

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

João Gabriel Rocha Silva¹, Carolina Ribeiro Xavier², Rodrigo Weber dos Santos³

¹ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília (IFB)
Área Especial 2, s/n - São Bartolomeu (São Sebastião), Brasília - DF

² Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) - Departamento de Computação
Rodovia BR-494, Colônia do Bengo - CEP: 36301-360 - São João del-Rei/MG - Brasil

³ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - Departamento de Ciência da Computação
Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora - MG, 36036-900

joao.gabriel@ifb.edu.br

Abstract. *The simulation of the heart's electromechanical activity is essential for analyzing cardiac phenomena, but computational models can be costly. In this thesis, a reduced cellular-level model was developed, capable of qualitatively reproducing the heart's electromechanical activity, considering the electrical, calcium, and mechanical interactions, as well as simulating the effects of different drugs. The model was constructed by coupling the minimal Bueno-Orovio model for the electrical component and simplified equations for the calcium and active tension dynamics, with parameters adjusted by a genetic algorithm. The results showed that the model adequately reproduced the action potential, calcium, and active force with only six ordinary differential equations. Furthermore, in 3D simulations, the developed model showed a significant reduction in computational cost compared to the reference model, with noticeable speed-up gains on both GPU and CPU. The speed-up reached up to 5.75 on the CPU, highlighting the efficiency of the proposed model for extensive biventricular simulations.*

Resumo. *A simulação da atividade eletromecânica do coração é essencial para a análise de fenômenos cardíacos, mas modelos computacionais podem ser custosos. Na tese, foi desenvolvido um modelo reduzido em nível celular, capaz de reproduzir qualitativamente a atividade eletromecânica cardíaca, considerando as interações elétricas, de cálcio e mecânica, além de simular efeitos de diferentes drogas. O modelo foi construído a partir do acoplamento do modelo mínimo de Bueno-Orovio para a parte elétrica e de equações simplificadas para a dinâmica do cálcio e da tensão ativa, com parâmetros ajustados por um algoritmo genético. Os resultados mostraram que o modelo reproduziu adequadamente o potencial de ação, cálcio e força ativa com apenas seis equações diferenciais ordinárias. Além disso, em simulações 3D, o modelo desenvolvido apresentou uma redução significativa no custo computacional quando comparado ao modelo de referência, com ganhos de velocidade evidentes tanto em GPU quanto em CPU. O speed-up atingiu até 5.75, destacando a eficiência do modelo proposto para simulações biventriculares extensas.*

1. Caracterização do Problema e Motivação da Pesquisa

O estudo de doenças cardíacas é essencial na medicina, impulsionando avanços em medicamentos, técnicas de angioplastia e no desenvolvimento de dispositivos implantáveis [Freedland et al. 2021]. Ainda assim, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, com quase 9 milhões de óbitos em 2019 [Organização Pan-Americana da Saúde 2020]. No Brasil, entre 1996 e 2017, representaram 30% das mortes entre 34 e 74 anos [Mansur and Favaro 2021]. Além do impacto humano, os custos são elevados, chegando a R\$ 37,1 bilhões no Brasil em 2015 [Siqueira et al. 2017]. Muitos tratamentos ainda são invasivos, tornando modelos matemáticos-computacionais alternativas eficazes e menos custosas [Belhamadia et al. 2022]

Modelos matemático-computacionais podem ser biofísicos detalhados, mais precisos e custosos, ou simplificados, que reduzem complexidade sem comprometer a essência do fenômeno [Silva 2024]. A atividade eletromecânica cardíaca envolve potencial de ação (V), dinâmica do cálcio (Ca) e resposta mecânica (Ta). Nesse sentido, os modelos eletromecânicos combinam esses processos, podendo ser desenvolvidos de forma inédita ou pelo acoplamento de modelos existentes [Margara et al. 2021]. O uso de modelos simplificados em simulações extensas é fundamental, pois, ao contrário dos modelos biofísicos detalhados, que possuem alta precisão mas demandam elevado custo computacional, os modelos reduzidos permitem a análise de larga escala sem comprometer a essência dos processos eletromecânicos.

2. Objetivo Geral e Cenários de Validação do Modelo

O objetivo geral da tese foi desenvolver e validar um modelo reduzido para a atividade eletromecânica de miócitos cardíacos, minimizando o número de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) com o objetivo de reduzir o custo computacional sem comprometer a qualidade da reprodução dos fenômenos. Para isso, foi elaborado um modelo simplificado para a dinâmica de cálcio e tensão ativa, acoplado ao sistema elétrico do modelo mínimo de [Bueno-Orovio et al. 2008], resultando em um modelo eletromecânico reduzido.

Considerando o fato do modelo [Margara et al. 2021] (TorOrdLand) ser um modelo avançado de eletromecânica cardíaca, moderno e composto por 44 EDOs e mais de 100 equações algébricas, permitindo a simulação do potencial de ação, cálcio e tensão ativa para diferentes tipos celulares ele foi utilizado como referência comparativa para maioria dos cenários avaliados pelo modelo desenvolvido.

Um Algoritmo Genético Mono e Multi-Objetivo (AG) foi desenvolvido com o intuito de ajustar os parâmetros do modelo, garantindo a reprodução de modelos eletromecânicos acoplados da literatura. A validação foi realizada por meio da análise da aproximação das curvas de restituição da Duração do Potencial de Ação (APD) e da derivada máxima do potencial de ação - visto serem capazes de extrair características fisiológicas. Além disso, avaliou-se a capacidade do modelo em simular diferentes concentrações iônicas de fármacos cardíacos. O modelo também foi testado em malha 2D e em biventriculares 3D, com discretização espaço-temporal em GPU e CPU.

3. O Modelo Desenvolvido

Potencial de Ação e o Acoplamento: O modelo reduzido foi desenvolvido para capturar a eletromecânica cardíaca com um número mínimo de equações diferenciais. Para isso, utilizou-se o modelo de [Bueno-Orovio et al. 2008] para o potencial de ação, devido à sua relevância na literatura e sua estrutura baseada em três correntes iônicas: J_{si} (entrada lenta), J_{so} (saída lenta) e J_{fi} (entrada rápida). O acoplamento com os sistemas de cálcio e tensão ativa seguiu um esquema inspirado na fisiologia cardíaca, onde a sequência de eventos ocorre de maneira ordenada e interdependente. Inicialmente, a ativação elétrica do tecido cardíaco desencadeia mudanças no potencial de membrana, que por sua vez regulam a entrada e saída de íons, incluindo o cálcio. Esse fluxo iônico leva ao aumento da concentração intracelular de cálcio, essencial para o processo de acoplamento excitação-contracção. O aumento transitório do cálcio ativa a maquinaria contrátil da célula, promovendo a interação entre actina e miosina e, conseqüentemente, gerando força mecânica. Dessa forma, o modelo desenvolvido incorpora essa sequência de eventos, garantindo que a ativação elétrica impulsione a dinâmica do cálcio, que por sua vez controla a geração da tensão ativa e a resposta mecânica do tecido cardíaco.

Modelo Reduzido para Cálcio: a dinâmica do cálcio (Equação 1) foi modelada com uma equação diferencial e duas algébricas, acoplada ao sistema elétrico por J_{fi} e J_{si} . A ativação (Equação 2) depende de J_{fi} e é regulada por γ_1 (velocidade) e γ_2 (amplitude). A inativação (Equação 3) é influenciada por J_{si} e controlada por p_1 e p_2 (valores máximo e mínimo), γ_3 (suavização da transição) e a (ponto médio da transição).

$$\frac{dCa}{dt} = f_{at_{ca}}(J_{fi}) - f_{ina_{ca}}(J_{si})(Ca - Ca_{Diastólico}) \quad (1)$$

$$f_{at_{ca}}(J_{fi}) = \frac{(-J_{fi})^{\gamma_1}}{\gamma_2} \quad (2)$$

$$f_{ina_{ca}}(J_{si}) = \frac{p_1 + p_2}{2} - \frac{p_1 - p_2}{2} \tanh(-\gamma_3(J_{si} - a)) \quad (3)$$

Modelo Reduzido para Tensão Ativa: a modelagem da tensão ativa (Equação 4) seguiu um princípio semelhante, utilizando uma equação diferencial e três algébricas. O termo $c_1(J_{fi})$, descrito pela Equação 5 representa o atraso na ativação mecânica e depende de γ_5 . Sua ativação (Equação 6) é regulada por γ_4 (expoente de ativação) e γ_7 (amplitude). A inativação (Equação 7) é controlada por p_3 e p_4 (valores máximo e mínimo), γ_6 (suavização da transição) e b (ponto médio da transição).

$$\frac{dT_a}{dt} = c_1(J_{fi})f_{at_{ta}}(Ca) - f_{ina_{ta}}(Ca)Ta \quad (4)$$

$$c_1(J_{fi}) = \begin{cases} 0, & (-J_{fi})^{\gamma_5} > 0.001 \\ 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5)$$

$$f_{at_{ta}}(Ca) = \gamma_7 Ca^{\gamma_4} \quad (6)$$

$$f_{inata}(Ca) = \frac{p_3 + p_4}{2} + \frac{p_3 - p_4}{2} \tanh(-\gamma_6(Ca - b)) \quad (7)$$

Dessa forma, desenvolveu-se um modelo eletromecânico denominado MinimalModel_Silva (MMS), estruturado em três sistemas acoplados: elétrico, de cálcio e mecânico. O modelo é composto por 6 equações diferenciais, 15 equações algébricas e 42 parâmetros, garantindo uma representação eficiente da atividade eletromecânica cardíaca. A formulação completa do modelo - com o acoplamento do potencial de ação bem como seus parâmetros encontram-se descritas na íntegra da Tese.

Para alcançar as simulações e validações desejadas, os 42 parâmetros do modelo acoplado foram ajustados por um algoritmo genético próprio para minimizar a diferença entre as simulações e os modelos de referência. Cada parâmetro foi representado por uma cadeia de 10 bits, utilizando o Código de Gray para conversão em valores reais dentro de seus domínios. O algoritmo empregou operadores genéticos, como cruzamento de dois pontos, mutação por inversão de bits e elitismo, para melhorar a convergência. Além disso, diferentes funções objetivo foram desenvolvidas para cada cenário.

4. Principais Resultados da Tese

A Figura 1 ilustra a comparação entre as simulações entre o modelo proposto e o TorOrdLand para o tipo de tecido Epicárdio (1(a)), complexo e biofísico detalhado - apoiado por mais de , as curvas de restituição do APD (1(b)) e da derivada máxima (1(c)), confirmando que os três objetivos definidos na função objetivo do AG foram atingidos com sucesso. Demonstrando a capacidade do modelo ajustado de reproduzir fielmente os dados de referência. A restituição da derivada máxima e do APD desempenha um papel importante na modelagem da eletrofisiologia cardíaca, influenciando diretamente a dinâmica da excitabilidade e da propagação do potencial de ação. Esses resultados validam o modelo para aplicações eletrofisiológicas e ressaltam a importância de ajustes precisos na restituição para garantir a confiabilidade das simulações computacionais da atividade.

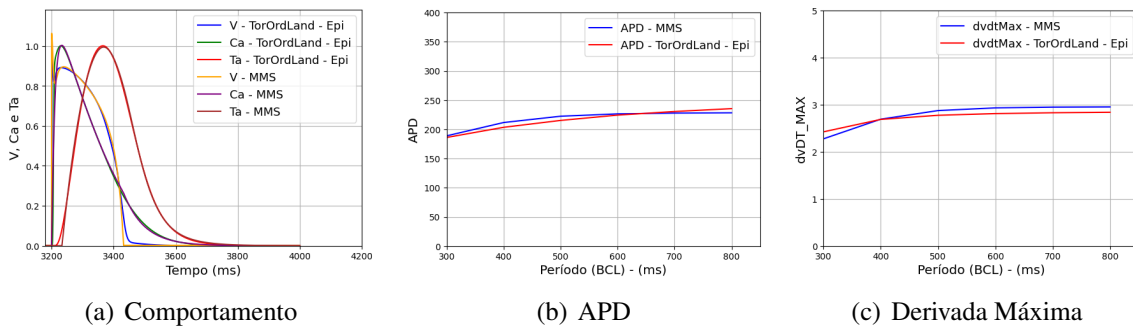


Figure 1. Ajuste do comportamento e curvas de restituição do APD e derivada máxima

De modo subsequente, o modelo desenvolvido foi testado quanto a capacidade de reprodução dos efeitos do verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio, na eletrofisiologia cardíaca por meio de simulações computacionais. A partir dos dados de [Margara et al. 2021], foram testadas diferentes concentrações da droga (0.001 a 10 μ M) e comparadas com o modelo proposto com parâmetros ajustados via AG. Os resultados

mostraram que o aumento da concentração de verapamil reduz a amplitude do potencial de ação e do cálcio, além de aumentar o APD de V. O modelo MMS reproduziu essas tendências com boa precisão, apresentando variações percentuais de aproximação inferiores a 6% em relação ao modelo de referência.

Os resultados dessa análise podem ser visualizados na Figura 2, na qual (2(a)) e (2(c)) apresentam, respectivamente, o comportamento do potencial de ação e do cálcio para as diferentes concentrações iônicas da droga no modelo TorOrdLand. De modo análogo, as Figuras 2(b) e 2(d) mostram o comportamento para o modelo MMS.

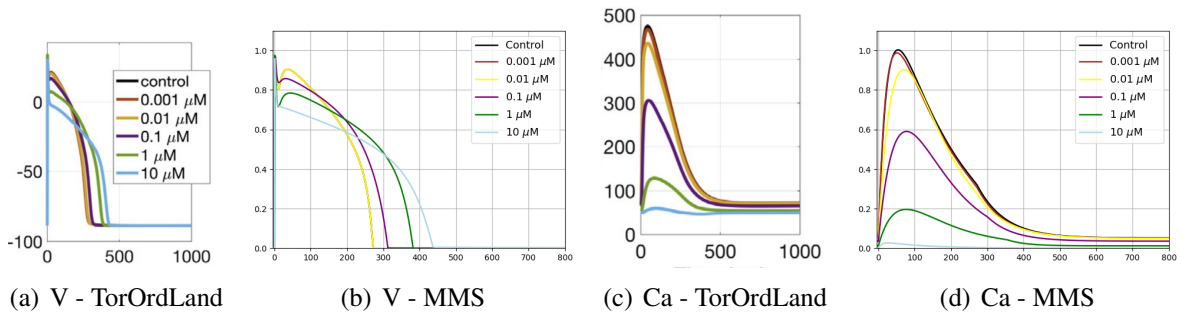


Figure 2. Potencial de ação e cálcio para diferentes concentrações iônicas de Verapamil para os modelos TorOrdLand e MMS

Além dos experimentos anteriores, o modelo desenvolvido foi avaliado em simulações biventriculares em 3D, realizadas no MonoAlg [Sachetto Oliveira et al. 2018], simulador da eletrofisiologia cardíaca, que resolve as equações do monodomínio. Os experimentos dessa etapa foram desenvolvidos em parceria com o Departamento de Ciência da Computação da Universidade de Oxford, Reino Unido, no qual foi usufruído da infraestrutura computacional para tal simulação.

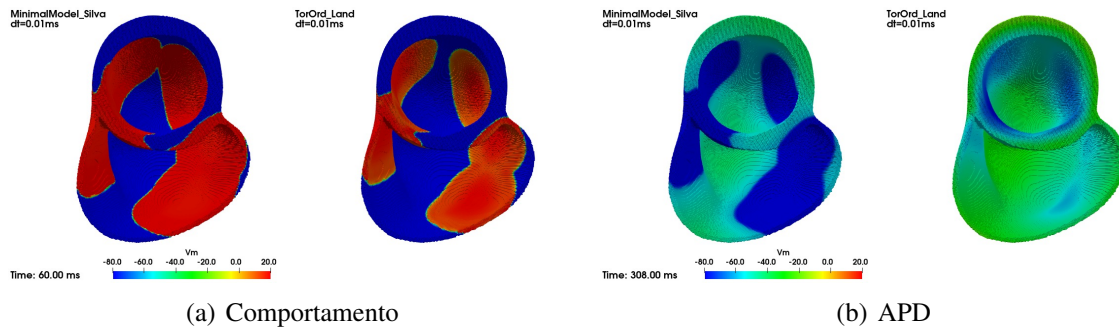


Figure 3. Ajuste do comportamento e curvas de restituição do APD e derivada máxima

Em vista disso, a Figura 3 apresenta as comparações do modelo desenvolvido com o modelo TorOrdLand. Nesse sentido, a Figura 3(a) expõe a comparação logo após o estímulo inicial, enquanto a Figura 3(b) encontram-se em um estágio mais avançado da repolarização, próximo ao platô. Ambos os instantes permaneceram bastante similares, com uma pequena antecipação no modelo desenvolvido, principalmente durante repolarização. Esse cenário valida uma simulação em 3D, com o diferencial do modelo ser desenvolvido por apenas 6 equações diferenciais.

Por fim, foram realizadas simulações biventriculares comparando os modelos MMS e TorOrdLand para avaliar o desempenho computacional. Utilizando GPU e CPU, testaram-se diferentes passos de tempo (0.01 ms e 0.05 ms) no modelo desenvolvido, enquanto o TorOrdLand só pôde ser executado com 0.01 ms devido à instabilidade numérica do modelo para esse passo de tempo. Os testes no MonoAlg, com o método de Rush-Larsen, consideraram o tempo de ajuste de parâmetros. O MMS mostrou-se mais rápido e estável, sendo até 7 vezes mais eficiente em GPU e atingindo *speed-up* de 5.75 em CPU, reduzindo significativamente o custo computacional (TorOrdLand - 0.01 ms: 236h, MMS - 0.01 ms: 131h, MMS - 0.05 ms: 41h).

Como conclusão, o modelo mostrou-se eficaz na simulação de diferentes tipos celulares, concentrações de drogas e contextos tridimensionais, mantendo boa fidelidade em relação aos modelos de referência. Para trabalhos futuros, pretende-se aprimorar a precisão das simulações biventriculares, paralelizar o algoritmo genético para acelerar o ajuste de parâmetros e desenvolver um acoplamento bidirecional entre os sistemas, tornando a modelagem ainda mais realista a estudos avançados da eletromecânica cardíaca.

References

- Belhamadia, Y., Briffard, T., and Fortin, A. (2022). Efficiency of parallel anisotropic mesh adaptation for the solution of the bidomain model in cardiac tissue. *Journal of Computational Science*, 61:101656.
- Bueno-Orovio, A., Cherry, E. M., and Fenton, F. H. (2008). Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of theoretical biology*, 253(3):544–560.
- Freedland, K. E., Rich, M. W., and Carney, R. M. (2021). Improving quality of life in heart failure. *Current cardiology reports*, 23:1–7.
- Mansur, A. d. P. and Favarato, D. (2021). Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e câncer na população brasileira com idade entre 35 e 74 anos, 1996-2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 117(2):329–340.
- Margara, F., Wang, Z. J., Levrero-Florencio, F., Santiago, A., Vázquez, M., Bueno-Orovio, A., and Rodriguez, B. (2021). In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 159:58–74.
- Organização Pan-Americana da Saúde (2020). Oms revela as principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019. Acesso em: 28 jul. 2024.
- Sachetto Oliveira, R., Rocha, B. M., Burgarelli, Meira Jr, W., Constantinides, C., and Santos, R. W. d. (2018). Performance evaluation of gpu parallelization, space-time adaptive algorithms, and their combination for simulating cardiac electrophysiology. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 34(2):e2913.
- Silva, J. G. R. (2024). *Modelo matemático-computacional reduzido para potencial e ação, dinâmica de cálcio e tensão ativa de cardiomiócitos*. PhD thesis, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.
- Siqueira, A. d. S. E., Siqueira-Filho, A. G. d., and Land, M. G. P. (2017). Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109:39–46.