

ALGORITMO GENÉTICO PARA AJUSTE DE PARÂMETROS DE MODELO ELETROMECAÂNICO CARDÍACO REDUZIDO

João Gabriel Rocha Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora/Instituto Federal de Brasília
EÁrea Especial 2-, s/n , São Sebastião - DF
joao.gabriel@ifb.edu.br

Carolina Ribeiro Xavier

Universidade Federal de São João del Rei
Av. Visc. do Rio Preto, S/N - Fábricas, São João del Rei - MG, 36301-360

Rodrigo Weber dos Santos

Universidade Federal de Juiz de Fora
Campus Universitário, Rua José Lourenço Kelmer, s/n - São Pedro, Juiz de Fora - MG, 36036-900

RESUMO

A simulação da atividade eletromecânica do coração por meio de modelos matemático-computacionais é importante na prevenção, diagnóstico e testes de procedimentos e medicações. Entretanto, devido à complexidade desse sistema, tais simulações podem exigir alto custo computacional. Nesse sentido, neste trabalho, foi desenvolvido um modelo matemático simplificado, apoiado por um algoritmo genético capaz de ajustar parâmetros e reproduzir comportamentos da atividade de modelos complexos e detalhados. O objetivo do algoritmo genético é minimizar a diferença entre a simulação do modelo simplificado e o modelo biofísico detalhado - de alto custo computacional. Resultados comprovaram a eficiência do algoritmo e a capacidade do modelo simplificado de reproduzir o comportamento de modelos mais complexos.

PALAVRAS CHAVE. Algoritmo Genético, Eletromecânica Cardíaca, Ajuste de Parâmetros.

ABSTRACT

The simulation of electromechanical activity of the heart through mathematical-computational models is important in prevention, diagnosis, and testing of procedures and medications. However, due to the complexity of this system, such simulations may require high computational cost. In this sense, in this work, a simplified mathematical model supported by a genetic algorithm capable of adjusting parameters and reproducing behaviors of complex and detailed models was developed. The goal of the genetic algorithm is to minimize the difference between the simulation of the simplified model and the detailed biophysical model - of high computational cost. Results have proven the efficiency of the algorithm and the ability of the simplified model to reproduce the studied phenomenon.

KEYWORDS. Genetic Algorithm. Cardiac Electromechanics. Parameter Adjustment

1. Introdução

Entre os principais órgãos do corpo humano destaca-se o coração. Esse órgão é responsável pelo bombeamento do sangue oxigenado para todo o corpo. Devido à sua complexidade e responsabilidade, o estudo de tratamentos, drogas e diagnósticos de doenças cardíacas são de extrema relevância [Facioli et al., 2021].

Estima-se que aproximadamente 30% dos óbitos em todo o mundo estão relacionados a doenças cardíacas [Go et al., 2014]. No Brasil, as doenças cardiovasculares representam cerca de 20% das mortes entre a população adulta [Mansur e Favarato, 2012]. Em um contexto mais recente, durante a pandemia de COVID-19, observou-se que muitos casos graves estavam associados a problemas cardíacos, e aproximadamente 8 a 12% desses pacientes desenvolveram enfraquecimento cardíaco após a doença [Bansal, 2020].

A simulação da atividade eletromecânica do coração por meio de modelagem computacional desempenha um papel fundamental na pesquisa médica, fornecendo resultados significativos para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares [Sutanto e Heijman, 2022]. No entanto, a complexidade inerente a esse sistema biológico muitas vezes impõe desafios significativos para a modelagem matemática e computacional, resultando em simulações que demandam recursos computacionais substanciais [Sozykin et al., 2015].

A atividade eletromecânica cardíaca pode ser reproduzida a partir de três sistemas: o elétrico, as dinâmicas de cálcio e o mecânico [Margara et al., 2021]. Nesse sentido, um modelo matemático-computacional acoplado capaz de reproduzir o fenômeno deve conter considerações desses três sistemas, o que contribui para um alto custo computacional na simulação.

Considerando os modelos acoplados para eletromecânica do coração, destacam-se, na classe dos modelos biofísicos detalhados, os propostos por [Iribe et al., 2006] e [de Oliveira et al., 2010]. Ambos possuem a modelagem baseada nos três sistemas e são apoiados por diversas equações diferenciais ordinárias (EDOs), a saber: 21 e 30 EDOs, respectivamente. O alto índice de equações influencia no tempo de simulação dos modelos.

Isso posto, este trabalho aborda a necessidade de desenvolver abordagens mais eficientes para simular a atividade cardíaca, que possam equilibrar a precisão dos modelos com a demanda computacional. Para isso, foi desenvolvido um modelo matemático simplificado, suportado por um Algoritmo Genético (AG), para ajustar os parâmetros do modelo e reproduzir com uma precisão aceitável os comportamentos da atividade cardíaca - elétrica, cálcio e mecânica.

O objetivo do AG é minimizar a diferença entre as simulações do potencial de ação - elétrica, dinâmicas de cálcio e tensão ativa - mecânica entre as simulações dos modelos referência ([Iribe et al., 2006] e [de Oliveira et al., 2010]) para o modelo proposto. A escolha do algoritmo se dá na alta capacidade de otimização que o AG possui para problemas combinatórios [de Sena et al., 2019].

2. Modelo Matemático elaborado

Visto o fato do modelo matemático a ser desenvolvido ter o objetivo de simulações de menor custo computacional - tempo de simulação. Partiu-se da premissa de que quanto menor o número de equações diferenciais ordinárias para descrever os fenômenos, menor o tempo computacional para sua simulação. Nesse sentido, para desenvolver um modelo eletromecânico acoplado em três sistemas, utilizou-se de um modelo simplificado apoiado por apenas 4 equações diferenciais para atividade elétrica [Bueno-Orovio et al., 2008], como segue:

$$\frac{du}{dt} = -(J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (1)$$

$$\frac{dv}{dt} = (1 - H(u - \theta_v))(v_{\infty} - v)/\tau_v^- - H(u - \theta_v)v/\tau_v^+ \quad (2)$$

$$\frac{dw}{dt} = (1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)/\tau_w^- - H(u - \theta_w)w/\tau_w^+ \quad (3)$$

$$\frac{ds}{dt} = ((1 + \tanh(k_s(u - u_s)))/2 - s)/\tau_s \quad (4)$$

O potencial de ação (u) é a principal equação do sistema, as outras equações diferenciais (v , w , s) representam aberturas e fechamentos dos principais canais iônicos da membrana celular.

As três correntes do sistema: J_{fi} , correntes rápidas de entrada; J_{so} , correntes lentas de saída; J_{si} , correntes lentas de entrada; são representadas pelas equações abaixo:

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi} \quad (5)$$

$$J_{so} = (u - u_o)(1 - H(u - \theta_w))/\tau_o + H(u - \theta_w)/\tau_{so} \quad (6)$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)WS/\tau_{si} \quad (7)$$

Mais informações sobre as equações algébricas que compõem este modelo e seus parâmetros (28), podem ser encontradas em [Bueno-Orovio et al., 2008].

Conforme apresentado, a biologia subjacente à atividade eletromecânica cardíaca pode ser subdividida em três fases sequenciais: elétrica, dinâmica de cálcio e mecânica. Cada fase desempenha o papel de desencadear e iniciar a próxima. Portanto, empregamos um esquema sequencial dividido interligados por variáveis de interesse e de acoplamento. Na Figura 1, é ilustrado um diagrama simplificado das fases modeladas, bem como das variáveis que conectam e acoplam cada sistema.

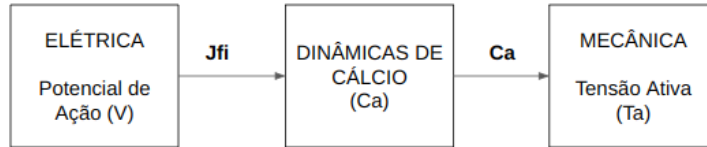


Figura 1: Esquema simplificado das considerações do modelo em partes e variáveis de acoplamento de cada sistema

Para reproduzir as dinâmicas de cálcio, foi proposto um modelo mínimo composto por uma equação diferencial e uma equação algébrica. O acoplamento da etapa elétrica para as dinâmicas de cálcio é realizado através das correntes rápidas de entrada (J_{fi}) do modelo de [Bueno-Orovio et al., 2008].

A Equação 8 descreve a variação temporal do cálcio, com dois termos principais: ativação e inativação de cálcio. A partir de uma condição inicial de $Ca = 0$, o primeiro termo da equação - ativação - ($f_{atc}(J_{fi})$) eleva o nível de cálcio até atingir seu pico, momento em que o segundo termo - inativação - ($p_1 Ca$) se torna dominante.

$$\frac{dCa}{dt} = f_{atc}(J_{fi}) - p_1 Ca \quad (8)$$

O termo de ativação é determinado por uma função de ativação de cálcio (f_{atc}), cujo parâmetro é a variável de acoplamento (J_{fi}) originada do sistema elétrico. Esta função é expressa pela Equação 9, na qual γ_1 é um parâmetro ajustável do modelo que controla a velocidade de ativação do cálcio.

$$f_{atc}(J_{fi}) = (1 - J_{fi})^{\gamma_1} \quad (9)$$

Quanto ao termo de inativação, este é influenciado pela recuperação do cálcio em repouso, multiplicado por um parâmetro representando o fator de inativação (p_1), que modula a intensidade da inativação do cálcio. Posteriormente, uma equação para a parte mecânica (Ta) foi elaborada, integrando-a ao modelo eletromecânico por meio da variável de cálcio (Ca) e das correntes rápidas de íons de entrada (J_{fi}).

Assim como a equação para o cálcio, a equação para a tensão ativa também incorpora termos de ativação e inativação, conforme expresso na Equação 10.

$$\frac{dT_a}{dt} = c_1 f_{att}(Ca) - p_2 T_a \quad (10)$$

De forma semelhante ao cálcio, o termo de ativação na tensão é definido por meio de uma função chamada função de ativação da tensão (f_{att}), conforme apresentado na Equação 11. Nessa equação, os parâmetros γ_2 e a regulam a intensidade da ativação e são ajustáveis de acordo com as necessidades do modelo a ser reproduzido.

$$f_{att}(Ca) = K \arctan\left(\frac{a(Ca^{\gamma_2} - 0.5)}{\pi}\right) + 0.5 \quad (11)$$

$$K = \frac{-1}{2 \arctan\left(-\frac{a}{2\pi}\right)} \quad (12)$$

Além disso, o termo de ativação inclui o parâmetro c_1 , que tem o propósito de iniciar a atividade a partir de um ponto específico. O valor de c_1 varia ao longo do tempo e é expresso por uma função definida por partes, conforme apresentado na Equação 13. Essa função também depende do parâmetro γ_3 , que contribui para detectar o limiar do início da ativação da tensão ativa.

$$c_1 = \begin{cases} 0, & (1 - J_{fi})^{\gamma_3} > 0.14 \\ 1, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (13)$$

O termo de inativação, quando superior ao termo de ativação, influencia a intensidade com que a atividade mecânica retorna ao repouso após atingir seu pico. Esse termo é expresso como o produto do parâmetro p_2 com a tensão ativa.

O modelo acoplado é composto por 32 parâmetros, dos quais 28 são destinados à atividade elétrica - 2 são para as considerações de cálcio e 4 adicionais são para o desenvolvimento da parte mecânica.

3. O Algoritmo Genético desenvolvido

Um AG é uma técnica de otimização inspirada na evolução biológica que utiliza conceitos como seleção natural, cruzamento e mutação para encontrar soluções aproximadas para problemas de otimização. Ele opera através de uma população de soluções representadas como indivíduos que evoluem ao longo de gerações, buscando otimizar uma função objetivo definida [Lima et al., 2020].

Para utilizar um AG, que foi inicialmente apresentado em [Holland, 1973], é fundamental definir os seguintes aspectos: uma função objetivo a ser otimizada, uma representação para os indivíduos, operações compatíveis com esses indivíduos e um método para seleção de pais.

A função objetivo a ser otimizada descreve a minimização das diferenças das somas das simulações de cada um dos sistemas necessários para simulação eletromecânica do coração, Equação 14. Na equação, as funções F , F_1 e F_2 representam a curva do potencial de ação, cálcio

e tensão ativa do modelo referência. De modo análogo, G , G_1 e G_2 são as mesmas curvas para o modelo desenvolvido. Além disso, ressalta-se que n representa o número de pontos discretizados.

$$\text{Min} \sum_{i=1}^n (|F(x_i) - G(x_i)| + |F_1(x_i) - G_1(x_i)| + |F_2(x_i) - G_2(x_i)|) \quad (14)$$

Cada parâmetro do modelo foi expresso como uma sequência de 10 bits. Portanto, o tamanho de cada indivíduo pode ser determinado multiplicando-se o número de parâmetros por 10. Na Figura 2, é apresentado um exemplo de um indivíduo com 4 genes, sendo que cada gene é representado por uma cadeia de 10 bits.

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

Figura 2: Representação de um indivíduo de 4 genes

A seleção de pais baseia-se em dois torneios, onde dois indivíduos são aleatoriamente escolhidos para competir, com base no valor da função objetivo que cada um representa. Os vencedores desses torneios tornam-se os pais do próximo indivíduo a ser gerado.

Uma vez definidos os pais, são aplicados operadores genéticos para gerar um novo indivíduo, com o objetivo de aumentar sua aptidão. O operador de cruzamento escolhido é o cruzamento de dois pontos. É importante considerar que um gene, representado por um conjunto de 10 bits, pode ser dividido se os pontos de corte estiverem dentro dos bits que o compõem.

O operador de mutação consiste na inversão de um único bit, de acordo com uma taxa de mutação pré-determinada. Cada bit é tratado individualmente para mutação, o que significa que, para um indivíduo com 4 genes, serão avaliados e potencialmente mutados 40 bits caso sejam selecionados para este operador.

Com o objetivo de promover uma convergência mais eficiente e garantir uma consideração direta das heranças genéticas, foi empregado um operador elitista. Esse operador seleciona o melhor indivíduo da geração anterior para ser mantido na geração seguinte (g_1), contribuindo assim para a convergência ao longo da evolução.

Dado que cada parâmetro possui um domínio específico e todos os parâmetros são representados por uma cadeia de 10 bits, foi utilizado um decodificador de números binários para inteiros conhecido como Código de Gray [Frank, 1953]. Esse código tem o objetivo de reduzir a diferença na representação binária de números inteiros positivos. Dessa forma, a sequência de 10 bits é convertida em um número inteiro e normalizada de acordo com o seu respectivo domínio. Assim, a sequência de bits 1111111111 representa o maior valor do domínio do parâmetro, enquanto a sequência 0000000000 representa o menor valor para o mesmo domínio.

Quanto aos parâmetros do algoritmo genético três taxas de cruzamento e três taxas de mutação foram utilizadas. No cruzamento, os valores assumidos foram de [0.4, 0.6, 0.8], para a mutação, as taxas definidas foram de [0.025, 0.05, 0.1]. Em todos os cenários 50 indivíduos foram submetidos a 100 gerações por 15 vezes. Os valores de parâmetros foram próximos às sugestões de [Mitchell, 1998] e [Silva et al., 2017].

Para os 28 parâmetros da atividade elétrica a serem ajustados por meio de um algoritmo genético (AG), os domínios desses parâmetros foram definidos da seguinte maneira: os valores mínimos correspondem a 10 vezes menos do que os valores apresentados no trabalho de referência ([Iribe et al., 2006] e [Ten Tusscher et al., 2004], enquanto os valores máximos são 10 vezes maiores.

Assim, o intervalo consolidado é $[x/10, 10 * x]$, onde x representa o valor do parâmetro conforme estabelecido nos trabalhos originais.

Os intervalos dos 6 parâmetros a serem ajustados nas equações de cálcio e tensão ativa foram determinados empiricamente com base em observações e análises do comportamento das equações diferenciais. Assim, a Tabela 1 descreve o intervalo de cada um dos parâmetros ajustáveis do modelo.

Parâmetro	Domínio
γ_1	$[0, 1]$
p_1	$[0, 0.1]$
γ_2	$[0, 1]$
γ_3	$[0, 1]$
p_2	$[0, 0.1]$
a	$[0, 50]$

Tabela 1: Domínio dos parâmetros ajustáveis pelo AG

4. Resultados e Discussão

A Figura 3 mostra o potencial de ação dos modelos de [Bueno-Orovio et al., 2008] - Minimal Model (MM) - e do Modelo Proposto ajustado por um algoritmo genético, comparado ao modelo de referência de [de Oliveira et al., 2010]. A Tabela 2 apresenta os valores dos parâmetros do modelo de referência e os ajustes feitos utilizando o algoritmo de evolução diferencial.

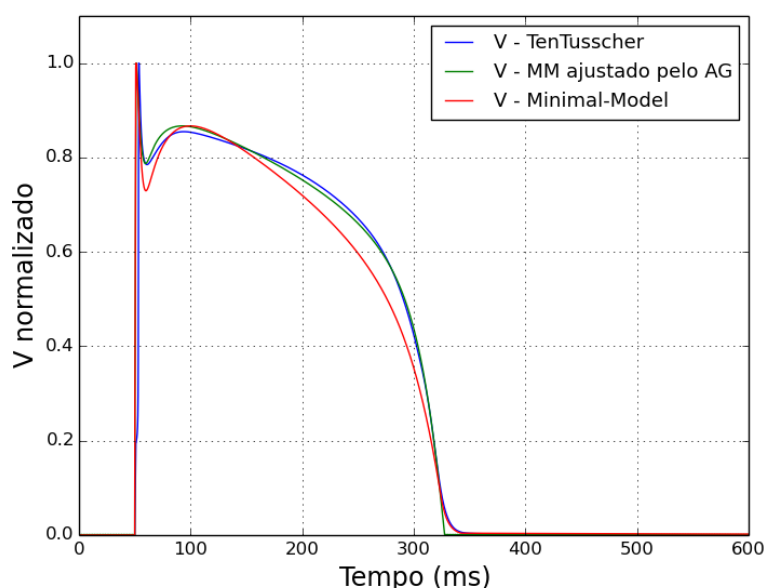


Figura 3: V - Minimal-Model, TenTusscher e MM ajustado pelo AG

Observa-se na Figura 3 que o modelo com parâmetros ajustados pelo algoritmo genético apresenta uma boa concordância com a proposta do modelo mínimo (MM). Vale ressaltar que, em relação ao potencial de ação, este modelo reduziu significativamente a complexidade, substituindo 15 equações diferenciais e mais de 40 equações algébricas por uma simulação mais simplificada.

Parâmetro	Valor MM	Valor Ajustado AG
u_o	0	0.550782
u_u	1.55	1.940430
θ_v	0.3	0.226563
θ_w	0.13	0.000977
θ_v^-	0.006	0.455078
θ_o	0.006	0.028320
τ_{v1}^-	60	64.199219
τ_{v2}^-	1150	1098.437500
τ_v^+	1.4506	1.953125
τ_{w1}^-	60	66.816406
τ_{w2}^-	15	14.863281
k_w^-	65	69.531250
u_w^-	0.03	0.559571
τ_w^+	200	190.820312
τ_{fi}	0.11	0.336914
τ_{o1}	400	427.148438
τ_{o2}	6	17.968750
τ_{so1}	30.0181	21.777344
τ_{so2}	0.9957	0.336719
k_{so}	2.0458	2.458008
u_{so}	0.65	0.883790
τ_{s1}	2.7342	2.020508
τ_{s2}	16	14.023438
k_s	2.0994	2.338868
u_s	0.9087	0.992188
τ_{si}	1.8875	1.623633
$\tau_{w\infty}$	0.07	0.475586
w_∞^*	0.94	0.385742

Tabela 2: Tabela de Parâmetros do MM Original e oriundo do AG

Na Figura 4, são comparados o cálcio e a tensão ativa do modelo de referência ([de Oliveira et al., 2010]) com o modelo proposto neste trabalho. Observa-se que a aproximação e a qualidade fenomenológica do modelo proposto são bastante similares à de um modelo mais complexo, amplamente reconhecido e fundamentado em um grande conjunto de equações diferenciais e algébricas.

Ao analisar a diferença entre as curvas, é importante destacar a redução significativa no número de equações diferenciais no modelo proposto em comparação com o modelo acoplado de [de Oliveira et al., 2010]. Para o potencial de ação, o modelo proposto apresenta 15 equações diferenciais, em comparação com as 4 do modelo de referência; para o cálcio, são 4 equações em vez de apenas 1; e para a tensão ativa (T_a), o modelo proposto possui 11 equações, enquanto o modelo de referência tem apenas 1. Isso resulta em uma diferença total de 30 equações diferenciais no modelo proposto, em comparação com as 6 do modelo de referência, além de uma redução de mais de 40 equações algébricas.

Os valores dos parâmetros de cálcio e T_a obtidos pelo AG para reproduzir o modelo de

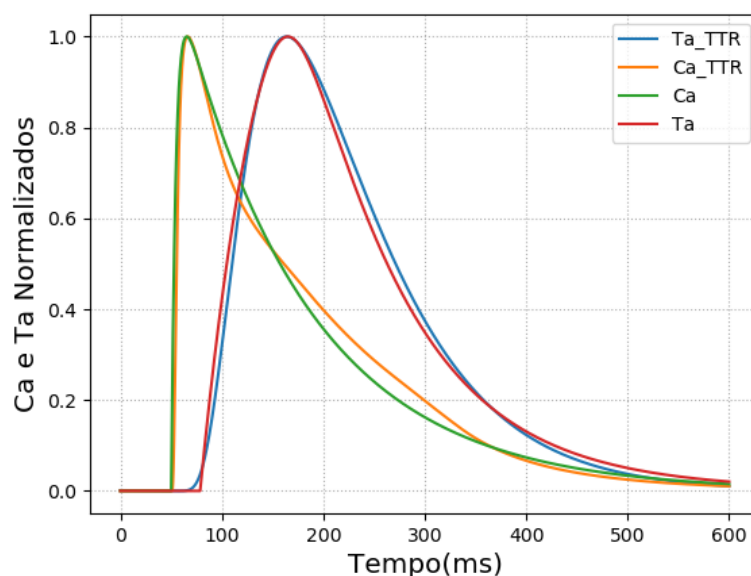


Figura 4: Cálcio e Tensão ativa do modelo TenTusscher/Rice e Proposto

[de Oliveira et al., 2010] estão apresentados na Tabela 3, conforme representado na Figura 4.

Parâmetro	Valor Ajustado
γ_1	0.45
p_1	7.8928185e-03
γ_2	8.8737632e-01
γ_3	10.56760281e-02
p_2	1.255000e-02
a	3.36530821e+01

Tabela 3: Parâmetros e valor do Modelo acoplado (Ca e Ta)

Para validar e garantir a confiabilidade do modelo proposto, testamos sua capacidade de reproduzir outro modelo acoplado, desta vez buscando um conjunto idêntico de parâmetros que reproduzissem os três sistemas para diferentes períodos de potencial de ação. Utilizamos o modelo de [Iribe et al., 2006] como referência.

O ajuste dos 32 parâmetros foi realizado utilizando um algoritmo genético, mantendo o mesmo intervalo de ajuste utilizado para o modelo de referência de [de Oliveira et al., 2010]. Neste modelo, foi necessário reproduzir os sistemas até alcançar o estado estacionário.

A Figura 5 mostra o potencial de ação, cálcio e tensão ativa para o modelo proposto e para o modelo de referência para um período de 0.4 segundos. Observa-se uma diferença mínima entre o comportamento dos três sistemas reproduzidos. Portanto, para o período de 0.4 segundos, considera-se que o modelo proposto apresenta uma boa aproximação em relação ao modelo biofísico detalhado utilizado como referência.

A Tabela 4 lista o conjunto de parâmetros encontrados pelo Algoritmo Genético para reproduzir os três sistemas do modelo de [Iribe et al., 2006]. Para esse modelo, foi reduzido significativamente o número de equações diferenciais, de 23 (no modelo biofísico) para apenas 6 no

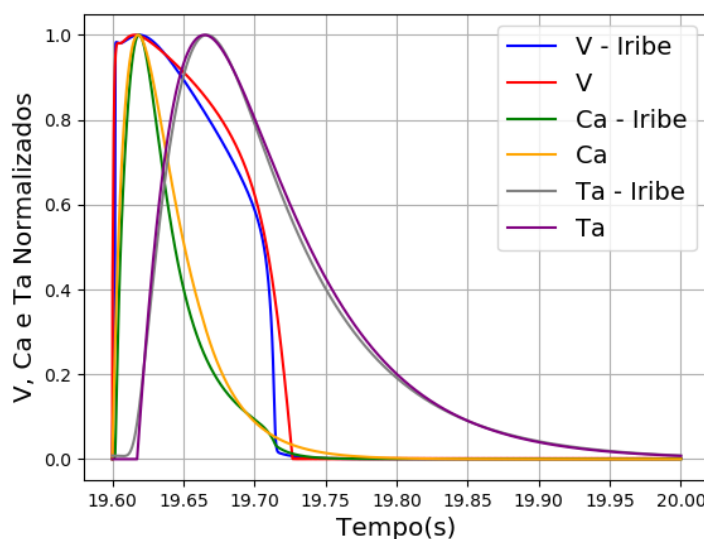


Figura 5: V, Ca e Ta do Modelo de Iribe e o proposto considerando o período de 0.4s

modelo proposto, além de mais de 30 equações algébricas. Com isso, concluímos com sucesso o objetivo inicial desta proposta.

Considerando o arcabouço do trabalho, conclui-se que foi desenvolvido um modelo simplificado mínimo capaz de reproduzir os sistemas elétrico, de cálcio e mecânico, diferenciando-se por ser baseado em um menor número de equações diferenciais.

Além disso, levando em conta a questão temporal, há uma redução no tempo de simulação de 5 segundos do modelo desenvolvido quando comparado ao modelo [de Oliveira et al., 2010] e 3 segundos quando comparado ao modelo [Iribe et al., 2006]. Cabe ressaltar que essas simulações estão no âmbito celular. Logo, haverá um ganho exponencial no sentido de custo computacional quando o ambiente de simulação for o tecido cardíaco - conjunto de células.

5. Contribuições

Neste trabalho foi apresentado um modelo matemático-computacional reduzido para o estudo da atividade eletromecânica cardíaca. O modelo é capaz de considerar os sistemas elétrico, de cálcio e mecânico.

O objetivo principal ao desenvolver o modelo foi criar representações computacionais com um número reduzido de equações diferenciais, resultando em um custo computacional mais baixo para simulações.

Além de reduzir a complexidade das equações, esse modelo foi testado quanto à capacidade de reproduzir com precisão os fenômenos modelados. Nesse caso, os três sistemas envolvidos na atividade eletromecânica cardíaca. Além da fidelidade na reprodução dos fenômenos, também se buscou que o modelos capturasse outros aspectos biológicos relevantes da atividade eletromecânica cardíaca.

Para isso, utilizamos como base de avaliação modelos mais complexos e com considerações biológicas mais abrangentes. Os modelos selecionados foram os propostos por [de Oliveira et al., 2010] e [Iribe et al., 2006]. No processo de ajuste de parâmetros, visando minimizar as diferenças entre os modelos complexos e os simplificados, o algoritmo genético desempenhou de forma exitosa tal ajuste.

Parâmetro	Valor Ajustado
u_o	0.821289
u_u	1.322266
θ_v	0.050781
θ_w	0.000977
θ_v^-	0.844727
θ_o	0.987305
τ_{v1}^-	86.523438
τ_{v2}^-	28.125000
τ_v^+	1.726563
τ_{w1}^-	18.242188
τ_{w2}^-	127.734375
k_w^-	199.951172
u_w^-	0.764649
τ_w^+	315.781250
τ_{fi}	0.569336
τ_{o1}	536.328125
τ_{o2}	3.789062
τ_{so1}	31.132812
τ_{so2}	0.999805
k_{so}	1.715820
u_{so}	0.229492
τ_{s1}	2.188477
τ_{s2}	2.382812
k_s	2.459961
u_s	0.679688
τ_{si}	2.576563
$\tau_{w\infty}$	0.233399
w_{∞}^*	0.472656
γ_1	0.135195
p_1	0.036230
γ_2	0.912109
γ_3	1
p_2	0.016602
a	0.195312

Tabela 4: Conjunto de parâmetros do modelo acoplado para reprodução do modelo de Iribe

Após os ajustes necessários e a inclusão de considerações biológicas mínimas nos modelos, avaliamos sua capacidade de reproduzir o modelo eletromecânico em três sistemas (V, Ca e Ta) com base nos dois modelos biofísicos detalhados mencionados como referência.

No que diz respeito à avaliação, foi possível concluir que o modelo eletromecânico em três sistemas foi capaz de reproduzir de forma bem-sucedida os fenômenos descritos pelo modelo de [de Oliveira et al., 2010]. Além disso, recriou de maneira satisfatória as variáveis do modelo apresentado por [Iribe et al., 2006].

Referências

- Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and covid-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(3):247–250.
- Bueno-Orovio, A., Cherry, E. M., e Fenton, F. H. (2008). Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of theoretical biology*, 253(3):544–560.
- de Oliveira, B. L., Sundnes, J., e dos Santos, R. W. (2010). The development of a new computational model for the electromechanics of the human ventricular myocyte. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, p. 3820–3823. IEEE.
- de Sena, D. C., Rebouças, A. D. C., Junior, F. L., e Liberalino, C. H. P. (2019). Algoritmo genético de chaves aleatórias viciadas aplicado ao problema de horários de cursos universitários. In *Anais do Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional*. Galoá.
- Facioli, T. P., Philbois, S. V., Gastaldi, A. C., Almeida, D. S., Maida, K. D., Rodrigues, J. A., Sánchez-Delgado, J. C., e Souza, H. C. (2021). Study of heart rate recovery and cardiovascular autonomic modulation in healthy participants after submaximal exercise. *Scientific Reports*, 11(1):3620.
- Frank, G. (1953). Pulse code communication. US Patent 2,632,058.
- 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. (2014). Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the american heart association. *circulation*, 129(3):e28.
- Holland, J. H. (1973). Genetic algorithms and the optimal allocation of trials. *SIAM Journal on Computing*, 2(2):88–105.
- Iribe, G., Kohl, P., e Noble, D. (2006). Modulatory effect of calmodulin-dependent kinase ii (cam-kii) 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*, 364(1842):1107–1133.
- Lima, A., Pinheiro, R. G. S., Nogueira, B., e Peixoto, R. (2020). Algoritmo genético de chaves aleatórias viciadas para o problema do tempo de transmissão mínimo. In *Anais do Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional*. Galoá.
- Mansur, A. d. P. e Favarato, D. (2012). 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.
- Margara, F., Wang, Z. J., Levrero-Florencio, F., Santiago, A., Vázquez, M., Bueno-Orovio, A., e 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.
- Mitchell, M. (1998). *An introduction to genetic algorithms*. MIT press.

- Silva, J. G. R., Barbosa, H. J. C., Carvalho, I. A., da Fonseca Vieira, V., e Xavier, C. R. (2017). Um estudo comparativo entre um algoritmo genético e um algoritmo de evolução diferencial para o problema da dieta restrita em calorias.
- Sozykin, A., Chernoskutov, M., Koshelev, A., Zverev, V., Ushenin, K., e Solovyova, O. (2015). Teaching heart modeling and simulation on parallel computing systems. In *Euro-Par 2015: Parallel Processing Workshops: Euro-Par 2015 International Workshops, Vienna, Austria, August 24-25, 2015, Revised Selected Papers 21*, p. 102–113. Springer.
- Sutanto, H. e Heijman, J. (2022). Integrative computational modeling of cardiomyocyte calcium handling and cardiac arrhythmias: Current status and future challenges. *Cells*, 11(7):1090.
- Ten Tusscher, K., Noble, D., Noble, P., e Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4):H1573–H1589.