamento
Tm	Taxa de Mutação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>15</b>
1.1	Motivação e Justificativa . . . . .	15
1.2	Trabalho Proposto . . . . .	16
1.3	Organização do texto . . . . .	17
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . . .</b>	<b>19</b>
2.1	Fisiologia Cardíaca . . . . .	19
2.1.1	Membrana Celular . . . . .	20
2.1.2	O Potencial de Ação . . . . .	21
2.1.3	Contração Celular . . . . .	22
2.2	Extra-sístole . . . . .	24
2.3	Modelos Computacionais para Eletrofisiologia . . . . .	24
2.3.1	Modelos Celulares . . . . .	24
2.3.1.1	Modelo celular de Hodgkin-Huxley (1952) . . . . .	24
2.3.1.2	Modelo celular de TenTuscher (2004) . . . . .	26
2.3.1.3	Modelo celular de Noble (1991) . . . . .	27
2.3.2	Modelos Mecânicos . . . . .	29
2.3.2.1	Modelo Mecânico de Rice (2008) . . . . .	29
2.3.2.2	Modelo Mecânico de Nash-Panfilov (2004) . . . . .	30
2.3.2.3	Modelo Mecânico de Goktepe e Kuhl (2010) . . . . .	30
2.3.3	Modelos Eletromecânicos . . . . .	32
2.3.3.1	Modelo de Aliev-Panfilov (1996) . . . . .	32
2.3.3.2	Modelo TenTusscher-Rice (2010) . . . . .	32
2.3.3.3	Modelo Noble-Rice (2006) . . . . .	33
2.4	Algoritmos Genéticos . . . . .	33
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA . . . . .</b>	<b>38</b>
3.1	Avaliação de Modelos Eletromecânicos Acoplados . . . . .	38
3.1.1	Modelo de acoplamento excitação-contração TenTuscher / Rice . . . . .	38
3.1.2	Modelo de acoplamento eletromecânico Aliev-Panfilov / Nash-Panfilov . . . . .	38
3.2	Processo de Desenvolvimento dos Modelos . . . . .	40
3.2.1	FASE 1 - Acoplamento Direto . . . . .	40
3.2.2	FASE 2 - Ajuste dos Parâmetros via Algoritmo Genético . . . . .	42
3.2.3	FASE 3 - Modificações Matemáticas e Adição do Atraso . . . . .	43
3.2.4	FASE 4 - Correção do Atraso . . . . .	45
3.3	O Modelo C . . . . .	46

3.4	Algoritmo Genético Desenvolvido . . . . .	47
3.5	Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C . . . . .	49
3.6	Infra-estrutura Computacional . . . . .	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS ALCANÇADOS . . . . .</b>	<b>54</b>
4.1	Desenvolvimento do modelo . . . . .	54
4.1.1	FASE 1 - Acoplamento Direto . . . . .	54
4.1.2	FASE 2 - Ajuste dos Parâmetros via Algoritmo Genético . . . . .	55
4.1.3	FASE 3 - Modificações Matemáticas e Adição do Atraso . . . . .	56
4.1.4	FASE 4 - Correção do Atraso . . . . .	57
4.2	Ajustes para o Modelo C . . . . .	58
4.3	Algoritmos Genéticos para ajustes dos modelos propostos . . . . .	59
4.4	Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C . . . . .	62
4.4.1	Ajuste para o período de 0.4 s . . . . .	62
4.4.2	Ajuste focado no período de 0.5 s . . . . .	64
4.4.3	Ajuste focado no período de 0.75 s . . . . .	65
4.4.4	Ajuste Multi-Objetivo para todos as frequências apresentadas . . . . .	67
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E TRABALHOS FUTUROS . . . . .</b>	<b>70</b>
5.1	Considerações Finais . . . . .	70
5.2	Contribuições . . . . .	71
5.3	Trabalhos Futuros . . . . .	71
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Neste Capítulo são apresentadas as motivações e justificativas que fomentaram este trabalho. Será descrito de forma sucinta o objetivo principal do trabalho proposto nesta dissertação. Além disso, é apresentada a organização do restante do texto.

### 1.1 Motivação e Justificativa

O coração é um dos órgãos vitais para o funcionamento do corpo humano. Ele é responsável por bombear o sangue oxigenado para todo o corpo. Sua divisão é definida por quatro câmaras: dois ventrículos e dois átrios. Essas câmaras auxiliam no procedimento de recepção e bombeamento do sangue pelo órgão. O estudo do comportamento e o desenvolvimento de tratamentos, diagnósticos e fármacos relacionados ao coração apresentam uma alta importância não apenas pela dimensão de sua função como também por seu interesse clínico (ROCHA, 2014).

No Brasil, 20% do total de óbitos na população adulta maior que 30 anos é causado por doenças cardiovasculares (MANSUR; FAVARATO, ). Em uma esfera mundial, estima-se que um terço de todas as causas de morte no mundo são provenientes de doenças cardiovasculares (GO et al., 2014). Além disso, em 2010, calcula-se que foram destinados em torno de U\$ 315 bilhões de dólares à pesquisas e desenvolvimentos de processos referentes à doenças cardiovasculares (GO et al., 2014). Dessa forma, debates e estudos sobre este assunto são cada vez mais recorrentes na comunidade científica.

Além do alto custo financeiro no desenvolvimento dessas pesquisas, o procedimento de estudo de algumas atividades relacionadas ao coração é realizado de forma invasiva e desagradável para o paciente (IZUTANI et al., 2002). Nesse aspecto, uma estratégia da comunidade científica que possibilita teste de novas drogas, equipamentos e diagnóstico sem alto custo financeiro e desgaste dos pacientes, consiste na utilização de métodos e modelos matemáticos na representação e simulação de um determinado fenômeno (NATARAJ; JALALI; GHORBANIAN, 2012). Na literatura, é possível encontrar diferentes desses modelos e métodos que descrevem a eletrofisiologia do coração com diferentes propósitos. A escolha por um modelo e método está associada ao objetivo de cada estudo.

No início, os modelos computacionais de eletrofisiologia eram simplificados e utilizavam-se de poucas considerações, como (NOBLE, 1962) e (HODGKIN; HUXLEY, 1952), este último com apenas quatro equações diferenciais ordinárias. Com o passar do tempo modelos mais sofisticados para geração de potencial de ação adicionando a consideração de mais aspectos podem ser encontrados na literatura como: (PANDIT et al., 2001) e (TUSSCHER et al., 2004), este último com 19 equações diferenciais ordinárias.

Posteriormente ao desenvolvimento de modelos celulares mais sofisticados, os



modelos fisiológicos se tornaram ainda mais complexos devido a introdução e acoplamento de novos fenômenos, como por exemplo, a parte mecânica. Exemplos destes modelos podem ser vistos em (NEGRONI; LASCANO, 2008) e (RICE et al., 2008). A complexidade de representação destes modelos pode ser justificada na quantidade de equações diferenciais e algébricas necessárias para tal simulação. O modelo de (RICE et al., 2008), por exemplo, conta com 11 equações diferenciais e 45 equações algébricas para a representação da atividade mecânica, este elevado número de equações pode comprometer o tempo computacional para maiores simulações como por exemplo em um nível de tecido cardíaco.

Considerando como foco grandes simulações, modelos menos custosos são necessários. Neste aspecto, modelos simplificados para acoplamento entre a parte elétrica e mecânica do coração podem ser vistos em (NASH; PANFILOV, 2004) e em (GÖKTEPE; KUHL, 2010), ambos os modelos com apenas 1 equação diferencial ordinária e uma algébrica para representação da atividade mecânica dado um potencial de ação.

A atividade eletromecânica cardíaca pode ser definida, de um modo simplificado, como: dado um estímulo elétrico (potencial de ação) é iniciado o procedimento de aumento da concentração de cálcio no meio intracelular da célula que ocasiona a ligação dos filamentos de actina aos de miosina. Após esta conexão, o tamanho do sarcômero é reduzido devido o deslizamento destes filamentos. Gerando assim uma força, esta força resulta no processo de contração.

Considerando o conhecimento do comportamento da atividade eletromecânica e modelos computacionais que descrevem tal simulação, é possível definir a simulação da atividade eletromecânica como o acoplamento de dois modelos computacionais, um modelo para o sistema elétrico responsável pela geração de um potencial de ação e outro para a geração da força responsável pela parte mecânica.

## 1.2 Trabalho Proposto

Considerando a importância de se estudar fenômenos relacionados ao coração e a necessidade de diminuição do custo computacional de modelos que reproduzam a atividade eletromecânica visando um cenário de maiores simulações, o objetivo deste trabalho consiste em propor novos modelos simplificados para eletromecânica cardíaca. Estes modelos serão baseados em poucas equações diferenciais ordinárias. Entretanto, com a função de serem capazes de reproduzir qualitativamente simulações eletromecânicas realistas, provenientes de modelos mais complexos.

Primeiramente, modelos conhecidos da literatura foram avaliados quanto a custo computacional e qualidade de reprodução da atividade eletromecânica. A partir disto, os modelos desenvolvidos neste trabalho visam aliar características positivas dessas avaliações para fundamentarem os modelos propostos.

Os modelos desenvolvidos foram inspirados em dois modelos simplificados da literatura: Modelo A, nas equações de (NASH; PANFILOV, 2004), Modelo B, nas equações de (GÖKTEPE; KUHL, 2010) e o Modelo C, em análises empíricas do processo de desenvolvimento dos modelos A e B. Em todos os modelos, na fase de desenvolvimento, utilizou-se o modelo celular de (TUSSCHER et al., 2004) para a geração do potencial de ação. Nesta fase do trabalho o intuito dos modelos é realizar a reprodução do resultado da atividade eletromecânica proveniente do modelo acoplado desenvolvido em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), mais complexo e com mais considerações.

Partindo do acoplamento direto, percebeu-se a necessidade de adaptações nos modelos propostos para a reprodução dos resultados esperados. Estas adaptações consistem em modificações na matemática do modelo, bem como utilização de um algoritmo genético para ajuste de parâmetros. Um algoritmo genético (HOLLAND, 1973) é um mecanismo de busca e otimização que pode ser aplicado a problemas de diferentes áreas do conhecimento. A escolha deste método baseou-se no fato deste algoritmo não necessitar de informações sobre derivadas e ser facilmente aplicável a qualquer tipo de problema. No algoritmo desenvolvido, a função objetivo visa minimizar a diferença entre as curvas de força ativa geradas pelos modelos propostos e pelo modelo complexo adotado como referência (gerado por (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)).

Em uma segunda fase do trabalho, outro modelo eletromecânico mais complexo foi utilizado como alvo para a simulação de um dos modelos desenvolvidos, trata-se da proposta apresentada em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Neste modelo, o potencial de ação é baseado nas equações de (NOBLE et al., 1991) e a força ativa no modelo (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999), neste trabalho é apresentado o comportamento do potencial de ação e da força ativa para inúmeros pulsos elétricos subsequentes. Além disso, são apresentadas simulações que envolvem o fenômeno das extra-sístole, que pode ser definido como uma contração fora do tempo. Esta extra-sístole causa alternância na força ativa em contrações sequenciais.

Para esta etapa, um dos modelos desenvolvidos foi selecionado e submetido a ajuste de parâmetros com o intuito de reproduzir a atividade eletromecânica apresentada para múltiplos pulsos no modelo (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Nesse aspecto, diferentes períodos de potencial de ação foram adotados e testados. Com o intuito de verificação do modelo desenvolvido, o modelo proposto escolhido foi testado quanto à capacidade de reprodução de alternâncias na força ativa.

### 1.3 Organização do texto

Os capítulos subsequentes estão dispostos da seguinte maneira:

**Capítulo 2: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA** - Neste capítulo será apre-

sentada uma revisão sobre os conhecimentos teóricos que fundamenta este trabalho. São apresentados conceitos de fisiologia cardíaca, atividade eletromecânica do coração, modelos computacionais que descrevem estas atividades além de conceitos sobre o algoritmo genético, utilizado para o ajuste dos parâmetros dos modelos propostos.

**Capítulo 3: METODOLOGIA** - Neste capítulo é abordado toda a fase de desenvolvimento deste trabalho, desde estudos e avaliações de modelos acoplados existentes na literatura a todas as considerações e modificações feitas nos modelos propostos e detalhes do algoritmo genético. Além disso, são descritos todos os experimentos a serem apresentados no capítulo de resultados.

**Capítulo 4: RESULTADOS ALCANÇADOS** - Neste capítulo são apresentados e discutidos todos os resultados gerados por este trabalho desde a criação dos modelos, são feitas análises de parâmetros do algoritmo genético e experimentos para múltiplos pulsos e a validação via extra-sístole.

**Capítulo 5: CONSIDERAÇÕES FINAIS E TRABALHOS FUTUROS** - Neste Capítulo são apresentados as conclusões, colaborações e trabalhos futuros.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo é apresentada a base teórica necessária para o desenvolvimento deste trabalho. O capítulo está dividido em três seções: Fisiologia Cardíaca, Modelos Computacionais e Algoritmos Genéticos.

### 2.1 Fisiologia Cardíaca

O coração é um dos órgãos mais importantes do corpo humano. Seu papel consiste em bombear o sangue oxigenado para todo o corpo. Quanto à sua anatomia, é possível dividi-lo em duas partes: o lado esquerdo e o lado direito. Cada um destes lados dispõe de um átrio e um ventrículo.

Os ventrículos são responsáveis pelo bombeamento do sangue para fora do coração de duas maneiras: pela circulação sistêmica (ventrículo esquerdo) e pela circulação pulmonar (ventrículo direito). Na circulação sistêmica o sangue rico em oxigênio existente no ventrículo esquerdo é levado a todo o corpo. Neste procedimento ocorrem trocas de nutrientes, o sangue então se torna pobre em oxigênio e retorna ao coração sendo lançado no átrio direito seguindo para o ventrículo direito. O sangue não oxigenado recém-chegado ao ventrículo direito é então expelido para os pulmões, onde sofre um processo de hematose, fazendo com que se torne novamente oxigenado. Assim, o sangue volta ao coração emitido ao átrio esquerdo pela veia pulmonar.

Os átrios por sua vez, funcionam como reservatórios de sangue e possuem ação de enchimento dos ventrículos. A Figura 1 ilustra o procedimento de circulação sanguínea pelos átrios e ventrículos para todo o corpo.

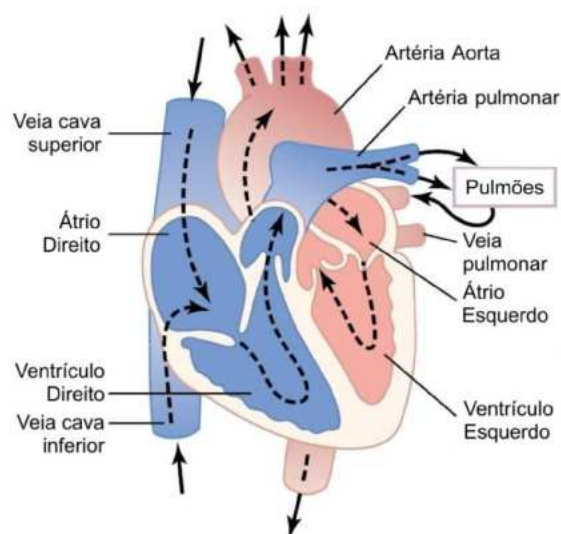


Figura 1 – Circulação sanguínea - Extraído de (OLIVEIRA et al., 2011)

Quanto à sua composição, o tecido cardíaco pode ser definido como um conjunto de fibras estriadas, que por sua vez, são formadas por células musculares cardíacas, os cardiomiócitos. Estas células se conectam umas as outras em série (FAWCETT; MCNUTT, 1969). Todas as células são envoltas por membranas celulares, que se unem gerando junções comunicantes (*gap junctions*). As junções formadas são permeáveis e permitem troca de íons (por difusão) e outras substâncias entre as células, possibilitando então uma comunicação.

A ação de bombeamento do sangue por sístoles (contrações) e diástoles (relaxamentos) pode ser definida como uma atividade mecânica sincronizada. Esta atividade é decorrente de um estímulo elétrico. A partir deste estímulo são promovidas trocas de íons entre o meio intra e extracelular, o que possibilita a geração de uma força responsável por esta 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 2 ilustra essas regiões.

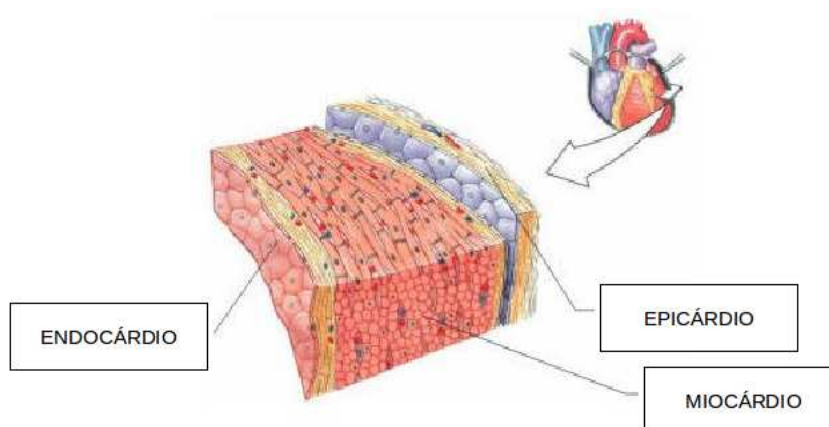


Figura 2 – Regiões da parede do coração - Adaptado de (NOVAES et al., 2015)

Cada uma destas áreas diferem entre si em pontos relacionados as atividades elétricas e mecânicas. Dessa forma, os miócitos cardíacos (células musculares do coração) podem ser originados do epicárdio, endocárdio ou miocárdio.

### 2.1.1 Membrana Celular

A membrana celular compreende como uma

Uma membrana celular pode ser definida como uma estrutura que define o limite de uma célula. Esta estrutura tem o papel de servir como barreira entre os meios intracelular e extracelular. Dessa forma, ela controla todo o fluxo de substâncias que entram e saem do citoplasma (interior da célula). Essa membrana é composta de uma bicamada fosfolipídica,

que por sua vez, é definida como uma camada de lipídeos complexos com duas extremidades (uma cabeça e duas caudas). Uma dessas extremidades possui relação harmoniosa com a água (hidrofilicas) enquanto a outra extremidade não possui boa relação com a água (hidrofóbicas).

As extremidades polares (hidrofilicas), em meio aquoso, impulsionam suas extremidades apolares (hidrofóbicas) para o centro da membrana. Assim, a extremidade hidrofílica se volta para os meios intra e extracelular. A Figura 3 apresenta o esquema de uma membrana celular, bem como seus componentes.

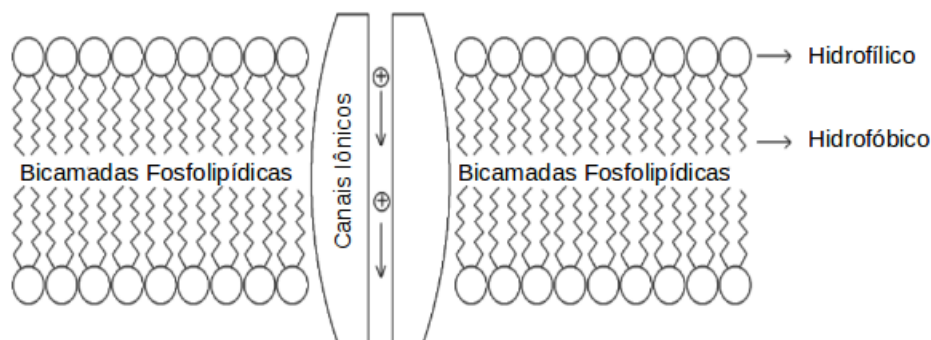


Figura 3 – Membrana Plasmática - Adaptado de (OLIVEIRA et al., 2011)

Ainda na Figura 3 é possível visualizar junto à membrana celular um canal iônico (exemplificado na figura para qualquer exemplo de íon). Este canal iônico possui funcionalidade de transferir um íon específico para dentro e fora da célula. Isto só é possível devido a arranjos das proteínas que o compõe.

Os meios intracelular e extracelular são soluções à base de água composta por íons, basicamente sódio ( $Na^+$ ), potássio ( $K^+$ ) e cloro ( $Cl^-$ ). A diferença de concentração destes íons provoca uma diferença de potencial através da membrana. Essa diferença de potencial é também denominada diferencial transmembrânico e é de fundamental importância para a propagação de um potencial de ação.

### 2.1.2 O Potencial de Ação

O Potencial de Ação (PA) pode ser definido como uma variação no potencial elétrico da membrana celular. Esta variação se deve às diferenças de concentrações entre os íons que envolvem o meio intra e extracelular. Trata-se de um fenômeno característico de células excitáveis, como por exemplo: células musculares e neurônios. No coração, o PA tem a função de sincronização do ritmo de contração e relaxamento do coração, o PA é gerado em uma região denominada nodo sinoatrial também conhecido como marca-passo natural do coração.

A propagação rápida do PA por toda a estrutura do coração é realizado por células específicas que são capazes de conduzir o efeito elétrico ao longo do órgão. O conjunto

dessas células formam o Sistema de Purkinje.

O ciclo do PA pode ser dividido em 5 estágios como ilustra a Figura 4. A **Fase A** é associada ao repouso, e consiste no estado de equilíbrio entre os potenciais do meio intra e extracelular, o que garante uma integridade da estrutura celular. Quando a célula é estimulada, um influxo de sódio ( $Na^+$ ) acarreta no crescimento acentuado do potencial de ação, deixando o interior da célula menos negativo (**Fase B**), causando uma despolarização. Rapidamente os canais de sódio se fecham e um efluxo de potássio ( $K^+$ ) inicia (**Fase C**) e o potencial inicia um processo de repolarização.

A **Fase D** é também denominada como platô, e caracteriza-se por uma corrente despolarizante de cálcio, no qual o influxo de cálcio se equilibra com o efluxo de potássio mantendo por um período o valor do potencial quase constante. É neste período que ocorre a contração do cardiomiócito devido ao fato da entrada de cálcio estimular a liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático. Com o passar do tempo os canais de cálcio se fecham e a saída de potássio para o meio extracelular se intensifica, caracterizando a **Fase E**, repolarização. Nesta etapa o potencial tende a seu equilíbrio inicial (repouso).

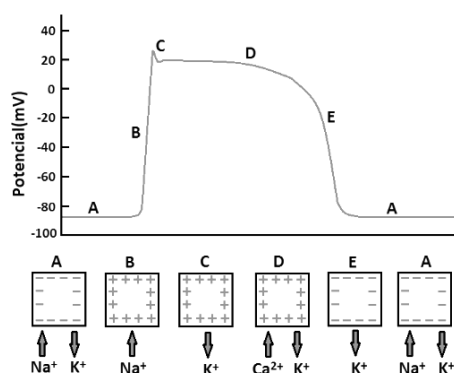


Figura 4 – Potencial de ação ventricular cardíaca dividido em fases. Adaptado de (BARROS et al., 2013)

### 2.1.3 Contração Celular

O aumento da concentração de um íon no meio intracelular é permitido durante o período de ativação do PA, devido a aberturas de canais iônicos que permitem a troca de íons entre os meios intra e extracelular. A contração se deve basicamente ao aumento da concentração interna de cálcio durante um estímulo elétrico (PA).

O aumento da concentração interna de cálcio, por si só, não é capaz de promover o início da contração do sarcômero. Entretanto, esta etapa serve como um sinalizador para o retículo sarcoplasmático, indicando esta elevação do íon no meio intracelular. Assim, o retículo sarcoplasmático (RS), reservatório de cálcio da célula, efetua um efluxo do cálcio que somado ao cálcio proveniente do meio extracelular, caracteriza o processo de

liberação de cálcio induzido por cálcio. Dessa forma, inicia-se o processo de contração. O relaxamento é relacionado à recaptação de cálcio para o interior do retículo. Dessa forma, a concentração de cálcio no interior da célula diminui, caracterizando o processo de diástole.

Os miócitos cardíacos são compostos de estruturas denominadas miofibrilas. Na composição destas estruturas encontram-se substâncias contráteis, os sarcômeros. Estes são responsáveis pela contração e relaxamento do miócito. Os sarcômeros são compostos de filamentos denominados actinas e miosinas. A Figura 5 apresenta um esquema da estrutura organizacional destes miofilamentos.

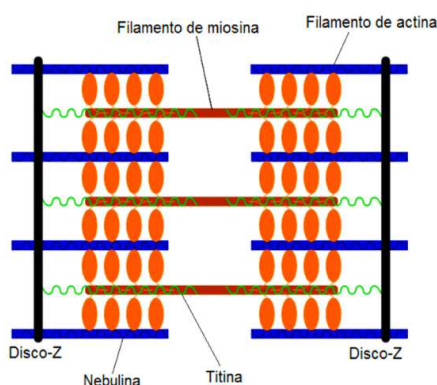


Figura 5 – Esquema da estrutura de organização dos miofilamentos - Adaptado de (SACHSE, 2004)

Tais filamentos se sobrepõem em trechos de sua extensão. O excesso de cálcio no meio intracelular acarreta o deslizamento dos filamentos de miosina sobre o de actina gerando uma redução no tamanho do sarcômero, produzindo uma tensão (força), caracterizando assim o processo de contração. A Figura 6 apresenta os estados assumidos pelo sarcômero (relaxado e contraído).

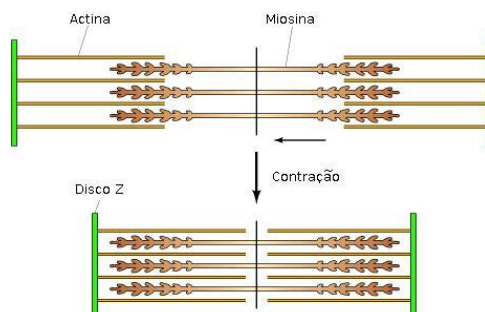


Figura 6 – Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de (GUYTON; HALL; GUYTON, 2006))



## 2.2 Extra-sístole

O movimento de contração do coração é denominado sístole e o movimento de relaxamento é conhecido como diástole. Estas atividades compõem o ciclo do coração definido como batimento cardíaco. Este batimento deve ser sincronizado para o funcionamento correto do coração para desempenho de suas atividades.

A extra-sístole(s) pode ser definida como uma falha em um batimento cardíaco. Esta falha afeta os átrios e é transmitida aos ventrículos (cuja função é o bombeamento de sangue) ocasionando batimentos irregulares e conseqüentemente a perda do sincronismo entre os átrios e ventrículos.

Este ritmo não regular pode causar *alternans* na tensão ativa, compreendidos como alternâncias no pico do desenvolvimento da força entre dois pulsos subsequentes.

Mais detalhes sobre fisiologia cardíaca como um todo podem ser consultados em (KLABUNDE, 2011).

## 2.3 Modelos Computacionais para Eletrofisiologia

Modelos celulares para fisiologia dividem-se basicamente em dois grupos de acordo com suas características: os modelos simplificados e os modelos biofísicos detalhados. Os modelos simplificados caracterizam-se pelo uso de poucas equações para descrever um fenômeno fisiológico baseado em uma abordagem fenomenológica. Já os modelos biofísicos detalhados, utilizam-se de inúmeras considerações sobre fatores biológicos que influenciam na atividade a ser reproduzida, como por exemplo: canais iônicos, trocadores de íons, entre outros. Dessa forma, estes modelos podem contar com muitas equações e conseqüentemente ter um alto custo computacional para simulação.

### 2.3.1 Modelos Celulares

Os processos biofísicos que envolvem a geração de potencial de ação são fenômenos de complicada descrição devido a sua não-linearidade. Dessa forma, o surgimento de modelos matemáticos para a simulação de um PA são ferramentas que auxiliam os estudos de particularidades relacionadas a essa área e podem ser facilmente encontrados na literatura. Em seguida, são descritos modelos para simulação de potencial de ação utilizados neste trabalho além do modelo matemático pioneiro para este tipo de simulação.

#### 2.3.1.1 Modelo celular de Hodgkin-Huxley (1952)

O modelo celular de (HODGKIN; HUXLEY, 1952) foi o primeiro modelo computacional capaz de reproduzir o potencial transmembrânico celular. Posteriormente, os

autores do trabalho foram premiados com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (1963) por esta proposta.

O modelo apresentado teve o intuito de simular o potencial de ação de um axônio gigante de lula. Por sua vez, a membrana é modelada como um capacitor com capacitância ( $C_m$ ) e todos os canais iônicos considerados são representados como resistências não lineares que dependem de  $V$  e da concentração de cada íon.

A Equação 2.1 apresenta a equação governante para geração de potencial do modelo apresentado. São considerados nesta equação a membrana e os canais iônicos que a envolvem, onde  $I_{ion}$  representa um somatório entre as correntes iônicas consideradas.

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{ion} \quad (2.1)$$

Hodgkin & Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952) consideraram como correntes iônicas o comportamento dos canais de sódio e potássio, visto que estes íons são uma das correntes iônicas mais importantes para a mudança de potencial da membrana. Além disso, também foi considerada uma corrente de fuga, relacionada ao somatório de todas as outras correntes agrupadas. Dessa forma, a Equação 2.2 descreve como a corrente iônica total foi considerada e como se relaciona com os canais iônicos neste modelo.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L \quad (2.2)$$

onde  $I_{Na}$  representa a corrente iônica de sódio,  $I_K$  corresponde a corrente iônica de potássio, por fim,  $I_L$  faz referência a corrente de fuga. A Figura 7 apresenta uma representação gráfica das correntes consideradas neste modelo.

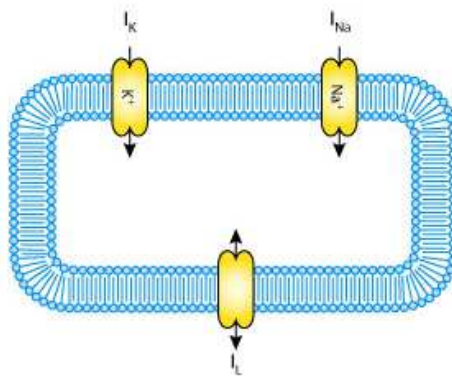


Figura 7 – Representação das estruturas celulares modeladas pelo modelo de Hodgkin-Huxley (1952) (extraído de CellML (2015))

Considerando os modelos lineares para todas as correntes consideradas, originam-se:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}) \quad (2.3)$$

$$I_K = g_K(V - E_K) \quad (2.4)$$

$$I_L = g_L(V - E_L) \quad (2.5)$$

onde  $g_{Na}$ ,  $g_K$  e  $g_L$  representam as condutâncias iônicas de sódio, potássio e de fuga, respectivamente.  $E_{Na}$  e  $E_K$  são potenciais de equilíbrio de sódio e potássio, respectivamente. Por fim,  $E_L$  corresponde ao momento onde o corrente de fuga é zero.  $E_L$  é originado por outros íons como por exemplo, o cloro.

Neste modelo, as condutâncias  $g_{Na}$ ,  $g_K$  são variáveis no tempo e dependem do potencial de ação. Já a  $g_L$  é considerada uma constante. As concentrações de cada íon são constantes nos meios intra e extracelular, o que acarreta potenciais de equilíbrios constantes. As equações para as condutâncias de potássio são dadas por:

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^4 \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \end{aligned} \quad (2.6)$$

onde  $\bar{g}_K$  é uma constante de dimensão de condutância por área,  $n \in [0,1]$ . Os conjuntos de Equações 2.7 representam as equações para as condutâncias de sódio.

$$\begin{aligned} g_{Na} &= m^3 h \bar{g}_{Na} \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \end{aligned} \quad (2.7)$$

A Figura 8 apresenta a reprodução do potencial de ação baseado em axônio de lula apresentada por (HODGKIN; HUXLEY, 1952).

As funções definidas para  $\alpha_m$ ,  $\alpha_n$ ,  $\alpha_h$ ,  $\beta_m$ ,  $\beta_n$  e  $\beta_h$  além de mais detalhes e derivações de equações que envolvam este modelo podem ser encontrados em (HODGKIN; HUXLEY, 1952).

### 2.3.1.2 Modelo celular de TenTuscher (2004)

É apresentado em (TUSSCHER et al., 2004) um modelo matemático biofísico detalhado para reprodução do potencial de ação humano. Para esta simulação o modelo é apoiado por 19 equações diferenciais.

No trabalho original, o comportamento da membrana celular é associado ao comportamento de um capacitor em paralelo com resistências variáveis. As correntes iônicas

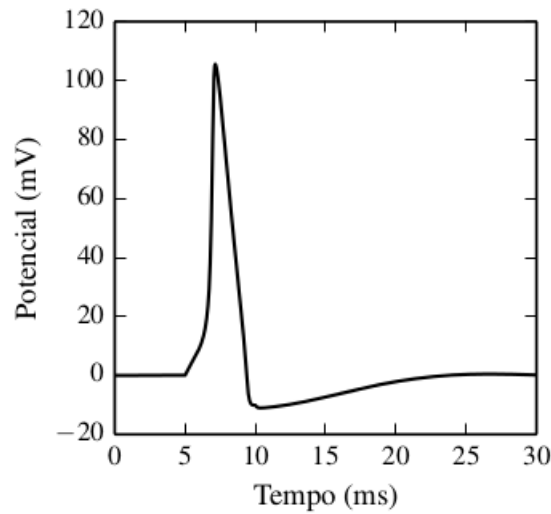


Figura 8 – Potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley (1952). Extraído de (ROCHA, 2014)

que envolvem a membrana e bombas de trocas de íons são modeladas como baterias. Assim, o comportamento eletrofisiológico para uma célula é descrito pela Equação 2.8.

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (2.8)$$

onde  $I_{stim}$  refere-se à corrente de estímulo externo,  $C_m$  significa a capacitância por área da superfície e  $I_{ion}$  é a soma de todas as correntes iônicas. Este somatório para as correntes iônicas pode ser verificado por:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{stim} \quad (2.9)$$

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 as bombas que consomem energia para realização do transporte dos íons.

A Figura 9 exemplifica a membrana celular e seus canais iônicos considerados por (TUSSCHER et al., 2004).

### 2.3.1.3 Modelo celular de Noble (1991)

Em (NOBLE et al., 1991) é apresentado um modelo para desenvolvimento de potencial de ação baseado em 16 equações diferenciais ordinárias e 32 equações algébricas que é dado por:

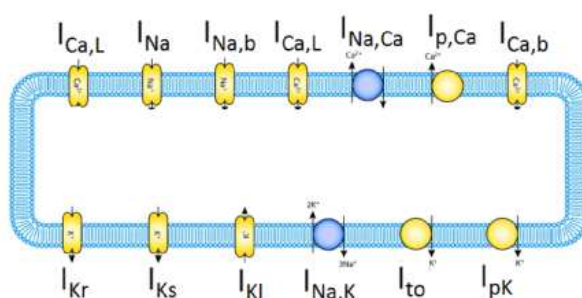


Figura 9 – Representação da célula no modelo de Ten Tusscher et al. Retirada do site do Projeto CellML - Disponível em <http://www.cellml.org/>

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{Na} + I_{bNa} + I_{K1} + I_K + I_{to} + I_{bK} + I_{CaL} + I_{bCa} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{stim}) \quad (2.10)$$

onde  $C_m$  é a capacitância da membrana,  $I_{Na}$  é a corrente rápida de sódio,  $I_{K1}$  representa a corrente do retificador de potássio dependente do tempo,  $I_K$  representa a corrente do retificador de potássio dependente do tempo,  $I_{K1}$  consiste na corrente do retificador independente do tempo,  $I_{to}$  corrente de saída transiente de potássio,  $I_{bK}$  são correntes secundárias de potássio,  $I_{bNa}$  são correntes secundárias de sódio,  $I_{bCa}$  são correntes secundárias de cálcio,  $I_{NaK}$  é a corrente da bomba de sódio e potássio,  $I_{NaCa}$  é a corrente do trocador de sódio e cálcio,  $I_{CaL}$  é a corrente de cálcio através do canal tipo-L,  $I_{stim}$  é uma corrente de estímulo.

A Figura 10 ilustra os canais iônicos considerados pelo modelo apresentado por (NOBLE et al., 1991).

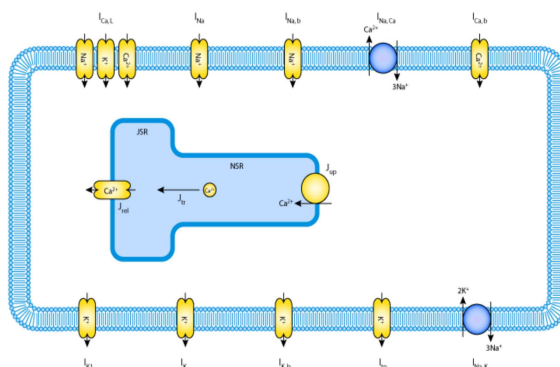


Figura 10 – Representação da célula no modelo de Noble et al. Retirada do site do Projeto CellML - Disponível em <http://www.cellml.org/>

### 2.3.2 Modelos Mecânicos

Nesta seção são descritos modelos que descrevem a atividade mecânica cardíaca. São apresentados três modelos, sendo um modelo biofísico detalhado e outros dois modelos fenomenológicos simplificados.

#### 2.3.2.1 Modelo Mecânico de Rice (2008)

Em (RICE et al., 2008) é apresentado um modelo para força ativa em miócitos cardíaco de ratos. Este modelo pertence à classe de modelos biofísicos detalhados, pois considera inúmeros eventos da fisiologia.

Este modelo é descrito por 11 equações diferenciais ordinárias e 45 equações algébricas. Entre outros tópicos, Rice considera o detalhamento da geometria do sarcômero, o deslizamento de filamentos e as concentrações iônicas de cálcio e pontes cruzadas.

A Figura 11 mostra os estados baseado em cadeia de Markov apresentados em (RICE et al., 2008). O estado  $N_{XB}$  é um estado não-permissivo, com a incumbência de prevenir a formação de pontes cruzadas, o estado  $P_{XB}$  refere-se a uma conformação permissiva das proteínas.  $XB_{PreR}$  é o estado fortemente ligado, antes da rotação da cabeça miosina e o estado  $XB_{PostR}$  acontece no instante em que a miosina está torcida causando geração da força. Além disso, é possível visualizar na figura que as taxas de transição dos estados dependem da ligação do cálcio à troponina.

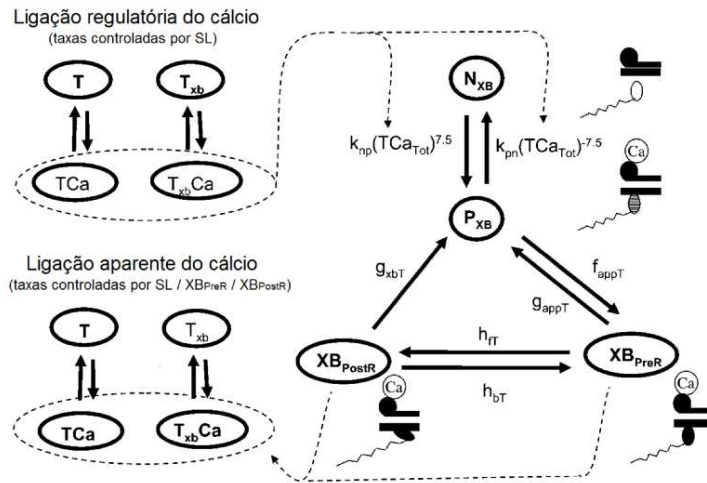


Figura 11 – Esquema para a cadeia de Markov no modelo Rice adaptado de (RICE et al., 2008)

As equações de cada estado da cadeia de Markov são dadas por:

$$\frac{d}{dt}N_{XB} = -k_{npT} * N_{XB} + k_{pnT} * P_{XB}, \quad (2.11)$$

$$\frac{d}{dt}P_{XB} = k_{npT} * N_{XB} - (k_{pnT} + f_{appT}) * P_{XB} + g_{appT} * XB_{PreR} + g_{xbT} * XB_{PostR}, \quad (2.12)$$

$$\frac{d}{dt}XB_{PreR} = f_{appT} * P_{XB} - (g_{appT} + h_{fT}) * XB_{PreR} + h_{bT} * XB_{PostT}, \quad (2.13)$$

$$\frac{d}{dt}XB_{PostR} = h_{fT} * XB_{PreR} - (h_{bT} + g_{xbT}) * XB_{PostR} \quad (2.14)$$

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

Uma descrição detalhada sobre as equações e considerações sobre os parâmetros utilizados pode ser consultada em (RICE et al., 2008).

### 2.3.2.2 Modelo Mecânico de Nash-Panfilov (2004)

Com o objetivo de apresentar um modelo simplificado para a atividade mecânica e conseqüentemente para o acoplamento eletromecânico, (NASH; PANFILOV, 2004) aproximaram a tensão ativa de miócitos cardíacos caninos utilizando apenas uma equação diferencial e outra algébrica.

Em sua proposta o potencial de ação utilizado para acoplamento da equação de tensão ativa foi apresentado em (ALIEV; PANFILOV, 1996), outro modelo simplificado para PA de cães.

A reprodução da tensão ativa do modelo proposto por Nash & Panfilov é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dT_a}{dt} &= \epsilon(V)(k_{T_a}V - T_a), \\ \epsilon(V) &= \begin{cases} e_0 & \text{para } V < 0.05 \\ 10e_0 & \text{para } V \geq 0.05 \end{cases} \end{aligned} \quad (2.15)$$

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 PA. A Figura 12 mostra a evolução do multiplicador  $\epsilon(V)$  no decorrer do tempo para o potencial de ação desenvolvido pelo modelo de (TUSSCHER et al., 2004) utilizando  $e_0 = 0.1$ .

### 2.3.2.3 Modelo Mecânico de Goktepe e Kuhl (2010)

Com o objetivo de suavizar a equação de tensão ativa simplificada proposta por (NASH; PANFILOV, 2004). Em (GÖKTEPE; KUHL, 2010) foi apresentada uma nova equação para esta aproximação em cardiomiócitos, a qual é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dT_a}{dt} &= \epsilon(V)(k(V - V_r) - T_a), \\ \epsilon(V) &= (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e(\xi(V - v_s))}) \end{aligned} \quad (2.16)$$

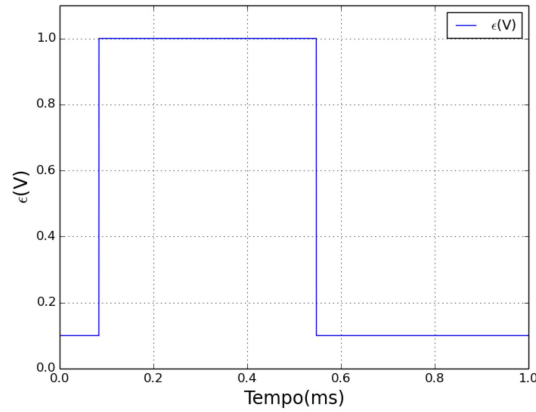


Figura 12 – Evolução de  $\epsilon(V)$  de acordo com  $V$

em que  $e_0$ ,  $e_\infty$ ,  $\xi$ ,  $vs$  e  $k$  são parâmetros do modelo, que indicam:  $e_0$  e  $e_\infty$  são taxas constantes de concentração que delimitam o valor de  $\epsilon(V)$ ,  $\xi$  refere-se a taxa de transição,  $vs$  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 13 apresenta a influência do parâmetro  $\xi$  no multiplicador  $\epsilon(V)$ , onde o eixo  $x$  representa o potencial de ação e o eixo  $y$  o valor de  $\epsilon(V)$  para cada valor de  $V$ . Através desta figura pode-se entender o comportamento deste multiplicador. Nesta simulação, os valores de parâmetros utilizados foram:  $e_0 = 0.1$ ,  $e_{inf} = 1$ ,  $vs = -30$ .

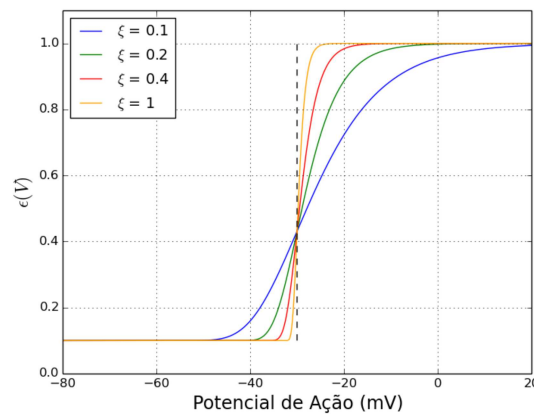


Figura 13 – Influência de  $\xi$  em  $\epsilon(V)$

Ainda sobre a Figura 13 é possível ver que o parâmetro  $vs$  controla a mudança de fase (-30),  $\xi$  a inclinação para a evolução de  $e_0$  para  $e_\infty$ . Por fim, a delimitação de valores realizada por  $e_0$  e  $e_\infty$ .



### 2.3.3 Modelos Eletromecânicos

Nesta seção são descritos os modelos eletromecânicos proveniente do acoplamento de dois modelos, um para parte elétrica outro para a parte mecânica. Dois destes modelos utilizados como objetivo de simulação para novos modelos eletromecânicos simplificados.

#### 2.3.3.1 Modelo de Aliev-Panfilov (1996)

Em (NASH; PANFILOV, 2004) é apresentado um modelo simplificado para geração de força ativa. Este modelo despreza considerações fisiológicas com o intuito de reprodução apenas fenomenológica da atividade mecânica.

Assim, o modelo apresentado é acoplado ao potencial de ação apresentado em (ALIEV; PANFILOV, 1996), desenvolvido para o miocárdio canino. O modelo de (ALIEV; PANFILOV, 1996) é também simplificado e conta com apenas 2 equações diferenciais e uma equação algébrica para desenvolvimento do PA. Estas equações são descritas da seguinte forma para o nível celular:

$$\frac{dV}{dt} = kV(V - a)(V - 1) - VR + I_s, \quad (2.17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \epsilon(V, R)(-R - kV(V - a - 1)), \quad (2.18)$$

$$\epsilon(V, R) = \epsilon + \frac{\mu_1 R}{V + \mu_2} \quad (2.19)$$

onde:  $R$  é a corrente de repolarização, o termo  $kV(V - a)(V - 1)$  controla os processos rápidos, como a iniciação e aumento do potencial de ação e o termo  $\epsilon + \frac{\mu_1 R}{V + \mu_2}$  controla o tempo de repolarização do potencial de ação. Este modelo simplificado utiliza o potencial de ação, variável adimensional, em um domínio normalizado  $([0,1])$ .

O acoplamento desta proposta é realizado de forma direta apenas pelo potencial de ação, variável existente aos dois modelos que baseiam o acoplamento. Além disso, mais informações sobre este acoplamento, equações e considerações sobre a proposta podem ser consultados em (NASH; PANFILOV, 2004).

#### 2.3.3.2 Modelo TenTusscher-Rice (2010)

Em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010) é apresentado um modelo eletromecânico baseado em equações dos modelos de (TUSSCHER et al., 2004) e (RICE et al., 2008) para as atividades elétrica e mecânica, respectivamente. Trata-se de um modelo que acopla dois modelos biofísicos detalhados. Assim, este modelo considera diferentes

fenômenos biológicos da atividade eletromecânica, entre eles o cálcio interno como variável de geração de força.

Neste acoplamento alguns ajustes fizeram-se necessários para junção entre a atividade elétrica e a contração. A variável utilizada para o acoplamento entre os modelos é o cálcio interno, responsável pela contração em um nível biológico real. Neste aspecto, modificações e considerações sobre como as proteínas troponina e calmodulina se ligam ao cálcio foram realizadas.

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

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).

### 2.3.3.3 Modelo Noble-Rice (2006)

Em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) é proposto um modelo acoplado utilizando o modelo celular de (NOBLE et al., 1991) e o modelo para geração de força ativa de (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999). Este último, sendo uma versão antecessora ao trabalho de (RICE et al., 2008). Ambos os modelos utilizados no acoplamento são biofísicos detalhados e contam com inúmeras equações para reprodução de sua atividade.

Assim como (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), o acoplamento apresentado é realizado por meio do cálcio interno. Para isto, foi utilizado um mecanismo de contração cooperativo envolvendo cálcio, troponina, tropomiosina e pontes cruzadas apresentados por (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999). Apenas para a parte mecânica são necessárias 7 equações diferenciais e 19 equações algébricas para aproximação deste fenômeno.

Nesta proposta, também são apresentados experimentos que envolvem batimentos extra-sistólicos. Mais detalhes sobre este acoplamento e considerações podem ser consultadas em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006).

## 2.4 Algoritmos Genéticos

Meta-heurísticas são métodos heurísticos genéricos que auxiliam em processos de tomada de decisão, possuem relativamente um baixo custo computacional porém não garante uma solução ótima (VOSS, 2000). São aplicados principalmente em problemas de otimização e podem ser utilizados em problemas de diferentes áreas do conhecimento, como: engenharia (ESKANDAR et al., 2012), biologia (NICKEL; SCHRÖDER; STEEG,

2012), logística (SOARES et al., 2014) entre outras. Além disso, é possível dividi-las em diferentes classes sendo uma delas a classe dos algoritmos evolutivos.

Algoritmos Evolutivos (AE) são uma classe das meta-heurísticas baseada nos conceitos de evolução apresentado por Charles Darwin. É possível encontrar na literatura diferentes variantes e implementações destes algoritmos (BACK, 1996). Porém, todas elas compartilham de uma concepção básica: dada uma população inicial, a seleção é realizada de modo que os indivíduos mais aptos possuem mais chances de sobreviver através de gerações e reproduzir (JONES, 1990).

Para a utilização de um algoritmo evolutivo em um problema de otimização é necessário a definição de uma função objetivo a ser otimizada. Feito isto, os AE reproduzem uma sequência de soluções candidatas (indivíduos) inicializados geralmente de maneira aleatória. Existem diferentes formas para representação destes indivíduos, entretanto, sua definição depende do problema em questão.

Para cada uma destas soluções é calculado um valor de aptidão do indivíduo ao meio (baseado na função objetivo). Este valor é utilizado para futuras seleções de pais. Os operadores genéticos são responsáveis por contribuir para a evolução da população a partir da geração de novos indivíduos via recombinação (cruzamento) e mutação. No Algoritmo 1 é ilustrado o pseudo-código de um algoritmo evolutivo.

```

1 begin
2   INICIALIZE a população com indivíduos gerados aleatoriamente;
3   AVALIE cada indivíduo;
4   while condição de parada não for satisfeita do
5     SELECIONE os pais;
6     APLIQUE operadores genéticos (cruzamento e mutação) para geração de
       novos indivíduos;
7     AVALIE os novos indivíduos gerados;
8     SELECIONE os indivíduos para a nova geração;
9   end
10 end

```

**Algoritmo 1:** Pseudo-código de um Algoritmo Evolutivo

Os AE também podem ser divididos em classes, onde é possível destacar os Algoritmos Genéticos (AG). Proposto em (HOLLAND, 1973), os AG foram inspirados no processo de seleção natural, que possui entre suas características fundamentais os indivíduos competirem entre si por recursos como: água, alimento e abrigo. Dessa forma, quando se trata de animais de uma mesma espécie, indivíduos com baixa aptidão ao meio (baixa capacidade de competição) tendem a gerar um menor número de descendentes. Assim, fazendo com que seus genes sejam propagados com uma menor probabilidade (MITCHELL, 1998).

É possível encontrar na literatura diferentes aplicações destes algoritmos em diferentes áreas (SRINIVAS; PATNAIK, 1994). Estas aplicações só são possíveis devido à definição de: uma modelagem matemática para o problema, uma estrutura para representação dos indivíduos, operadores genéticos compatíveis aos indivíduos e do cálculo de uma função de aptidão para seleção de pais e indivíduos no decorrer das gerações.

Outra característica importante dos AG's são que seus operadores genéticos tem como intuito intensificar a população com características do próprio meio (herdadas pelos pais) no cruzamento, e diversificar a população com características do meio externo no caso da mutação.

Como característica de diferentes algoritmos de busca e otimização, os AG's possuem particularidades que o identificam, dentre elas trabalhar com uma população, não apenas em uma solução única; utilizar regras de transição probabilística e não determinística; poder trabalhar com um conjunto de parâmetros e não com apenas um parâmetro por vez (KOZA, 1998).

Devido a inspiração biológica dos algoritmos genéticos existe uma analogia entre o sistemas naturais e os AG's de acordo com a Tabela 1 (MITCHELL, 1998).

<b>Natureza</b>	<b>Algoritmos Genéticos</b>
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 1 – Relação representação natural x Algoritmos genéticos.

Feito as etapas de definição das representações de indivíduos, operadores e função de aptidão o algoritmo pode ser inicializado. Os indivíduos geralmente são representados como uma cadeia binária onde cada conjunto de bits representa uma característica do indivíduo (parâmetro a ser ajustado). A inicialização dos indivíduos é realizada na maioria das vezes de forma aleatória.

Tendo em vista que todos os indivíduos já foram avaliados, a próxima etapa do algoritmo genético é a seleção de pais. Nesta etapa são selecionados dentre todos os indivíduos da população dois pais para gerarem novos filhos. Considerando o fato de que quanto mais apto o indivíduo maior a probabilidade do mesmo ser escolhido para proliferar seus genes para a geração seguinte (LACERDA; CARVALHO., 1999). A importância da seleção se faz ainda pelo fato desta fase ser responsável por direcionar o processo de seleção de melhores regiões no espaço de busca (BÄCK; FOGEL; MICHALEWICZ, 2000).

Existem diferentes métodos para a seleção destes pais, entretanto, os mais utilizados são seleção por roleta ou por torneio. O método de seleção por roleta, também denominado

seleção proporcional, foi apresentado em (HOLLAND, 1975). Este método consiste na escolha dos pais de acordo com sua aptidão representada proporcionalmente a partir de sua aptidão em uma roleta. Dessa forma, quando a roleta é girada um novo pai é selecionado no sorteio. Assim, indivíduos que apresentam melhores aptidões terão mais chances de serem selecionados (FALCONE, 2004). A desvantagem deste método é que a probabilidade de escolha dos mesmos indivíduos é grande, o que contribui para uma menor diversidade da população.

A seleção por torneio consiste em uma disputa entre  $k$  indivíduos selecionados aleatoriamente da população onde o vencedor deste torneio se torna um pai na geração do próximo indivíduo. A vantagem da utilização deste método é a facilidade de implementação e sua eficiência (TELES; GOMES, 2010).

Outro operador que pode ser utilizado no processo de desenvolvimento de um algoritmo genético é o elitismo. No algoritmo geracional, em geral, toda a população é substituída no final de cada geração pelos novos indivíduos gerados e nenhuma informação da geração anterior é considerada, podendo ocasionar na perda de excelentes indivíduos. Para contornar este problema, o elitismo consiste na reintrodução de bons indivíduos da geração atual na geração seguinte, normalmente os melhores são escolhidos, sendo possível assim a manutenção do melhor indivíduo de todo o processo de evolução (BENTO; KAGAN, 2008) tornando a busca monótona.

Os operadores genéticos são aplicados de forma subsequente à seleção de pais. A recombinação, também conhecida como cruzamento, é o operador mais importante para o processo de evolução segundo (KONAK; COIT; SMITH, 2006). Este operador consiste em a partir dos indivíduos selecionados como pais, novos indivíduos são gerados com base na combinação de informações de seus pais (XAVIER, 2009).

A Figura 14 ilustra o cruzamento de um (a) e de dois (b) pontos para indivíduos de 6 genes representados por codificação binária. Nesta figura é possível perceber os conceitos de cruzamento a partir de dois pais selecionados e da combinação de seus genes para a geração de um novo indivíduo.

Já o operador de mutação tem o intuito de contribuir para o escape de ótimos locais, de acordo com uma probabilidade  $P$  o valor de cada gene sofre uma alteração aleatória (KOZA, 1998). A Figura 15 exemplifica a operação de mutação de um cromossomo de 6 genes. Nesta representação a alteração aleatória foi definida como a inversão do bit na representação binária.

Finalizado a execução de todos os operadores, é realizado o procedimento de substituição da população, onde os pais deixam seus postos para os filhos (novos indivíduos gerados) devido a probabilidade destes serem mais aptos e convergirem para uma boa solução no decorrer do tempo (gerações).

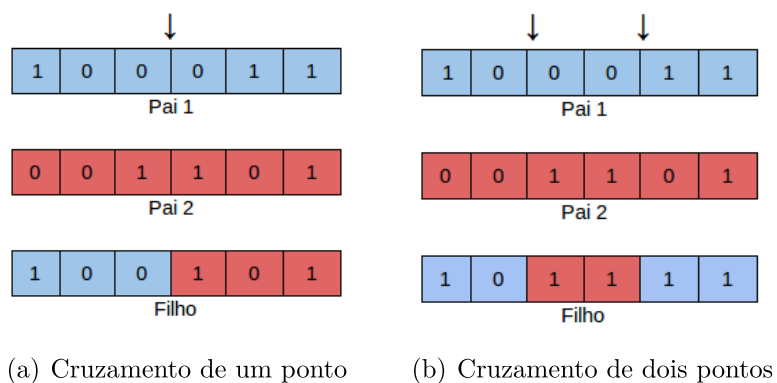


Figura 14 – Exemplo Gráfico de Cruzamento

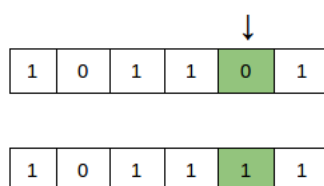


Figura 15 – Ilustração da Mutação de um cromossomo de 6 genes para a representa o binária.

Os AG's são algoritmos não determinísticos, ou seja, dado uma mesma entrada   possível obter diferentes saídas. Isto se deve ao fato do algoritmo contar com fatores aleatórios (inicializa o e muta o) e taxas probabilísticas (taxa de cruzamento ( $T_c$ ) e taxa de muta o ( $T_m$ )), no qual os operadores genéticos são são executados de acordo com os valores destas taxas. As taxas de muta o e de cruzamento pertencem a um domínio de 0 a 100% e para cada execu o deste operador um número aleatório compreendido neste intervalo   sorteado conduzindo a execu o ou não do operador de acordo com os valores iniciais fixos definidos para cada uma dessas taxas.

Por fim,   necessário definir o tamanho da popula o ( $TamPop$ ) e o número máximo de gera es ( $Ger$ ), que juntamente com as taxas de cruzamento e muta o compõem o conjunto de parâmetros do algoritmo genético. Além disso   necessário a defini o de um critério de parada, geralmente um número determinado de gera es ou um determinado número de gera es sem melhorias ou até mesmo quando o algoritmo encontrou a soluço ótima.

### 3 METODOLOGIA

Neste capítulo é apresentada a metodologia de desenvolvimento deste trabalho. O capítulo está dividido nas seguintes seções: Avaliação de Modelos Eletromecânicos Acoplados, Processo de Desenvolvimento dos Modelos, O Modelo C, Algoritmo Genético Desenvolvido, Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C e Materiais.

#### 3.1 Avaliação de Modelos Eletromecânicos Acoplados

Nesta seção são avaliados dois modelos acoplados para a atividade eletromecânica do coração. São considerados nesta avaliação aspectos como: custo computacional e qualidade de reprodução da força ativa. Além disso, as vantagens e desvantagens na utilização de cada um dos modelos são descritas. Destas avaliações surge a motivação e ideia para o desenvolvimento dos modelos simplificados propostos neste trabalho.

##### 3.1.1 Modelo de acoplamento excitação-contração TenTuscher / Rice

O modelo excitação-contração apresentado em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), descrito na Seção 2.3.3.2, baseia-se em dois modelos da literatura, um para o desenvolvimento da atividade elétrica (TUSSCHER et al., 2004) e outro para a atividade mecânica (RICE et al., 2008).

Foram necessários alguns ajustes para o desenvolvimento deste modelo, um deles baseado na consideração dos modelos serem desenvolvidos para diferentes espécies (cachorros e humanos). Os ajustes de parâmetros para esta questão foram realizados por um algoritmo genético.

A Figura 16 descreve a tensão ativa e o potencial de ação (de forma normalizada) para o modelo acoplado proposto. Segundo o autor, esta simulação é qualitativamente satisfatória para a reprodução da força ativa baseado no comportamento fisiológico desta força.

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 considerações e conseqüentemente mais equações diferenciais pode acarretar ao modelo um alto custo computacional para um cenário de grandes simulações (por exemplo para o tecido cardíaco), caracterizando assim a desvantagem na utilização deste modelo.

##### 3.1.2 Modelo de acoplamento eletromecânico Aliev-Panfilov / Nash-Panfilov

Outro modelo para acoplamento eletromecânico existente na literatura é a proposta apresentada em (NASH; PANFILOV, 2004), descrito na Seção 2.3.3.1. Trata-se de um

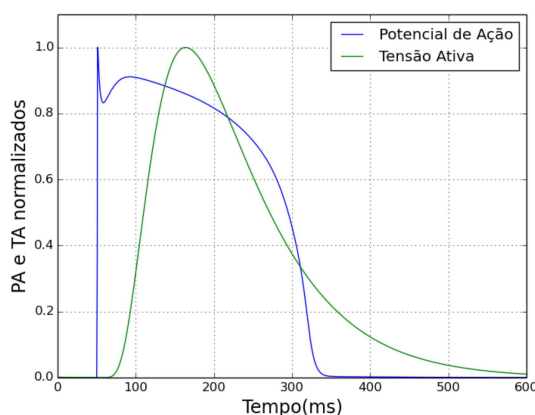


Figura 16 – Potencial de Ação e Tensão Ativa acoplados pela proposta de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010).

modelo que baseia sua atividade elétrica no modelo apresentado em (ALIEV; PANFILOV, 1996) e a parte mecânica no modelo simplificado apresentado pela equação 2.15.

A Figura 17 apresenta em (a) o potencial de ação e a tensão ativa provenientes deste acoplamento, e em (b) é expresso o mesmo gráfico com a normalização das variáveis com o intuito de melhoria na visualização comportamental da força ativa.

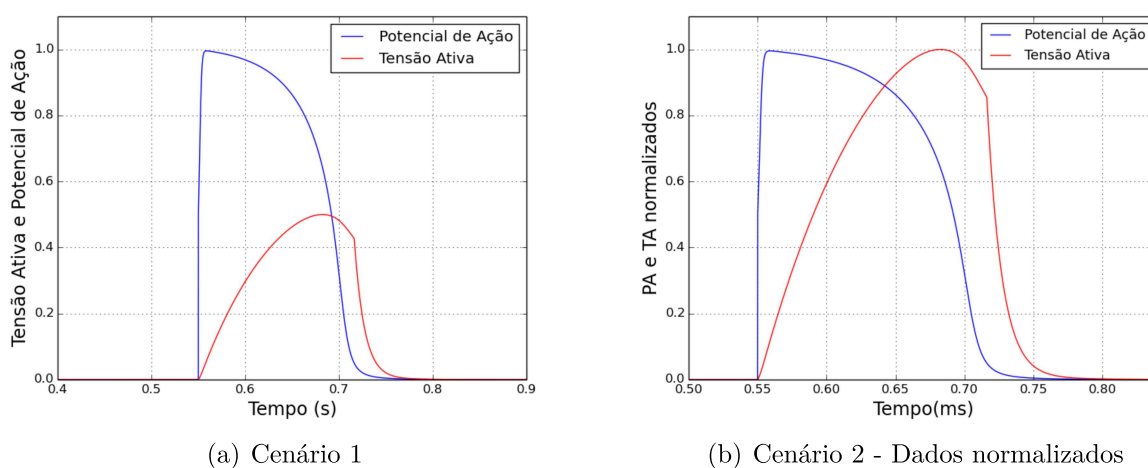


Figura 17 – Potencial de ação e tensão ativa simulados pelo modelo Nash-Panfilov + Aliev-Panfilov.

Sobre os resultados apresentados por este acoplamento é possível notar que o modelo não apresenta boa qualidade na reprodução da força ativa, baseado no comportamento fisiológico descrito por (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010) para a força ativa, caracterizando uma desvantagem. A vantagem na escolha deste modelo acoplado para uma pesquisa pode então ser justificada em questões de custo computacional, pois o modelo mecânico possui apenas uma equação diferencial e uma outra algébrica para a geração da força ativa.



Após o processo de estudo e avaliação destes modelos acoplados, propõe-se dois novos modelos (Modelo A e Modelo B) para acoplamento eletromecânico baseado em conceitos dessas avaliações. Após o desenvolvimento destes modelos, é apresentado um terceiro modelo (Modelo C), baseado em considerações empíricas durante o processo de criação dos primeiros modelos.

O intuito de desenvolver novos modelos eletromecânicos é motivado pela minimização do custo computacional (vantagem apresentada por (NASH; PANFILOV, 2004) aliado a uma qualidade na simulação da força ativa, benefício apresentado em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)). Um modelo que reproduza de forma rápida e com qualidade o acoplamento eletromecânico pode se tornar uma referência e conseqüentemente ser muito utilizado em pesquisas com este fim.

### 3.2 Processo de Desenvolvimento dos Modelos

Ambos os modelos simplificados que inspiraram os Modelos A e B possuem dependência de um potencial de ação ( $V$ ) proveniente de algum modelo matemático-computacional com capacidade de reprodução deste evento. Dessa forma, o acoplamento eletromecânico foi realizado de maneira direta, apenas conectando essa variável em comum para cada passo de tempo. Assim, esse estímulo elétrico gera uma força ativa que evolui no tempo.

Visto o fato de ser necessário a utilização de um modelo de geração de potencial de ação para permitir um acoplamento eletromecânico aos modelos propostos, o modelo celular de (TUSSCHER et al., 2004) foi adotado. Sua escolha baseia-se na qualidade de reprodução desta atividade por este modelo.

No processo de desenvolvimento do modelo todas as simulações foram realizadas durante 600 *ms* e um único pulso elétrico foi considerado inicialmente. O tamanho do passo da discretização das equações diferenciais foi de 0.05 resultando em 12.000 pontos discretizados. O método discreto para a resolução das equações diferenciais utilizado foi o Método de Euler Explícito.

As fases subseqüentes à primeira utilizam-se de um algoritmo de inteligência computacional para ajuste de parâmetros. O algoritmo escolhido foi o algoritmo genético, devido sua facilidade de implementação e obtenção de resultados satisfatórios para diferentes tipos de problemas.

#### 3.2.1 FASE 1 - Acoplamento Direto

A primeira fase do desenvolvimento dos modelos consiste no acoplamento direto das variáveis dependentes entre o modelo elétrico e o mecânico. Dessa forma, o modelo celular de (TUSSCHER et al., 2004) foi acoplado de maneira direta ao modelo mecânico

de (NASH; PANFILOV, 2004). De maneira análoga realiza-se o acoplamento do modelo elétrico ao modelo mecânico de (GÖKTEPE; KUHL, 2010).

Como um primeiro estudo, os valores de parâmetros para ambos os modelos acoplados foram mantidos de acordo com cada uma das propostas. Além disso, nada no modelo elétrico foi alterado.

A Tabela 2 apresenta os parâmetros e seus valores para a atividade mecânica conforme apresentado em (NASH; PANFILOV, 2004), onde  $e_0$  controla o desenvolvimento e o atraso de  $Ta$  em relação a  $V$  e  $kTa$  controla a amplitude de  $Ta$ .

Parâmetro	Valor
$e_0$	1
$kTa$	47.9 <i>kPa</i>

Tabela 2 – Relação de parâmetros no modelo (NASH; PANFILOV, 2004).

A Tabela 3 apresenta os parâmetros e seus valores conforme apresentado em (GÖKTEPE; KUHL, 2010), onde  $e_0$  e  $e_\infty$  são taxas constantes de concentração,  $k$  é a saturação da tensão ativa,  $\xi$  é a taxa de transição de  $e_0$  para  $e_\infty$ ,  $vs$  é a taxa de mudança de fase e  $V_r$  é o potencial de repouso.

Parâmetro	Valor
$e_0$	0.1 <i>mV</i> <sup>-1</sup>
$e_\infty$	1 <i>mV</i> <sup>-1</sup>
$\xi$	1 <i>mV</i> <sup>-1</sup>
$vs$	0 <i>mV</i>
$k$	0.005 <i>mPa mV</i> <sup>-1</sup>
$V_r$	-80 <i>mV</i>

Tabela 3 – Relação de parâmetros no modelo (GÖKTEPE; KUHL, 2010).

Visto o fato do potencial de ação ser uma variável adimensional (NASH; PANFILOV, 2004), o potencial de ação utilizado em todas as simulações acopladas foi normalizado visando uma padronização, pertencendo agora ao domínio  $[0,1]$ .

No Modelo B, a função que controla a taxa de ativação está preparada para receber o parâmetro  $V$  em um domínio fisiológico não normalizado, em torno de  $[-86, 31]$ , para o modelo celular de (TUSSCHER et al., 2004). Dessa forma, o potencial de ação é readaptado neste termo da equação para um domínio normalizado em uma escala real de acordo com a Equação 3.1:

$$V^* = V * 143 - 94, \quad (3.1)$$

Onde  $V^*$  é o potencial de ação adaptado a ser utilizado na função de ativação do Modelo B e  $V$  é o potencial de ação proveniente do modelo de (TUSSCHER et al., 2004) normalizado para o domínio  $[0,1]$ .

### 3.2.2 FASE 2 - Ajuste dos Parâmetros via Algoritmo Genético

A segunda etapa para a criação dos modelos consistiu em pequenas considerações no modelo matemático e no ajuste dos parâmetros do modelo por um algoritmo genético desenvolvido com o intuito de encontrar um conjunto de parâmetros que evidenciem uma menor diferença entre a simulação da força ativa dos modelos apresentados para força ativa proveniente do modelo (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), este mais complexo e com maiores considerações.

A partir desta etapa os modelos mecânicos sofreram alterações matemáticas ou de valores de parâmetros via algoritmo genético. Dessa forma, os modelos simplificados para a força ativa (atividade mecânica) são agora denominados: Modelo A (baseado nas equações de (NASH; PANFILOV, 2004)) e Modelo B (baseado nas equações de (GÖKTEPE; KUHL, 2010)).

A equação 2.15 apresenta as equações para a força ativa no Modelo A, onde é evidenciado, em vermelho, os parâmetros a serem ajustados pelo Algoritmo Genético. São eles:  $kTa$  (amplitude de  $V$ ),  $e_0$  constante que controla o atraso no desenvolvimento e  $e_t$  (controle de valores de atraso de desenvolvimento e recuperação de  $Ta$  em relação ao  $V$ ).

$$\begin{aligned} \frac{dT_a}{dt} &= \epsilon(V)(k_{Ta}V - T_a), \\ \epsilon(V) &= \begin{cases} e_0 & \text{para } V < e_t \\ 10e_0 & \text{para } V \geq e_t \end{cases} \end{aligned} \quad (3.2)$$

Para a utilização do algoritmo genético é necessário a definição do domínio dos valores que cada parâmetro pode assumir (espaço de busca). O domínio de  $e_t$  é justificado no domínio do potencial de ação (visto que controla valores para mudanças de fase do mesmo, atuando como um limiar). O domínio de  $e_0$  sugere valores próximos aos valores apresentados em (NASH; PANFILOV, 2004). Por fim, o domínio para  $kTa$  segue o domínio do potencial de ação devido à sua normalização. Dessa forma os parâmetros  $e_0$ ,  $e_t$  e  $kTa$  pertencem ao domínio  $[0,1]$ .

O mesmo procedimento de definição de parâmetros a serem ajustados foi aplicado ao Modelo B, onde a equação 3.3 apresenta, em vermelho, todos os parâmetros submetidos ao Algoritmo Genético. Uma consideração é a exclusão do parâmetro  $V_r$  (potencial de repouso) devido ao domínio estar normalizado, logo o potencial de repouso é 0.

$$\frac{dT_a}{dt} = \epsilon(V)(kV - Ta), \quad (3.3)$$

$$\epsilon(V) = (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e^{-\xi(V' - vs)}})$$

A Tabela 4 apresenta o domínio para cada um dos parâmetros do Modelo B submetidos ao AG. Para todos os parâmetros, os domínios foram definidos por valores próximos aos valores de parâmetros originais apresentados por (GÖKTEPE; KUHL, 2010). Dessa forma, todos os parâmetros foram definidos no intervalo  $[0,1]$  e  $vs$ , por interagir com  $V^*$ , caracterizando uma mudança de fase deve ter o domínio similar ao de  $V^*$ . Outra consideração a ser levantada consiste na exigência de uma proporcionalidade entre os valores de  $e_0$  e  $e_\infty$ , essa proporcionalidade segue o exemplo apresentado na proposta original  $e_0 = 10 e_\infty$ .

Parâmetro	Valor
$e_0$	$[0,1]$
$e_\infty$	$[0,1]$
$\xi$	$[0,1]$
$vs$	$[-86,31]$
$k$	$[0,1]$

Tabela 4 – Relação de domínio de parâmetros estabelecidos para o Modelo B.

Após as considerações e modificações apresentadas nesta etapa, os parâmetros dos modelos foram submetidos ao AG desenvolvido com intuito de minimização da diferença entre as curvas do modelo complexo e dos modelos simplificados apresentados.

### 3.2.3 FASE 3 - Modificações Matemáticas e Adição do Atraso

Com o intuito de correção de comportamento e adição do atraso entre o estímulo e a contração novas estratégias a nível matemático foram adotadas na Fase 3. A primeira estratégia constituiu na alteração do termo amplitude x potencial de ação ( $kTa * V$ ) no Modelo A e saturação x potencial de ação ( $k * V$ ) para o Modelo B. Este termo, antes linear, torna-se agora uma função de  $V$  monótona crescente baseada na função de distribuição normal até sua metade. Esta alteração pode ser vista nas Equações 3.4 e 3.5 para os Modelos A e B, respectivamente.

$$\frac{dT_a}{dt} = \epsilon(V)(kTa(V) - Ta), \quad (3.4)$$

$$\epsilon(V) = \begin{cases} e_0 & \text{para } V < e_t \\ 10e_0 & \text{para } V \geq e_t \end{cases},$$

$$kTa(V) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

Dessa forma, um parâmetro deixa de existir em cada modelo  $kTa$  e  $k$ . Entretanto um novo parâmetro surge em ambos os modelos. Trata-se do desvio padrão na equação da distribuição normal ( $\sigma$ ). A média em ambos os modelos é considerado constante como o valor máximo assumido pelo potencial de ação (interesse apenas na primeira metade da distribuição). Assim,  $\mu$  assume o valor 1 para o Modelo A e para o Modelo B.

$$\begin{aligned}\frac{dT_a}{dt} &= \epsilon(V)(k(V) - T_a), \\ \epsilon(V) &= (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e^{(-\xi(V - v_s))}}), \\ k(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-\mu}{\sigma}\right)^2}\end{aligned}\tag{3.5}$$

Considerando a existência biológica de um atraso entre o estímulo elétrico e o início da contração muscular cardíaca é possível perceber a necessidade de adição de uma nova equação diferencial para que seja considerado este atraso. Deste modo, é inserido uma nova equação para a tensão ativa denominada Tensão Ativa Intermediária (TAI) que assume a equação da TA anterior e a Tensão Ativa já considerada é agora expressa como a multiplicação do controle de ativação (mesmo utilizado na Tensão Ativa Intermediária) pela diferença entre a TA e a TAI.

$$\begin{aligned}\frac{dT_{a_i}}{dt} &= \epsilon_0(V)(kTa(V) - T_{a_i}), \\ \frac{dT_a}{dt} &= \epsilon_1(V)(T_{a_i} - T_a), \\ \epsilon_0(V) = \epsilon_1(V) &= \begin{cases} e_0 & \text{para } V < e_t \\ 10e_0 & \text{para } V \geq e_t \end{cases}, \\ kTa(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}\end{aligned}\tag{3.6}$$

Os conjuntos de Equações 3.6 e 3.7 expressam os Modelos A e B com a adição das considerações propostas nesta fase bem como, em vermelho, os parâmetros a serem submetidos ao algoritmo genético com o intuito de reprodução da tensão ativa proveniente de um modelo complexo. Os domínios de cada parâmetro para a submissão no algoritmo genético continuam como na fase anterior e o novo parâmetro adicionado ( $\sigma$ ) por ser um parâmetro dependente de uma função de  $V$ , segue o domínio do potencial de ação para ambos os modelos ( $[0,1]$ ).

$$\begin{aligned}
\frac{dT a_i}{dt} &= \epsilon_0(V)(k(V) - T a_i), \\
\frac{dT a}{dt} &= \epsilon_1(V)(T a_i - T a), \\
\epsilon_0(V) = \epsilon_1(V) &= (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e^{(-\xi(V-v_s))}}), \\
k(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Mais uma vez, após estas considerações e modificações propostas nesta etapa os parâmetros dos modelos foram submetidos ao AG desenvolvido com intuito de minimização da diferença entre as curvas do modelo complexo e dos modelos simplificados apresentados.

### 3.2.4 FASE 4 - Correção do Atraso

A quarta e última etapa do desenvolvimento dos modelos consiste na correção do multiplicador da equação diferencial proposta para o atraso, devido a seu comportamento ainda inadequado. Dessa forma, o termo multiplicador não é mais o mesmo da equação diferencial para a TAI. Este se desmembra em uma função definida por partes dependentes de TAI e do potencial de ação.

O Modelo A desenvolvido por completo é dado na equação 3.8. Pode ser evidenciado a mudança nos valores de controle de velocidade da TA ( $e_1(V)$ ) com a adição das considerações descritas. Para isto, foram adicionados 4 novos parâmetros ( $x_1, x_2, x_3$ ), onde  $x_1$  altera o valor do multiplicador da equação e  $x_2$  e  $x_3$  são pontos de V e de  $T a_i$  que controlam essa alteração.

$$\begin{aligned}
\frac{dT a_i}{dt} &= \epsilon_0(V)(kT a(V) - T a_i) \\
\frac{dT a}{dt} &= \epsilon_1(V, T a_i)(T a_i - T a) \\
\epsilon_0(V) &= \begin{cases} e_0 & \text{para } V < e_t \\ 10e_0 & \text{para } V \geq e_t \end{cases} \\
\epsilon_1(V, T a_i) &= \begin{cases} x_1 & \text{para } V > x_2 \text{ e } T a_i < x_3 \\ e_0(V) & \text{caso contrário} \end{cases} \\
kT a(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}
\end{aligned} \tag{3.8}$$

O conjunto de Equações 3.9 apresenta o Modelo B, de uma forma definitiva, todas as equações necessárias para geração da força ativa deste modelo. As alterações no multiplicador (controle de velocidade) ( $e_1(V, T a_i)$ ) são as mesmas apresentados para o Modelo A.

$$\begin{aligned}
\frac{dT a_i}{dt} &= \epsilon_0(V)(k(V) - T a_i) \\
\frac{dT a}{dt} &= \epsilon_1(V)(T a_i - T a) \\
\epsilon_0(V) &= (e_0 + (e_\infty - e_0)e^{-e^{(-\xi(V - v_s))}}) \\
\epsilon_1(V, T a_i) &= \begin{cases} x_1 & \text{para } V > x_2 \text{ e } T a_i < x_3 \\ e_0(V) & \text{caso contrário} \end{cases} \\
k(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Sobre o domínio dos novos parâmetros adicionados:  $x_1$  deve pertencer ao mesmo domínio de  $e_0(V)$  pois o substituirá em alguns instantes. Já  $x_2$  e  $x_3$  devem pertencer aos domínios de  $V$  e  $T a_i$ , respectivamente. Pois definem para que valores dessas variáveis haverá alterações em  $\epsilon_1(V, T a_i)$ . Dessas forma,  $x_1$ ,  $x_2$  e  $x_3$  pertencem ao domínio  $[0,1]$  para ambos os modelos.

Pela última vez, após estas considerações e modificações apresentadas nesta fase os parâmetros dos modelos foram submetidos ao AG desenvolvido com intuito de minimizar a diferença entre as curvas do modelo complexo e dos modelos simplificados apresentados.

Os resultados para cada uma das etapas para ambos os modelos serão apresentados e discutidos no Capítulo 4.

### 3.3 O Modelo C

Com base no desenvolvimento dos Modelos A e B, inspirados em modelos simplificados apresentados na literatura, uma característica empírica foi percebida: para ambos os modelos quanto menor a variação do multiplicador  $e_0(V)$  melhor o resultado da reprodução da tensão ativa.

Esta variação no melhor conjunto de parâmetros ajustados é tão pequena, que o comportamento do multiplicador  $e_0(V)$  é quase uma constante como apresentado na Figura 18.

Com base neste fato, deu-se início a criação de um novo modelo para geração de força ativa: o Modelo C. Neste modelo, todas as considerações e fases geradas no processo de criação dos Modelos A e B são mantidas, entretanto, com apenas a modificação do multiplicador da equação diferencial para TAI. Esta modificação consiste na substituição do multiplicador  $e_0(V)$  por uma constante de ativação  $c_0$ . O conjunto de Equações 3.10 apresenta o Modelo C de uma forma completa com a adição desta alteração.

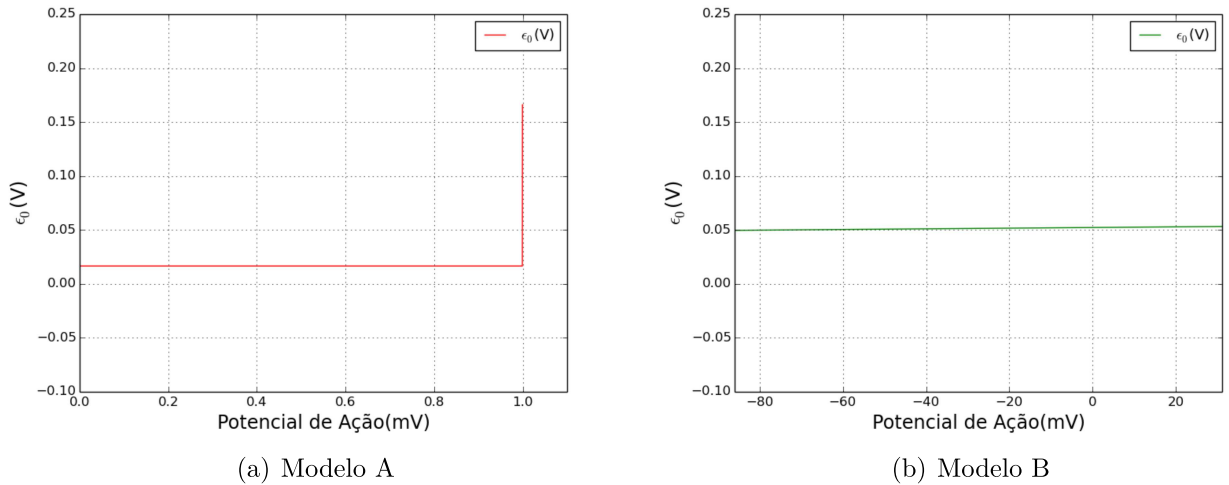


Figura 18 –  $\epsilon_0(V)$  para os valores potencial de ação para os Modelos A e B.

$$\begin{aligned}
 \frac{dT a_i}{dt} &= c_0(k(V) - T a_i) \\
 \frac{dT a}{dt} &= \epsilon_1(V, T a_i)(T a_i - T a) \\
 \epsilon_1(V) &= \begin{cases} x_1 & \text{para } V > x_2 \text{ e } T a_i < x_3 \\ e_0(V) & \text{caso contrário} \end{cases} \\
 k(V) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2}
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Ainda no conjunto de Equações 3.10 é possível verificar, em vermelho, os parâmetros do modelo a serem ajustados no algoritmo genético que minimiza as diferenças entre as forças ativas do Modelo C e o modelo realístico utilizado como objetivo. Sobre o domínio do novo parâmetro:  $c_0$  pretende-se manter o domínio do multiplicador  $e_1(V)$  entre  $[0,1]$ .

Nota-se que o Modelo C possui 2 parâmetros a menos que o Modelo A e 3 parâmetros a menos que o Modelo B e uma equação algébrica a menos que ambos os modelos. Por fim, os parâmetros do Modelo C foram submetido ao ajuste de parâmetros proposto pelo AG.

### 3.4 Algoritmo Genético Desenvolvido

Algoritmos genéticos são algoritmos de busca e otimização aplicados em diferentes áreas do conhecimento. Com a finalidade de encontrar uma menor diferença entre a curva de força ativa gerada pelos modelos simplificados propostos e a curva de função ativa resultante de um modelo acoplado com mais considerações ((OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)) um algoritmo genético foi desenvolvido.

Para a utilização de um AG para um problema específico é necessária a definição: de uma função objetivo a ser otimizada, de uma representação para os indivíduos, de



operações compatíveis a estes indivíduos e de um método para de seleção de pais. Um estudo dos parâmetros para o AG pode ser necessário.

Dessa forma, a função objetivo para este problema é calculada como sugere a Equação 3.11. Onde  $n$  menciona o número de pontos discretizados de cada função e  $G(x_i)$  e  $F(x_i)$  referem-se às funções para geração de força ativa provenientes do modelo proposto e do modelo exemplo (no ponto  $x_i$ ), respectivamente. Uma consideração a ser levantada é que o tempo de simulação, o tamanho do passo e conseqüentemente o número de pontos discretizados deve ser o mesmo para  $G(x)$  e  $F(x)$ .

$$\text{Min} \sum_{i=1}^n (|F(x_i) - G(x_i)|) \quad (3.11)$$

Definido a função objetivo, faz-se necessário a determinação da representação dos indivíduos a serem utilizados no AG. Neste trabalho a representação adotada consistiu em cadeias de caracteres binários, assim como a representação de (HOLLAND, 1973). 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 19 apresenta o exemplo de um indivíduo de 4 genes representado cada gene por uma cadeia de 10 bits.

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

Figura 19 – Representação de um indivíduo de 4 genes

A seleção de pais adotada neste algoritmo consistiu 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) para o indivíduo a ser gerado.

Definido os pais, são aplicados operadores genéticos a fim de contribuição para a geração de um novo indivíduo que tenda 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 podem ser desmembrados caso os pontos de cortes sorteados compreendam no meio desta representação.

O operador de mutação utilizado consiste na inversão simples de um bit de acordo com uma taxa 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 possibilitar uma curva de 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, 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.

Devido à natureza probabilística e não determinística destes algoritmos, é necessário que haja uma quantidade mínima de execuções para uma mesma configuração de parâmetros. Vista disso, cada combinação de parâmetros foi executadas 15 vezes para todos os experimentos propostos neste trabalho.

Quanto aos parâmetros do algoritmo genético 3 taxas de cruzamento e 3 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., 2017a). Para a mutação, as taxas definidas foram de [0.025, 0.05, 0.1].

Com o intuito de promover um estudo comparativo entre todos os cenários a serem executados, o número de avaliações (indivíduos x gerações) para todas as execuções será fixado em 10000. Dessa forma, analisaremos 3 cenários:

- 50 indivíduos e 200 gerações
- 100 indivíduos e 100 gerações
- 200 indivíduos e 50 gerações

Assim, configura-se para cada execução do algoritmo um conjunto de 27 cenários provenientes das 3 combinações de parâmetros: número de indivíduos e gerações; número de taxas de cruzamento analisadas e número de taxas de mutação a serem analisadas. Definindo um cenário de experimento fatorial completo.

### 3.5 Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C

Após a criação e a verificação da capacidade de reprodução da tensão ativa pelos três modelos propostos baseado no trabalho de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), iniciou-se uma nova fase do projeto. Esta fase consiste na validação de um dos modelos propostos: o Modelo C, escolhido por apresentar um melhor ajuste quando comparado aos

demais. Com este propósito, inicialmente, o modelo foi testado quanto à capacidade de reprodução da tensão ativa baseada em múltiplos estímulos elétricos sequenciais periódicos.

O trabalho acoplado utilizado como referência foi apresentado em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Esta proposta baseia-se no potencial de ação do modelo de (NOBLE et al., 1991) e a força ativa no modelo de (RICE; WINSLOW; HUNTER, 1999). Assim, esta proposta de modelo eletromecânico foi implementada e utilizada como referência para os experimentos dessa seção.

Ainda no trabalho de (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) foram apresentadas simulações eletromecânicas para diferentes períodos, entre eles 0.4, 0.5 e 0.75 s. A Figura 20 apresenta o desenvolvimento do potencial de ação e da tensão ativa para os períodos (a) 0.4 s, (b) 0.5 s e (c) 0.75 s, no estado estacionário.

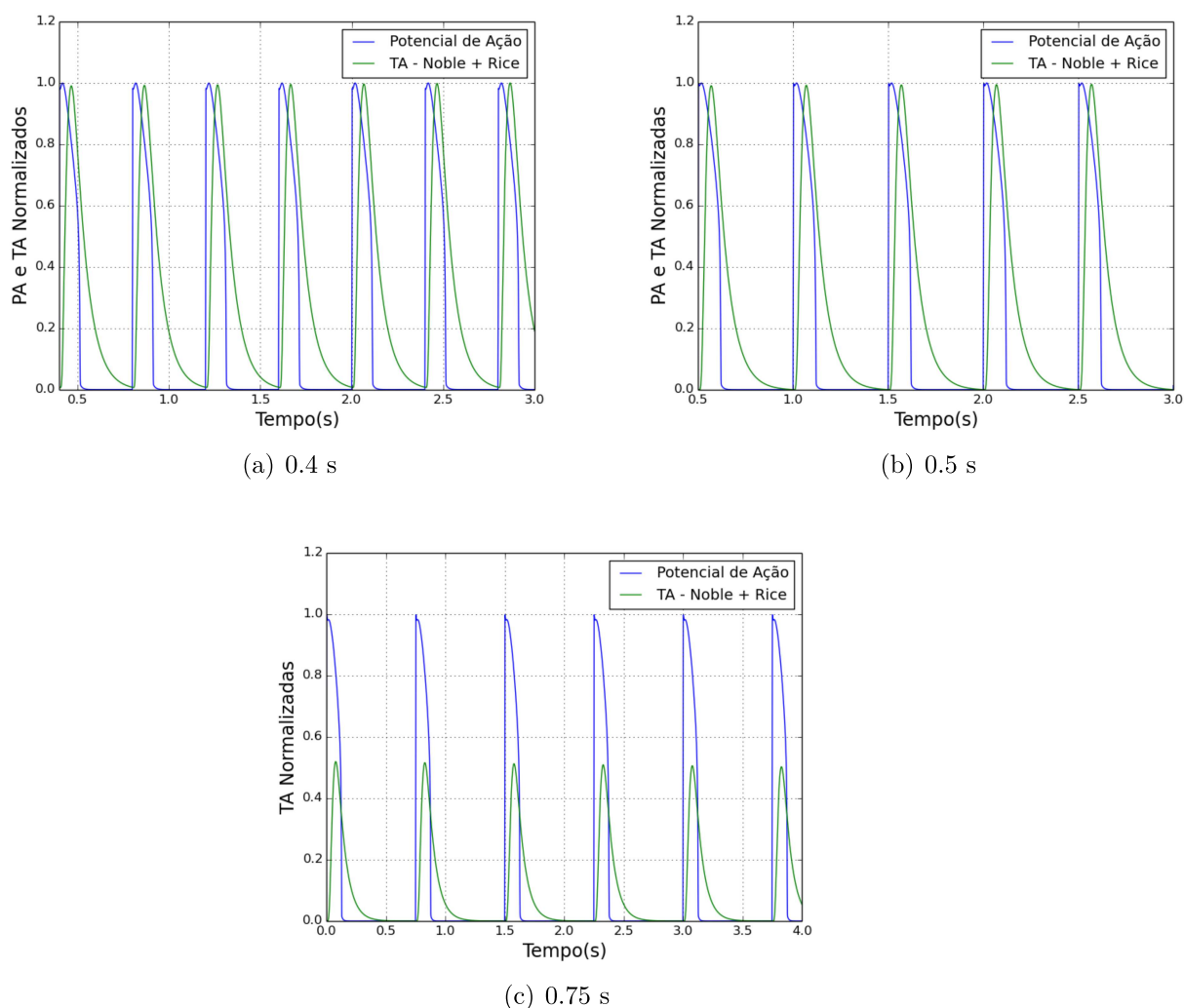


Figura 20 – Potencial de ação e força ativa no estado estacionário para os períodos de 0.4, 0.5 e 0.75 s

Com o intuito de reprodução da tensão ativa para cada período no estado estacionário como apresentado por (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) na Figura 20, acopla-se o

potencial de ação utilizado neste modelo ao modelo mecânico C. Para esta reprodução, um ajuste de parâmetros utilizando o AG desenvolvido será aplicado para cada período. Novamente é válido considerar o fato de que modelo apresentado na Figura 20 é mais complexo e conta com mais considerações fisiológicas, conseqüentemente mais equações. Dessa forma, haverá um ganho em custo computacional caso a simulação alcance os resultados esperados.

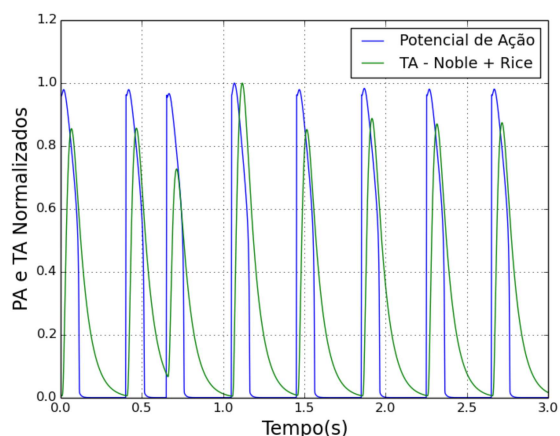
Com o intuito de obter esta aproximação, o algoritmo genético desenvolvido para o ajuste de parâmetros foi levemente modificado. A modificação consiste na alteração da função de força ativa utilizada como exemplo. Assim, a força ativa exemplo anteriormente era proveniente do modelo acoplado apresentado em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010). Agora, esta força é proveniente do modelo acoplado apresentado por (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Resultados para este acoplamento para os valores de períodos apresentados no estado estacionário são apresentados no Capítulo 4.

Simultâneo ao processo de ajuste de parâmetros para os períodos de 0.4, 0.5 e 0.75s no estado estacionário, inicia-se o procedimento de validação do Modelo C. Este processo foi baseado na verificação da capacidade de reprodução do modelo proposto a contrações extra-sistólicas.

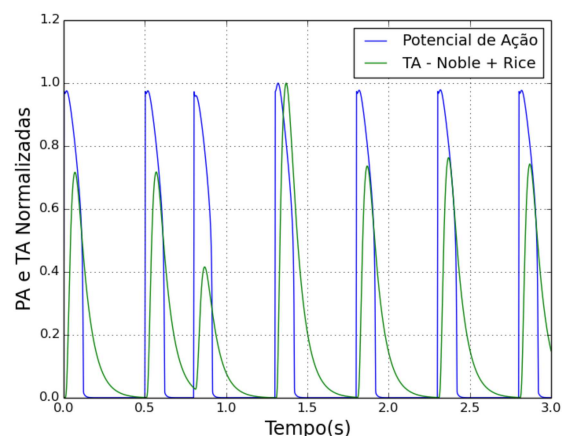
O modelo acoplado de (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) apresenta experimentos para este fenômeno para diferentes períodos, entre eles os períodos utilizados neste trabalho. Dessa forma, será verificado a capacidade do Modelo C quanto à reprodução da força ativa através dos eventos de extra-sístole baseado no resultado apresentado no trabalho original. Na proposta utilizado como exemplo, após reprodução desta atividade um pulso elétrico rápido é adicionado após uma sequência de pulsos regulares. Dessa forma, para o período de 0.75 é adicionado um estímulo rápido 0.45 s; para o período de 0.5 s é adicionado um estímulo 0.3 s, já para o período de 0.4 s há a adição de um estímulo 0.25 s.

A Figura 21 apresenta o potencial de ação e a tensão ativa para os períodos de (a) 0.4 s e (b) 0.5 s e (c) 0.75 s evoluindo no tempo após o estímulo adicionado para desenvolvimento de contrações extra-sistólicas. O segundo estímulo para ambos os períodos representa o estímulo adicionado. Ao observar esta figura é fácil perceber que este estímulo causa um comportamento equivocado na reprodução da força. Além disso, para o período de 0.4 s é possível verificar o fenômeno do *alternans* que consiste na alternância entre os picos da tensão ativa entre um estímulo e outro.

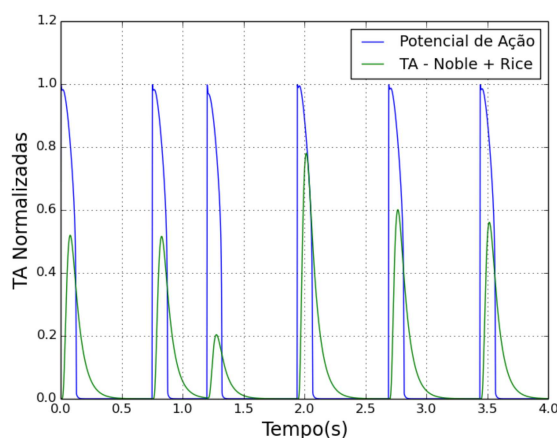
Visto o fato do modelo eletromecânico apresentado já possuir parâmetros ajustados para o estado estacionário na etapa anterior. Será verificado a capacidade deste modelo quanto à capacidade de reprodução de experimentos que envolvam contrações extra-sistólicas e alternância nos picos de força ativa utilizando o mesmo conjunto de parâmetros encontrados para o estado estacionário. Este procedimento tem o intuito de verificar o modelo apresentado nesta proposta.



(a) Adição do estímulo extra para período 0.4s



(b) Adição do estímulo extra para período 0.5s



(c) Adição do estímulo extra para período 0.75

Figura 21 – Potencial de ação e força ativa após adição de um pequeno estímulo extra para os períodos de 0.4, 0.5 e 0.75 s

Outra avaliação apresentada consiste na utilização de parâmetros encontrados a partir da simulação para um período específico para simulação de outros períodos visando um estudo da capacidade destas reproduções focados em experimentos que envolvem as extra-sístoles. Estes resultados possuem limitações, motivando o desenvolvimento de um ajuste simultâneo para todos os períodos. Assim, é proposto um ajuste utilizando o AG desenvolvido que encontre um único conjunto de parâmetros para os três períodos utilizados de forma a reproduzir com boa qualidade os três cenários propostos.

Dessa forma, o conjunto de parâmetros encontrado por este ajuste tende a ser satisfatório independente do período do PA. Para isto, a função de aptidão apresentada pelo AG deve ser modificada considerando agora a soma entre a diferença da força ativa gerada pelo modelo proposto e a força gerada pelo modelo exemplo para os três períodos utilizados de forma concomitante como sugere a equação :

$$\text{Min} \sum_{i=1}^n (|F_1(x_i) - G_1(x_i)| + |F_2(x_i) - G_2(x_i)| + |F_3(x_i) - G_3(x_i)|) \quad (3.12)$$

onde  $n$  refere-se ao número de pontos discretizados de cada função e  $F_1(x_i)$  e  $G_1(x_i)$  referem-se às funções para geração de força ativa provenientes do modelo proposto e do modelo exemplo (no ponto  $x_i$ ) para a simulação com período de 0.4 s. De forma análoga,  $F_2(x_i)$  e  $G_2(x_i)$  para simulações com período 0.5 s e  $F_3(x_i)$  e  $G_3(x_i)$  para simulações com período 0.75 s. Nota-se que as simulações necessitam apresentar um mesmo número de pontos discretizados e um mesmo tempo de simulação. Com esta finalidade, todas as simulações descritas nesta seção foram executadas por 50 s até o alcance do estado estacionário e mais 5 s para avaliação e reprodução de cada fenômeno. O tamanho do passo utilizado foi de 0.002.

### 3.6 Infra-estrutura Computacional

Os códigos desenvolvidos neste trabalho 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.

## 4 RESULTADOS ALCANÇADOS

Neste capítulo são apresentados todos os resultados obtidos nos experimentos desta dissertação. O capítulo está dividido em: Desenvolvimento do modelo, Ajustes para o Modelo C, Algoritmos Genéticos para ajustes dos modelos propostos e Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C.

### 4.1 Desenvolvimento do modelo

Como descrito no capítulo anterior para se obter um modelo que reproduza a força ativa baseado em um modelo com poucas equações diferenciais foi necessário que se submetesse o modelo a várias fases. O resultado de cada uma das fases é descrito a seguir, bem como os parâmetros encontrados pelo AG nas fases em que o algoritmo foi utilizado. Como o potencial de ação é o responsável por gerar o processo de contração, em todas as figuras desta fase do trabalho o estímulo elétrico será apresentado. Além disso, a curva objetivo (proveniente de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010)), no qual deseja-se aproximar também será apresentada em todas as figuras desta fase.

#### 4.1.1 FASE 1 - Acoplamento Direto

A Figura 22 apresenta o resultado do acoplamento direto entre o modelo de (TUSSCHER et al., 2004) e os modelos de (NASH; PANFILOV, 2004) em (a) e (GÖKTEPE; KUHL, 2010) em (b). Em ambos os modelos foram utilizados valores de parâmetros extraídos de seus respectivos trabalhos originais.

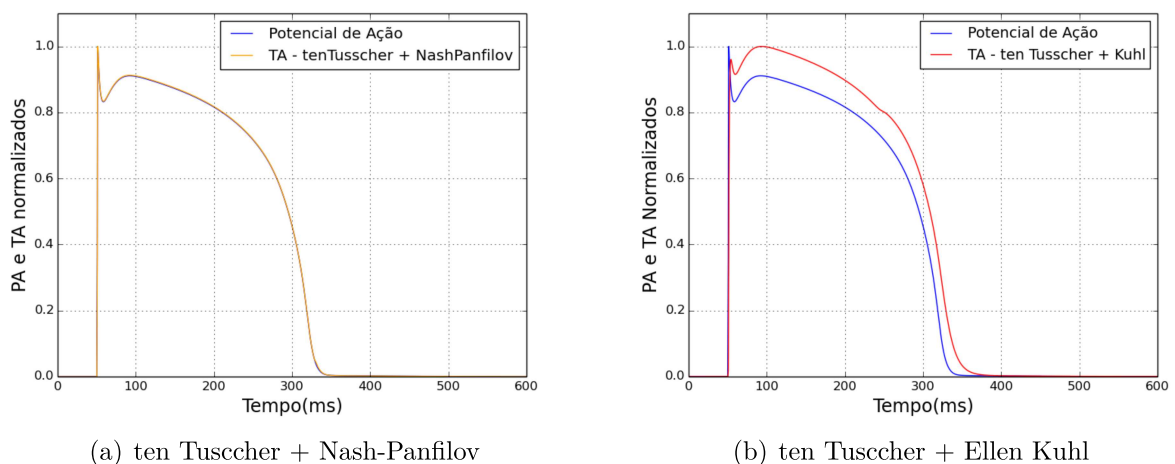


Figura 22 – Potencial de Ação e Tensão Ativa (TA) para os modelos acoplados ten Tusscher + Nash-Panfilov e ten Tusscher + Ellen Kuhl.

Como é possível ver na Figura 22, o acoplamento direto não apresenta um comportamento adequado para a força ativa em nenhuma das duas propostas. Este fenômeno

pode estar relacionado a valores de parâmetros não adequados, ou seja, valores que não permitem o desempenho do seu parâmetro no no modelo, fazendo com que a tensão ativa tenda ao comportamento do potencial de ação.

Partindo desta avaliação, motivou-se a execução de uma nova etapa no processo de desenvolvimento dos modelos, denominada: Fase 2.

#### 4.1.2 FASE 2 - Ajuste dos Parâmetros via Algoritmo Genético

Após a desenvolvimento da Fase 2, a Figura 23 apresenta o resultado para pequenas alterações em considerações no modelo e submissão dos parâmetros de cada um dos dois modelos ao algoritmo genético respeitando seus domínios pré-estabelecidos.

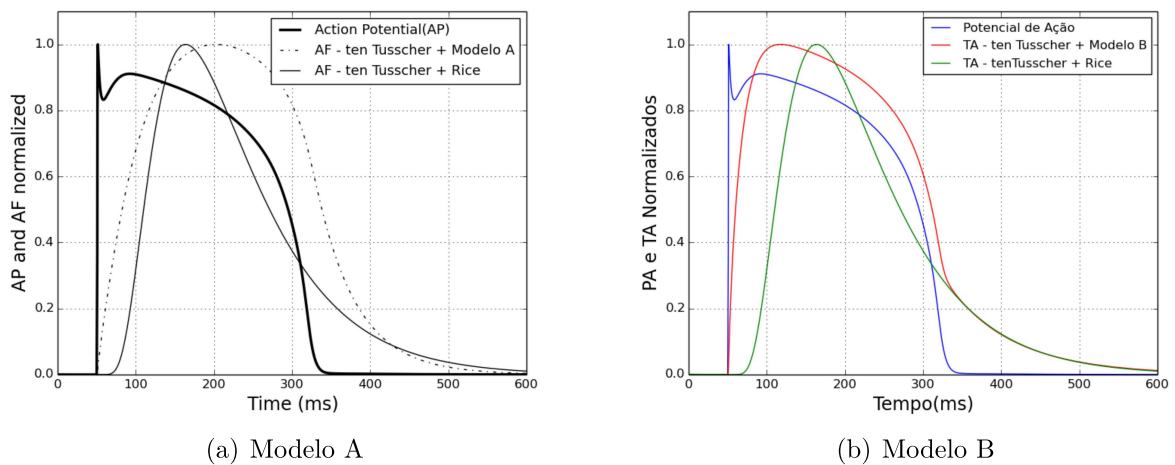


Figura 23 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético

É possível verificar que a tensão ativa apresentou melhores resultados quando comparados a primeira fase do processo de criação dos modelos visando uma aproximação à tensão ativa do modelo exemplo. Entretanto, a qualidade da reprodução da mesma ainda é ruim, principalmente para o modelo B, que ainda tende ao potencial de ação em trechos de sua evolução.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os valores dos parâmetros encontrados pelo AG nesta fase para os Modelos A e B, respectivamente.

1 c Parâmetro	Valor
$e_0$	0.001953
$e_t$	0.000002 $mV$
$kTa$	0.760743 $kPa$

Tabela 5 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo A.



Parâmetro	Valor
$e_0$	0.007813 $mV^{-1}$
$e_\infty$	0.078125 $mV^{-1}$
$\xi$	0.148438 $mV$
$vs$	-78.749999 $mV$
$k$	0.556641 $mV^{-1}$

Tabela 6 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo B

Após a execução desta fase, conclui-se que apenas o ajuste de parâmetros não é suficiente para a obtenção dos resultados esperados. Dessa forma, uma nova estratégia foi adotada. Esta estratégia foi descrita como uma nova fase no processo de desenvolvimento dos modelos: a Fase 3.

#### 4.1.3 FASE 3 - Modificações Matemáticas e Adição do Atraso

Visto o fato das simulações ainda não obterem comportamento satisfatório, nesta fase do processo de criação dos modelos foram realizadas alterações em conceitos matemáticos no modelo afim de contribuir com a aproximação da força ativa utilizada como exemplo e das forças ativas geradas pelos modelos apresentados. Além disso, uma equação para considerar o atraso entre o estímulo elétrico e a geração da força foi adicionada.

A Figura 25 apresenta os resultados obtidos para a terceira fase do desenvolvimento dos Modelos A e B. É possível verificar um aumento significativo na qualidade na reprodução da tensão ativa em ambos os modelos quando comparadas a curva de um modelo realístico complexo.

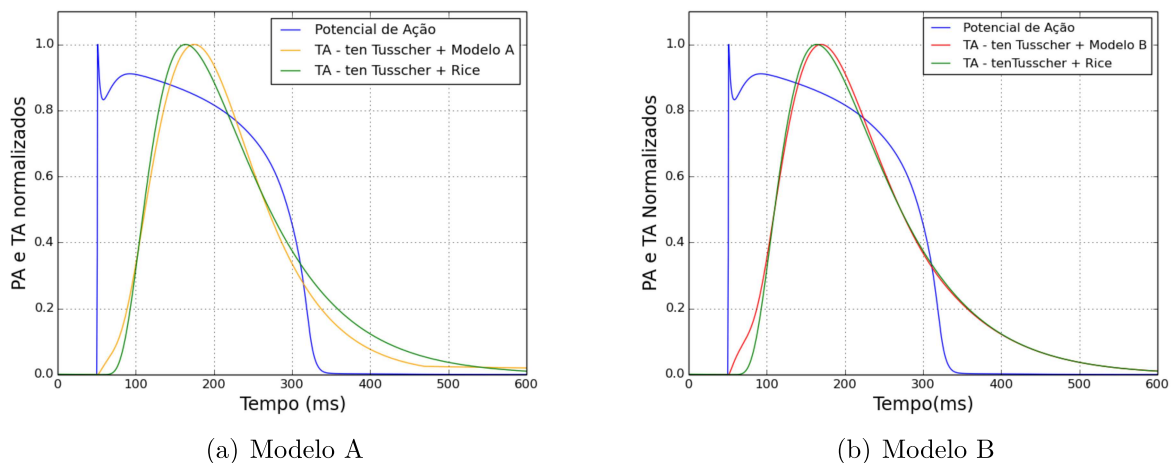


Figura 24 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético

Conclui-se que o desenvolvimento do modelo segue um caminho promissor. Entretanto, o fenômeno de atraso (uma das propostas de adição desta fase) ainda não

obteve o resultado esperado. Baseado no fato de que ainda assim, quando um estímulo elétrico acontece, mesmo que de forma lenta, a contração se inicia, não caracterizando o comportamento biológico para este fenômeno.

As Tabelas 7 e 8 apresentam os valores de parâmetros encontrados pelo algoritmo genético para a terceira fase do desenvolvimento do modelo. Ao analisar este conjunto de parâmetros é possível perceber a contribuição de cada parâmetro a sua funcionalidade pré-estabelecida baseado nos domínios de cada parâmetro dos modelos originais.

Parâmetro	Valor
$e_0$	0.001953
$e_t$	0.000977 $mV$
$\sigma$	0.066406

Tabela 7 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo A.

Parâmetro	Valor
$e_0$	0.003906 $mV^{-1}$
$e_\infty$	0.039063 $mV^{-1}$
$\xi$	0.001953 $mV$
$vs$	-0.078084 $mV$
$\sigma$	0.049805

Tabela 8 – Parâmetros obtidos pelo AG no Modelo B.

Ainda assim é possível promover melhorias no modelo, estas melhorias deram origem a última fase do procedimento de criação do modelo: a Fase 4. Nesta fase será considerado um novo multiplicador para a equação da Tensão Ativa com o intuito de correção da proposta de adição do atraso entre o estímulo elétrico e a contração via Tensão Ativa Intermediária.

#### 4.1.4 FASE 4 - Correção do Atraso

A última etapa de desenvolvimento dos modelos apresentou considerações para correção de atraso para os Modelos A e B. A Figura 25 apresenta o último ajuste do algoritmo genético para a criação dos modelos.

Como é possível verificar, os modelos propostos foram capazes de reproduzir com excelente qualidade a força ativa que gera a contração com base na comparação do modelo de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010), modelo complexo e com inúmeras considerações.

Considerando a quantidade de equações necessárias para estas simulações, os modelos propostos foram capazes de diminuir 11 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas sem que houvesse uma perda em qualidade na reprodução da atividade mecânica.

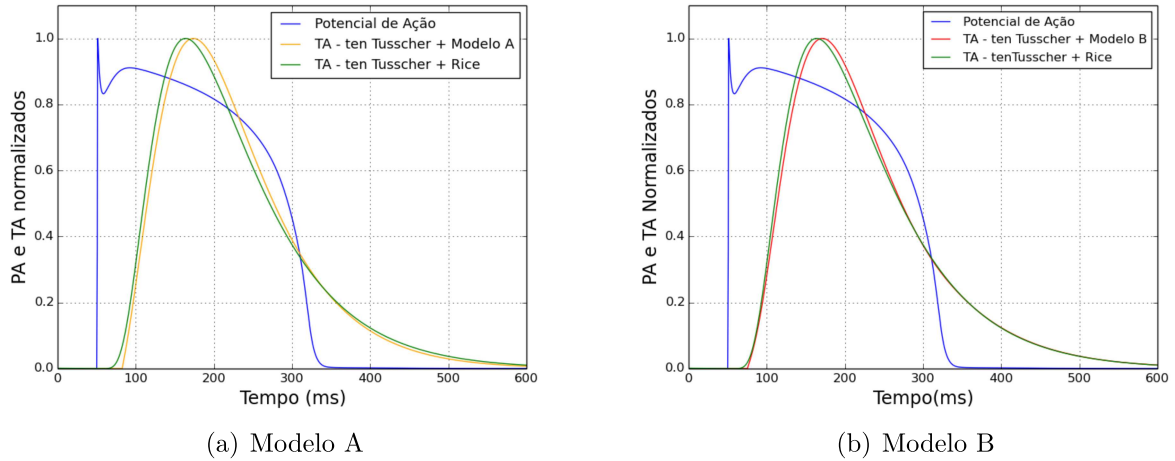


Figura 25 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via AG.

As Tabelas 9 e 10 apresentam os parâmetros finais obtidos para as simulações da atividade mecânica dos modelos propostos A e B, respectivamente.

Parâmetro	Valor
$e_0$	0.016602
$e_t$	0.999024 $mV$
$\sigma$	0.050781
$x_1$	0.00001
$x_2$	0.82594 $mV$
$x_3$	0.42852

Tabela 9 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo A.

Parâmetro	Valor
$e_0$	0.003906 $mV^{-1}$
$e_\infty$	0.039063 $mV^{-1}$
$\xi$	0.001953 $mV$
$vs$	-0.312459 $mV$
$\sigma$	0.049805
$x_1$	0.00001
$x_2$	0.8 $mV$
$x_3$	0.22

Tabela 10 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo B.

## 4.2 Ajustes para o Modelo C

Após observações sobre comportamentos e valores dos parâmetros para os modelos A e B encontrados pelo ajuste do algoritmo genético, foi proposto para o Modelo C a

utilização de uma constante ( $c_0$ ) de multiplicação à equação diferencial proposta para TAI, substituindo a equação algébrica ( $\epsilon_0(V)$ ).

Na Figura 26 é apresentada a tensão ativa para o modelo eletromecânico C proveniente do ajuste de parâmetros realizados pelo AG.

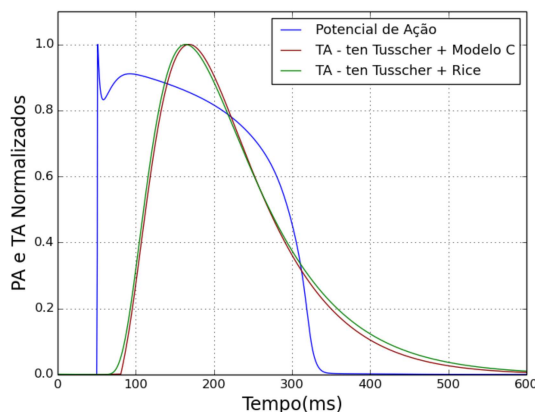


Figura 26 – Potencial de Ação e Tensão Ativa para o modelo eletromecânico C após ajuste via algoritmo genético

É possível observar que assim como os modelos anteriores, este modelo também foi capaz de reproduzir a força ativa proveniente de um modelo mais complexo. Entretanto, de uma forma ainda mais simplificada, eliminando uma equação algébrica e dois parâmetros em relação ao Modelo A e três parâmetros em relação ao Modelo B.

Na Tabela 11 são apresentados os parâmetros finais obtidos pelo ajuste de parâmetros pelo AG para o modelo acoplado C.

Parâmetro	Valor
$c_0$	0.016602
$\sigma$	0.042969
$x_1$	0.0001
$x_2$	0.827044 mV
$x_3$	0.209961

Tabela 11 – Parâmetros finais obtidos pelo AG no Modelo C.

#### 4.3 Algoritmos Genéticos para ajustes dos modelos propostos

Nesta Seção são apresentados resultados relevantes alcançados pelo AG. Estes resultados basearam a escolha de qual modelo prosseguir para a próxima etapa do trabalho. Na Tabela 12 são dispostos para o melhor conjunto de parâmetros do AG (Tm, Tc, TamPop e Ger): sua média, melhor execução, pior execução e desvio padrão ( $\sigma$ ) obtido pelas 15 execuções deste mesmo conjunto de parâmetros. Estes dados são apresentados para os 3 modelos desenvolvidos em suas versões finais.

Para apontar um conjunto de parâmetro como o melhor, foi escolhido o conjunto que apresentasse a menor média de suas 15 execuções para a função de aptidão dentre as 27 combinações de parâmetros possíveis para cada modelo.

Modelo	TamPop	Ger	Tc	Tm	Melhor	Pior	$\sigma$	Média
A	50	200	0.6	0.025	259.66	658.83	101.25	317.52
B	50	200	0.6	0.025	141.09	542.30	121.05	256.46
C	50	200	0.4	0.025	116.04	212.52	30.98	169.05

Tabela 12 – Dados obtidos pelo AG para o melhor cenário para cada um dos modelos propostos

É possível analisar na Tabela 12 que para ambos os modelos o melhor tamanho da população foram 50 indivíduos e conseqüentemente 200 gerações. Dessa forma, durante a execução do algoritmo, intensificar características dos indivíduos da população durante a evolução foi mais interessante que uma diversificação.

Outro fato interessante a se analisar é que o menor valor possível a ser assumido pela taxa de mutação (0.025) compõe o melhor cenário para todos os modelos. Isto se deve a sensibilidade dos modelos propostos (uma pequena alteração em um valor do parâmetro pode prejudicar muito a função objetivo). Assim, uma perturbação, por menor que seja, em um bit significativo no código genético pode levar esta solução a outra muito distante, dificultando a evolução. Isto pode ser confirmado em (MITCHELL, 1998), que sugere 0.01 (valor ainda menor que o alcançado pelo AG) como o valor a ser utilizado para este parâmetro.

Além disso, sobre a taxa de cruzamento, dois dos três modelos obtiveram o mesmo valor sugerido por (MITCHELL, 1998) de 0.6. Confirmando a confiança deste valor para este parâmetro na utilização de um AG.

Quanto aos modelos, é fácil ver que o Modelo C, por menor que seja a diferença, é o modelo que mais se aproxima da função objetivo, seguido do Modelo B e então do Modelo A. Na Figura 27 é expresso a curva de convergência da melhor função de aptidão no decorrer das gerações para cada um dos três modelos. Estas foram as curvas que obtiveram os melhores conjuntos de parâmetros para cada um dos modelos e estes parâmetros foram apresentados no resultado final de cada um dos modelos.

Assim, é possível verificar mais uma vez, agora na Figura 27 o desempenho superior do Modelo C em relação aos outros modelos baseados na função de aptidão. Isto se deve, prioritariamente, ao seu processo de criação que utilizou-se de conhecimento prévio obtido no processo de desenvolvimento dos outros dois modelos.

A Figura 28 apresenta a curva de convergência para as 15 execuções destes melhores conjuntos de parâmetros encontrados para cada um dos modelos: (a) Modelo A; (b) Modelo B; (c) Modelo C, em que cada linha de evolução representa uma execução isolada do algoritmo.

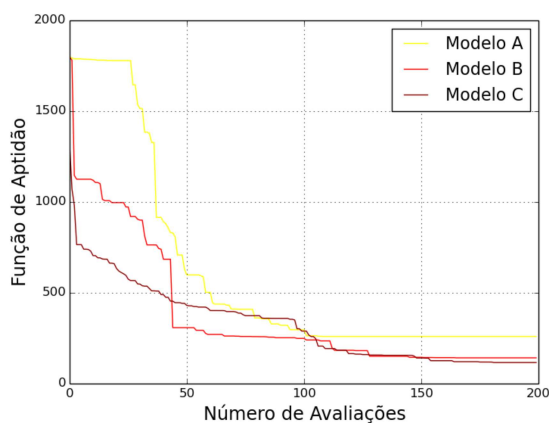


Figura 27 – Convergência da melhor execução para cada um dos modelos criados

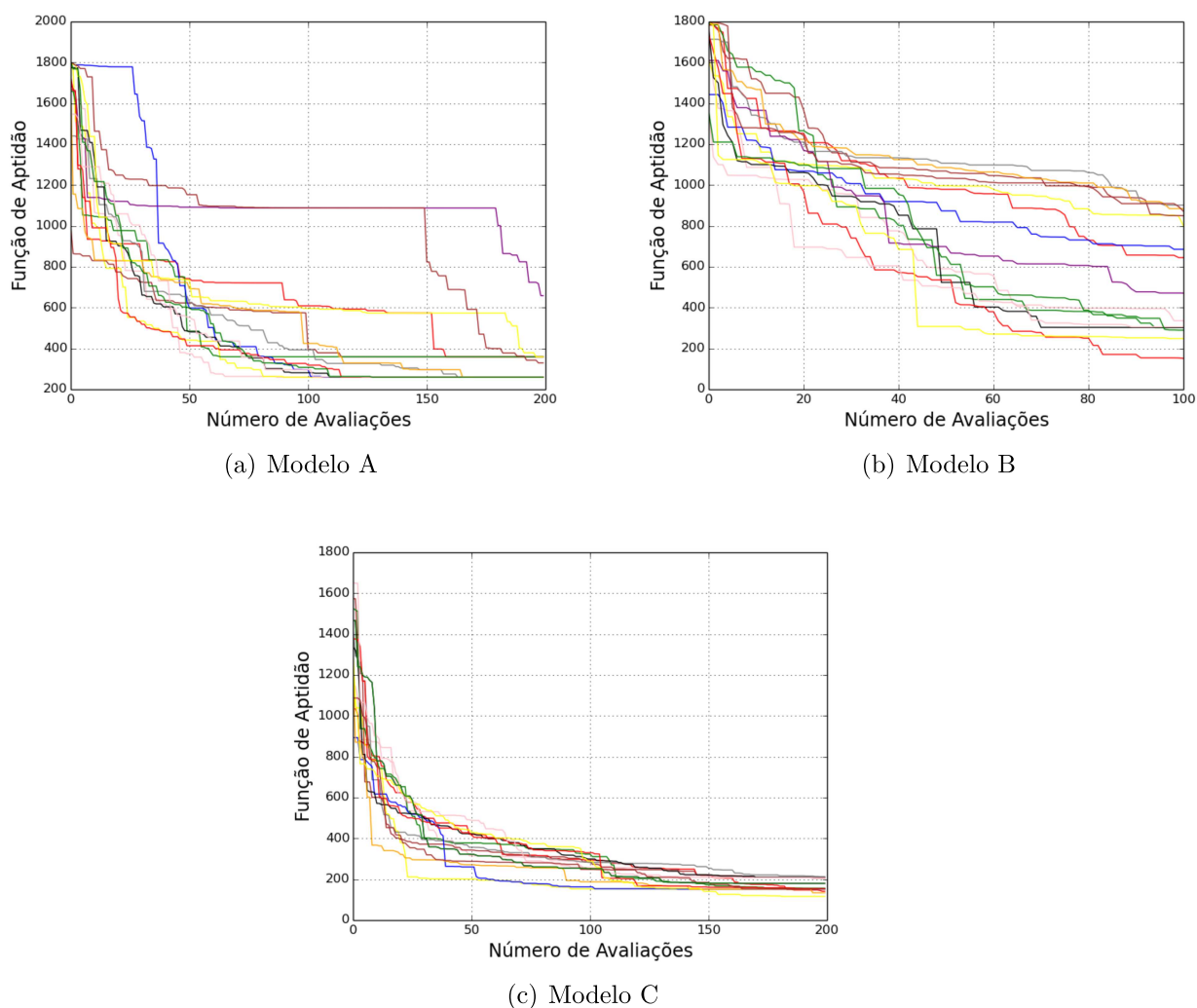


Figura 28 – Todas as execuções para o melhor cenário em cada um dos modelos

É possível concluir, ao analisar a Figura 28 que a pior evolução foi relacionada ao Modelo A, devido a prisões em ótimos locais verificados em grandes retas na evolução

da função de aptidão que representa várias gerações sem melhoria. Este fenômeno, por menor que seja a escala, é possível ser visualizado também em execuções do Modelo B. No Modelo C, isto ocorre próximo do final das gerações, não comprometendo tanto a qualidade da função de aptidão a ser alcançada.

Após o estudo dos parâmetros do algoritmo genético e seus resultados obtidos para a minimização da diferença entre a curva de função ativa do modelo realístico de (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010) e dos modelos simplificados propostos neste trabalho, segue-se para uma segunda etapa do projeto: verificar os modelos propostos quanto à capacidade de reprodução da tensão ativa a partir de múltiplos estímulos elétricos e com diferentes frequências seguido de uma validação utilizando o fenômeno de batimentos extra-sistólicos.

Para esta etapa do projeto, devido a todos os modelos obterem soluções próximas para a geração da força ativa, apenas um modelo será submetido aos testes subsequentes. O modelo escolhido a ser submetido a múltiplos estímulos elétricos e posteriormente ser validado foi o Modelo C, devido aos melhores resultados em relação aos demais modelos.

#### 4.4 Múltiplos Estímulos Periódicos e Validação do Modelo C

Nesta seção são apresentados os resultados para os ajustes baseado no modelo de múltiplos estímulos sequenciais com períodos de 0.4, 0.5 e 0.75 s para o estado estacionário. Além disso, são apresentados na tentativa de validação do Modelo C, a utilização dos parâmetros obtidos pelo ajuste proveniente do modelo estado estacionário para um período determinado reproduzindo a tensão ativa de experimentos com o fenômeno das extra-sístoles e *alternans* decorrente de contrações não regulares para este período de acordo com (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006).

Além disso, para cada período, os parâmetros encontrado pelo ajuste do AG para o estado estacionário para seu período específico será avaliado em simulações dos outros dois valores de período submetidos às extra-sístoles.

Para esta fase do trabalho o modelo utilizado como referência foi apresentado em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Com o propósito de promover uma melhor visualização dos resultados desta seção quanto à aproximação da simulação objetivo são apresentados em todos os gráficos a função ativa exemplo (proveniente do modelo Noble + Rice) apresentado por exemplo utilizado para os experimento. Por fim, um ajuste simultâneo para todos os períodos é proposto.

##### 4.4.1 Ajuste para o período de 0.4 s

Na Figura 29 são apresentadas em (a) a reprodução da tensão ativa proveniente do ajuste via AG obtido para múltiplos pulsos elétricos sequenciais no estado estacionário, e

em (b) a verificação destes mesmos parâmetros testados quanto à reprodução de contrações não regulares provenientes de estímulos elétricos equivocados para o período de 0.4 s. Como é possível verificar, o Modelo C foi capaz de reproduzir tanto o estado estacionário quanto o estado de validação com alta qualidade.

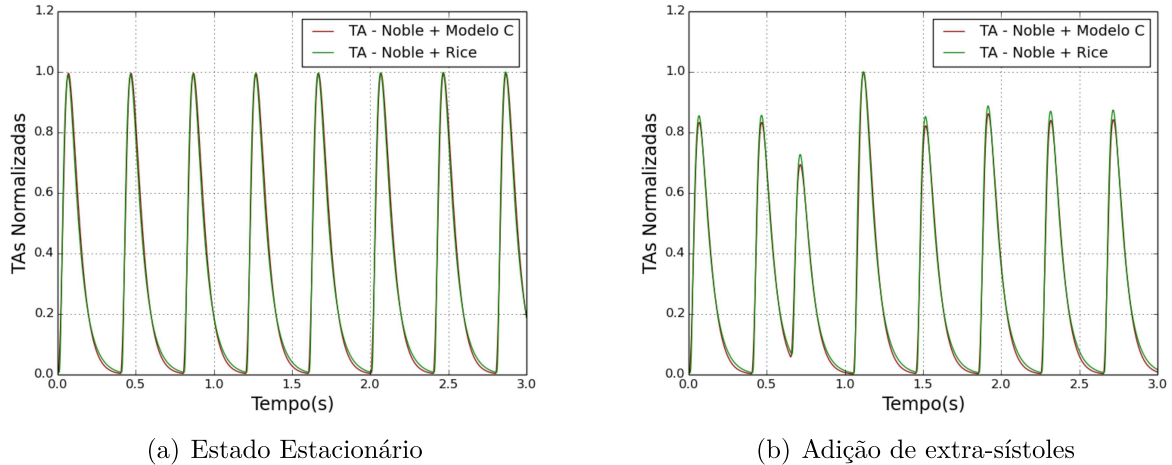


Figura 29 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para a frequência de 0.4s.

A Tabela 13 apresenta os parâmetros encontrados para o ajuste desta reprodução no estado estacionário para o período de 0.4 s.

Parâmetro	Valor
$c_0$	0.023438
$\sigma$	0.053711
$x_1$	0.008789
$x_2$	0.646485 mV
$x_3$	0.655274

Tabela 13 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de frequência 0.4.

A Figura 30 apresenta o resultado da utilização dos parâmetros ajustados para o período de 0.4 (dispostos na Tabela 13) no estado estacionário para os experimentos baseados nos períodos de (a) 0.5 s e (b) 0.75 s.

É possível perceber que o ajuste baseado no experimento com período de 0.4 s para a capacidade de reprodução de extra-sístole no experimento de período de 0.5 s possui uma menor diferença à reprodução do objetivo quando comparado ao período de 0.75s. Isto se deve a pequena diferença entre as características morfológicas da tensão provenientes de frequências (períodos) tão próximas. Além disso, nota-se que que a tensão ativa não obtém um bom resultado para o período de 0.75 s.



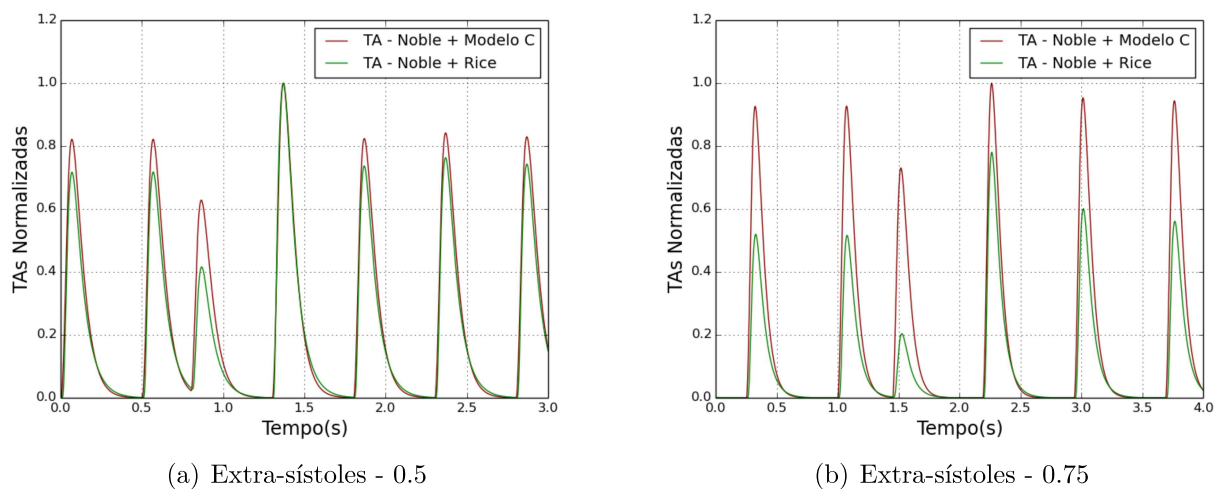


Figura 30 – Ajuste encontrado para o período 0.4 utilizado nos períodos 0.5 e 0.75 s.

O Modelo C ajustado para o período 0.4 s com a alternância no pico da tensão ativa foi escolhido para demonstrar o funcionamento do atraso proposto pela equação da tensão ativa intermediária, alimentando a equação da tensão ativa final nos experimentos que envolvem uma sequência de estímulos elétricos.

A Figura 31 mostra a tensão ativa intermediária, tensão ativa final e tensão ativa gerada pelo modelo exemplo. Assim, é fácil ver o funcionamento da proposta de adição do atraso para o Modelo C também em quando submetido a múltiplos estímulos sequenciais.

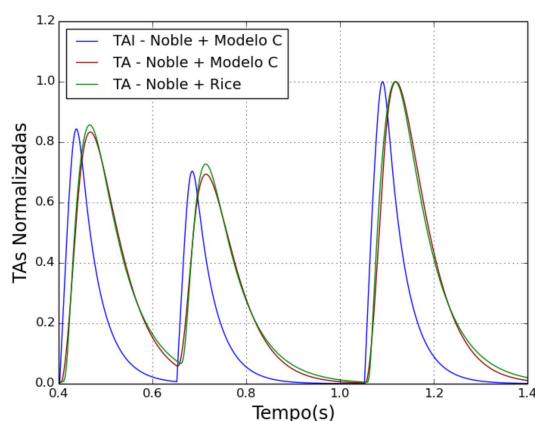


Figura 31 – Tensão ativa intermediária, tensão ativa final e tensão ativa do modelo exemplo

#### 4.4.2 Ajuste focado no período de 0.5 s

Assim como foi realizado o ajuste para o período de 0.4 s, é apresentado na Figura 32 em (a) a reprodução do ajuste focado no período de 0.5 s para vários pulsos elétricos subsequentes e força ativa no estado estacionário, e em (b) a verificação destes mesmos parâmetros testados quanto à reprodução de contrações não regulares. É possível verificar

nesta figura que o Modelo C mais uma vez reproduziu com boa aproximação do modelo exemplo tanto no estado estacionário quanto no estado de validação (extra-sístoles) com qualidade.

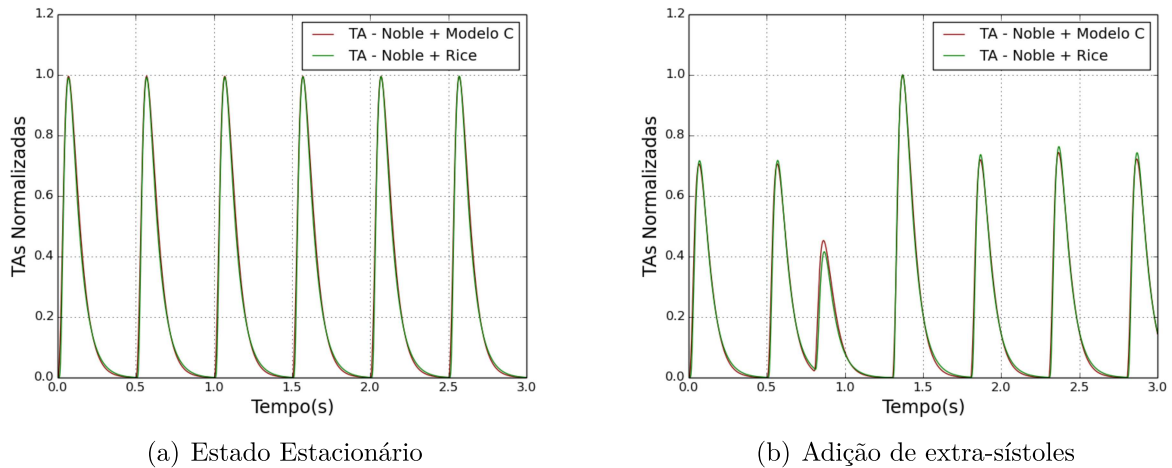


Figura 32 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para o período de 0.5s.

A Tabela 14 apresenta os parâmetros encontrados para o ajuste desta reprodução no estado estacionário.

Parâmetro	Valor
$c_0$	0.022461
$\sigma$	0.037109
$x_1$	0.003906
$x_2$	0.952149 mV
$x_3$	0.921875

Tabela 14 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de período 0.5 s.

A Figura 33 apresenta o resultado da utilização dos parâmetros ajustados no estado estacionário para o período de 0.5 s associado aos períodos de (a) 0.4 s e (b) 0.75 s em seus estados de validação. Sobre a figura, é possível observar que de forma análoga ao experimento anterior (focado no período de 0.4s) o ajuste proveniente de pulsos de período 0.5 reproduzem melhor o ajuste de contrações desregulares provenientes de período 0.4 s devido sua proximidade de características comportamentais do que a simulação envolvendo período de 0.75 s.

#### 4.4.3 Ajuste focado no período de 0.75 s

Assim como feito o ajuste para as frequências de 0.4 e 0.5 s, a Figura 34 mostra em (a) a reprodução do ajuste focado em frequência 0.75 para estímulos elétricos subsequentes

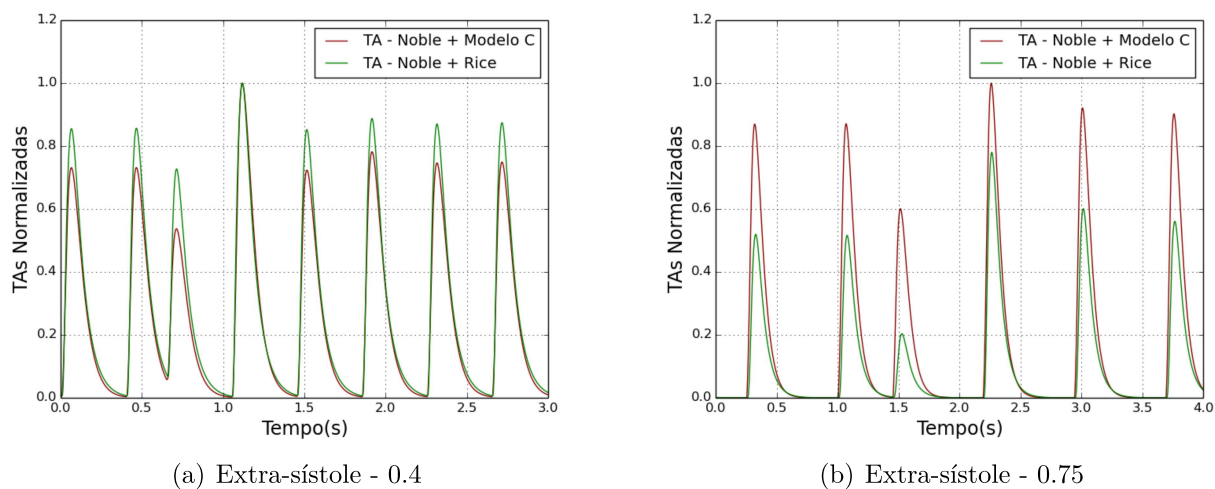


Figura 33 – Ajuste encontrado para a frequência 0.5 utilizado nos períodos de 0.4 e 0.75 s

e força ativa resultante destes estímulos para o estado estacionário; em (b) é feita a verificação destes mesmos parâmetros testados quanto à reprodução de contrações não regulares nesse período. É possível verificar na Figura que o Modelo C mais uma vez teve boa capacidade de reprodução para as situações submetidas (estado estacionário e validação via extra-sístoles).

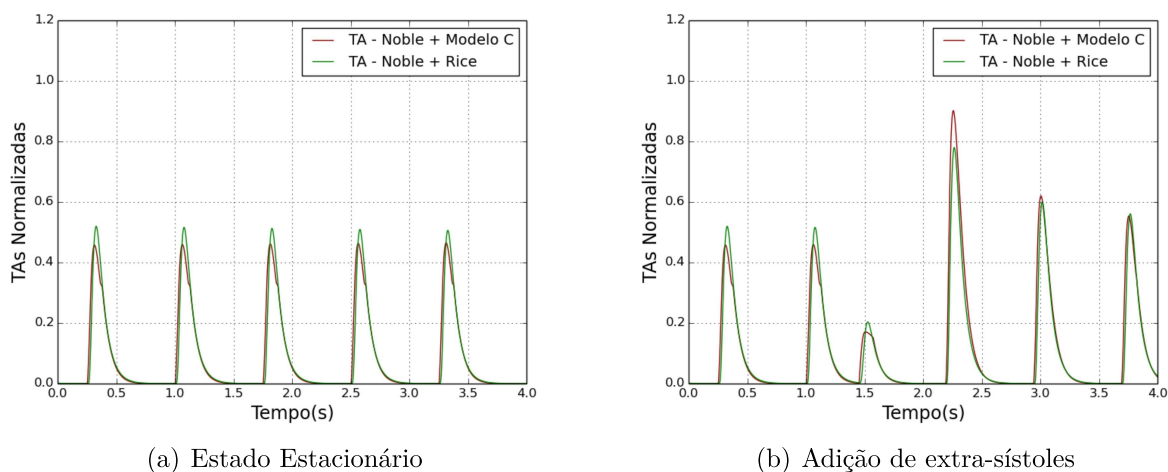


Figura 34 – Ajuste para o estado estacionário e verificação da capacidade da reprodução extra-sístole do ajuste para o período de 0.75s

A Tabela 15 apresenta os parâmetros encontrados para o ajuste desta reprodução no estado estacionário para o período de 0.75 s.

A Figura 35 mostra o resultado da utilização dos parâmetros ajustados no estado estacionário para o período de 0.75 s refletidos em simulações com alternâncias para os períodos de (a) 0.4 s e (b) 0.5 s. Assim, é possível observar que por ser o valor mais

Parâmetro	Valor
$c_0$	0.020508
$\sigma$	0.013672
$x_1$	0.003906
$x_2$	0.017578 mV
$x_3$	0.996094

Tabela 15 – Parâmetros obtidos pelo AG para a reprodução do estado estacionário com estímulos de frequência 0.75s.

discrepante entre os períodos, o ajuste focado no período 0.75 s não é capaz de reproduzir as contrações extra-sistólicas para os períodos de 0.4 e 0.5s.

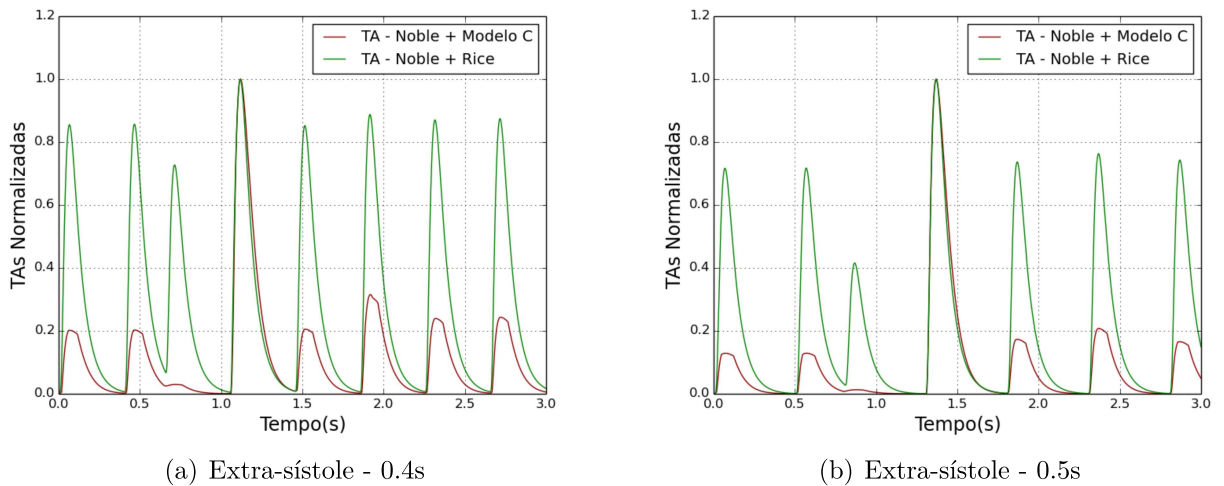


Figura 35 – Ajuste encontrado para o período de 0.75 utilizado nos períodos de 0.4 e 0.5 s.

#### 4.4.4 Ajuste Multi-Objetivo para todas as frequências apresentadas

Considerando o fato de que o conjunto de parâmetros encontrado para um período pré-estabelecido não funciona bem nos experimentos de extra-sístoles para outros valores de períodos. Surge a motivação de promover um ajuste simultâneo que visa a busca por um único conjunto de parâmetros que seja capaz de reproduzir para diferentes períodos e comportamentos de força ativa provenientes de extra-sístoles.

A Figura 36 apresenta o resultado do Algoritmo Genético com ajuste de parâmetros para todos os períodos apresentados de forma simultânea (um mesmo conjunto de parâmetros).

Como é possível observar na Figura 36, devido a proximidade de características morfológicas do potencial de ação para os ajustes com períodos de 0.4 e 0.5 s obtiveram resultados satisfatórios, contribuindo de forma conjunta para a evolução no algoritmo para uma boa função de aptidão. Entretanto, o ajuste para o período 0.75 s ainda é

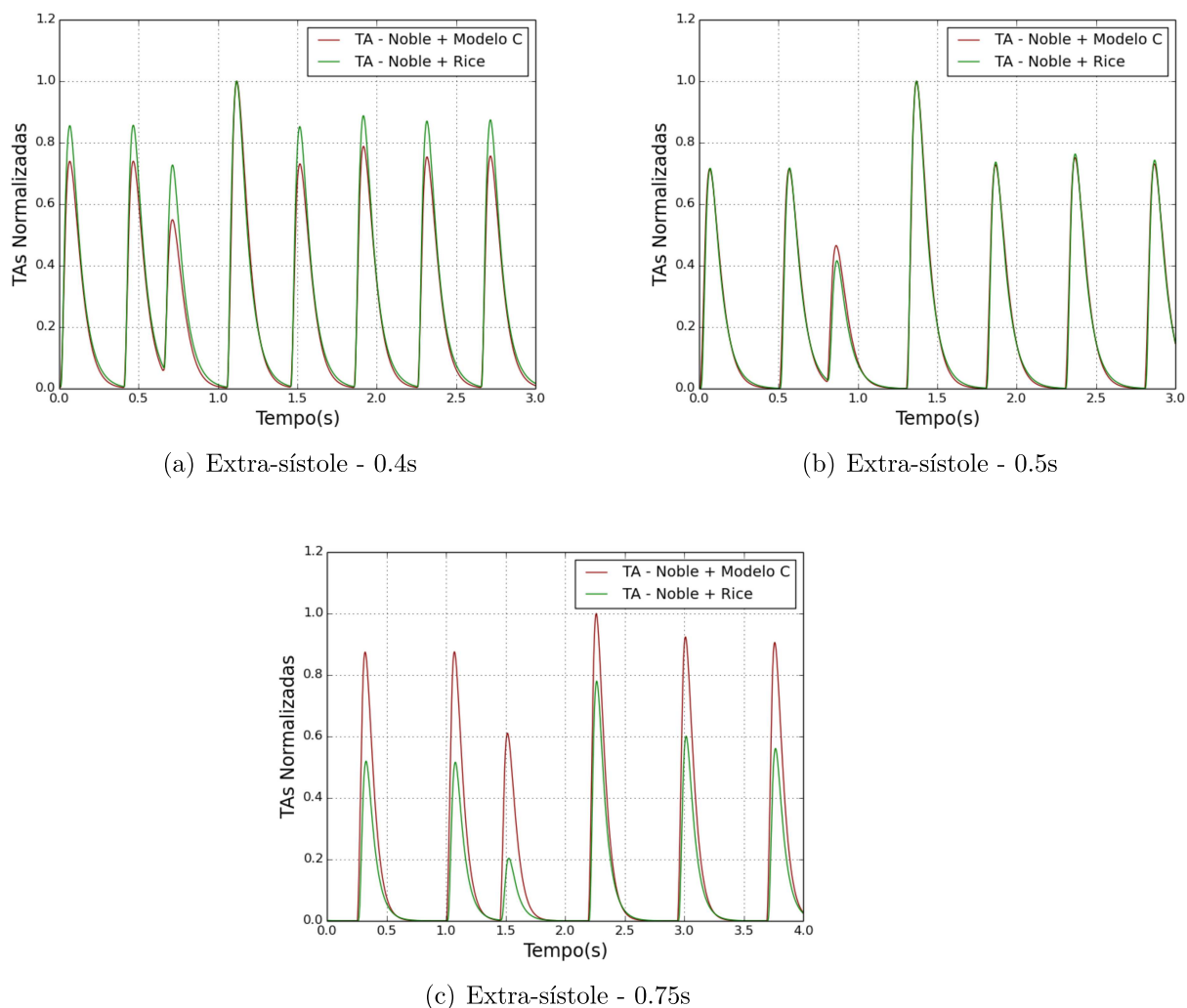


Figura 36 – Ajuste para o estado estacionário e validação via reprodução das extra-sístoles para todas as frequências simultaneamente.

muito distante do objetivo. Dessa forma, promover o desenvolvimento deste ajuste de forma a atender boas simulações para períodos distintos torna-se um trabalho futuro a ser desenvolvido.

Além disso, é possível notar que o ajuste realizado de forma simultânea tendeu ao comportamento do cenário de período 0.5s. Esta observação pode ser vista também na tabela de parâmetros alcançados, notando os valores próximos ao ajuste realizado para o estado estacionário para o mesmo período. A Tabela 16 apresenta os parâmetros encontrados para o ajuste baseado em diferentes períodos de PA de forma simultânea.

Após diversos experimentos envolvendo os sistemas sequenciais de estímulos elétricos no estado estacionário, extra-sístoles e diferentes períodos de PA de forma separada e conjunta, foi possível concluir a validação do Modelo acoplado proveniente dos Modelos C e (NOBLE, 1962).

Parâmetro	Valor
$c_0$	0.022461
$\sigma$	0.038086
$x_1$	0.001953
$x_2$	0.893555 <i>mV</i>
$x_3$	0.996094

Tabela 16 – Parâmetros obtidos pelo AG para o ajuste para períodos distintos de maneira simultânea

Esta validação foi baseada no fato da capacidade de reprodução deste modelo eletromecânico à situações adversas como o desenvolvimento de extra-sístole para diferentes períodos. Além disso, vale ressaltar a diminuição da quantidade de equações para estas simulações (5 equações diferenciais e 17 equações algébricas) em relação aos modelos que a inspiraram. Este ganho, em um nível de tecido tende a ser relevante no tempo computacional destas simulações.

Sobre questões que envolvem tempo de simulação, a Tabela 4.4.4 apresenta para um cenário de 55 segundos de simulação (50 antes do estado estacionário e mais 5 segundos utilizados para as avaliações e ajustes) os índices relacionados ao tempo de simulação da atividade eletromecânica para o modelo apresentado por (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) e para o Modelo Celular de (NOBLE et al., 1991) acoplado ao Modelo Mecânico C desenvolvido.

Modelo Iribe	Modelo C
459.80 s	416.98 s

Assim, é possível observar que a simulação com o modelo mecânico C provocou uma diminuição de 43 segundos de simulação. Colaborando para redução de aproximadamente 10% do tempo de computação a nível celular. Vale ressaltar que o modelo elétrico (utilizando em ambas as simulações) é responsável por mais tempo de simulação devido à maior quantidade de equações para sua reprodução.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E TRABALHOS FUTUROS

Neste Capítulo são apresentadas as considerações finais do desenvolvimento por completo deste trabalho, bem como as contribuições da proposta e trabalhos futuros a serem realizados.

### 5.1 Considerações Finais

Neste trabalho são propostos e implementados três modelos matemático-computacionais simplificados para o acoplamento eletromecânico do coração. Dois destes modelos foram baseados em modelos simplificados da literatura e o terceiro em considerações e análise do processo de desenvolvimento dos dois primeiros.

O objetivo do desenvolvimento destes modelos consistiu em apresentar modelos com poucas equações diferenciais e conseqüentemente baixo custo computacional para a simulação da atividade eletromecânica do coração sem que houvesse perda de qualidade na reprodução da atividade mecânica proveniente da força ativa.

Para isto, utilizou-se de um modelo com mais considerações e mais complexo como referência para avaliação desta qualidade, o modelo escolhido foi apresentado em (OLIVEIRA; SUNDNES; SANTOS, 2010). Com o intuito de colaborar no processo de desenvolvimento dos modelos um algoritmo genético que minimizasse a diferença entre as simulações deste modelo complexo para os modelos propostos foi desenvolvido.

Após considerações e alterações matemáticas nas equações dos modelos apresentados e do ajuste utilizando um AG, foi possível concluir que as simulações alcançadas foram satisfatórias para todos os modelos desenvolvidos. Baseada na diferença quase imperceptível entre as curvas geradas pelos Modelos A, B e C quando comparadas aquela do modelo realístico utilizado como referência e na diminuição de 11 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas.

Como uma segunda etapa do projeto, outro modelo da literatura foi utilizado como exemplo (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006). Este, capaz de reproduzir estímulos elétricos subsequentes com diferentes frequências a força ativa para estes estímulos. Dessa forma, aumentando o desafio de nossos modelos para estas reproduções.

O Modelo C foi submetido a estes estímulos sequenciais e com apoio do ajuste de parâmetros do algoritmo genético desenvolvido foi capaz de reproduzir com qualidade estas simulações diminuindo 5 equações diferenciais e 17 equações algébricas com relação ao modelo exemplo.

Além disso, o modelo apresentado em (IRIBE; KOHL; NOBLE, 2006) apresenta simulações que consideram extra-sístoles, que caracterizam-se por batimentos cardíacos de forma não regular. Assim, a simulação deste aspecto, considerando diferentes frequências,

foi utilizada como validação para o Modelo C, por sua vez capaz de reproduzir também este fenômeno.

Por fim, foi proposto um ajuste simultâneo para todas as frequências apresentadas. Este, ainda não apresentando um resultado satisfatório. Isto se deve a grande diferença morfológica do potencial de ação entre as frequências, dificultando o ajuste.

## 5.2 Contribuições

Um modelo computacional que reproduza com boa qualidade e baixo custo computacional a atividade eletromecânica pode tornar-se um modelo referência em estudos que envolvam este tipo de simulação, como por exemplo o Modelo C. Principalmente quando o foco da pesquisa é o estudo da força ativa (atividade mecânica) que devido a seu baixo custo para cálculo colabora no tempo de desenvolvimento da pesquisa, tornando a escolha por utilização de um destes modelos justificável.

O desenvolvimento dos Modelos A e B para apenas um estímulo elétrico gerou a seguinte produção científica (SILVA et al., 2017b):

- Silva, João G. Rocha. Rocha, Bernardo Martins. Campos, Ricardo Silva. Xavier, Carolina Ribeiro. Santos, Rodrigo Weber. "*Modelos Simplificados para Acoplamento Eletromecânico de Miócito Cardíaco.*" *Mecânica Computacional*, vol XXXV - p. 401-412, 2017.

## 5.3 Trabalhos Futuros

O primeiro trabalho futuro consiste na expansão dos modelos apresentados a nível celular para um nível de tecido. Acredita-se que dessa forma a contribuição para custo computacional seja significativa, principalmente em grandes simulações.

O segundo trabalho futuro fundamenta-se em adaptações na função de aptidão do algoritmo genético baseado em (OLIVEIRA et al., 2008). Neste trabalho, é apresentada para a função de aptidão uma formulação que promove uma melhor captura morfológica do potencial de ação, variável de interesse do trabalho de (OLIVEIRA et al., 2008). Entre outros aspectos, são considerados nesta formulação: derivada máxima do PA no tempo, amplitude do PA, tempo do valor mais negativo do PA após a repolarização e o pico do PA. Estas considerações acarretaram bons resultados para o ajuste via AG quando comparados às funções de aptidão mais simples.

O terceiro trabalho futuro baseia-se na paralelização do algoritmo genético (algoritmo altamente paralelizável) para os modelos que envolvem múltiplos estímulos elétricos devido a seu alto tempo de execução a nível serial.



O quarto trabalho futuro consiste no estudo e desenvolvimento de uma melhor forma de se ajustar um mesmo conjunto de parâmetros que funcione bem para frequências distintas visando por exemplo: o estudo de arritmias.

## 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.
- 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.
- BARROS, B. G. d. et al. Simulações computacionais de arritmias cardíacas em ambientes de computação de alto desempenho do tipo multi-gpu. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2013.
- BENTO, E. P.; KAGAN, N. Algoritmos genéticos e variantes na solução de problemas de configuração de redes de distribuição. *Sba: Controle & Automação Sociedade Brasileira de Automatica*, SciELO Brasil, v. 19, n. 3, p. 302–315, 2008.
- ESKANDAR, H. et al. Water cycle algorithm—a novel metaheuristic optimization method for solving constrained engineering optimization problems. *Computers & Structures*, Elsevier, v. 110, p. 151–166, 2012.
- 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.
- FAWCETT, D. W.; MCNUTT, N. S. The ultrastructure of the cat myocardium: I. ventricular papillary muscle. *The Journal of Cell Biology*, Rockefeller University Press, v. 42, n. 1, p. 1–45, 1969.
- FRANK, G. *Pulse code communication*. [S.l.]: Google Patents, 1953. US Patent 2,632,058.
- 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.
- 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.
- HOLLAND, J. Adaptation in natural and artificial systems, univ. of mich. press. *Ann Arbor*, 1975.
- HOLLAND, J. H. Genetic algorithms and the optimal allocation of trials. *SIAM Journal on Computing*, SIAM, v. 2, n. 2, p. 88–105, 1973.

IRIBE, G.; KOHL, P.; NOBLE, D. Modulatory effect of calmodulin-dependent kinase ii (camkii) on sarcoplasmic reticulum  $ca^{2+}$  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.

KLABUNDE, R. *Cardiovascular physiology concepts*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

KONAK, A.; COIT, D. W.; SMITH, A. E. Multi-objective optimization using genetic algorithms: A tutorial. *Reliability Engineering & System Safety*, Elsevier, v. 91, n. 9, p. 992–1007, 2006.

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.

LACERDA, E. G.; CARVALHO, A. C. P. L. F. de. *Introdução aos algoritmos genéticos. "Sistemas inteligentes: aplicações a recursos hídricos e ciências ambientais*. [S.l.: s.n.], 1999.

MANSUR, A. d. P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in brazil and in the metropolitan region of são paulo: a 2011 update. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, n. 2 pages=755–761, year=2012, publisher=SciELO Brasil.

MITCHELL, M. *An introduction to genetic algorithms*. [S.l.]: MIT press, 1998.

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.

NEGRONI, J. A.; LASCANO, E. C. Simulation of steady state and transient cardiac muscle response experiments with a huxley-based contraction model. *Journal of molecular and cellular cardiology*, Elsevier, v. 45, n. 2, p. 300–312, 2008.

NICKEL, S.; SCHRÖDER, M.; STEEG, J. Mid-term and short-term planning support for home health care services. *European Journal of Operational Research*, Elsevier, v. 219, n. 3, p. 574–587, 2012.

NOBLE, D. A modification of the hodgkin–huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, Wiley Online Library, v. 160, n. 2, p. 317–352, 1962.

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. *Ajuste automático de modelos celulares apoiado por Algoritmos Genéticos*. Tese (Doutorado) — Dissertação de Mestrado, UFJF, 2008.
- PANDIT, S. V. et al. A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 81, n. 6, p. 3029–3051, 2001.
- 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.
- SACHSE, F. B. References. In: *Computational Cardiology*. [S.l.]: Springer, 2004. p. 299–322.
- 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. Modelos simplificados para acoplamento eletromecânico de miócito cardíaco. *Mecânica Computacional*, XXXV, n. 9, p. 401–412, 2017.
- SOARES, A. et al. Mutation-based compact genetic algorithm for spectroscopy variable selection in determining protein concentration in wheat grain. *Electronics Letters*, IET, v. 50, n. 13, p. 932–934, 2014.
- SRINIVAS, M.; PATNAIK, L. M. Genetic algorithms: A survey. *computer*, IEEE, v. 27, n. 6, p. 17–26, 1994.
- 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.
- 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.

VOSS, S. Meta-heuristics: The state of the art. In: SPRINGER. *Workshop on Local Search for Planning and Scheduling*. [S.l.], 2000. p. 1–23.

XAVIER, C. R. *Comparação de métodos de otimização para o problema de ajuste de histórico em ambientes paralelos*. [S.l.]: Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora., 2009.