

MODELOS SIMPLIFICADOS PARA ACOPLAMIENTO ELETROMECAÂNICO DE MIÓCITO CARDÍACO

João G. Rocha Silva^a, Bernardo Martins Rocha^a, Ricardo Silva Campos^a, Carolina Ribeiro Xavier^b e Rodrigo Weber Santos^a

^a*Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brasil, ppg.modelagemcomputacional@ufjf.edu.br, <http://www.ufjf.br/pgmc/>*

^b*Programa de Pós Graduação em Ciência da Computação, Universidade Federal de São João del Rei, São João del-Rei, Brasil carolinaxavier@ufsj.edu.br, <http://www.ufsj.edu.br/dcomp>*

Palavras Chave: Eletrofisiologia, cardiomiócitos, acoplamiento, algoritmos genéticos.

Resumo. Modelos computacionais que descrevem a eletromecânica do coração são ferramentas importantes para a interpretação e a avaliação de medidas fisiológicas e para considerações de vários fenômenos. Neste trabalho, propomos modelos simplificados que reproduzam qualitativamente o fenômeno de contração de cardiomiócitos. A fim de reduzir a complexidade e o custo computacional foram desenvolvidos dois modelos simplificados baseado em algumas equações diferenciais ordinárias. Para o ajuste dos parâmetros do modelos um algoritmo genético foi utilizado. Os resultados obtidos foram satisfatórios quando comparados a modelos existentes na literatura.

1 INTRODUÇÃO

O coração é o órgão responsável pelo bombeamento do sangue oxigenado para todo o corpo, ele é dividido em quatro câmaras: dois átrios e dois ventrículos, que auxiliam no processo de recepção e bombeamento do sangue. O estudo deste órgão se faz relevante não apenas pela dimensão de sua função mas também por seu interesse clínico.

De acordo com (Go et al., 2014) as doenças cardiovasculares correspondem a aproximadamente um terço das causas de mortes em todo o mundo, além disso calcula-se que em 2010 foram destinados cerca de U\$ 315 bilhões de dólares a processos referentes à essas doenças.

No Brasil, as mortes por doenças cardiovasculares são apontadas como as principais causa de morte da população: responsáveis por aproximadamente 20% de todas as mortes de indivíduos acima de 30 anos (Mansur e Favarato, 2012).

Assim sendo, o tratamento, o diagnóstico e a interpretação destas doenças é de fundamental relevância. Dessa forma, o estudo das ações elétricas e mecânicas do coração se tornam importantes e aplicáveis.

A modelagem matemática tem se tornado uma ferramenta muito utilizada no estudo de diferentes fenômenos. Deste modo os modelos que descrevem o comportamento do coração podem ser utilizados para desenvolvimento e teste de novas drogas (Brennan et al., 2009) e para a constatação e a identificação de doenças (Nataraj et al., 2012).

Os primeiros modelos de eletrofisiologia eram simplificados como: (Hodgkin e Huxley, 1952) com apenas quatro equações diferenciais e (Noble, 1962). Com o tempo os modelos se tornaram mais complexos, para introduzir, por exemplo, a parte mecânica (Negroni e Lascano, 2008) e (Rice et al., 2008) contam com 11 equações diferenciais e 45 equações algébricas, devido a alta complexidade destas representações os modelos se tornaram maiores, o que exige um maior tempo computacional para a simulação.

Para grandes simulações, modelos menos custosos são necessários. Nesse sentido (Nash e Panfilov, 2004) e (Göktepe e Kuhl, 2010) apresentaram modelos simplificados para o acompanhamento entre a parte elétrica e mecânica do coração.

Neste trabalho, avaliamos a capacidade destes modelos simples de reproduzir simulações eletromecânicas mais realistas, provenientes de modelos mais complexos. Além disso propomos modificações que melhoram significativamente os resultados dos modelos com baixo custo extra computacional.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Potencial de Ação

O Potencial de Ação (PA) pode ser descrito como um evento elétrico que ocorre em células excitáveis, como por exemplo: neurônios e células musculares. No tecido cardíaco, o PA pode ser indicado como breve mudança no potencial elétrico da membrana celular das células cardíacas, com a função de relaxação do coração e sincronização do ritmo cardíaco.

Esta mudança de potencial é fundamentada no movimento de íons pelos canais iônicos entre o meio intra e extracelular (principalmente: sódio, cálcio e potássio). O meio intracelular geralmente é rico em potássio e o meio extracelular em sódio.

A Figura 1 apresenta o desenvolvimento do potencial de ação no tempo para um músculo cardíaco e suas fases a partir de um estímulo inicial:

- Fase A - REPOUSO: é o estado onde ocorre o equilíbrio entre os potenciais do meio interno e externo garantindo a integridade estrutural da célula.

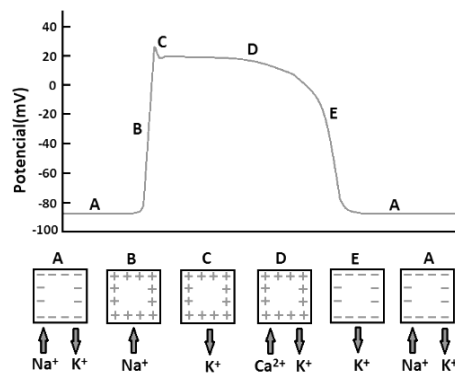


Figura 1: Potencial de ação ventricular cardíaca e suas fases. Adaptado de (Barros et al., 2013)

- Fase B - DESPOLARIZAÇÃO: Ocorre o influxo de sódio através de canais rápidos de sódio causando um aumento acentuado na voltagem.
- Fase C - REPOLARIZAÇÃO INICIAL: caracterizada pelo efluxo de potássio pelos canais de potássio e efluxo de cálcio pelos canais de cálcio, causando uma repolarização precoce.
- Fase D - PLATÔ: é identificado pelo influxo de cálcio pelos canais de cálcio do tipo L, equilibrados eletricamente pelo efluxo de potássio que se mantém abertos causando uma estabilidade entre o meio intra e extracelular.
- Fase E - REPOLARIZAÇÃO: fecham-se os canais de cálcio predominando o efluxo de sódio causando uma queda brusca na voltagem tendendo ao repouso.

2.1.1 Hodkin & Huxley

O modelo celular de (Hodgkin e Huxley, 1952) foi proposto para simular o potencial de ação de um axônio gigante de lula. Este modelo foi um dos primeiros estudos que reproduziram a eletrofisiologia. Logo depois, o trabalho foi premiado com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia.

Apesar de não ter sido criado para células do coração, seu estudo se faz relevante, visto que muitos trabalhos se baseiam neste modelo. O modelo considera a membrana e os canais iônicos que a envolvem para fundamentar sua equação governante, dada pela Equação 1:

$$-C_m \frac{dV}{dt} = I_{ion} \quad (1)$$

onde C_m representa a capacitância da membrana celular e I_{ion} refere a soma de três correntes dos canais: de sódio (Na), de potássio (K) e de fuga (referente a todas as outras correntes agrupadas) (L) como sugere a Equação 2.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L \quad (2)$$

2.1.2 TenTusscher

Em (Ten Tusscher et al., 2004) é apresentado um modelo matemático para o potencial de ação de humanos, o modelo é baseado em dados experimentais e em correntes iônicas da membrana celular apoiado por 19 equações diferenciais.

Nesta proposta a membrana celular é simulada como um capacitor em paralelo com resistências variáveis e as diferentes correntes iônicas e bombas são modelados como baterias. Dessa forma, o comportamento eletrofisiológico de uma única célula é descrito conforme a Equação 3:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (3)$$

onde I_{stim} é a corrente de estímulo externo, C_m representa a capacitância por área da superfície e I_{ion} é a soma de todas as correntes iônicas apresentada como na Equação 4:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (4)$$

onde I_{K1} , I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} e I_{pK} representam correntes de potássio, I_{CaL} , I_{bCa} e I_{pCa} referem-se a 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.

2.2 Contração Celular

Miócitos cardíacos são células musculares que possuem unidades de contração denominadas sarcômeros, os quais são formados por filamentos de actina e miosina. Essas proteínas são responsáveis pelo processo de contração que é alimentado por um estímulo elétrico.

O estímulo elétrico promove um processo de aumento da concentração de cálcio no meio intracelular que resulta na ligação dos filamentos de actina aos filamentos de miosina. Ao se conectarem, ocorre uma redução do tamanho do sarcômero devido ao deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina, caracterizando o processo de contração.

2.2.1 Rice

Em (Rice et al., 2008) é apresentado um modelo para aproximação da força de contração (ativa) para miócitos cardíacos de ratos. Trata-se de um modelo que considera vários eventos fisiológicos, dessa forma o modelo é descrito por muitas equações sendo: 11 equações diferenciais e 45 equações algébricas.

A proposta aborda características como o detalhamento da geometria do sarcômero, o processo de deslizamento dos filamentos, a ativação da contração via concentração de cálcio, pontes cruzadas entre outros aspectos.

A Figura 2 apresenta os estados baseado em cadeia de Markov do modelo proposto por Rice. Onde o estado N_{XB} é um estado não-permissivo, responsável pela prevenção de formação de pontes cruzadas, o estado P_{XB} corresponde a uma conformação permissiva das proteínas. XB_{PreR} é o estado fortemente ligado, antes da rotação da cabeça miosina e o estado XB_{PostR} ocorre quando a miosina está torcida causando geração da força. O restante da figura mostra que as taxas de transição dos estados dependem da ligação do cálcio à troponina.

Uma descrição detalhada sobre as equações e considerações de parâmetros utilizados podem ser visto em (Rice et al., 2008).

2.2.2 Nash & Panfilov

Em (Nash e Panfilov, 2004) é apresentado um modelo eletromecânico simplificado com intuito qualitativo para aproximação da tensão ativa em miócitos cardíacos caninos, este modelo

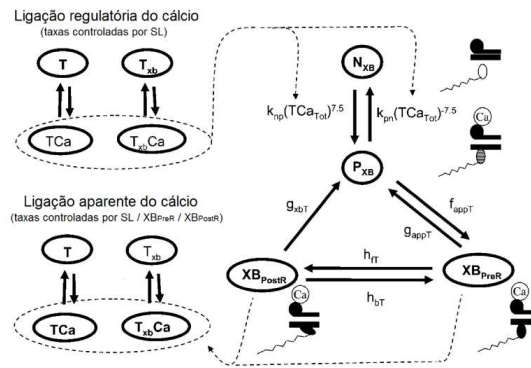


Figura 2: Esquema para o modelo Rice adaptado de (Rice et al., 2008)

consiste na incorporação de uma equação diferencial ordinária ao modelo que reproduz o potencial de ação canino introduzido por (Aliev e Panfilov, 1996).

A Equação 5 representa a aproximação da Ta do modelo proposto por Nash & Panfilov:

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

$$\epsilon(V) = \begin{cases} e_0 & \text{para } V < 0.05 \\ 10e_0 & \text{para } V \geq 0.05 \end{cases} \quad (5)$$

onde: k_{T_a} tem função de controle da amplitude da tensão e a função (V) controla o atraso no desenvolvimento ($V < 0.05$) e a recuperação ($V \geq 0.05$) da tensão em relação ao PA.

2.2.3 Göktepe & Kuhl

Baseada na equação (Nash e Panfilov, 2004) e com o intuito de suavizar a equação simplificada proposta, (Göktepe e Kuhl, 2010) apresentaram uma nova equação para aproximação da Ta de cardiomiócitos. A Equação 6 descreve a nova proposta:

$$\frac{dT_a}{dt} = (e_0 + (e_{inf} - e_0) e^{-e^{(\xi(V - vs))}})(k_{T_a}V - T_a) \quad (6)$$

em que e_0 , e_{inf} , ξ e vs são parâmetros do modelo. Onde e_0 e e_{inf} são taxas constantes de concentração e ξ e vs são taxas de transição e mudança de fase.

3 AVALIAÇÃO DE MODELOS ELETROMECAÑICOS ACOPLADOS

3.1 O modelo de acoplamento excitação-contração TenTuscher / Rice

Em (de Oliveira et al., 2010) é apresentada uma proposta de acoplamento entre o sistema elétrico (excitação) e o sistema mecânico (contração) para miócitos cardíacos humanos. Para isto são utilizados dois modelos da literatura (Ten Tusscher et al., 2004) e (Rice et al., 2008) acoplados, o primeiro modelo é responsável pelo sistema elétrico enquanto o segundo é responsável pelo sistema mecânico.

Visto o fato de que o modelo apresentado por (Rice et al., 2008) ser originalmente criado para reprodução de fenômenos ligados a miócitos caninos, um ajuste de parâmetros é necessário para a simulação do fenômeno em humanos. Em (de Oliveira et al., 2010) estes ajustes foram apoiados por um algoritmo genético.

A Figura 3 apresenta o potencial de ação e a tensão ativa normalizados do modelo acoplado proposto em (de Oliveira et al., 2010) a partir dos modelos de (Ten Tusscher et al., 2004) e

(Rice et al., 2008). É possível concluir que a proposta consegue uma reprodução realística do comportamento da atividade mecânica (contração celular), entretanto trata-se de um modelo com muitas equações diferenciais que exigem alto custo computacional para simulação.

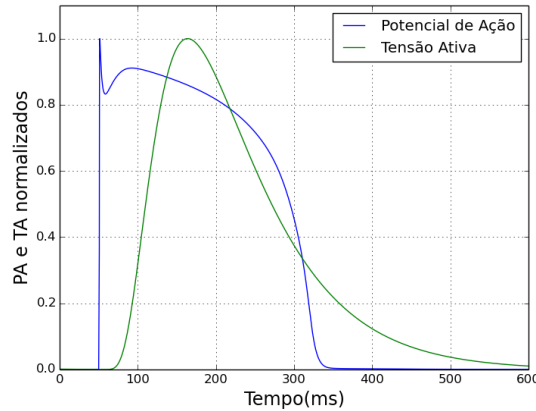


Figura 3: Potencial de Ação e Tensão Ativa acoplados pela proposta de (de Oliveira et al., 2010)

3.2 O modelo de acoplamento excitação-contração Aliev-Panfilov / Nash-Panfilov

Em (Nash e Panfilov, 2004) é apresentado um modelo eletromecânico baseado na equações 5 e no modelo de excitação proposto por (Aliev e Panfilov, 1996). Ambos os modelos foram desenvolvidos para descrever miócitos caninos, ainda assim um pequeno ajuste de parâmetros foi necessário.

A Figura 4 mostra em (a) o potencial de ação e a tensão ativa para este acoplamento, e em (b) mostra este mesmo gráfico com a normalização das variáveis, a fim de facilitar a visualização e a comparação com outros modelos.

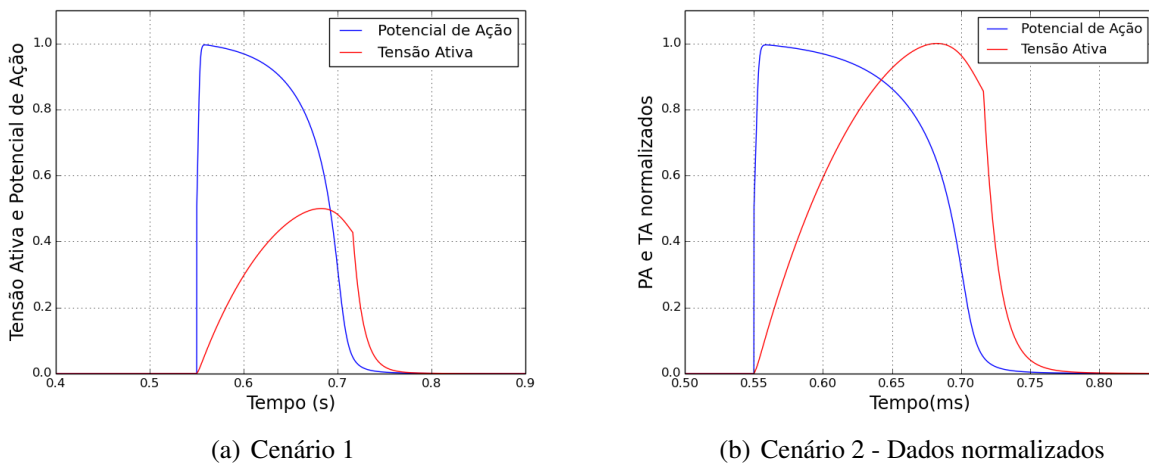


Figura 4: Potencial de ação e tensão ativa simulados pelo modelo Nash-Panfilov + Aliev-Panfilov

É possível notar ainda na Figura 4 que o modelo não reproduz um bom resultado qualitativo para a contração, entretanto é um modelo com poucas equações diferenciais e de rápida simulação.

A partir destas avaliações propomos dois novos modelos de acoplamento eletromecânico baseados nestes modelos: ten Tusscher/Rice e Alev-Panfilov/Nash-Panfilov, onde o objetivo é a minimização do custo computacional para a simulação, além disso que é desejável que o modelo seja capaz de reproduzir qualitativamente a atividade contrativa.

Para a atividade mecânica nossos modelos são baseados nos modelos simplificados de (Nash e Panfilov, 2004) e (Göktepe e Kuhl, 2010) e para a parte elétrica nossos modelos são baseados no modelo de (Ten Tusscher et al., 2004), para o ajuste de parâmetros utilizamos um algoritmo genético.

4 AJUSTE DE PARÂMETROS VIA ALGORITMO GENÉTICO

Algoritmos Genéticos (AG) são métodos genéricos de busca e otimização global que podem ser aplicados a diferentes áreas do conhecimento. Proposto por (Holland, 1973), o AG é baseado em princípios de evolução de Darwin.

Para a aplicação de um AG para um determinado problema é necessário que se defina uma representação do indivíduo e os operadores genéticos compatíveis com o indivíduo que deverão ser aplicados para a evolução do algoritmo. Um estudo dos parâmetros para o AG pode ser necessário.

Neste trabalho utilizamos um AG com o objetivo de encontrar um conjunto de parâmetros que minimize a diferença entre a curva de tensão ativa de nossos modelos à curva de tensão ativa do modelo acoplado apresentado por (de Oliveira et al., 2010), dessa forma os modelos foram simulados para um mesmo intervalo de tempo e discretizados utilizando um mesmo tamanho de passo, assim para o cálculo da diferença utilizamos a norma 1 (somatório da diferença ponto a ponto).

Este algoritmo possui operadores genéticos aplicados a um indivíduo previamente representado. A representação em nosso problema consiste que cada indivíduo solução contenha um conjunto de valores de parâmetros (um valor para cada parâmetro) que quando submetidos ao modelo gere uma curva de contração, que por sua vez possui um valor de aptidão (diferença para a curva desejada).

Durante o processo de evolução estes valores são submetidos a operações de mutação e de cruzamento visando a melhoria de sua aptidão, estes operadores se baseiam na troca de informações entre os indivíduos da população (cruzamento) e pequenas perturbações em seus genes (mutação) estes procedimentos são relacionados a taxas que indicam a realização ou não da operação em cada iteração. Para uma nova geração os pais (indivíduos que doaram característica para os novos indivíduos) são selecionados por dois torneio entre dois indivíduos cada, onde o melhor de cada torneio se torna um doador de informação.

O algoritmo utilizado conta ainda com um operador elitista que mantém na geração seguinte o melhor indivíduo da geração anterior visando uma tendência na evolução.

Devido a característica aleatória e probabilística da evolução é necessário que hajam algumas execuções com a mesma configuração de parâmetros visando uma confiança nos resultados obtidos. Em todos os experimentos deste trabalho o tamanho da população e quantidade de gerações foram fixados em 100, as taxas de cruzamento e mutação foram variadas em [0.6, 0.7, 0.8, 0.9] e [0.1, 0.15, 0.2, 0.25] respectivamente, gerando assim 16 combinações de parâmetros, cada combinação de parâmetro foi executada 20 vezes e o resultado apresentado em cada cenário do trabalho o conjunto de parâmetro apresentado é selecionado entre as melhores execuções do algoritmo.

5 MODELOS PROPOSTOS E RESULTADOS ALCANÇADOS

Nesta seção será descrito o processo de criação dos modelos propostos para o acoplamento eletromecânico, esta descrição é feita de forma sequencial de acordo com o desenvolvimento do projeto e os resultados de cada fase.

Com o objetivo de obter modelos eletromecânicos acoplados que tenha baixo custo computacional para simulação e bom desempenho qualitativo, baseamos a atividade mecânica do primeiro modelo (Modelo A) na Equação 5 e no segundo modelo (Modelo B) na Equação 6. Em ambos os modelos foi utilizado o potencial de ação (V), variável adimensional, do modelo proposto por (Ten Tusscher et al., 2004) porém variando ao longo do intervalo [0,1].

Inicialmente, utilizamos os valores de cada parâmetro de ambos os modelos nos parâmetros apresentados inicialmente em cada trabalho. A Figura 5 descreve o comportamento da tensão ativa a partir do potencial de ação do modelo de (Ten Tusscher et al., 2004), é possível observar que o comportamento da tensão ativa não gera um bom resultado, baseado no modelo (de Oliveira et al., 2010) visto que a atividade mecânica reproduz o comportamento do potencial de ação e isto não faz sentido biológico.

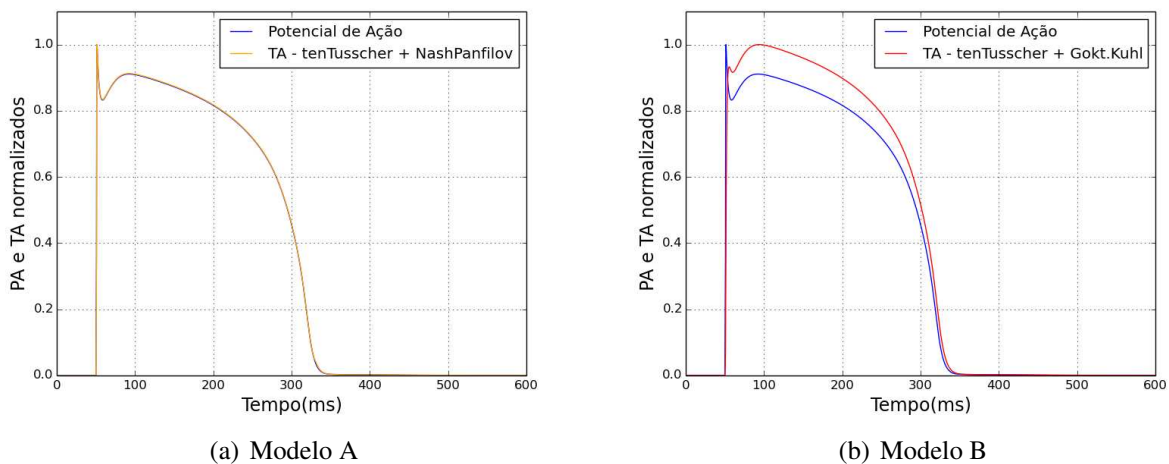


Figura 5: Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados ten Tusscher + Nash-Panfilov and Ellen Kuhl

A partir da análise da Figura 5 é possível concluir que o acoplamento simples não é eficiente o que faz com que seja necessário adotar uma nova estratégia: o ajuste dos parâmetros, em nosso trabalho este ajuste foi via algoritmo genético. Para este ajuste, no Modelo A, os valores em vermelho na Equação 7 foram submetidos ao algoritmo, onde cada parâmetro é considerado um gene. O indivíduo solução é composto por todos os parâmetros, de forma análoga para o Modelo B, porém utilizando a Equação 8.

$$\frac{dT_a}{dt} = \epsilon(V)(k_{T_a}V - T_a) \tag{7}$$

$$\epsilon(V) = \begin{cases} e_0 & \text{for } V < e_t \\ e_1 & \text{for } V \geq e_t \end{cases}$$

Model B (EK) :

$$\frac{dT_a}{dt} = (e_0 + (e_{inf} - e_0) e^{-\epsilon(V - v_s)}) (k_{T_a}V - T_a) \tag{8}$$

O objetivo do ajuste de parâmetros é fazer com que o comportamento da tensão ativa em nossos modelos seja o mais próximo possível a tensão ativa do modelo ten Tusscher-Rice (que utiliza de muitas equações para simulação). A Figura 6 mostra o resultado do ajuste de parâmetros minimizando a diferença entre as curvas pela norma 1 para os dois modelos.

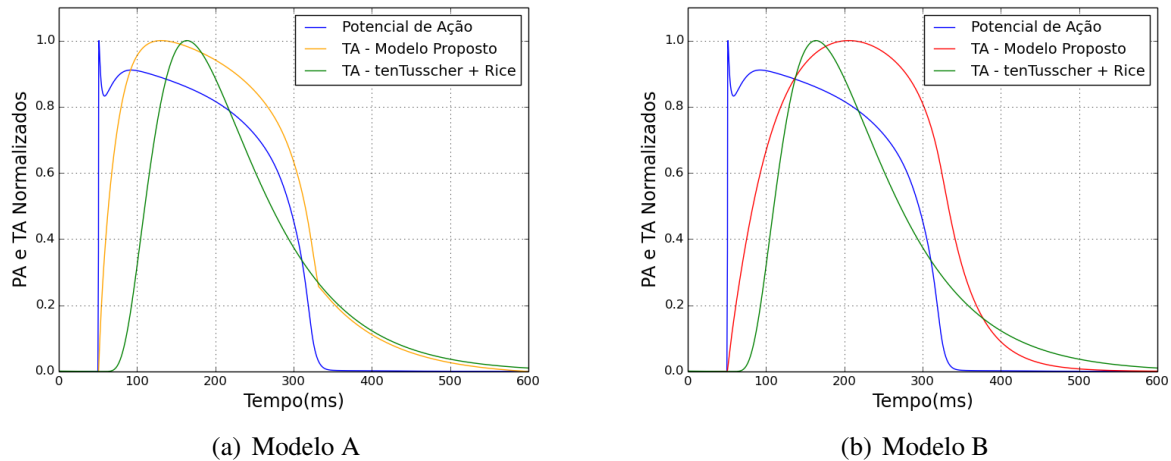


Figura 6: Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético

Analisando a Figura 6, é possível concluir que ainda que se faça uso do algoritmo genético para encontro de novos parâmetros que aproximem as curvas do objetivo, o resultado não é satisfatório, visto que a diferença de ambos os modelos para a equação de contração de (de Oliveira et al., 2010) é muito grande.

Os valores de parâmetros alcançados pelo algoritmo foram: para o Modelo A: $e_0 = 0.011719$, $e_1 = 0.057617$, $e_t = 0.031250$ e $kTa = 0.626953$ e para o Modelo B: $e_0 = 0.02832$, $e_1 = 0.001953$, $vs = 0.900391$, $\xi = 0.997071$ e $kTa = 0.766602$.

Ainda sobre a Figura 6, pode-se concluir que apenas a utilização do algoritmo genético para ajuste de parâmetros não será suficiente, sendo necessário propor algumas mudanças nos modelos.

As Equações 9, 10, 11, 12 descrevem as adaptações propostas para o Modelo A. A primeira modificação é que kTa que antes era um parâmetro constante se torna uma função exponencial que depende de V (Equação 10), outra modificação é a adição de uma nova equação para a tensão ativa, que por sua vez considera o efeito do tempo (atraso) entre o estímulo elétrico e a atividade da contração (Equação 11), a antiga equação da tensão ativa é agora denominada tensão ativa intermediária (Equação 9) e é utilizada na Equação 11. O controle de velocidade utilizado nas duas tensões é dado pela Equação Equação 12.

$$\frac{dT a_i}{dt} = \epsilon_0(V)(kTa(V) - T a_i) \quad (9)$$

$$kTa(V) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{V-1}{\sigma}\right)^2} \quad (10)$$

$$\frac{dT a}{dt} = \epsilon_1(V)(T a_i - T a) \quad (11)$$

$$\epsilon_0(V) = \epsilon_1(V) = \begin{cases} x_1 & \text{for } V < x_3 \\ x_2 & \text{for } V \geq x_3 \end{cases} \quad (12)$$

As modificações propostas para o Modelo B foram as mesmas utilizadas no Modelo A, exceto nas equações de controle de velocidade (Equação 13). Enfim as mudanças propostas foram novamente submetidas ao algoritmo genético de modo que os valores em vermelho nas equações são os parâmetros a serem ajustados pelo AG.

$$\epsilon_0(V) = \epsilon_1(V) = (e_0 + (e_{inf} - e_0) e^{-e^{(\xi(V-vs))}}) \quad (13)$$

A Figura 7 mostra o resultado dos modelos modificados submetidos ao algoritmo genético, que busca a aproximação da curva de tensão ativa do modelo de ten Tusscher-Rice. É possível observar que as modificações apresentaram resultados satisfatórios, visto que a atividade da contração de nossos modelos estão muito próximas às do modelo utilizado como objetivo.

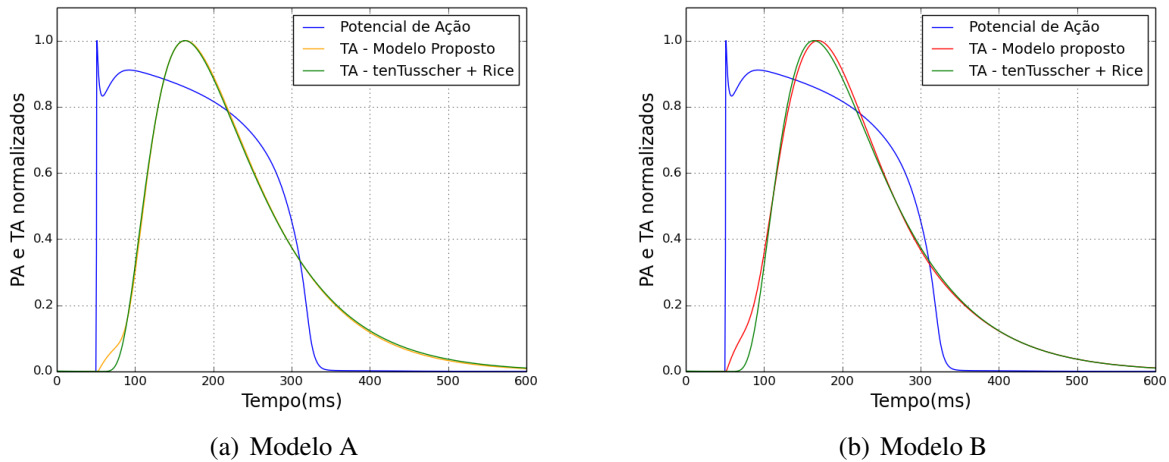


Figura 7: Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético

Os valores de parâmetros alcançados pelo algoritmo foram: para o Modelo A: $e_0 = 0.015625$, $e_1 = 0.000977$, $e_t = 0.920899$ e $\sigma = 0.032227$ e para o Modelo B: $e_0 = 0.008789$, $e_1 = 0.032227$, $vs = 0.963868$, $\xi = 0.339844$ e $\sigma = 0.048828$.

Ainda assim, é possível verificar um pequeno problema que consiste no não funcionamento adequado do atraso entre o estímulo e a contração, visto que no mesmo instante que ocorre o estímulo elétrico a tensão ativa é ativada, este comportamento não faz sentido biológico pois a resposta contrativa é observada depois de alguns milissegundos.

Para tratar este problema, propomos uma nova equação para o controle de velocidade da equação de tensão ativa proposta, agora não mais sendo igual a velocidade da tensão ativa intermediária. As Equações 14 e 15 expressam essa modificação para os Modelos A e B, respectivamente.

$$\epsilon_0(V) = (e_0 + (e_{inf} - e_0) e^{-e^{(\xi(V-vs))}}) \quad (14)$$

$$\epsilon_1(V) = \begin{cases} x_4 & \text{for } V > x_5 \text{ and } Ta_i < x_6 \\ e_0(V) & \text{otherwise} \end{cases} \quad (15)$$

Novamente o modelo foi submetido ao algoritmo genético e os valores em vermelho são parâmetros a serem ajustados. A Figura 8 mostra a aproximação da tensão ativa de nossos modelos ao modelo utilizado como objetivo.

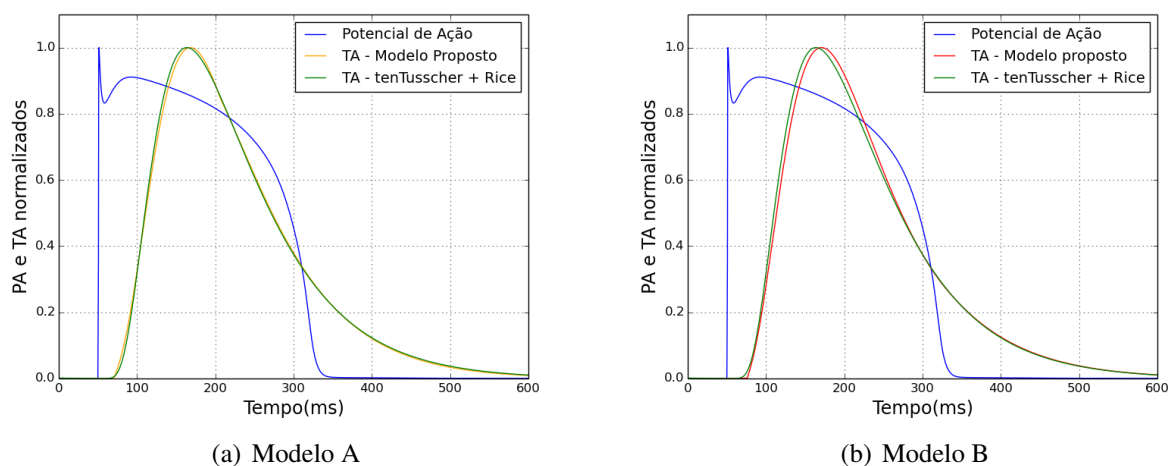


Figura 8: Potencial de Ação e Tensão Ativa para os modelos acoplados A e B após ajuste via algoritmo genético

Os valores de parâmetros alcançados pelo algoritmos foram: para o Modelo A: $e_0 = 0.015625$, $e_1 = 0.021484$, $e_t = 0.806641$, $\sigma = 0.0625$, $x_4 = 0.00001$, $x_5 = 0.81$, $x_6 = 0.3$ e para o Modelo B: $e_0 = 0.009766$, $e_1 = 0.028320$, $v_s = 0.686524$, $\xi = 0.427735$, $\sigma = 0.048828$, $x_4 = 0.0001$, $x_5 = 0.8$, $x_6 = 0.22$.

Ainda observando a Figura 8 finalmente encontramos resultados satisfatórios para o acoplamento eletromecânico proposto para ambos os modelos. Este estudo resultou em uma diminuição de 9 equações diferenciais e mais de 45 equações algébricas sem que seja perdida a qualidade da resposta mecânica ao estímulo elétrico.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho avaliamos modelos da literatura quanto à qualidade da reprodução da tensão ativa e seus custos computacionais em modelos eletromecânicos acoplados. Além disso propusemos dois novos modelos baseados em equações de modelos simplificados com intuito de diminuir o custo computacional mantendo um bom comportamento qualitativo.

Para o alcance de bons resultado foram necessários ajustes de parâmetros via algoritmo genético e alterações no modelo. Os resultados se comportaram de forma satisfatória visto a boa aproximação entre as curvas propostas e a curva do modelo tratado como objetivo.

Após a simulação e comparações dos modelos a proposta alcançou uma diminuição de cerca de 9 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas o que simplifica o modelo e diminui consideravelmente seu tempo de computação.

REFERÊNCIAS

- Aliev R.R. e Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solitons & Fractals*, 7(3):293–301, 1996.
- Barros B.G.d. et al. Simulações computacionais de arritmias cardíacas em ambientes de computação de alto desempenho do tipo multi-gpu. 2013.

- Brennan T., Fink M., e Rodriguez B. Multiscale modelling of drug-induced effects on cardiac electrophysiological activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(1):62–77, 2009.
- de Oliveira B.L., Sundnes J., e dos Santos R.W. The development of a new computational model for the electromechanics of the human ventricular myocyte. Em *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, páginas 3820–3823. IEEE, 2010.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the american heart association. *circulation*, 129(3):e28, 2014.
- Göktepe S. e Kuhl E. Electromechanics of the heart: a unified approach to the strongly coupled excitation–contraction problem. *Computational Mechanics*, 45(2):227–243, 2010.
- Hodgkin A.L. e Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- Holland J.H. Genetic algorithms and the optimal allocation of trials. *SIAM Journal on Computing*, 2(2):88–105, 1973.
- Mansur A.d.P. e Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in brazil and in the metropolitan region of são paulo: a 2011 update. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 99(2):755–761, 2012.
- Nash M.P. e Panfilov A.V. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Progress in biophysics and molecular biology*, 85(2):501–522, 2004.
- Nataraj C., Jalali A., e Ghorbanian P. Application of computational intelligence techniques for cardiovascular diagnostics. Em *The Cardiovascular System-Physiology, Diagnostics and Clinical Implications*. InTech, 2012.
- Negróni J.A. e 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*, 45(2):300–312, 2008.
- Noble D. A modification of the hodgkin—huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2):317–352, 1962.
- Rice J.J., Wang F., Bers D.M., e De Tombe P.P. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. *Biophysical journal*, 95(5):2368–2390, 2008.
- Ten Tusscher K., Noble D., Noble P., e Panfilov A.V. A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4):H1573–H1589, 2004.