

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

Mayra Urbietta Barbosa<sup>1</sup>, Joventino O. Campos<sup>1</sup>, Rodrigo W. dos Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional  
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora – MG – Brasil

mayra.barbosa@estudante.ufjf.br

**Abstract.** *Complex cardiac models such as ToR-ORd are essential for arrhythmia research but impose high computational cost. We optimized the four-variable Bueno-Orovio model to replicate the electrophysiological behavior of the 44-variable ToR-ORd model, targeting action potential duration (APD90), maximum upstroke velocity ( $\max dV/dt$ ), and waveform morphology. Sobol-based global sensitivity analysis identified the 13 most influential parameters for optimization. The NSGA-II algorithm was employed to minimize three conflicting objectives simultaneously. The calibrated model achieves an 11-fold reduction in computational complexity and a 25-fold speedup, with normalized errors of 2.7%, 1.1% and 3.5% for APD90,  $\max dV/dt$  and morphology, respectively.*

**Resumo.** *Modelos cardíacos complexos como o ToR-ORd são essenciais para pesquisa em arritmias, mas impõem alto custo computacional. Neste trabalho, o modelo fenomenológico de quatro variáveis de Bueno-Orovio foi otimizado para replicar o comportamento eletrofisiológico do modelo ToR-ORd de 44 variáveis, com foco na duração do potencial de ação (APD90), velocidade máxima de subida ( $\max dV/dt$ ) e morfologia da forma de onda. Uma análise de sensibilidade global pelo método de Sobol identificou os 13 parâmetros mais influentes. O algoritmo NSGA-II foi empregado para minimizar simultaneamente três objetivos conflitantes. O modelo calibrado obteve redução de 11 vezes na complexidade computacional e aceleração de 25 vezes no tempo de simulação, com erros normalizados de 2,7%, 1,1% e 3,5% para APD90,  $\max dV/dt$  e morfologia.*

## 1. Introdução

A modelagem computacional é uma ferramenta consolidada para investigação de arritmias cardíacas, principal causa de mortalidade global [Tsao et al. 2023]. Modelos biofísicos detalhados, como o ToR-ORd [Tomek et al. 2019], oferecem alta fidelidade fisiológica ao representar correntes iônicas por meio de 44 equações diferenciais ordinárias acopladas. No entanto, o custo computacional associado, com tempos de simulação elevados, limita sua aplicação em simulações de larga escala [Rudy 2008].

Modelos fenomenológicos, como o modelo mínimo de quatro variáveis de Bueno-Orovio [Bueno-Orovio et al. 2008], representam uma alternativa ao substituir mecanismos iônicos detalhados por funções matemáticas simplificadas. Sua utilidade, contudo,

depende de calibração rigorosa para garantir correspondência com o comportamento de modelos de referência.

Este trabalho apresenta uma metodologia sistemática para otimizar o modelo de Bueno-Orovio de forma a reproduzir as principais propriedades eletrofisiológicas do ToR-ORD: morfologia da forma de onda e as curvas de restituição, APD90 e max dV/dt. Estas propriedades são determinantes para a velocidade de condução, estabilidade da frente de onda e a suscetibilidade a reentradas [Keldermann et al. 2008]. O problema foi formulado como otimização multi-objetivo, utilizando o algoritmo NSGA-II para tratar os conflitos inerentes entre os objetivos.

## 2. Métodos

O fluxo de trabalho consiste em calibrar o modelo de Bueno-Orovio para replicar o comportamento do ToR-ORD, precedido por uma análise de sensibilidade global para a redução do espaço de parâmetros a otimizar.

### 2.1. Modelos de Eletrofisiologia Cardíaca

O potencial de ação ventricular humano é caracterizado por cinco fases que refletem a abertura e o fechamento sequencial de canais iônicos na membrana celular (Figura 1). As propriedades resultantes, duração (APD90) e velocidade máxima de subida (max dV/dt), determinam a velocidade de condução e a suscetibilidade a reentradas [Keldermann et al. 2008].

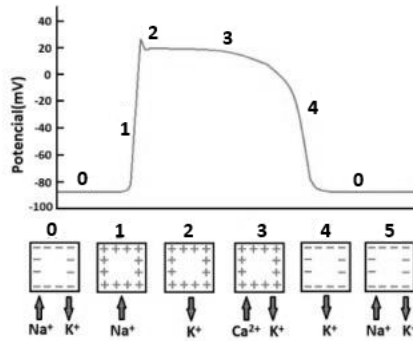


Figura 1. Potencial de ação ventricular e suas cinco fases.

Os dados de referência foram gerados pelo modelo ToR-ORD [Tomek et al. 2019], um sistema de 44 EDOs com representação de alta fidelidade das correntes iônicas e da dinâmica intracelular. O modelo de Bueno-Orovio [Bueno-Orovio et al. 2008] descreve fenomenologicamente o potencial de ação por quatro variáveis de estado. A formulação foi adaptada para representar diretamente  $V_m$  (em mV) pela transformação  $V_m = \alpha \cdot u - V_o$ , com  $\alpha = 122,6589$  e  $V_o = -88,637$  mV, governada por:

$$\frac{dV_m}{dt} = \alpha \cdot [-(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) + I_{stim}(t)] \quad (1)$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(1 - H(V_m, \theta_v)) (v_{inf} - v)}{\tau_v} - \frac{H(V_m, \theta_v) v}{\tau_v^+} \quad (2)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{(1 - H(V_m, \theta_w)) (w_{\text{inf}} - w)}{\tau_w} - \frac{H(V_m, \theta_w) w}{\tau_w^+} \quad (3)$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{\tau_s} \left[ \frac{1 + \tanh(k_s ((V_m + V_o) - u_s))}{2} - s \right] \quad (4)$$

onde  $J_{fi}$ ,  $J_{so}$  e  $J_{si}$  são as correntes rápida de entrada, lenta de saída e lenta de entrada, respectivamente.

### 2.1.1. Propriedades Eletrofisiológicas Alvo

A otimização visou reproduzir três propriedades nos comprimentos de ciclo básico (BCLs) de 300 a 900 ms em intervalos de 50 ms: a duração do potencial de ação (APD90), definida como o tempo para 90% da repolarização; a velocidade máxima de subida (max dV/dt), correspondente à taxa de pico da despolarização; e a morfologia da forma de onda, avaliada em BCL = 500 ms. Os potenciais de ação foram simulados com pulsos de corrente de 1 ms, 8 batimentos por BCL, com as medições tomadas no último batimento para garantir estado estacionário.

### 2.2. Análise de Sensibilidade

Para reduzir a dimensionalidade do problema, foi realizada uma análise de sensibilidade global pelo método de Sobol [Sobol 1993]. Esta técnica baseada em variância calcula o índice de ordem total ( $S_T$ ), que captura o efeito direto de cada parâmetro somado a todos os efeitos de interação [Saltelli et al. 2010]. Os parâmetros com  $S_T > 0,1$  para ao menos uma métrica foram selecionados para otimização, com limites de busca definidos em  $\pm 50\%$  dos valores originais.

### 2.3. Otimização Multi-objetivo

#### 2.3.1. Funções Objetivo

Três funções de erro normalizadas foram minimizadas simultaneamente:

$$E_{APD}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{APD_{sim,i} - APD_{ref,i}}{APD_{ref}} \right)^2} \quad (5)$$

$$E_{dV/dt}(\mathbf{x}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{V'_{max,sim,i} - V'_{max,ref,i}}{V'_{max,ref}} \right)^2} \quad (6)$$

$$E_{forma}(\mathbf{x}) = \frac{\text{RMSE}(V_{sim}, V_{ref})}{\text{RMS}(V_{ref})} \quad (7)$$

onde  $\mathbf{x}$  é o vetor de parâmetros,  $N$  é o número de BCLs e  $V'_{max}$  denota max dV/dt.

### 2.3.2. Algoritmo NSGA-II

O algoritmo NSGA-II [Deb et al. 2002] foi utilizado por sua capacidade de identificar fronteiras de Pareto não-convexas, adequadas para otimização onde os compromissos entre as propriedades da função objetivo são intrinsecamente não-lineares. A solução de melhor compromisso foi selecionada como aquela com menor distância Euclidiana ao vetor ideal  $[0, 0, 0]$ .

### 2.4. Implementação Numérica

O modelo e a otimização foram implementados em Python. As simulações foram aceleradas combinando o solucionador adaptativo LSODA da biblioteca SciPy com compilação *Just-in-Time* (JIT) via Numba. O algoritmo NSGA-II foi implementado com a biblioteca PyMOO, com população de 50 indivíduos evoluída por 50 gerações.

## 3. Resultados

### 3.1. Análise de Sensibilidade

A análise de Sobol foi realizada sobre as curvas de restituição de APD90 e max dV/dt. A análise preliminar revelou que os parâmetros que afetam a morfologia da forma de onda são similares aos que influenciam o APD90, justificando o foco nas curvas de restituição para a avaliação de sensibilidade. A Figura 2 apresenta os índices  $S_T$ , destacando a alta sensibilidade de parâmetros como  $\theta_w$ ,  $\tau_{si}$  e  $u_s$ .

Quinze dos 28 parâmetros apresentaram  $S_T > 0,1$ . Os parâmetros de tensão inicial ( $u_o$ ) e final ( $u_u$ ), predefinidos pelos intervalos fisiológicos do ToR-ORd, foram excluídos da otimização, resultando em 13 parâmetros selecionados:  $u_{so}$ ,  $\tau_w^+$ ,  $\tau_{so1}$ ,  $w_{inf}^*$ ,  $\tau_{v1}^-$ ,  $\tau_v^+$ ,  $\tau_{si}$ ,  $\tau_{fi}$ ,  $u_s$ ,  $k_s$ ,  $k_{so}$ ,  $\tau_{w1}^-$  e  $\theta_w$ .

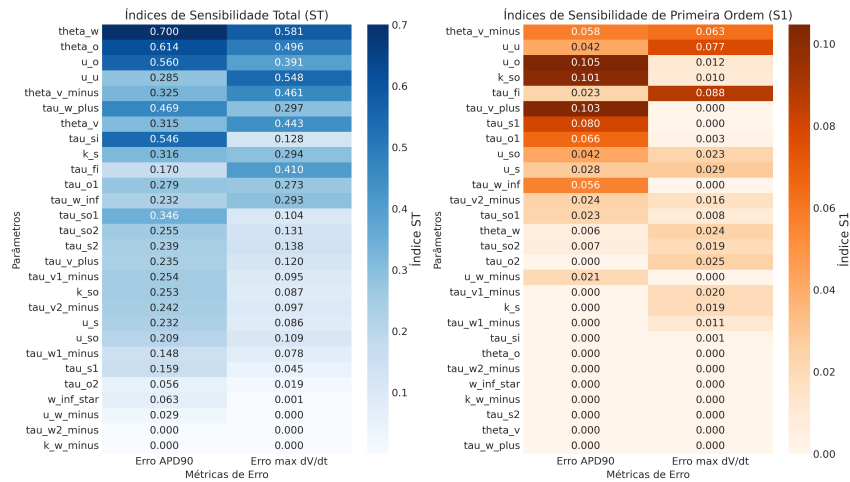
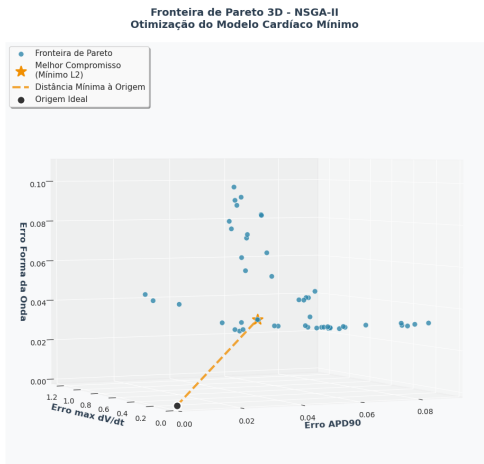


Figura 2. Mapas de calor da análise de sensibilidade de Sobol.

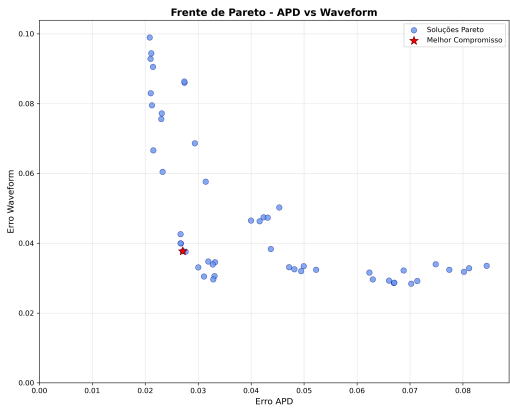
### 3.2. Otimização Multi-objetivo

O NSGA-II convergiu para uma fronteira de Pareto com 51 soluções não-dominadas (Figura 3). A análise das projeções 2D revelou que o conflito mais significativo ocorre entre a minimização do erro de APD90 e o erro de morfologia da forma de onda (Figura 4).

Este compromisso estrutural é explicado pela análise de sensibilidade: ambos os objetivos são controlados pelo mesmo conjunto de parâmetros influentes, tornando a otimização simultânea inerentemente conflitante.



**Figura 3. Fronteira de Pareto 3D obtida pelo NSGA-II.**



**Figura 4. Projeção 2D da fronteira de Pareto.**

### 3.3. Desempenho do Modelo Calibrado

A solução selecionada apresenta equilíbrio satisfatório entre os objetivos. As métricas de desempenho estão resumidas na Tabela 1, com erros normalizados de 2,7%, 1,1% e 3,5% para APD90, max dV/dt e morfologia. O modelo calibrado obteve redução de 11 vezes na complexidade computacional (4 vs. 44 variáveis) e aceleração de 25 vezes no tempo de simulação em relação ao ToR-ORD. O processo de otimização demandou 3,9 horas de execução.

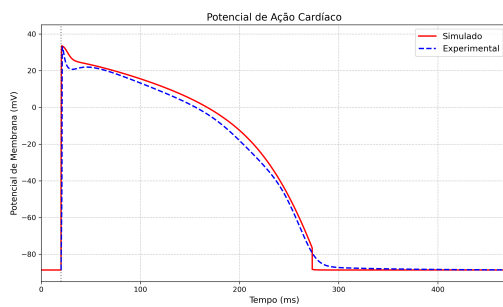
**Tabela 1. Métricas de desempenho da solução ótima selecionada.**

| Métrica                            | Valor |
|------------------------------------|-------|
| Erro APD90 ( $E_{APD}$ )           | 0,027 |
| Erro max dV/dt ( $E_{dV/dt}$ )     | 0,011 |
| Erro de Morfologia ( $E_{forma}$ ) | 0,035 |
| Tempo de Otimização (horas)        | 3,9   |

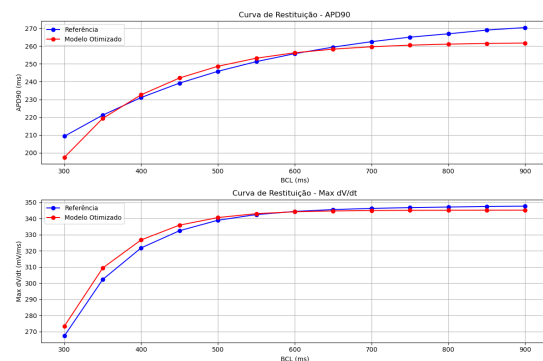
A morfologia do potencial de ação do modelo calibrado apresenta alta concordância com a referência ToR-ORD (Figura 5). O modelo reproduz com precisão as curvas de restituição de APD90 e max dV/dt em toda a faixa de BCLs avaliada (Figura 6), confirmando sua capacidade de capturar o comportamento dinâmico dependente da frequência cardíaca.

## 4. Conclusão

Este trabalho otimizou um modelo mínimo de 4 variáveis para replicar o comportamento do modelo ToR-ORD de 44 variáveis com erros normalizados de 2,7%, 1,1% e 3,5% para APD90, max dV/dt e morfologia, respectivamente (Tabela 1). O modelo calibrado obteve redução de 11 vezes na complexidade computacional e aceleração de 25 vezes,



**Figura 5. Potencial de ação.**



**Figura 6. Curvas de restituição.**

preservando as principais propriedades eletrofisiológicas. A análise da fronteira de Pareto quantificou os compromissos fundamentais entre APD90, max  $dV/dt$  e morfologia, fornecendo um framework sistemático para seleção de modelos. O modelo apresenta precisão reduzida em BCLs muito curtos, limitando sua aplicação em taquiarritmias como fibrilação ventricular; para arritmias de reentrada em frequências moderadas, como taquicardia ventricular, a fidelidade se mantém adequada. Trabalhos futuros devem focar no aprimoramento do ajuste das curvas de restituição em ciclos curtos e na incorporação de resistência de membrana para validação em cenários de desajuste fonte-sumidouro.

## Referências

- 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.
- Deb, K., Pratap, A., Agarwal, S., and Meyarivan, T. (2002). A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 6(2):182–197.
- Keldermann, R. H. et al. (2008). Effect of heterogeneous APD restitution on VF organization in a model of the human ventricles. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 294(2):H764–H774.
- Rudy, Y. (2008). Molecular basis of cardiac action potential repolarization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1123(1):113–118.
- Saltelli, A., Annoni, P., Azzini, I., Campolongo, F., Ratto, M., and Tarantola, S. (2010). Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index. *Computer Physics Communications*, 181(2):259–270.
- Sobol, I. M. (1993). Sensitivity estimates for nonlinear mathematical models. *Mathematical Modelling and Computational Experiments*, 1(4):407–414.
- Tomek, J., Bueno-Orovio, A., Passini, E., et al. (2019). Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *eLife*, 8:e48890.
- Tsao, C. W. et al. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update. *Circulation*, 147:e93–e621.