

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

**Estimação de Parâmetros e Análise de  
Sensibilidade de Modelos Constitutivos do  
Tecido Cardíaco Usando Emuladores  
Baseados em Expansão em Caos Polinomial**

**Rafael Moreira Guedes**

JUIZ DE FORA  
AGOSTO, 2023

# Estimação de Parâmetros e Análise de Sensibilidade de Modelos Constitutivos do Tecido Cardíaco Usando Emuladores Baseados em Expansão em Caos Polinomial

RAFAEL MOREIRA GUEDES

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Faculdade de Engenharia / Instituto de Ciências Exatas  
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional  
Mestrado em Modelagem Computacional

Orientador: Bernardo Martins Rocha  
Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos  
Coorientador: Luis Paulo da Silva Barra

JUIZ DE FORA  
AGOSTO, 2023

ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ANÁLISE DE  
SENSIBILIDADE DE MODELOS CONSTITUTIVOS DO TECIDO  
CARDÍACO USANDO EMULADORES BASEADOS EM  
EXPANSÃO EM CAOS POLINOMIAL

Rafael Moreira Guedes

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO FACULDADE DE ENGE-  
NHARIA / INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTEGRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS  
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MODELAGEM COMPUTACIO-  
NAL.

Aprovada por:

Bernardo Martins Rocha  
Doutor em Modelagem Computacional

Rodrigo Weber dos Santos  
Doutor em Matemática

Luis Paulo da Silva Barra  
Doutor em Engenharia Civil

Flávia de Souza Bastos  
Doutora em Engenharia Mecânica

Carolina Ribeiro Xavier  
Doutora em Engenharia Civil

JUIZ DE FORA  
02 DE AGOSTO, 2023

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

Moreira Guedes, Rafael.

Estimação de Parâmetros e Análise de Sensibilidade de Modelos Constitutivos do Tecido Cardíaco Usando Emuladores Baseados em Expansão em Caos Polinomial / Rafael Moreira Guedes. -- 2023.  
55 p.

Orientador: Bernardo Martins Rocha

Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2023.

1. Mecânica cardíaca. 2. Análise de sensibilidade. 3. Propagação de incerteza. 4. Emulador. 5. Caos polinomial. I. Martins Rocha, Bernardo, orient. II. Weber dos Santos, Rodrigo, coorient. III. Título

**Rafael Moreira Guedes**

**Estimação de Parâmetros e Análise de Sensibilidade de Modelos Constitutivos do Tecido Cardíaco Usando Emuladores Baseados em Expansão em Caos Polinomial**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 02 de agosto de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha** - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos** - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Luis Paulo da Silva Barra** - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Flávia de Souza Bastos**

**Profa. Dra. Carolina Ribeiro Xavier**

Universidade Federal de São João del-Rei

Juiz de Fora, 18/07/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo Martins Rocha, Coordenador(a)**, em 02/08/2023, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia de Souza Bastos, Professor(a)**, em 02/08/2023, às 18:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Ribeiro Xavier, Usuário Externo**, em 03/08/2023, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Weber dos Santos, Professor(a)**, em 08/08/2023, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Paulo da Silva Barra, Professor(a)**, em 09/08/2023, às 08:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1371561** e o código CRC **6902A0AB**.

## Resumo

Doenças cardíacas são uma grande causa de mortes nos seres humanos até os dias de hoje, por isso se vê a necessidade de continuar aprofundando cada vez mais nesse campo de estudo. Estudos computacionais da atividade eletromecânica cardíaca têm se tornado uma ferramenta de grande valor na ciência e medicina moderna. Essas simulações são baseadas em modelos matemáticos que descrevem o complexo funcionamento multi-escala e multi-física do coração. Esses modelos possuem diversos parâmetros que devem ser estimados para que as simulações computacionais apresentem uma resposta coerente com dados experimentais e o fenômeno em questão. No presente trabalho, será abordado o enchimento do ventrículo esquerdo. A proposta é utilizar emuladores baseados na expansão em caos polinomial para obter os parâmetros constitutivos do modelo cardíaco de Holzapfel-Ogden. Para chegar nisso será feita uma análise de sensibilidade e quantificação de incertezas dos parâmetros encontrados, além da comparação dos parâmetros obtidos tanto da forma direta quanto através do emulador criado. Concluindo que a utilização do emulador é uma excelente alternativa que trás ótimos ganhos em relação ao tempo de processamento com uma boa precisão.

**Palavras-chave:** Mecânica cardíaca; Análise de sensibilidade; Propagação de incerteza; Emulador; Caos polinomial; Estimação de parâmetros.

# Abstract

Cardiovascular diseases remain a major cause of death in humans today, highlighting the need for further exploration in this field of study. Computational studies of cardiac electro-mechanical activity have become a valuable tool in modern science and medicine. These simulations are based on mathematical models that describe the complex multi-scale and multi-physics functioning of the heart. These models involve numerous parameters that need to be estimated in order for the computational simulations to yield coherent results consistent with experimental data and the phenomenon under investigation. In this study, we will focus on left ventricular filling. The proposed approach involves using chaos polynomial expansion-based emulators to obtain the constitutive parameters of the Holzapfel-Ogden cardiac model. Sensitivity analysis and uncertainty quantification of the obtained parameters will be performed, along with a comparison between the parameters obtained directly and through the created emulator. The results demonstrate that the use of the emulator is an excellent alternative, providing significant gains in processing time with good accuracy.

**Keywords:** Cardiac Mechanics; Sensitivity Analysis; Uncertainty Propagation; Parameter Estimation; Emulator; Polynomial Chaos Expansion.

## Agradecimentos

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que sempre estiveram ao meu lado e me apoiaram ao longo de toda a trajetória acadêmica. Aos meus pais por todo o apoio e incentivo aos estudos e por sempre estarem dispostos a me ajudar como possível. A minha namorada e companheira de estudos, Palloma, que me apoiou durante toda a minha caminhada acadêmica e sempre me ajudou em tudo o que estava ao seu alcance.

Agradeço aos meus professores e orientadores, Bernardo, Rodrigo e Luis Paulo pelos ensinamentos que contribuíram para a construção desse trabalho, principalmente ao Bernardo, por toda a contribuição e paciência ao longo desses anos.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora, ao Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional, e à CAPES por fomento a pesquisa e proporcionarem que essa dissertação.

# Conteúdo

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Lista de Figuras</b>   | <b>9</b>  |
| <b>Lista de Tabelas</b>   | <b>10</b> |
| <b>Lista de Abreviações</b>   | <b>11</b> |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>   | <b>12</b> |
| 1.1 Motivação . . . . .   | 12        |
| 1.2 Revisão da Literatura . . . . .                                       | 14        |
| 1.3 Objetivos . . . . .   | 16        |
| 1.4 Organização do Texto . . . . .  | 16        |
| <b>2 MECÂNICA CARDÍACA</b>  | <b>17</b> |
| 2.1 Conceitos Básicos da Mecânica Cardíaca . . . . .                      | 17        |
| 2.2 Modelos Computacionais do Ventrículo Esquerdo . . . . .               | 20        |
| 2.3 Modelagem Matemática da Mecânica Cardíaca . . . . .                   | 21        |
| 2.3.1 Cinemática . . . . .  | 22        |
| 2.3.2 Tensão . . . . .  | 23        |
| 2.3.3 Equações Governantes . . . . .                                      | 24        |
| 2.4 Modelo Constitutivo de Holzapfel-Ogden . . . . .                      | 24        |
| 2.5 Curva de Klotz . . . . .  | 26        |
| <b>3 MÉTODOS E FERRAMENTAS</b>  | <b>28</b> |
| 3.1 Emuladores ou Modelos Substitutos . . . . .                           | 28        |
| 3.2 Expansão em Caos Polinomial . . . . .                                 | 29        |
| 3.3 Quantificação de Incertezas . . . . .                                 | 31        |
| 3.3.1 Quantificação de Incertezas através da Expansão em Caos Polinomial  | 32        |
| 3.4 Análise de sensibilidade . . . . .                                    | 33        |
| 3.5 Quantidades de Interesse . . . . .                                    | 34        |
| 3.6 Estimação de Parâmetros . . . . .                                     | 35        |
| 3.7 Métricas . . . . .  | 36        |
| 3.8 Experimentos . . . . .  | 37        |
| <b>4 ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS USANDO O EMULADOR PARA MECÂNICA CARDÍACA</b> | <b>38</b> |
| 4.1 Solução do problema direto . . . . .                                  | 38        |
| 4.2 Calibração do emulador . . . . .                                      | 39        |
| 4.3 Estimação de parâmetros com emuladores . . . . .                      | 40        |
| 4.4 Desempenho da estimação de parâmetros com emuladores . . . . .        | 41        |
| <b>5 QUANTIFICAÇÃO DE INCERTEZAS E ANÁLISES DE SENSIBILIDADE</b>          | <b>43</b> |
| 5.1 Distribuições dos Parâmetros . . . . .                                | 43        |
| 5.2 Calibração dos Emuladores . . . . .                                   | 44        |
| 5.3 Quantificação de Incertezas . . . . .                                 | 45        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 5.4      | Análise de sensibilidade . . . . .                  | 46        |
| 5.4.1    | Caso Transversalmente Isotrópico Reduzido . . . . . | 46        |
| 5.4.2    | Caso Transversalmente Isotrópico Original . . . . . | 48        |
| 5.4.3    | Caso Ortotrópico Reduzido . . . . .                 | 49        |
| 5.4.4    | Caso Ortotrópico Original . . . . .                 | 50        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÕES</b>                                   | <b>52</b> |
| 6.1      | Limitações . . . . .                                | 53        |
| 6.2      | Trabalhos Futuros . . . . .                         | 53        |
| 6.3      | Contribuições . . . . .                             | 54        |
|          | <b>Bibliografia</b>                                 | <b>55</b> |

## Lista de Figuras

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | Estrutura de modelagem específica de um paciente (adaptado de (GRAY; PATHMANATHAN, 2018)). . . . .  | 13 |
| 2.1 | Estrutura do coração (adaptado de (Wikimedia Commons, 2019)). . . . .   | 18 |
| 2.2 | Diagrama de Wiggers. . . . .  | 18 |
| 2.3 | Representação da microestrutura cardíaca em três direções ortogonais (figura adaptada de (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009)). . . . .   | 20 |
| 2.4 | Representação do VE utilizado nesse estudo. Da esquerda para a direita, tem-se respectivamente: geometria, malha de elementos finitos e orientação das fibras. . . . .                | 21 |
| 3.1 | Fluxograma do funcionamento de um emulador ou modelo substituto. . . . .  | 28 |
| 3.2 | Ventrículo esquerdo e os elementos utilizados (marcados em rosa) para calcular o alongamento médio na direção da fibra. . . . .   | 35 |
| 4.1 | Resultados da simulação e ajustes: (a) VE indeformado (cinza) e deformado (linhas em preto); cruvas de (b) volume e (c) deformação (média) para diferentes níveis de pressão. . . . . | 39 |
| 4.2 | Previsão de resultados do emulador. . . . .   | 42 |
| 5.1 | Distribuições das quantidades de interesse para o modelo HO original. . . . .   | 46 |
| 5.2 | Índices de sobol para o modelo transversalmente isotrópico reparametrizado. . . . .   | 47 |
| 5.3 | Índices de sobol para o modelo transversalmente isotrópico original. . . . .  | 48 |
| 5.4 | Índices de sobol para o modelo ortotrópico reparametrizado. . . . .   | 49 |
| 5.5 | Índices de sobol para o modelo ortotrópico original. . . . .  | 51 |

## Lista de Tabelas

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | Parâmetros de referência do modelo Holzapfel-Ogden. . . . .  | 25 |
| 4.1 | Coeficientes $R^2$ para diferentes valores de $m$ e $p$ . . . . .  | 39 |
| 4.2 | Parâmetros estimados, número de avaliações e tempo de execução do simulador FEniCS e dos emuladores CP para um caso aleatório. . . . .   | 41 |
| 5.1 | Distribuições escolhidas para os parâmetros de entrada do modelo. . . . .  | 43 |
| 5.2 | Precisão dos emuladores em termos do coeficiente de determinação $R^2$ para o problema usando o modelo HO original. . . . .  | 44 |
| 5.3 | Quantificação de incerteza das Quantidades de Interesse em termos de média (avg), desvio padrão (std) e coeficiente de variação (cov) calculado como a razão de std/avg. . . . . | 45 |

## Lista de Abreviações

|     |                                 |
|-----|---------------------------------|
| AS  | Análise de sensibilidade        |
| EDP | Equação diferencial parcial     |
| EDV | Volume de enchimento diastólico |
| ESV | Volume de resíduo sistólico     |
| FE  | Fração de ejeção                |
| HO  | Holzapfel-Ogden                 |
| MSE | Erro quadrático médio           |
| PCE | Expansão em caos polinomial     |
| PG  | Processo gaussiano              |
| QdI | Quantidade de interesse         |
| QI  | Quantificação de incerteza      |
| VdE | Volume de ejeção                |
| VE  | Ventrículo esquerdo             |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Motivação

Doenças cardíacas são responsáveis por grande parte das causas de morte dos seres humanos. Diversas dessas doenças podem ser tratadas através de diagnósticos prévios. Uma grande quantidade de dados do paciente pode ser obtida através de exames baseados em imagens como, por exemplo, aquelas obtidas por ressonância magnética e tomografia computadorizada (GRAY; PATHMANATHAN, 2018). Recentemente, modelos computacionais do coração também têm sido utilizados para complementar o diagnóstico assim como para auxiliar a medicina no entendimento de fenômenos e distúrbios complexos como, por exemplo, as arritmias e a insuficiência cardíaca (BRAGARD et al., 2021).

Para desenvolver modelos computacionais do coração que possam ser aplicados na clínica médica é preciso representar as características de um determinado paciente de forma precisa. A Figura 1.1 apresenta um esquema ilustrativo (adaptado de (GRAY; PATHMANATHAN, 2018)) que ilustra como dados e informações clínicas de um determinado paciente podem ser usados para gerar modelos computacionais personalizados. A partir dos modelos personalizados, simulações podem ser realizadas para auxiliar na previsão clínica.

A mecânica do sistema cardíaco é usualmente descrita através de equações diferenciais parciais (EDPs) e modelos constitutivos que descrevem as propriedades do tecido cardíaco, e que são resolvidas computacionalmente através de métodos numéricos. Neste contexto em particular, é necessário especificar parâmetros constitutivos que surgem nas equações do modelo para representar cada paciente e suas condições, os quais, em geral, são de difícil obtenção. Esses parâmetros são usualmente estimados a partir de métodos de otimização como o método dos mínimos quadrados não-linear e demandam diversas soluções do problema direto baseado em EDPs. A solução numérica dessas EDPs é um problema de alto custo computacional devido à sua natureza complexa e não-linear, o que pode tornar o procedimento de estimação dos parâmetros mais complexo e árduo (GAO

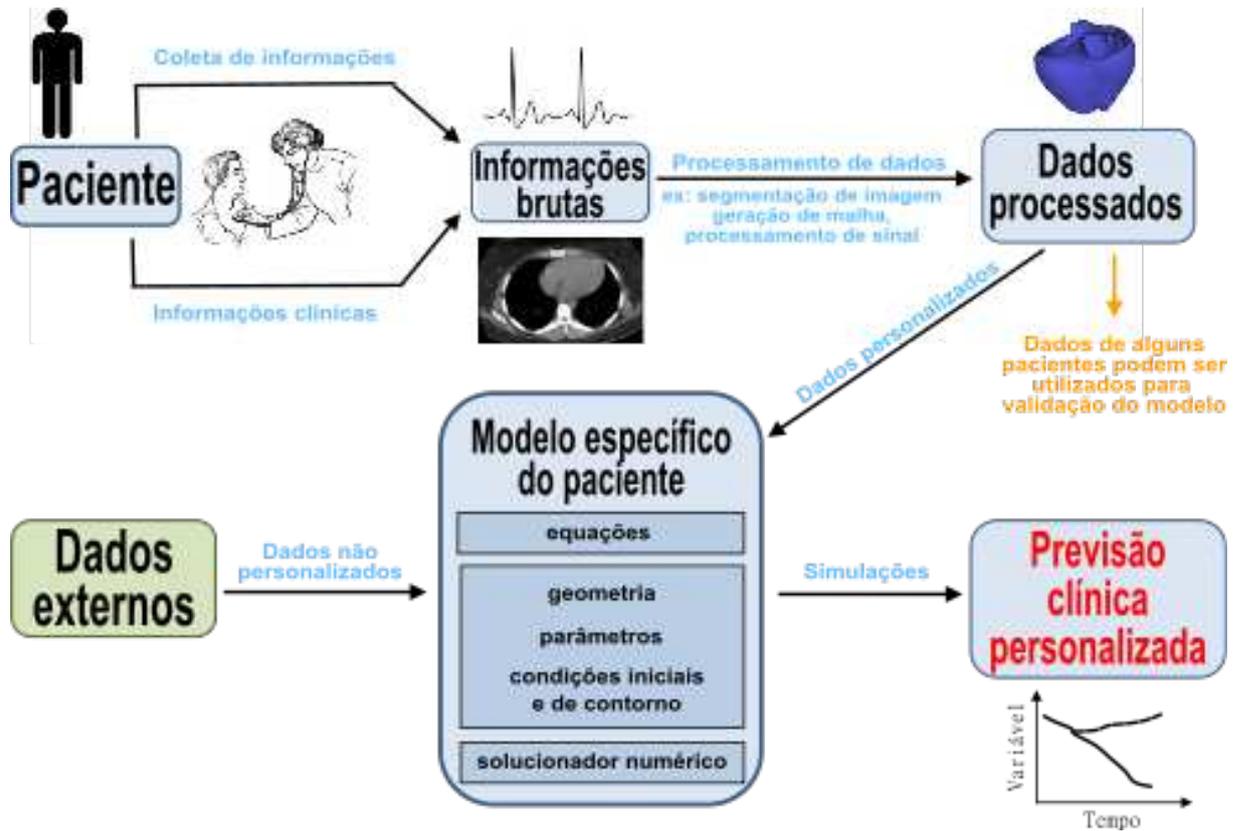


Figura 1.1: Estrutura de modelagem específica de um paciente (adaptado de (GRAY; PATHMANATHAN, 2018)).

et al., 2015; HOLZAPFEL; OGDEN, 2009).

Uma forma de contornar o alto custo computacional associado à solução numérica do problema direto durante a estimação dos parâmetros é através da utilização de emuladores ou modelos substitutos (do inglês, *surrogate models*). Um emulador é uma função que substitui um modelo computacional caro por um outro modelo de avaliação mais barata e que aproxima a saída do modelo original para um dado conjunto de dados de entrada (LÜTHEN; MARELLI; SUDRET, 2021). No contexto da modelagem do sistema cardiovascular, diferentes emuladores construídos com base em diferentes técnicas têm sido propostos e utilizados para diferentes propósitos como na estimação de parâmetros e análise de sensibilidade, por exemplo (NOVAES et al., 2019).

Neste trabalho o problema de estimação de parâmetros de um modelo constitutivo do tecido cardíaco usado no problema mecânico que descreve a fase do preenchimento sanguíneo do ventrículo esquerdo (VE) será abordado (CAMPOS et al., 2019; OSNES; SUNDNES, 2012). Também serão apresentadas uma análise de sensibilidade e de quantificação de incertezas no modelo computacional da mecânica cardíaca abordado. Em

particular, a proposta deste trabalho é a utilização de emuladores baseado na expansão em caos polinomial (CP) para acelerar o procedimento de ajuste dos parâmetros, análise de sensibilidade e quantificação de incertezas. Outros métodos baseado em emuladores para este problema e outros problemas da modelagem do sistema cardiovascular já foram abordados na literatura, e são brevemente revisados a seguir.

## 1.2 Revisão da Literatura

Recentemente, muitos estudos sobre quantificação de incerteza (QI) para eletromecânica cardíaca foram realizados (OSNES; SUNDNES, 2012; RODRÍGUEZ-CANTANO; SUNDNES; ROGNES, 2019; CAMPOS et al., 2019; CAMPOS et al., 2020). Nesse contexto de modelagem computacional baseado em equações diferenciais parciais, existem diversos dados de entrada do modelo que estão sujeitos a incertezas. Exemplos de entradas do modelo que possuem incerteza devido à medições ou à variabilidade biológica incluem parâmetros físicos do modelo, domínio computacional e condições de contorno.

O trabalho de (OSNES; SUNDNES, 2012) foi um dos primeiros a aplicar técnicas de QI para o problema de enchimento passivo do ventrículo esquerdo (VE). Foram considerados como entradas os parâmetros constitutivos de um modelo constitutivo transversalmente isotrópico (GUCCIONE; COSTA; MCCULLOCH, 1995) e emuladores baseados na expansão em caos polinomial foram utilizados para as análises de quantificação de incertezas.

O trabalho desenvolvido por (RODRÍGUEZ-CANTANO; SUNDNES; ROGNES, 2019) apresentou análises semelhantes ao anterior de (OSNES; SUNDNES, 2012), considerando não só os parâmetros constitutivos na análise de incertezas, mas também incluindo o campo de orientação da fibra da microestrutura do tecido como um campo aleatório. Para considerar o campo de orientação das fibras como entrada com incerteza, foi utilizada uma técnica conhecida como expansão de Karhunen-Loève (KL).

Em (CAMPOS et al., 2019), outra possível fonte de incerteza foi adicionada ao problema da fase de preenchimento passivo do VE, além das abordadas anteriormente na literatura. Em particular, a geometria do VE utilizada nas simulações também foi considerada com incertezas, as quais podem ser oriundas do processo de geração de ma-

lhas computacionais ou da variabilidade geométrica entre os indivíduos. Para considerar a incerteza geométrica do VE foi utilizada uma estratégia parametrizada para geração das malhas computacionais, na qual os parâmetros da estratégia foram considerados na quantificação de incertezas.

Os estudos mencionados anteriormente focaram apenas na simulação da fase de enchimento passivo do VE. Uma análise de sensibilidade e estudo de quantificação da incerteza direta da modelagem do ciclo cardíaco completo, utilizando o modelo constitutivo transversalmente isotrópico, foi apresentado em (CAMPOS et al., 2020) utilizando emuladores baseados na expansão em CP.

Em (LEVRERO-FLORENCIO et al., 2020), uma análise de sensibilidade de um modelo eletromecânico totalmente acoplado dos ventrículos humano foi realizada usando o modelo constitutivo proposto por Holzapfel-Ogden (HO) (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009), o qual é um modelo ortotrópico para o tecido cardíaco e possui 8 parâmetros. No entanto, devido ao uso de um modelo eletromecânico acoplado mais complexo e com muitos parâmetros, além dos outros parâmetros considerados na análise, apenas um parâmetro do modelo HO foi avaliado nos estudos.

O trabalho de Lazarus *et al.* (LAZARUS et al., 2022) apresentou uma estrutura de quantificação de incerteza inversa baseada em técnicas de inferência bayesiana para as estimativa de parâmetros e análise de sensibilidade. Seu trabalho utilizou-se de emuladores (modelos substitutos) baseados em processos gaussianos (PG) (WILLIAMS; RASMUSSEN, 2006) para o modelo de enchimento passivo do ventrículo esquerdo.

No que diz respeito à estimação de parâmetros do modelo constitutivo de HO, alguns trabalhos já foram apresentados na literatura (GAO et al., 2015; GAO et al., 2017; GAO et al., 2017), porém sem o uso de emuladores para acelerar o procedimento. O trabalho de Li Cai *et al.* (CAI et al., 2021a), realizou um comparativo de diferentes tipos de emuladores para a estimativa de parâmetros do modelo HO. As seguintes técnicas foram estudadas e analisadas: KNN (do inglês, *K-Nearest Neighbors*), eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) e a rede neural artificial multi-layer perceptron (MLP).

Vale ressaltar que, embora utilizados para fins de análise de sensibilidade e quantificação de incertezas direta, os emuladores baseados na expansão em CP não foram

avaliados no contexto do problema inverso de estimação de parâmetros do modelo constitutivo de HO.

## 1.3 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é criar um emulador com base em caos polinomial para resolver o enchimento do ventrículo esquerdo.

Para isso, alguns objetivos secundários são necessários, como uma análise de sensibilidade (AS) e quantificação de incertezas (QI) dos parâmetros do modelo, desempenho do emulador construído comparado na precisão do resultado obtido e comparando com o método direto.

## 1.4 Organização do Texto

O texto deste trabalho está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2 é apresentada uma revisão bibliográfica dos modelos da biomecânica cardíaca, enquanto no Capítulo 3 são apresentados os emuladores baseados na expansão em CP, assim como os métodos para quantificação de incertezas, análises de sensibilidade, e estimação de parâmetros do modelo HO. Os resultados do trabalho são apresentados nos Capítulos 5 e 4, e, por fim, as discussões e conclusões são apresentadas no Capítulo 6.

## 2 MECÂNICA CARDÍACA

Neste capítulo são apresentados alguns conceitos fundamentais da mecânica do ciclo cardíaco, um detalhamento da geometria e da microestrutura do tecido, as equações governantes e constitutivas utilizadas na simulação da fase de enchimento do ventrículo esquerdo.

### 2.1 Conceitos Básicos da Mecânica Cardíaca

O coração humano é dividido em quatro câmaras, sendo estas dois átrios e dois ventrículos, que são distinguidos em lado direito e esquerdo. Sendo assim, têm-se as seguintes denominações: átrio direito, ventrículo direito, átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. Os átrios e ventrículos são separados por válvulas (pulmonar, tricúspide, mitral e aórtica). O sangue chega às câmaras cardíacas através das veias e artérias conectadas a estes. A Figura 2.1 ilustra estas componentes do músculo cardíaco.

O ciclo cardíaco é o processo que ocorre a cada batimento do coração, que consiste em uma série de eventos elétricos e mecânicos que realizam a contração e relaxamento das câmaras cardíacas e resultam no bombeamento do sangue para o corpo ou para os pulmões.

O ciclo cardíaco é dividido em duas fases principais: diástole e sístole, e, geralmente, dura cerca de um segundo em um coração saudável. O ritmo e a força das contrações cardíacas são regulados pelo sistema nervoso autônomo, que é controlado pelo cérebro e por hormônios produzidos pelo corpo.

Durante a diástole, os ventrículos estão relaxados e o sangue escoar de forma passiva dos átrios esquerdo e direito para os ventrículos esquerdo e direito, respectivamente. O átrio direito recebe sangue venoso do corpo através da veia cava superior e veia cava inferior; enquanto o átrio esquerdo recebe sangue oxigenado dos pulmões através de quatro veias pulmonares que entram no átrio esquerdo. No final da diástole, os átrios se contraem e bombeiam uma quantidade adicional de sangue para dentro dos ventrículos.

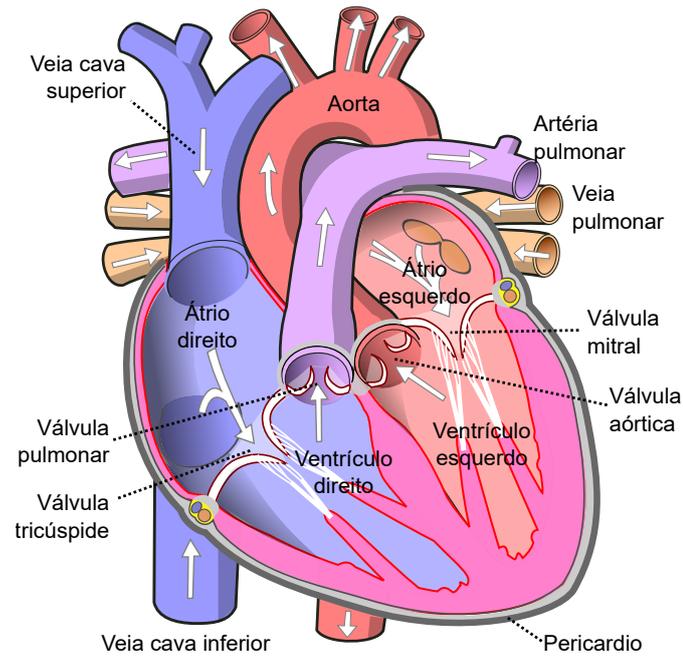


Figura 2.1: Estrutura do coração (adaptado de (Wikimedia Commons, 2019)).

Durante a sístole, os ventrículos se contraem, impulsionando o sangue para fora do coração e para as artérias que levam o sangue para o resto do corpo. O sangue flui para as artérias pulmonares do lado direito do coração e para a artéria aorta do lado esquerdo do coração.

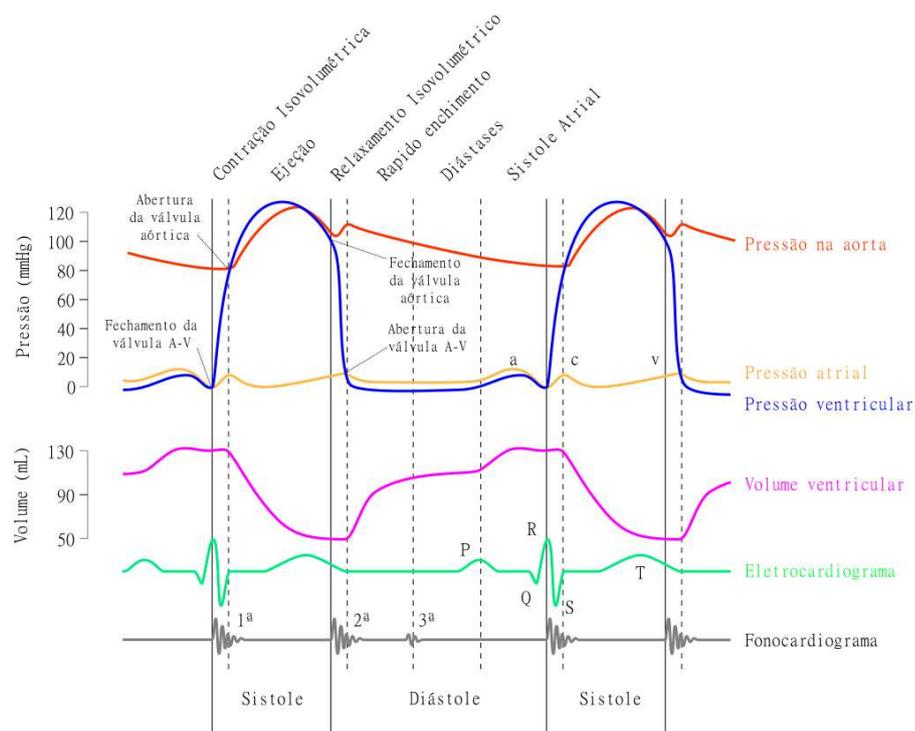


Figura 2.2: Diagrama de Wiggers.

Todas essas fases e as demais podem ser acompanhadas pelo diagrama de Wiggers apresentado na Figura 2.2. O diagrama apresenta a evolução da pressão na aorta, da pressão atrial e ventricular, o volume ventricular (câmara ventricular) assim como os sinais do eletrocardiograma e do fonocardiograma.

Nesse contexto algumas quantidades fisiológicas relevantes podem ser definidas. A quantidade de sangue que fica na câmara após a contração é chamada de volume de resíduo sistólico (ESV, do inglês *end systolic volume*), enquanto o volume máximo de sangue que a câmara cardíaca pode conter é chamado de volume de enchimento diastólico (EDV, do inglês *end diastolic volume*). A quantidade de sangue que foi bombeada para fora da câmara é chamada de volume de ejeção (VdE), e pode ser calculada como a diferença entre EDV e ESV, isto é

$$VdE = EDV - ESV. \quad (2.1)$$

A fração de ejeção (FE) é a medida da eficiência do coração em bombear o sangue para fora de uma câmara cardíaca, a qual é calculada dividindo-se o VdE por EDV, que pode ser expressa como:

$$FE = \frac{VdE}{EDV} = \frac{EDV - ESV}{EDV}. \quad (2.2)$$

Valores típicos normais para a FE são considerados entre 50% e 70%, enquanto valores menor que 50% são considerados anormais e indicam uma função cardíaca reduzida (MA-EDER; KAYE, 2009).

Depois que o sangue é bombeado para fora do coração, as válvulas cardíacas se fecham para impedir que o sangue retorne ao coração. As válvulas aórtica e pulmonar, localizadas nas saídas dos ventrículos, impedem que o sangue volte para o coração durante a sístole. As válvulas mitral e tricúspide, localizadas entre os átrios e os ventrículos, impedem que o sangue retorne aos átrios durante a sístole.

O sistema de condução elétrico cardíaco é responsável por coordenar o ritmo e a contração do coração, garantindo seu funcionamento eficiente. Composto por uma rede intrincada de células excitáveis e contráteis, o sistema inicia o impulso elétrico no nó sinoatrial (SA), localizado na parede do átrio direito, e transmite-o pelo nó atrioventricular (AV) até o feixe de His e os ramos do feixe, que se ramificam pelo ventrículo. Esses

impulsos elétricos regulam a sequência precisa de contração das câmaras cardíacas, permitindo o fluxo adequado de sangue pelo corpo (KLABUNDE, 2011). Qualquer disfunção nesse sistema pode resultar em arritmias cardíacas, que podem ser fatais e levar à morte súbita (OLIVEIRA et al., 2018).

## 2.2 Modelos Computacionais do Ventrículo Esquerdo

O tecido cardíaco é composto por células especializadas chamadas miócitos, que formam fibras intrincadas. Essas fibras contêm miofibrilas, com filamentos de actina e miosina, responsáveis pela contração muscular. Localmente, na microestrutura do tecido cardíaco, podem ser identificadas três direções mutuamente ortogonais, as quais formam planos que apresentam respostas materiais distintas. Essa representação local do tecido cardíaco em três direções ortogonais é apresentada na Figura 2.3, e é fundamental para a correta caracterização da mecânica cardíaca. A figura mostra a direção das fibras denotada por  $\mathbf{f}_0$ , direção das folhas denotada por  $\mathbf{s}_0$  e a direção normal às demais denotada por  $\mathbf{n}_0$ .

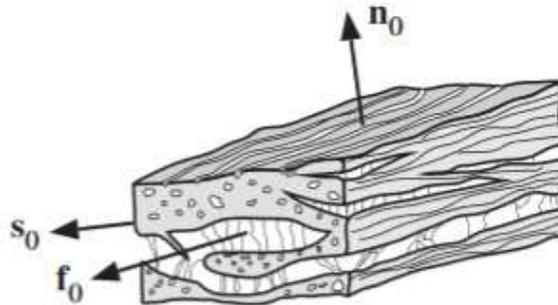


Figura 2.3: Representação da microestrutura cardíaca em três direções ortogonais (figura adaptada de (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009)).

Para a construção do VE utilizado nesse estudo foi considerado um modelo geométrico simplificado, gerado a partir das equações de uma família de um elipsóide truncado, onde a espessura da parede é homogênea. Na Figura 2.4, a geometria do ventrículo esquerdo e sua malha de elementos finitos correspondente são mostradas nos painéis esquerdo e central, enquanto uma visualização típica da orientação do campo de fibra é mostrada à direita. Foram utilizadas as seguintes dimensões:  $a = 2,0$  cm,  $c = 6,0$  cm,  $d = 1,3$  cm e  $e = 1,0$  cm, o que resulta em aproximadamente 50 mL de volume

cavitário. A malha de elementos finitos gerada a partir desta geometria, é composta por 1786 nós e 6395 elementos tetraédricos.

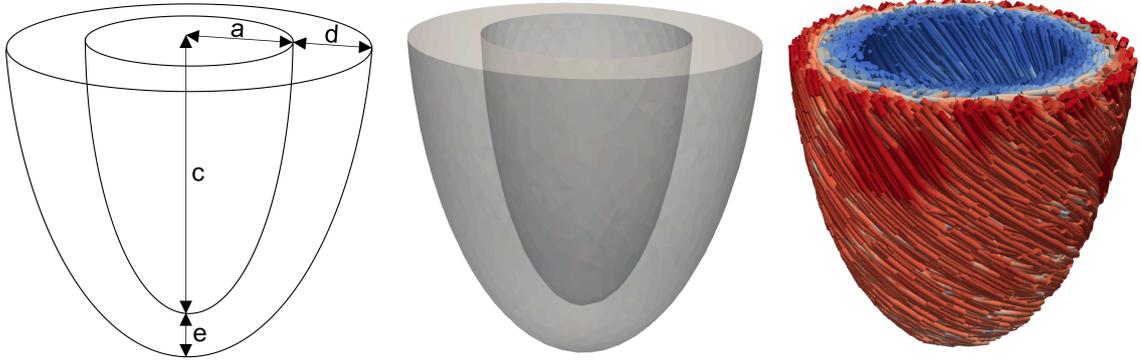


Figura 2.4: Representação do VE utilizado nesse estudo. Da esquerda para a direita, tem-se respectivamente: geometria, malha de elementos finitos e orientação das fibras.

A microestrutura do tecido cardíaco é representada como uma função constante por elemento, onde cada um possui vetores unitários  $\mathbf{f}_0$ ,  $\mathbf{s}_0$  e  $\mathbf{n}_0$  que descrevem as direções da fibra, folha e normal na configuração de referência. O algoritmo baseado em regras Laplace-Dirichlet (LDRB) desenvolvido por (BAYER et al., 2012) foi usado para gerar o campo da orientação das fibras cardíacas. A orientação da fibra utilizada neste estudo tem um ângulo helicoidal de  $60^\circ$  na superfície do endocárdio e varia linearmente ao longo do miocárdio (direção transmural) até o valor de  $-60^\circ$  na superfície do epicárdio.

## 2.3 Modelagem Matemática da Mecânica Cardíaca

O foco deste estudo é modelar a mecânica cardíaca que corresponde ao enchimento (passivo) do VE pelo sangue durante a fase diastólica. Nesta fase, o sangue preenche a cavidade do VE e exerce pressão sobre a superfície do endocárdio, que resulta em uma inflagem do mesmo. Para apresentar o problema matemático que é utilizado para descrever este fenômeno, antes é necessário uma breve apresentação de algumas medidas utilizadas na teoria da mecânica do contínuo.

### 2.3.1 Cinemática

O movimento de um corpo no contínuo é descrito por

$$\mathbf{x} = \chi(\mathbf{X}, t), \quad (2.3)$$

onde  $\mathbf{x}$  são as coordenadas das partículas do corpo no tempo  $t$ ,  $\mathbf{X}$  são as coordenadas quando o corpo está na configuração indeformada  $\Omega_0$ , e  $\chi$  é a função que descreve o movimento.

O campo de deslocamentos que associa uma nova posição para todas as partículas na configuração deformada  $\Omega$  é dado por:

$$\mathbf{U}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{x} - \mathbf{X}, \quad (2.4)$$

O tensor gradiente de deformação denotado por  $\mathbf{F}$  é aquele que transforma um elemento material  $d\mathbf{X}$  da configuração indeformada para o seu correspondente  $d\mathbf{x}$  no tempo  $t$ . Este tensor é definido como  $\mathbf{F} = \nabla\chi$ , e assim, tem-se que a transformação é dada por

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X}. \quad (2.5)$$

O determinante do tensor gradiente de deformação é dado por  $J = \det(\mathbf{F})$ , e representa a mudança de volume ocorrida após a deformação. A relação entre os comprimentos  $ds$  e  $dS$ , dos segmentos  $d\mathbf{x}$  e  $d\mathbf{X}$ , respectivamente, é dada por

$$ds^2 = d\mathbf{x} \cdot d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X} \cdot \mathbf{F}d\mathbf{X} = d\mathbf{X} \cdot (\mathbf{F}^T\mathbf{F})d\mathbf{X} = d\mathbf{X} \cdot \mathbf{C}d\mathbf{X}, \quad (2.6)$$

onde  $\mathbf{C}$  é o tensor direito de Cauchy-Green, o qual é dado por

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T\mathbf{F}. \quad (2.7)$$

Outra medida de deformação importante neste contexto é o tensor de deformação de

Green-Lagrange, o qual é dado por:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}), \quad (2.8)$$

e cuja interpretação pode ser obtida a partir da seguinte relação

$$\begin{aligned} d\mathbf{x}^2 - d\mathbf{X}^2 &= d\mathbf{X} \cdot \mathbf{C}d\mathbf{X} - d\mathbf{X}^2 \\ &= d\mathbf{X} \cdot (\mathbf{C} - \mathbf{I})d\mathbf{X} \\ &= d\mathbf{X} \cdot 2\mathbf{E}d\mathbf{X}. \end{aligned} \quad (2.9)$$

### 2.3.2 Tensão

O tensor de tensão de Cauchy relaciona o vetor unitário  $\mathbf{n}$  à tração na superfície (na configuração deformada)  $\mathbf{t}$  através da seguinte relação:

$$\mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n}, \quad (2.10)$$

sendo que as suas componentes  $\sigma_{ij}$  definem o estado de tensão em um ponto do corpo na configuração deformada.

Outras medidas de tensão importantes para formulação de equações de balanço no contexto de grandes deformações da mecânica do contínuo são o primeiro e o segundo tensores de tensão de Piola-Kirchhoff (PK). O primeiro tensor de tensão de PK pode ser expresso com relação ao tensor de Cauchy da seguinte forma

$$\mathbf{P} = J\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}, \quad (2.11)$$

onde é importante lembrar que o mesmo não é simétrico e descreve a tensão na configuração deformada com relação a unidade de área na configuração indeformada.

De forma similar, o segundo tensor de tensão de PK é dado por

$$\mathbf{S} = J\mathbf{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T} = \mathbf{F}^{-1}\mathbf{P}, \quad (2.12)$$

que é simétrico e descreve a tensão na configuração indeformada com relação a unidade de área da configuração indeformada.

### 2.3.3 Equações Governantes

As equações governantes do problema da mecânica são derivadas a partir do princípio de balanço do momento linear (HOLZAPFEL, 2002). O problema consiste em encontrar o campo de deslocamentos  $\mathbf{u}$  tal que:

$$\nabla \cdot (\mathbf{FS}) = \mathbf{0}, \quad \text{em } \Omega_0, \quad (2.13)$$

$$\mathbf{u} = \mathbf{0}, \quad \text{sobre } \partial\Omega_{\text{base}}, \quad (2.14)$$

$$(\mathbf{FS})\mathbf{N} = p_{\text{endo}}\mathbf{F}^{-T}\mathbf{N}, \quad \text{sobre } \partial\Omega_{\text{endo}}, \quad (2.15)$$

onde  $\mathbf{F}$  é o tensor de gradiente de deformação,  $\mathbf{S}$  é o segundo tensor Piola-Kirchhoff de tensão,  $\mathbf{u}$  é o campo de deslocamento,  $\mathbf{N}$  é o vetor normal unitário da superfície do endocárdio, e  $p_{\text{endo}}$  é a pressão aplicada no endocárdio. Para simplificar, consideramos condições de contorno de deslocamento zero na base do endocárdio.

Para um material incompressível (HOLZAPFEL, 2002), como é o caso considerado neste trabalho, o segundo tensor Piola-Kirchhoff  $\mathbf{S}$  é dado por

$$\mathbf{S} = 2\frac{\partial\Psi(\mathbf{C})}{\partial\mathbf{C}} - p\mathbf{C}^{-1}, \quad (2.16)$$

onde  $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T\mathbf{F}$  é o tensor de Cauchy-Green à direita,  $p$  é a pressão e  $\Psi(\mathbf{C})$  é a função de energia de deformação que caracteriza o modelo de material, que é descrito a seguir para o tecido cardíaco.

## 2.4 Modelo Constitutivo de Holzapfel-Ogden

Existem na literatura diversos modelos constitutivos que descrevem a relação tensão-deformação para o tecido cardíaco como, por exemplo, o modelo exponencial do tipo Fung (COSTA; HOLMES; MCCULLOCH, 2001), o modelo de Guccione (GUCCIONE; MCCULLOCH, 1993), o modelo Pole-Zero (NASH; HUNTER, 2000) e o modelo de

Holzapfel-Ogden (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009). Em particular, o modelo de Holzapfel-Ogden (HO) cuja formulação é baseada em invariantes e que considera o tecido cardíaco como ortotrópico tem sido um dos mais utilizados na literatura.

Neste trabalho, o modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden foi usado para descrever a relação tensão-deformação do tecido do VE. A função de energia de deformação do modelo HO para o caso incompressível é descrita por:

$$\Psi = \frac{a}{2b} \exp [b (I_1 - 3)] + \sum_{i=\{f,s\}} \frac{a_i}{2b_i} \{ \exp [b_i (\max (I_{4i}, 1) - 1)^2] - 1 \} + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} [\exp (b_i I_{8fs}^2) - 1] \quad (2.17)$$

onde  $a$ ,  $b$ ,  $a_f$ ,  $b_f$ ,  $a_s$ ,  $b_s$ ,  $a_{fs}$ , e  $b_{fs}$  são os parâmetros do material. Os termos  $I_1$ ,  $I_{4f}$ ,  $I_{4s}$ , e  $I_{8fs}$  são invariantes dados por:

$$I_1 = \text{tr}(\mathbf{C}), \quad I_{4f} = \mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{f}_0), \quad I_{4s} = \mathbf{s}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{s}_0), \quad I_{8fs} = \mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C}\mathbf{s}_0),$$

onde  $\mathbf{f}_0$  e  $\mathbf{s}_0$  são as direções das fibras e das folhas na configuração de referência, respectivamente. A função  $\max()$  aplicada nos termos da Eq. (2.17) tem o objetivo de representar o fato de que as fibras não suportam compressão (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009).

O modelo HO original possui 8 parâmetros  $\mathbf{X} = \{a, b, a_f, b_f, a_s, b_s, a_{fs}, b_{fs}\}$ , conforme apresentado na equação (2.17). Valores típicos e considerados como valores de referência neste trabalho para os parâmetros do modelo constitutivo HO são mostrados na Tabela 2.1. Estes valores foram baseados nos valores relatados em (ERIKSSON et al., 2013), e ajustados manualmente para resultar em um fração de ejeção normal (em torno de 56%).

Tabela 2.1: Parâmetros de referência do modelo Holzapfel-Ogden.

| $a_0$ | $b_0$ | $a_{f0}$ | $b_{f0}$ | $a_{s0}$ | $b_{s0}$ | $a_{fs0}$ | $b_{fs0}$ |
|-------|-------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 150.0 | 6.0   | 116.85   | 11.83425 | 372.0    | 5.16     | 410.0     | 11.3      |

Alguns trabalhos anteriores (GAO et al., 2015) relataram que há uma forte correlação entre alguns parâmetros do modelo HO, o que torna o processo de estimação de parâmetros desafiador devido a problemas relacionados à identificação do parâmetro.

Portanto, alguns trabalhos anteriores na literatura (CAI et al., 2021a; ACHILLE et al., 2018; GAO et al., 2015) adotaram diferentes estratégias de reparametrização do modelo a fim de estimar os parâmetros do mesmo. Neste trabalho, será explorada a parametrização apresentada em (CAI et al., 2021a), a qual é dada por

$$a = q_1 a_0, \quad b = q_1 b_0, \quad (2.18)$$

$$a_f = q_2 a_{f0}, \quad a_s = q_2 a_{s0}, \quad (2.19)$$

$$b_f = q_3 b_{f0}, \quad b_s = q_3 b_{s0}, \quad (2.20)$$

$$a_{fs} = q_4 a_{fs0}, \quad b_{fs} = q_4 b_{fs0} \quad (2.21)$$

onde  $\mathbf{X}_q = \{q_1, q_2, q_3, q_4\}$ , e os valores  $\{a_0, b_0, a_{f0}, b_{f0}, a_{s0}, b_{s0}, a_{fs0}, b_{fs0}\}$  são valores de referência para os parâmetros do ventrículo esquerdo e foram apresentados anteriormente na Tabela 2.1.

Os valores usados para a versão reparametrizada do modelo HO neste trabalho representam 30% de variação em torno dos valores de referência e podem ser descritos por  $\mathbf{X}_q \in [0.7, 1.3]^4$ , semelhante às variações usadas em estudos anteriores (CAMPOS et al., 2019; CAMPOS et al., 2020).

Embora o modelo HO seja um modelo ortotrópico, pode-se obter uma versão transversalmente isotrópica do mesmo ao se desconsiderar os parâmetros  $a_s$ ,  $b_s$ ,  $a_{fs}$  e  $b_{fs}$ . Foi feita também uma avaliação utilizando o modelo HO transversalmente isotrópico. Neste caso, a parametrização também é modificada, transformando os 4 parâmetros em apenas 3, os quais são dados por:

$$a = q_1 a_0, \quad b = q_1 b_0, \quad a_f = q_2 a_{f0}, \quad b_f = q_3 b_{f0}. \quad (2.22)$$

## 2.5 Curva de Klotz

Para realizar as análises deste trabalho usando o modelo HO durante o enchimento passivo do VE, pode-se considerar os dados do volume da cavidade e alguma medida de deformação em função da pressão aplicada em cada etapa do processo de solução. Entretanto, neste trabalho, utilizamos uma abordagem baseada na relação empírica entre

pressão e volume (ou deformação) proposta por Klotz (KLOTZ et al., 2006), conforme utilizado na literatura por (CAI et al., 2021b).

Seguindo Klotz (KLOTZ et al., 2006), existe uma relação entre o volume normalizado (da cavidade do VE) e a pressão que é dada por:

$$p = A_n v_n^{B_n}, \quad (2.23)$$

onde  $A_n$  e  $B_n$  são parâmetros, e ambos são quase invariantes entre indivíduos e espécies (CAI et al., 2021b). Neste trabalho, serão consideradas que as relações entre a pressão aplicada e o volume da cavidade do VE, assim como uma deformação também atendem a esta função exponencial de Klotz. Logo, consideramos as seguintes equações:

$$p = \alpha_1 v^{\beta_1}, \quad (2.24)$$

$$p = \alpha_2 \varepsilon^{\beta_2} \quad (2.25)$$

onde  $v$  é o volume normalizado e  $\varepsilon$  é uma medida de deformação. Essas duas equações englobam informações importantes sobre o enchimento passivo do ventrículo esquerdo por meio dos parâmetros  $(\alpha_1, \beta_1)$  e  $(\alpha_2, \beta_2)$ , os quais descrevem a resposta do VE em termos de volume e pressão, respectivamente.

## 3 MÉTODOS E FERRAMENTAS

Este capítulo apresenta conceitos fundamentais sobre emuladores utilizando a expansão em caos polinomial, sobre análise de sensibilidade, quantificação de incerteza direta e sobre estimação de parâmetros. Por fim, ainda são apresentadas algumas métricas usualmente utilizadas para se avaliar o desempenho do uso de tais técnicas.

### 3.1 Emuladores ou Modelos Substitutos

A solução numérica do problema descrito pela equação (2.15) possui um custo computacional significativo, sobretudo quando malhas de elementos finitos com grande número de elementos (refinadas) são utilizadas. Quando estudos de análise de sensibilidade e quantificação de incertezas são necessários, esse elevado custo computacional pode inviabilizar o uso destas técnicas, uma vez que as mesmas requerem um alto número de execuções do modelo direto. Nesse sentido, estratégias para acelerar ou otimizar este procedimento através do uso de emuladores para substituir a solução do problema da equação (2.15) têm sido apresentadas na literatura (CAMPOS et al., 2019; NOVAES et al., 2019).

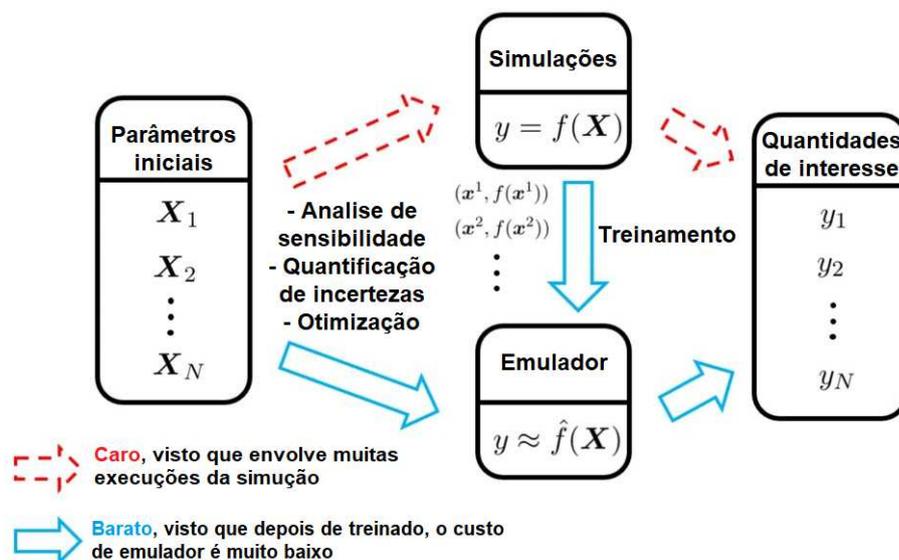


Figura 3.1: Fluxograma do funcionamento de um emulador ou modelo substituto.

Um emulador ou modelo substituto (do inglês *surrogate model*) é uma função que substitui um modelo computacionalmente caro por outro cuja avaliação é barata e que aproxima a saída do modelo original para um determinado conjunto de dados de entrada (Figura 3.1). Existem diversas técnicas que podem ser aplicadas para a construção de emuladores, dentre elas, destacam-se os processos gaussianos (WILLIAMS; RASMUSSEN, 2006), as redes neurais artificiais (CAI et al., 2021b), a expansão em caos polinomial (XIU; KARNIADAKIS, 2002), entre outras.

No caso específico deste trabalho, foram adotados emuladores baseado em expansão em caos polinomial (PCE, do inglês *polynomial chaos expansion*). Tal escolha é baseada no fato de que este tipo de emulador foi utilizado com sucesso em outros trabalhos da biomecânica cardíaca para realizar quantificações de incertezas diretas e análises de sensibilidade (OSNES; SUNDNES, 2012; CAMPOS et al., 2019; CAMPOS et al., 2020). Uma breve introdução sobre a construção de modelos substitutos usando a expansão em caos polinomial é apresentada a seguir.

## 3.2 Expansão em Caos Polinomial

A expansão em caos polinomial é uma técnica para gerar aproximações computacionais de baixo custo para uma quantidade específica de interesse (QdI) denotada por  $Y$ , a qual é geralmente obtida após a resolução das equações governantes (ou problema direto). O emulador baseado na PCE para uma quantidade de interesse  $Y$  do problema mecânico cardíaco é um polinômio que aproxima as saídas do simulador que resolve o problema direto definido pela equação (2.13). Portanto, uma vez que os emuladores para as quantidades de interesse são construídos, devido à sua natureza polinomial, as aproximações das QdI podem ser obtidas de forma barata pelo emulador para um dado conjunto de parâmetros, o que os torna apropriados para análise de sensibilidade e de incerteza.

Seja  $\mathcal{M}(\mathbf{Z})$  o simulador da quantidade de interesse  $Y$ , onde os parâmetros de entrada são representados por  $\mathbf{Z}$ , um vetor de variáveis aleatórias independentes tal que  $\mathbf{Z} \in \mathbb{R}^D$  (ERNST et al., 2012), onde  $D$  é a dimensão deste vetor. Para cada  $i = 1, \dots, D$ , considere que  $f_{Z_i}$  é a distribuição marginal de  $Z_i$ . O vetor aleatório  $\mathbf{Z}$  é descrito pela

função densidade de probabilidade conjunta denotada por

$$f_{\mathbf{Z}}(\mathbf{z}) = \prod_{i=1}^D f_{Z_i}.$$

Considera-se que a saída do modelo  $Y = \mathcal{M}(\mathbf{Z})$  possui variância finita, isto é:

$$\mathbb{E}[Y^2] = \int_{\mathcal{D}_{\mathbf{Z}}} \mathcal{M}^2(\mathbf{z}) f_{\mathbf{Z}}(\mathbf{z}) d\mathbf{z} < \infty, \quad (3.1)$$

onde  $\mathbb{E}[X]$  denota o valor médio de uma variável aleatória  $X$  com densidade  $f_X$ .

Considera-se que  $Y = \mathcal{M}(\mathbf{Z})$  é aproximado por  $\hat{Y}$ , o qual é obtido pelo emulador PCE denotado por  $\mathcal{M}_{PCE}$ , cuja representação via expansão em caos polinomial com um número finito de termos é dada por:

$$Y \approx \hat{Y} = \mathcal{M}_{PCE}(\mathbf{Z}) = \sum_{j=0}^{N_p-1} c_j \Psi_j(\mathbf{Z}), \quad (3.2)$$

onde  $c_j$  são os coeficientes da expansão a serem determinados e  $\Psi_j(\mathbf{Z})$  são polinômios ortogonais construídos apropriadamente a partir de polinômios univariados usando a estratégia de Stieltjes (para mais detalhes consulte (FEINBERG; LANGTANGEN, 2015; XIU; KARNIADAKIS, 2002)).

Nesse ponto é importante observar que os emuladores para o problema mecânico, definido na Eq. (2.13), são polinômios que aproximam os atributos (dados ou saída do simulador)  $\mathbf{Y} = \{\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, \alpha_3, \beta_3\}$ , definidos na Eq. (2.25).

A expansão polinomial da Eq. (3.2) possui grau  $p$  para  $D$  parâmetros de entradas. O número de termos é dado por  $N_p = \frac{(D+p)!}{D!p!}$ .

Para uma maior precisão do emulador, é recomendado que o número de termos (amostras) utilizado para criá-lo seja maior do que  $N_p$ . Em geral, um fator multiplicativo  $m$  é adotado, isto é, o número de amostras é dado por  $N_s = mN_p$ . Existem diferentes formas de determinar os coeficientes  $c_j$  que determinam o emulador de uma quantidade. Nesse trabalho adotou-se o método da colocação estocástica que juntamente com a escolha de  $N_s$  para  $m > 1$  resulta em um problema de mínimos quadrados. Mais detalhes deste procedimento podem ser consultados em (OSNES; SUNDNES, 2012).

Existem vários métodos para determinar os coeficientes da PCE que são usados na construção de emuladores. Neste trabalho, o método da colocação estocástica (OSNES; SUNDNES, 2012) foi usado para determinar os coeficientes, o qual resulta em um problema de interpolação ou regressão, a depender do fator multiplicativo  $m$  e do número de amostras  $N_s$  resultantes. Para  $m = 1$  e, portanto,  $N_s = N_p$ , tem-se um problema de interpolação, enquanto que para  $m > 1$  tem-se um problema de regressão que pode ser resolvido com métodos de mínimos quadrados.

No caso da regressão, considerando  $Y = \mathcal{M}(\mathbf{Z})$  e a expansão dada em (3.2), os coeficientes são estimados minimizando o erro quadrático médio (MARELLI; SUDRET, 2015), resultando no seguinte problema de minimização:

$$\hat{\mathbf{c}} = \arg \min \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} \left( \mathcal{M}(\mathbf{z}_i) - \sum_{\alpha \in \mathbb{N}^D} c_{\alpha} \Psi_{\alpha}(\mathbf{z}_i) \right)^2. \quad (3.3)$$

Neste trabalho, toda a implementação computacional da construção e utilização dos emuladores PCE para o problema do enchimento do VE foi realizada com funcionalidades da biblioteca `ChaosPy` (FEINBERG; LANGTANGEN, 2015) disponível na linguagem de programação Python.

### 3.3 Quantificação de Incertezas

A propagação de incertezas ou quantificação de incertezas direta (do *forward uncertainty quantification*) é um processo utilizado para estimar a incerteza associada ao resultado de um modelo matemático que depende de um ou mais parâmetros de entrada com incerteza. Existem diferentes métodos para realizar a propagação de incertezas, sendo que a escolha do método depende das características do modelo e das incertezas envolvidas.

O objetivo da propagação de incertezas é descrever através de métricas a distribuição da saída  $Y$  de um modelo que surge quando parâmetros de entrada com incerteza  $\mathbf{Z}$  são considerados. Para essa tarefa, tradicionalmente momentos estatísticos, percentis e intervalos de confiança são utilizadas como métricas de quantificação de incertezas (ECK et al., 2016).

Métricas usualmente utilizadas são a média, a variância, o desvio padrão e per-

centil. A média é uma medida de tendência central que indica o valor médio dos dados. O desvio padrão é uma medida de dispersão que indica a variabilidade dos dados em relação à média. O percentil é uma medida estatística que indica a porcentagem de observações abaixo de um determinado valor.

A média, a variância e o desvio padrão de uma variável aleatória  $Y$  são dados, respectivamente, por:

$$\mathbb{E}[Y] = \int_{\Omega_Y} y \rho_Y(y) dy, \quad (3.4)$$

$$\mathbb{V}[Y] = \int_{\Omega_Y} (y - \mathbb{E}[Y])^2 \rho_Y(y) dy, \quad (3.5)$$

$$\sigma[Y] = \sqrt{\mathbb{V}[Y]}, \quad (3.6)$$

onde  $\rho_Y(y)$  é a função densidade de probabilidade.

Nesse contexto, o método de propagação de incertezas mais simples e mais utilizado é o método de Monte Carlo (MC). Simulações de MC consistem basicamente dos seguintes passos: (1) usar um método de amostragem para extrair um conjunto de amostras dos parâmetros de entrada; (2) avaliar o modelo determinístico (solução do modelo direto) para cada amostra; (3) estimar as métricas de incerteza desejadas a partir das saídas do modelo determinístico para cada amostra.

### 3.3.1 Quantificação de Incertezas através da Expansão em Caos Polinomial

Por outro lado, a expansão em caos polinomial também pode ser usada para aproximar incertezas do modelo. Uma vez construído o emulador PCE para uma determinada quantidade de interesse  $Y$ , medidas de incertezas podem ser obtidas a partir do mesmo (ECK et al., 2016).

O valor esperado  $\mathbb{E}[Y]$  é obtido considerando-se a propriedade da ortogonalidade das funções base  $\Psi_j(\mathbf{Z})$ , da sua propriedade de média zero (ECK et al., 2016) e pelo fato de que  $\mathbb{E}[\Psi_0] = 1$ . Assim, o valor esperado pode ser calculado e aproximado pelo primeiro

coeficiente da expansão polinomial, isto é

$$\mathbb{E}[Y] \approx \mathbb{E}[\hat{Y}] = \mathbb{E} \left[ \sum_{j=0}^{N_p-1} c_j \Psi_j(\mathbf{Z}) \right] = \int_{\Omega_{\mathbf{Z}}} \sum_{j=0}^{N_p-1} c_j \Psi_j(\mathbf{z}) \rho_{\mathbf{Z}}(\mathbf{z}) d\mathbf{z} \quad (3.7)$$

$$= \sum_{j=0}^{N_p-1} c_j \int_{\Omega_{\mathbf{Z}}} \Psi_j(\mathbf{z}) \rho_{\mathbf{Z}}(\mathbf{z}) d\mathbf{z} = \sum_{j=0}^{N_p-1} c_j \mathbb{E}[\Psi_j] \quad (3.8)$$

$$= c_0 \mathbb{E}[\Psi_0] + c_1 \mathbb{E}[\Psi_1] + \dots + c_{N_p-1} \mathbb{E}[\Psi_{N_p-1}] = c_0. \quad (3.9)$$

Seguindo um procedimento similar, pode-se mostrar (para detalhes veja (ECK et al., 2016)) que a variância é dada por

$$\mathbb{V}[Y] = \sum_{j=1}^{N_p-1} c_j^2 \mathbb{E}[\Psi_j^2(\mathbf{Z})]. \quad (3.10)$$

Em resumo, após construído os emuladores PCE, a tarefa de se calcular esses momentos estatísticos é simples e direta e se resume a cálculos com base nos coeficientes da expansão, como mostrado nas fórmulas anteriores, ao contrário da abordagem através do método de Monte Carlo que exigiria que um número muito alto de amostras fosse realizado para se estimar tais métricas.

### 3.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma medida do impacto dos parâmetros de entrada em algum dado de saída de um problema. Existem diversas técnicas de análise de sensibilidade como, por exemplo, a análise *one-at-a-time* (OAT), o método dos efeitos elementares (*elementary effects method*), e os índices de Sobol (SOBOL, 2001). Neste trabalho adotou-se os índices de Sobol (SALTELLI et al., 2008) de primeira ordem e total para estudos de sensibilidade.

Seja  $Y$  uma quantidade de interesse escalar para a qual deseja-se analisar o impacto dos parâmetros de entrada  $\mathbf{X} = \{X_1, X_2, \dots, X_i\}$ . O índice de Sobol primeira ordem calcula a influência direta de um parâmetro  $X_i$  na variância da quantidade de interesse  $Y$ . Este índice é dado por:

$$S_i = \frac{\mathbb{V}[\mathbb{E}(Y | X_i)]}{\mathbb{V}(Y)}. \quad (3.11)$$

onde  $\mathbb{E}$  é o valor esperado,  $\mathbb{V}$  é a variância e  $\mathbb{E}(Y|X_i)$  denota o valor esperado da saída  $Y$  quando o parâmetro  $X_i$  é fixo. O índice de sensibilidade Sobol de primeira ordem representa a redução esperada na variância da quantidade analisada quando o parâmetro  $X_i$  é fixado. A soma dos índices de sensibilidade de Sobol de primeira ordem não pode ser maior do que um (SALTELLI et al., 2008).

Além disso, índice total de Sobol representa também possíveis interações entre os parâmetros de entradas e seus efeitos na quantidade  $Y$ . É denotado por  $S_{T_i}$  e, para a entrada  $X_i$ , é dado por:

$$S_{T_i} = \frac{\mathbb{E}[\mathbb{V}(Y | \mathbf{X}_{\sim i})]}{\mathbb{V}(Y)} = 1 - \frac{\mathbb{V}[\mathbb{E}(Y | \mathbf{X}_{\sim i})]}{\mathbb{V}(Y)}. \quad (3.12)$$

onde  $\mathbf{X}_{\sim i}$  representa todos os parâmetros de entrada exceto o parâmetro  $X_i$ . A soma dos índices totais de sensibilidade de Sobol é igual ou maior que um. E ainda, se nenhuma interação de alta ordem entre os parâmetros estiver presente, a soma dos índices de Sobol de primeira ordem e índice total é igual a um.

Existem diferentes formas de se calcular os índices de Sobol descritas na literatura. O método de (SALTELLI, 2002) considera um número base  $N$  de amostras e com  $D$  parâmetros de entrada, requer  $N(2D + 2)$  avaliações do modelo e suas quantidades de interesse. Note que ainda que este método seja eficiente e demande menos avaliações do modelo em comparação a outras abordagens, o número de avaliações ainda pode ser alto. O método de (SALTELLI, 2002) foi utilizado neste trabalho para o cálculo dos índices de Sobol através da biblioteca `ChaosPy` (FEINBERG; LANGTANGEN, 2015).

### 3.5 Quantidades de Interesse

Para avaliar a incerteza paramétrica na resposta do modelo dado pela Eq. 2.13 consideramos as seguintes saídas ou quantidades de interesse (CAMPOS et al., 2020):

- volume diastólico final (EDV),
- alongamento médio da fibra ( $\lambda_f$ ) medida no final da diástole,
- parâmetros da função de Klotz para o volume normalizado e deformação média

dados por  $(\alpha_1, \beta_1)$  e  $(\alpha_2, \beta_2)$ .

Ou seja, o vetor de quantidades de interesse é dado por  $\mathbf{Y} = \{\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, EDV, \lambda_f\}$ .

Em particular, o alongamento da fibra foi calculado como:

$$\lambda_f = (\mathbf{f}_0^T \mathbf{C} \mathbf{f}_0)^{1/2}, \quad (3.13)$$

onde  $\mathbf{C}$  é o tensor de deformação Cauchy-Green esquerdo e  $\mathbf{f}_0$  é a orientação da fibra na configuração indeformada.

Neste trabalho considerou-se o alongamento médio da fibra calculado como a média da aplicação da Eq. (3.13) em um conjunto de 20 pontos no domínio de interesse (VE). Em particular, foram escolhidos 20 pontos (elementos) uniformemente distribuídos na região intermediária do domínio VE e calculando a sua média.



Figura 3.2: Ventrículo esquerdo e os elementos utilizados (marcados em rosa) para calcular o alongamento médio na direção da fibra.

## 3.6 Estimação de Parâmetros

Um dos potenciais de aplicação dos emuladores do problema do enchimento do VE, além do seu uso para quantificação de incertezas e análise de sensibilidade, se encontra no contexto do problema inverso de estimação de parâmetros do modelo constitutivo. No caso em particular do modelo HO, o problema consiste em determinar os parâmetros  $a$ ,  $b$ ,  $a_f$ ,  $b_f$ ,  $a_{fs}$  e  $b_{fs}$  do modelo a partir do conhecimento dos dados de saída deste problema (quan-

tidades de interesse). Neste trabalho, os seguintes dados de saída do modelo (definidos na seção anterior) foram usados para o ajuste de parâmetros:  $\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, EDV, \lambda_f$ .

Existe uma grande dificuldade de obtenção destes dados de forma experimental devido a limitações técnicas para obtenção de medições e também pela natureza invasiva destes procedimentos. Sendo assim, neste trabalho uma abordagem onde esses dados foram gerados de forma sintética a partir de um conjunto de parâmetros conhecidos foi utilizada. Em resumo, o modelo mecânico foi resolvido para um determinado conjunto de parâmetros conhecidos e os dados de saída do simulador foram considerados como observações.

De posse desses dados (sintéticos), estudos de estimação de parâmetros foram realizados. Para isso, foi considerado um procedimento de otimização no qual a seguinte função objetivo visa ser minimizada:

$$f(\mathbf{Z}) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left( \hat{Y}_j(\mathbf{Z}) - Y_j^* \right)^2, \quad (3.14)$$

onde  $Y_j \in \{\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, EDV, \lambda_f\}$  são as quantidades de interesse (saída),  $N = 6$  é o número de saídas, e  $Y_j^*$  são os dados experimentais (tomados aqui como conhecidos - sintéticos).

Novamente, assim como para propagação de incertezas quanto para análise de sensibilidades, devido ao alto custo computacional do problema direto baseado no MEF, o procedimento de estimação de parâmetros para o modelo HO foi acelerado usando os modelos substitutos PCE. Ou seja, para cada saída  $Y_j$ , um modelo substituto PCE foi construído usando o conjunto de dados, em seguida, seu valor para uma entrada específica  $Y_j(\mathbf{Z})$  foi aproximado por  $\hat{Y}_j$  avaliando o modelo substituto correspondente.

## 3.7 Métricas

Para avaliar a qualidade dos emuladores e a estimativa de parâmetros realizada com eles, diferentes métricas foram adotadas neste trabalho.

A precisão dos emuladores foi avaliada usando o coeficiente de determinação  $R^2$ , o qual representa uma medida de ajuste para um modelo linearizado entre os valores

preditos e verdadeiros das quantidades de interesse consideradas neste trabalho. O valor do  $R^2$  varia entre 0 e 1, sendo que um valor de 1 indica um ajuste perfeito do modelo aos dados, ou seja, que todas as variações da variável dependente são explicadas pelas variações das variáveis independentes. Um valor de 0 indica que o modelo não explica nenhuma variação nas variáveis dependentes.

Para avaliar o procedimento de estimação dos parâmetros, foi utilizado o  $\chi^2$  do resíduo, que representa a soma dos erros ao quadrado. O valor obtido para o  $\chi^2$  indica a magnitude da discrepância entre os valores observados e os valores previstos. Valores elevados desta métrica indicam que o modelo não está ajustando bem aos dados, e que os resíduos estão apresentando uma grande variação em relação ao valor esperado.

Também foi utilizado o erro quadrático médio (MSE), que é essencialmente o valor de  $\chi^2$  dividido pelo número de pontos. Valores baixos de MSE indicam que o modelo está ajustando bem aos dados e que os resíduos apresentam uma variação pequena em relação ao valor esperado.

## 3.8 Experimentos

Para construir os modelos substitutos e avaliar sua qualidade de predição, consideramos um total de 305 amostras, retiradas do espaço de parâmetros de entrada usando a técnica de amostragem de hipercubo latino (LHS). Realizamos a solução numérica do problema direto para cada amostra de entrada e obtivemos as saídas correspondentes. Em seguida, separamos o número total de amostras de entrada e saídas nos conjuntos de dados de teste e treinamento. O conjunto de dados do treinamento consistia em 75% dos dados disponíveis e foi usado para a construção dos modelos substitutos de forma adequada. As amostras restantes de 25% foram definidas como o conjunto de dados de teste, que foi usado para avaliar a qualidade de previsão dos modelos substitutos.

A construção dos modelos substitutos de um dado grau polinomial  $p$  e fator de multiplicação  $m$ , exigiu  $N_s$  amostras, que podem ser menores que o tamanho total do conjunto de dados. Portanto, consideramos as primeiras  $N_s$  amostras do conjunto de dados para a construção dos modelos substitutos.

# 4 ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS USANDO O EMULADOR PARA MECÂNICA CARDÍACA

Este capítulo apresenta estudos computacionais para estimar os parâmetros do modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden para o tecido cardíaco utilizando os emuladores baseados na expansão em caos polinomial.

## 4.1 Solução do problema direto

Primeiramente, é apresentada uma solução numérica ilustrativa do problema do enchimento passivo do ventrículo esquerdo (problema direto) e são relatadas as quantidades de interesse observadas.

A Figura 4.1 mostra os resultados do preenchimento passivo do VE usando os parâmetros de referência 4.1. No painel da esquerda (a), são apresentadas as malhas de VE nas configurações indeformada (sólido preenchido na cor cinza) e deformada (malha de triângulos sem preenchimento), através de um corte longitudinal. Nos painéis (b) e (c), o volume normalizado e as deformações médias versus pressões aplicadas obtidas durante a simulação são plotados juntamente as funções de Klotz ajustadas para estes dados. Os painéis do meio e da direita também mostram os parâmetros obtidos das funções de Klotz para o volume normalizado e a deformação média dadas pelas quantidades  $(\alpha_1, \beta_1)$  e  $(\alpha_2, \beta_2)$ .

Esta simulação foi feita para o seguinte conjunto de parâmetros:  $q_1 = 1,133536$ ,  $q_2 = 1,147079$  e  $q_3 = 0,266393$ , que conforme a equação (2.18) resultam nos seguintes parâmetros (originais) do modelo HO:

$$a = 258,446293, \quad b = 8,818913, \quad a_f = 134,036230, \quad b_f = 3,152567. \quad (4.1)$$

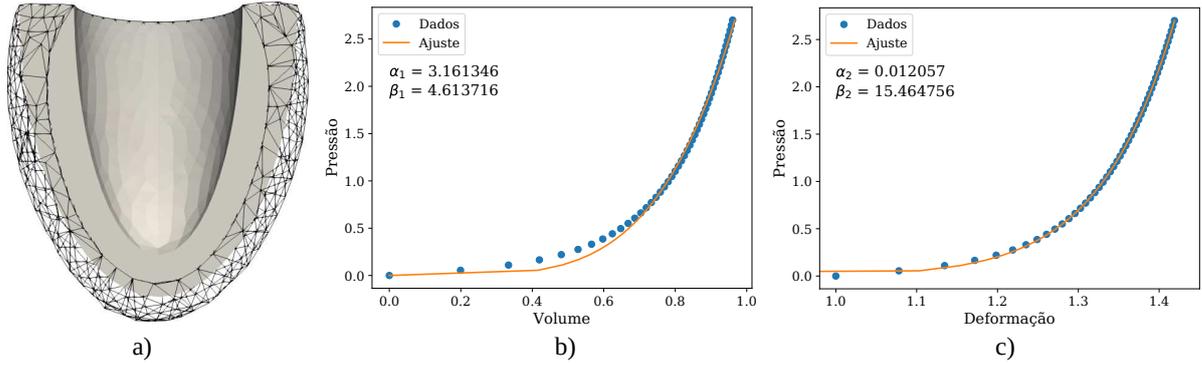


Figura 4.1: Resultados da simulação e ajustes: (a) VE indeformado (cinza) e deformado (linhas em preto); cruvas de (b) volume e (c) deformação (média) para diferentes níveis de pressão.

## 4.2 Calibração do emulador

Para este estudo fez-se uma análise para definir a melhor configuração para o polinômio a ser utilizado. Esta configuração foi analisada com base na Equação 2.15 e os termos avaliados foram o grau do polinômio ( $p$ ) e o fator multiplicativo ( $m$ ). Essa análise foi feita com base no coeficiente  $R^2$  e variando  $p$  e  $m$  entre 2 e 4. Os resultados são apresentados na Tabela 4.1.

Vale ressaltar que os resultados deste estudo foram publicados em (GUEDES et al., 2021b) e tratam-se de experimentos preliminares que precederam aos seguintes trabalhos (SANTOS et al., 2022; CAMPOS et al., 2023), que serão apresentados no capítulo seguinte.

Como pode-se perceber pelos dados apresentados na Tabela 4.1, quanto maior os valores para  $p$  e  $m$  melhor foi o desempenho medido através do coeficiente  $R^2$ . Desta

| Coeficiente $R^2$ |   |             |             |
|-------------------|---|-------------|-------------|
| m                 | p | $R^2_{min}$ | $R^2_{max}$ |
| 2                 | 2 | 0.98104062  | 0.99878933  |
| 2                 | 3 | 0.99069302  | 0.99936197  |
| 2                 | 4 | 0.99292576  | 0.99938559  |
| 3                 | 2 | 0.9984026   | 0.99998514  |
| 3                 | 3 | 0.99917258  | 0.99998628  |
| 3                 | 4 | 0.99895275  | 0.99998674  |
| 4                 | 2 | 0.99988395  | 0.99999974  |
| 4                 | 3 | 0.99991678  | 0.99999982  |
| 4                 | 4 | 0.99992075  | 0.9999998   |

Tabela 4.1: Coeficientes  $R^2$  para diferentes valores de  $m$  e  $p$ .

forma, neste estudo escolheu-se a configuração onde ambos são iguais a 4. Ao chegar nesta configuração percebeu-se que o coeficiente já era suficientemente próximo do valor 1 e, portanto, não foi necessário verificar configuração para maiores valores de  $p$  e  $m$ .

### 4.3 Estimação de parâmetros com emuladores

Devido à dificuldade e falta de dados experimentais das quantidades de interesse, este estudo de estimação de parâmetros foi realizado com dados sintéticos, isto é, gerado previamente pelo próprio modelo com base em um conjunto de parâmetros pré-definidos. Em particular, foram utilizados os parâmetros dados na Equação (4.1).

Com os emuladores devidamente construídos, foi resolvido o problema inverso, ou seja, através dos dados da curva buscou-se ajustar os parâmetros constitutivos minimizando a função objetivo dada pela Equação (3.14). Para esta tarefa, foi utilizado o método de Levenberg-Marquardt (LEVENBERG, 1944; MARQUARDT, 1963) implementado na biblioteca `lmfit` (NEWVILLE et al., 2016) da linguagem `Python`. Foram realizados ajustes de parâmetros utilizando tanto o problema direto implementado utilizando a biblioteca `FEniCS` de elementos finitos quanto utilizando emuladores baseados em PCE. Com estas definições, foram realizados experimentos computacionais e obtidas estimativas para os valores dos parâmetros  $q_1, q_2, q_3$ , os quais correspondem aos parâmetros constitutivos presentes na Tab. 4.2 (compare com os valores de referência na Eq. (4.1)).

Após o problema inverso ter sido resolvido com o `FEniCS`, resolveu-se o mesmo problema com os dados sintéticos, porém, agora utilizando os emuladores. Foram criados emuladores baseados em CP para  $\alpha_1, \beta_1, \alpha_2$  e  $\beta_2$  com a configuração descrita na última linha da Tab. 4.1 isto é, a partir de um conjunto de amostras do problema (dados de entrada e saída).

Para estimar os parâmetros do modelo HO através dos emuladores, minimizou-se a função objetivo (3.14) da mesma forma que realizado para o `FEniCS`, assim, foram estimados os parâmetros constitutivos presentes na Tab. 4.2. Avaliando os emuladores nos parâmetros estimados, obtém-se os seguintes resultados:  $\alpha_1 = 3,161347$ ,  $\beta_1 = 4,613714$ ,  $\alpha_2 = 0,012319$  e  $\beta_2 = 15,464755$  (compare com os valores da Fig. 4.1).

Em primeiro lugar, pode-se notar que ambos os procedimentos de estimação de

parâmetros (baseados no resolvedor do problema direto ou no seu emulador) obtiveram valores próximos dos valores de referência para os parâmetros do modelo.

Para se avaliar o custo do procedimento de estimação de parâmetros com emuladores baseado na expansão em CP foram medidos os tempos de execução e o número de avaliações do modelo (seja pelo simulador ou emulador) para um conjunto de dados aleatórios. Os resultados dessas medidas também são apresentados na Tabela 4.2. O método de ajuste com base nos emuladores baseados em CP realizou um total de 87 avaliações da função objetivo e apresentou um MSE de 0,00000687.

Tabela 4.2: Parâmetros estimados, número de avaliações e tempo de execução do simulador FEniCS e dos emuladores CP para um caso aleatório.

|            | $a$      | $b$    | $a_f$    | $b_f$   | Avaliações | Tempo avaliação | Total   |
|------------|----------|--------|----------|---------|------------|-----------------|---------|
| Referência | 258,4463 | 8,8189 | 134,0362 | 3,1525  | -          | -               | -       |
| FEniCS     | 258,4644 | 8,8195 | 134,6837 | 3,05930 | 37         | 19,8 min        | 12,21 h |
| Emulador   | 258,8207 | 8,8317 | 119,3871 | 3,12608 | 87         | 0,017 s         | 1,52 s  |

## 4.4 Desempenho da estimação de parâmetros com emuladores

Após a criação do emulador utilizando 140 amostras, gerou-se um novo conjunto de 55 novas amostras com o simulador baseado no MEF. O objetivo deste estudo foi de testar a capacidade do método de estimação de parâmetros baseado nos emuladores criados com a expansão em caos polinomial de forma mais ampla.

Para cada um dos 55 casos, dados sintéticos foram utilizados (atributos  $\{\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2\}$ ) para verificar a capacidade do método estimar corretamente os parâmetros constitutivos do modelo HO. Uma vez estimados os parâmetros, calculou-se a saída pela avaliação direta do emulador para se comparar os valores reais (simulador MEF) com os valores previstos (obtidos pelos emuladores após o ajuste de parâmetros).

Os resultados dessa análise são apresentados na Figura 4.2. Para cada quantidade, são apresentados nos gráficos o valor do erro médio quadrático (MSE) e o coeficiente de determinação  $R^2$ , tendo em vista o desempenho ideal (reta em laranja nos gráficos). Pode-se notar que em todos os casos o desempenho da previsão dos emuladores resultou em coeficientes  $R^2$  maiores que 0,90 e valores para MSE relativamente baixos, o que indica

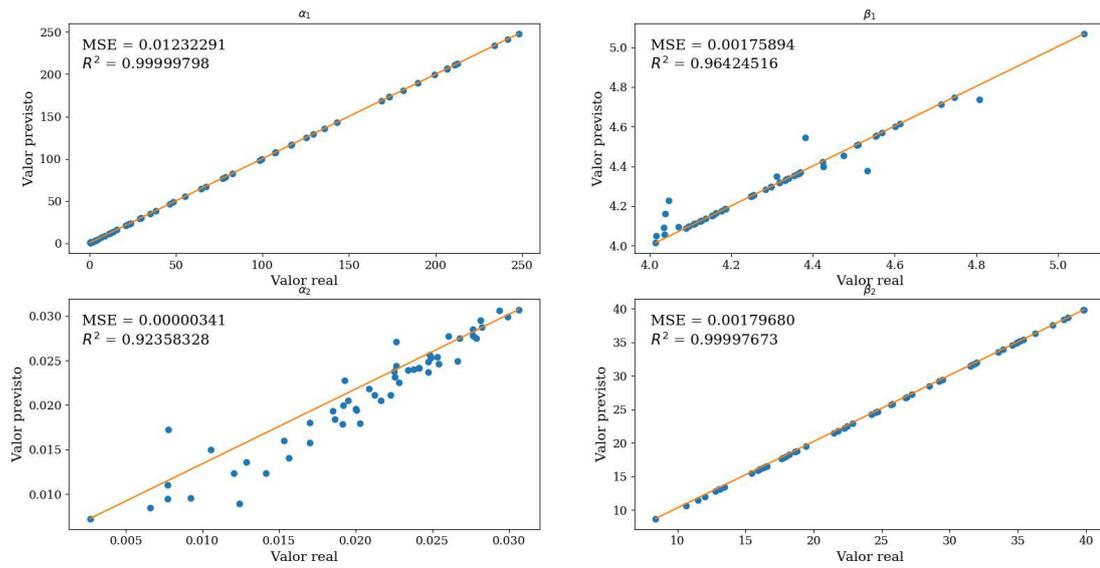


Figura 4.2: Previsão de resultados do emulador.

que os resultados foram satisfatórios.

# 5 QUANTIFICAÇÃO DE INCERTEZAS E ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Este capítulo apresenta inicialmente um estudo sobre a construção dos emuladores e avaliação da sua capacidade de previsão dos dados de saída do modelo para justificar a escolha dos emuladores PCE utilizados. Em seguida, com base nesses emuladores são apresentados um estudo de propagação de incerteza para as quantidades de saída do modelo e um estudo de análise de sensibilidade global baseada nos índices de Sobol.

## 5.1 Distribuições dos Parâmetros

Para a construção dos emuladores e avaliação da sua capacidade de aproximação, foi gerado um conjunto de amostras do espaço dos parâmetros usando a técnica de amostragem por hipercubo latino (do inglês LHS, *latin hypercube sampling*). Distribuições uniformes e independentes foram consideradas para cada parâmetro de entrada do modelo conforme apresentado na Tabela 5.1, onde os limites inferiores e superiores foram, respectivamente, 70% e 130% dos valores de referência apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 5.1: Distribuições escolhidas para os parâmetros de entrada do modelo.

| Parâmetro | Distribuição                         |
|-----------|--------------------------------------|
| $a$       | Uniforme( $0.7a_0, 1.3a_0$ )         |
| $b$       | Uniforme( $0.7b_0, 1.3b_0$ )         |
| $a_f$     | Uniforme( $0.7a_{f0}, 1.3a_{f0}$ )   |
| $b_f$     | Uniforme( $0.7b_{f0}, 1.3b_{f0}$ )   |
| $a_s$     | Uniforme( $0.7a_{s0}, 1.3a_{s0}$ )   |
| $b_s$     | Uniforme( $0.7b_{s0}, 1.3b_{s0}$ )   |
| $a_{fs}$  | Uniforme( $0.7a_{fs0}, 1.3a_{fs0}$ ) |
| $b_{fs}$  | Uniforme( $0.7b_{fs0}, 1.3b_{fs0}$ ) |

## 5.2 Calibração dos Emuladores

A seguir é apresentado um estudo preliminar para embasar a escolha dos modelos substitutos baseados na PCE em termos do seu grau polinomial e do número de pontos usados para construir o mesmo. Para uma dada ordem polinomial  $P$  e um conjunto de parâmetros de entrada  $D$ , o número de termos da expansão em caos polinomial ou coeficientes desconhecidos é  $N_p$  pode ser calculado conforme definido pela Equação (3.2).

Ordens polinomiais de 1 a 4 foram avaliadas e o número de pontos  $N_s = mN_p$  controlado pelo fator multiplicativo  $m$  foi usado com os valores 2, 3 e 4. O modelo HO original foi utilizado neste teste, onde  $D = 8$  é o número de parâmetros de entrada. A precisão dos modelos substitutos foi avaliada pelo coeficiente de determinação  $R^2$  calculado entre o modelo substituto e as saídas do modelo (problema direto) para o conjunto de dados de teste.

Tabela 5.2: Precisão dos emuladores em termos do coeficiente de determinação  $R^2$  para o problema usando o modelo HO original.

| PCE |     | $R^2$ para cada emulador PCE |           |            |           |       |             |
|-----|-----|------------------------------|-----------|------------|-----------|-------|-------------|
| $p$ | $m$ | $\alpha_1$                   | $\beta_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_2$ | EDV   | $\lambda_f$ |
| 1   | 2   | 0.869                        | 0.712     | 0.835      | 0.747     | 0.942 | 0.940       |
| 1   | 3   | 0.960                        | 0.844     | 0.879      | 0.849     | 0.923 | 0.930       |
| 1   | 4   | 0.957                        | 0.884     | 0.904      | 0.887     | 0.955 | 0.957       |
| 2   | 1   | 0.725                        | -0.057    | 0.833      | 0.185     | 0.003 | 0.147       |
| 2   | 2   | 0.998                        | 0.994     | 0.981      | 0.995     | 0.999 | 0.998       |
| 2   | 3   | 0.999                        | 0.996     | 0.990      | 0.997     | 0.999 | 0.999       |
| 2   | 4   | 0.999                        | 0.997     | 0.993      | 0.998     | 0.999 | 0.999       |
| 3   | 2   | 0.999                        | 0.999     | 0.998      | 0.999     | 0.999 | 0.999       |
| 3   | 3   | 0.999                        | 0.999     | 0.999      | 0.999     | 0.999 | 0.999       |
| 3   | 4   | 0.999                        | 0.999     | 0.999      | 0.999     | 0.999 | 0.999       |
| 4   | 1   | 0.999                        | 0.930     | 0.897      | 0.985     | 0.999 | 0.999       |
| 4   | 2   | 0.999                        | 0.999     | 0.999      | 0.999     | 0.999 | 0.999       |

Os resultados da Tabela 5.2 mostram que à medida que o grau polinomial  $p$  e o fator multiplicativo  $m$  aumentam e, conseqüentemente, o número de amostras  $N_s$  também aumenta, a precisão dos modelos substitutos para cada quantidade de interesse também aumenta. Por exemplo, para  $p > 2$  e  $m > 2$  em todas as quantidades obteve-se um coeficiente de determinação maior do que 0.90. Portanto, com base nestes resultados, para todos os estudos realizados neste trabalho considerou-se  $p = 3$  e  $m = 4$  para a

construção dos modelos substitutos das saídas  $\{\alpha_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, EDV, \lambda_f\}$ .

### 5.3 Quantificação de Incertezas

A próxima etapa do trabalho consistiu da propagação de incertezas dos parâmetros do modelo para as quantidades de interesse definidas. Como dito anteriormente, quando modelos substitutos baseados em PCE são usados, algumas medidas estatísticas como média e desvio padrão podem ser calculados diretamente dos coeficientes da expansão polinomial.

Os resultados da propagação de incertezas são apresentados na Tabela 5.3 para todas as QdI. As distribuições correspondentes de cada QdI são mostradas na Figura 5.1. Nota-se que a quantidade de interesse mais impactada foi  $\alpha_1$ , com 27% de variabilidade devido à incerteza nos parâmetros do modelo HO, seguida por  $\alpha_2$  e  $\beta_2$  com 22% e 6% de variabilidade, respectivamente.

A variabilidade nas quantidades de interesse foi pequena em relação à variação de 30% definida nos parâmetros de entrada. As exceções foram  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , que tiveram coeficientes de variação próximo à variabilidade dos parâmetros de entrada. Além disso, o principal responsável por esta variação em  $\alpha_1$  é o parâmetro  $b$ , conforme resultado da análise de sensibilidade que será apresentado adiante.

Tabela 5.3: Quantificação de incerteza das Quantidades de Interesse em termos de média (avg), desvio padrão (std) e coeficiente de variação (cov) calculado como a razão de std/avg.

|     | $\alpha_1$ | $\beta_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_2$ | $EDV$    | $\lambda_f$ |
|-----|------------|-----------|------------|-----------|----------|-------------|
| avg | 1.3885     | 4.3423    | 0.0094     | 43.3873   | 107.9549 | 1.1400      |
| std | 0.3751     | 0.1948    | 0.0021     | 2.5464    | 3.7336   | 0.0072      |
| cov | 0.2701     | 0.0449    | 0.2234     | 0.0587    | 0.0346   | 0.0063      |

Pelas Figuras 5.1, observamos que as distribuições de densidade de saída apresentam um grau moderado de simetria, embora a de  $\alpha_2$  tenha uma certa distorção à direita, enquanto o de  $\beta_1$  tenha uma certa distorção à esquerda.

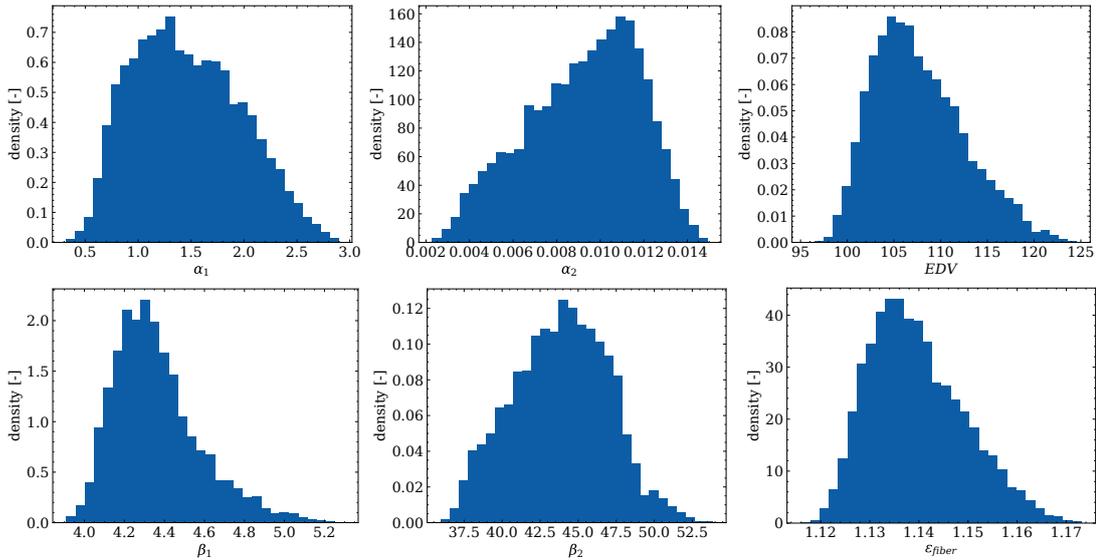


Figura 5.1: Distribuições das quantidades de interesse para o modelo HO original.

## 5.4 Análise de sensibilidade

Nessa sessão serão apresentados os resultados das análises de sensibilidade da simulação do preenchimento passivo do ventrículo esquerdo usando diferentes versões do modelo constitutivo de HO. Em particular serão apresentados os resultados da análise para o modelo HO em sua versão transversalmente isotrópico com parametrização original e reparametrizado, assim como para o modelo HO completo (ortotrópico) com parametrização original e reparametrizado.

### 5.4.1 Caso Transversalmente Isotrópico Reduzido

Inicialmente foi analisado o caso transversalmente isotrópico reduzido (ou reparametrizado), no qual os parâmetros  $a$  e  $b$  são condensados em um único parâmetro  $q_1$ ,  $a_f$  será tratado como  $q_2$  e  $b_f$  como  $q_3$ , como apresentado nas equações (2.18)-(2.21). Os índices de sensibilidade de Sobol de primeira ordem e total foram calculados e são apresentados na Figura 5.2.

Pode-se perceber pelos valores obtidos para tais índices que o parâmetro  $q_1$  dominou praticamente todo o impacto nas quantidades de interesse analisadas. De fato, os parâmetros  $q_2$  e  $q_3$  realmente não possuem um impacto significativo nas saídas, com exceção da quantidade  $\beta_1$ . Também é importante ressaltar que existem interações de alta ordem em algumas quantidades de interesse como, por exemplo, em  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , as quais

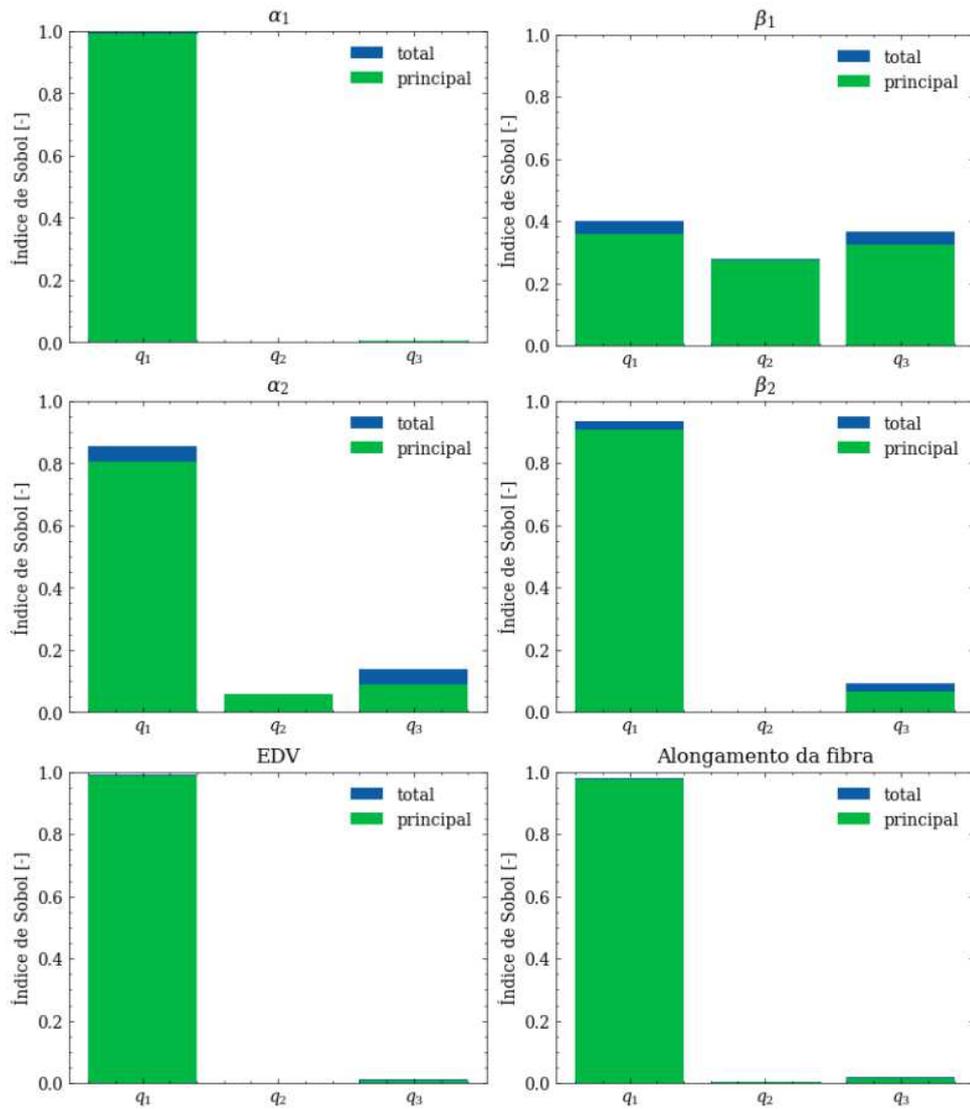


Figura 5.2: Índices de sobol para o modelo transversalmente isotrópico reparametrizado.

podem ser observadas pelo valor do índice de Sobol total maior do que o principal.

### 5.4.2 Caso Transversalmente Isotrópico Original

Em seguida, realizou-se uma análise do caso transversalmente isotrópico original, ou seja, foram utilizados os parâmetros originais do modelo:  $a$ ,  $b$ ,  $a_f$  e  $b_f$ . O objetivo dessa nova análise foi comparar com o resultado reparametrizado e verificar se a parametrização faz com que características do modelo sejam perdidas. Os índices de Sobol foram calculados e são apresentados na Figura 5.3.

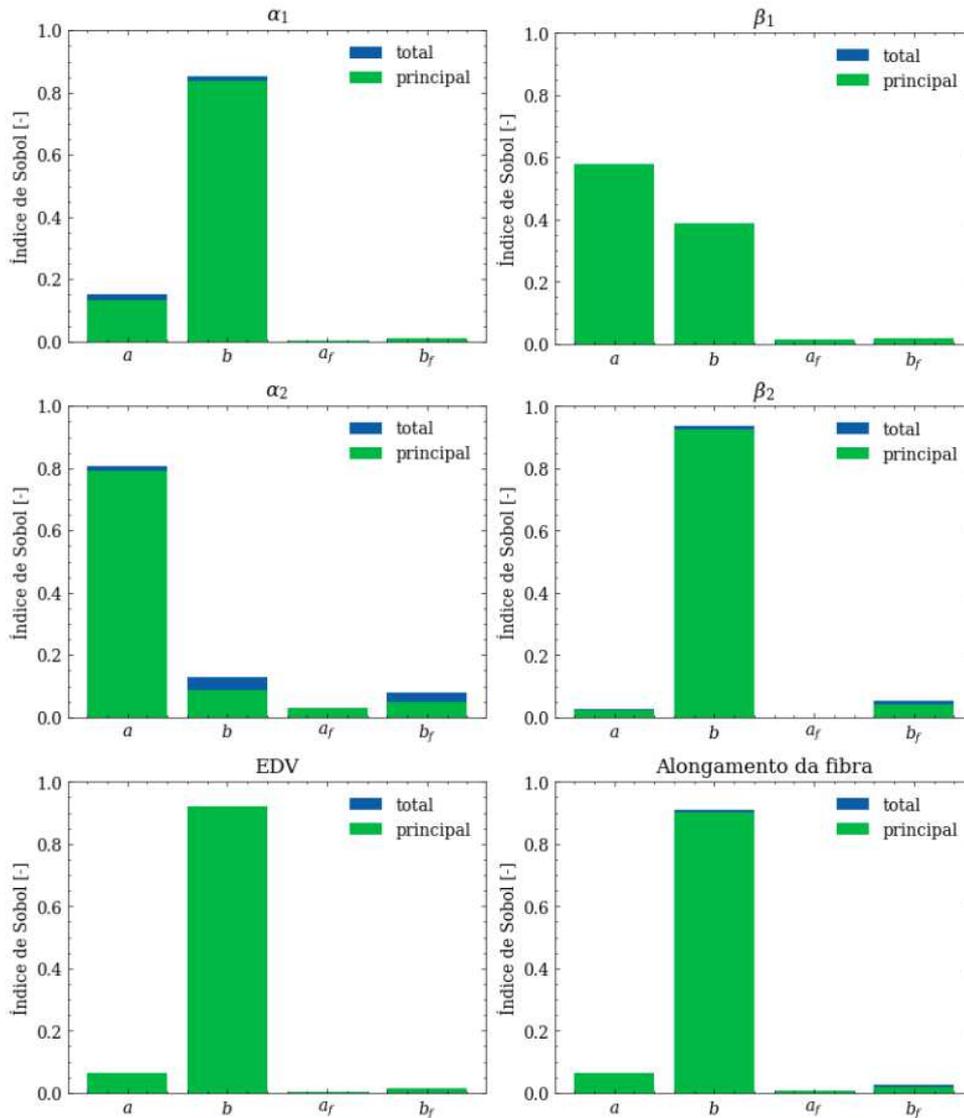


Figura 5.3: Índices de sobol para o modelo transversalmente isotrópico original.

Dos índices de Sobol obtidos, pode-se observar que os parâmetros  $a$  e  $b$  possuem maior impacto nas quantidades de interesse analisadas, em concordância com o que foi obtido anteriormente no caso reparametrizado onde apenas o parâmetro  $q_1$  aparecia de forma mais evidente. É interessante observar que em algumas quantidades o parâmetro

$b$  é mais importante como para  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ ,  $EDV$  e  $\lambda_f$ , enquanto para  $\alpha_2$  o parâmetro  $a$  foi mais importante.

### 5.4.3 Caso Ortotrópico Reduzido

Esse caso foi analisado utilizando a reparametrização já apresentada anteriormente. Ou seja, os parâmetros do modelo original,  $a$ ,  $b$ ,  $a_f$ ,  $b_f$ ,  $a_s$ ,  $b_s$ ,  $a_{fs}$  e  $b_{fs}$  foram reduzidos para os parâmetros  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$  e  $q_4$ . Os índices de Sobol foram calculados e são apresentados na Figura 5.4.

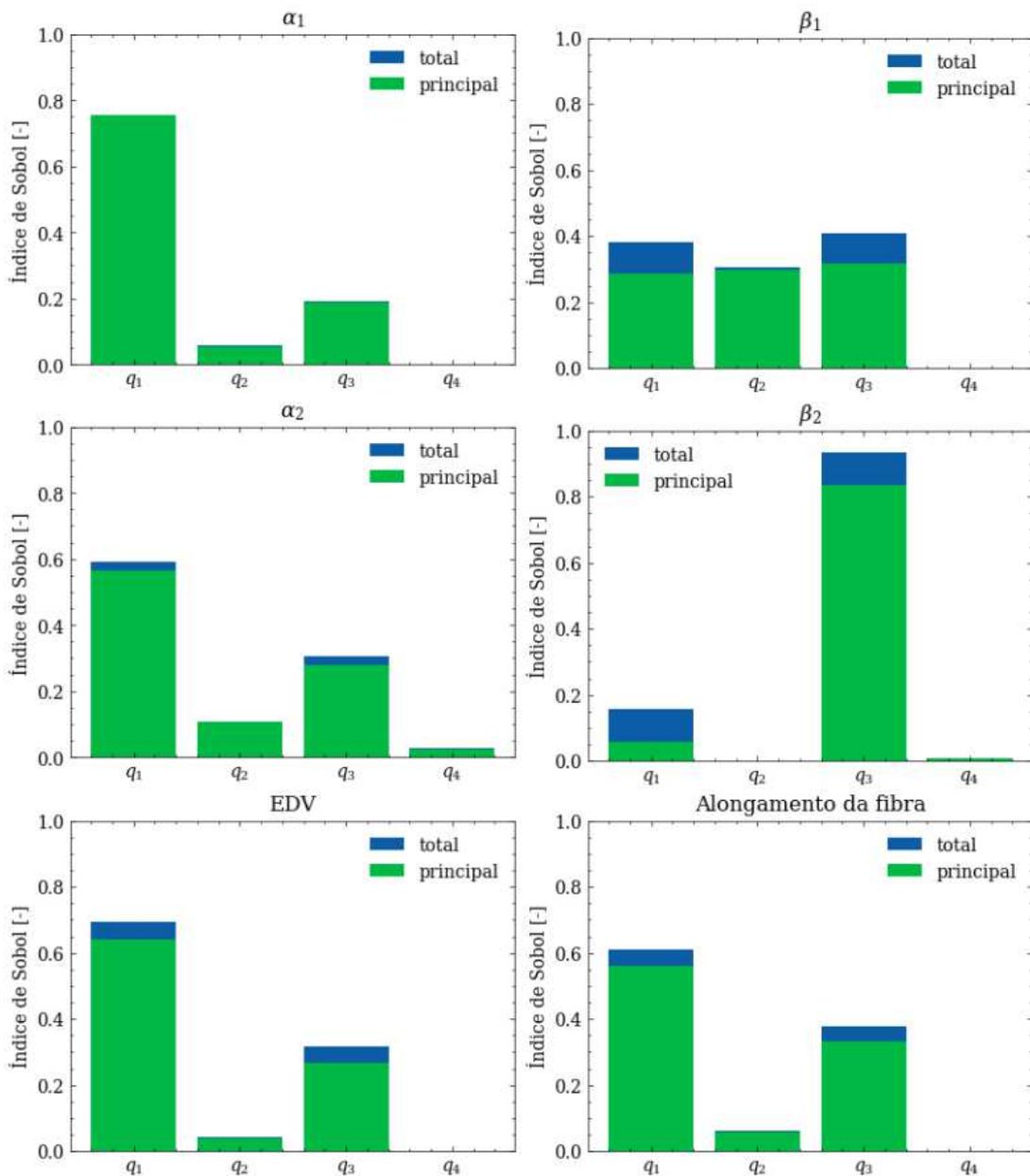


Figura 5.4: Índices de sobol para o modelo ortotrópico reparametrizado.

Pode-se notar pelos índices de Sobol obtidos que o parâmetro  $q_1$  é o mais influente para a maioria das quantidades de interesse, com exceção da quantidade  $\beta_2$ , para a qual o parâmetro  $q_3$  apresentou maior importância. Nota-se através dos índices de Sobol total, de forma mais evidente que no caso transversalmente isotrópico, que interações de alta ordem também ocorrem entre os parâmetros como, por exemplo, para  $\alpha_2$  e  $\beta_2$ . O parâmetro  $q_4$  mostrou-se o menos influente em todas as quantidades analisadas.

#### 5.4.4 Caso Ortotrópico Original

Por fim, foi feita a análise do modelo original (ou completo) de HO, ou seja, utilizando todos os parâmetros originais:  $a$ ,  $b$ ,  $a_f$ ,  $b_f$ ,  $a_s$ ,  $b_s$ ,  $a_{fs}$  e  $b_{fs}$ . De forma análoga foram calculados os índices de Sobol, os quais são apresentados na Figura 5.5 para as quantidades de interesse analisadas.

Nota-se a partir dos resultados que o parâmetro  $b$  aparece como mais influente para  $\alpha_1$ ,  $EDV$  e  $\lambda_f$ , enquanto o parâmetro  $a$  é o mais influente para  $\beta_1$ ,  $\alpha_2$ . Para  $\beta_2$ , observa-se que  $b_f$  é o parâmetro mais relevante. De forma similar aos casos anteriores, em algumas quantidades de interesse ocorre interações de alta ordem entre os parâmetros como observado pelos índices de Sobol total.

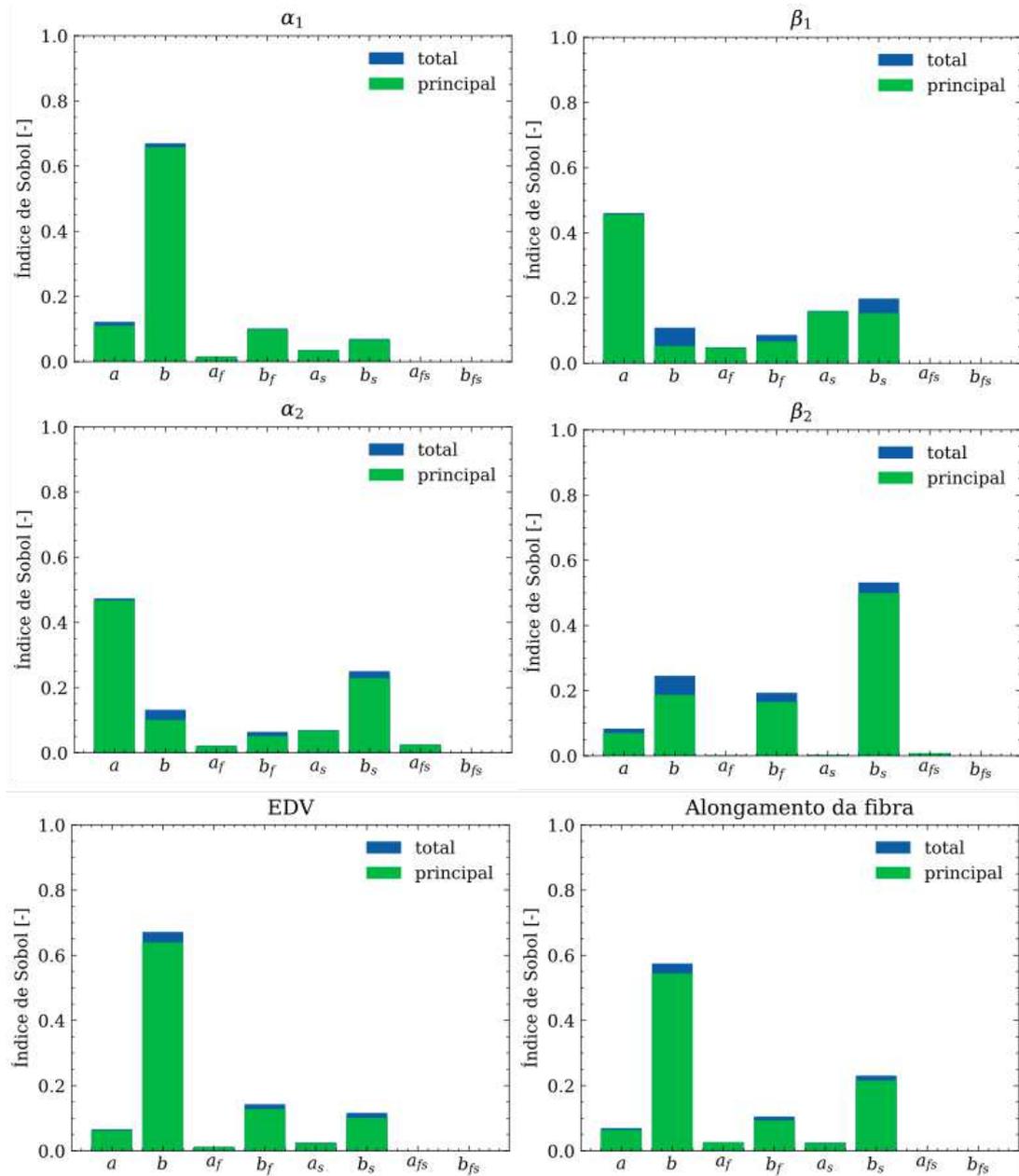


Figura 5.5: Índices de sobol para o modelo ortotrópico original.

## 6 CONCLUSÕES

Este trabalho apresentou o uso de emuladores baseado na expansão em caos polinomial para o problema do enchimento passivo do ventrículo esquerdo utilizando o modelo constitutivo anisotrópico de Holzapfel-Ogden. O trabalho abordou desde a construção dos emuladores até a verificação da sua capacidade de precisão. Visando explorar a capacidade de aproximação e eficiência destes emuladores de natureza polinomial, foram realizados diversos estudos que demandariam um alto esforço computacional se tivessem que ser realizados com o resolvidor direto do problema baseado em elementos finitos. Sendo assim, foram realizados estudos quantificação de incertezas direta, análise de sensibilidade global baseada nos índices de Sobol e estimação de parâmetros. Os resultados deste trabalho apontam os emuladores em expansão em caos polinomial como uma boa alternativa para estes estudos computacionais (QI, SA, e ajuste de parâmetros) devido à sua boa capacidade preditiva, bem como o seu baixo custo computacional.

Os resultados do estudo de propagação de incertezas mostraram que as quantidades de interesse  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  da lei de potência de Klotz e que estão associadas ao volume do VE são aquelas mais influenciadas por incertezas nos parâmetros de entrada.

Quanto à análise de sensibilidade, foi observado que a reparametrização é viável, as características do modelo são mantidas com pequenas variações em alguns parâmetros, tanto na simplificação do modelo para transversalmente isotrópico, quanto no modelo original ortotrópico. Notou-se também que alguns parâmetros não tem impacto significativo nas quantidades de interesse como, por exemplo, os parâmetros que refletem o cisalhamento no plano da folha  $a_{fs}$  e  $b_{fs}$ .

Na estimação dos parâmetros através do emulador foi possível obter bons resultados com uma precisão elevada, como apresentado na Tabela 4.2. Além disso, nos resultados de análise de desempenho computacional mostraram um ganho significativo de desempenho dos emuladores em comparação com a solução baseada em elementos finitos. Os resultados preliminares mostraram uma redução no tempo de cada avaliação do problema (emulador ou problema direto) em aproximadamente 70 mil vezes.

É importante ressaltar que estes resultados da análise de sensibilidade poderão ser explorados no futuro em conjunto com o problema de estimação dos parâmetros. Em particular, considerando o fato de que alguns parâmetros não apresentam quase influência alguma nas saídas, estes parâmetros poderiam ser fixados em seus valores de referência dentro de sua faixa de incerteza para reduzir o número de parâmetros a ser estimados e tornar o procedimento mais eficiente.

Com todas essas análises, pode-se concluir que o estudo foi bem sucedido e que o uso de emuladores baseados na expansão em caos polinomial para a obtenção de parâmetros constitutivos cardíacos se mostrou uma boa alternativa.

## 6.1 Limitações

Existem algumas limitações nos estudos apresentados neste trabalho que merecem ser mencionadas. Em particular, limitou-se a analisar a biomecânica cardíaca somente através da simulação do enchimento do VE, isto é, o ciclo cardíaco completo não foi abordado devido à sua maior complexidade de implementação e custo computacional.

Este estudo concentrou-se apenas no modelo constitutivo de Holzapfel-Ogden, o qual é hoje o modelo constitutivo mais bem aceito para representar o tecido cardíaco. Entretanto, é importante ressaltar que existem outros modelos que podem e devem ser explorados em estudos como este.

Outra limitação diz respeito ao fato de que os estudos da simulação do enchimento do ventrículo esquerdo foram realizados considerando apenas uma malha de elementos finitos. Outras geometrias, incluindo geometrias personalizadas de pacientes, devem ser abordadas em estudos futuros.

## 6.2 Trabalhos Futuros

Para trabalhos futuros visa-se explorar as limitações deste trabalho mencionadas anteriormente como, por exemplo, estudar o ciclo cardíaco completo, o que necessita de um tempo maior de simulação e de recursos computacionais adequados para conduzir as diversas simulações que seriam necessárias para calibrar os emuladores. Outros modelos

constitutivos além do modelo de HO devem ser explorados e comparados com os resultados que já foram obtidos neste trabalho. Além disso devem ser explorados outros tipos de emuladores como, por exemplo, emuladores baseados em processos gaussianos e além disso podem ser feitas comparações entre o resultado de diferentes emuladores e chegar a uma conclusão de qual é a melhor opção.

## 6.3 Contribuições

Por fim, destaca-se que durante o desenvolvimento deste trabalho os seguintes artigos foram publicados em anais de congresso e periódicos com autoria ou coautoria do presente autor:

1. *Estimação de parâmetros de modelos constitutivos do tecido cardíaco usando emuladores baseados em expansão em caos polinomial*. Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional - ERMAC RJ, 2021 (GUEDES et al., 2021b).
2. *Análise de Sensibilidade de Parâmetros de Modelo Constitutivo do Tecido Cardíaco Usando Emuladores baseados em Expansão em Caos Polinomial*. XIV Encontro Nacional de Modelagem Computacional, 2021, Online. XXIV Encontro Nacional de Modelagem Computacional, 2021 (GUEDES et al., 2021a).
3. *Forward Uncertainty Quantification and Sensitivity Analysis of the Holzapfel-Ogden Model for the Left Ventricular Passive Mechanics*, International Conference in Computational Science, London, UK, June 21–23, 2022, Proceedings, Lecture Notes in Computer Science, 2022 (SANTOS et al., 2022).
4. *Polynomial chaos expansion surrogate modeling of passive cardiac mechanics using the Holzapfel–Ogden constitutive model*, Journal of Computational Science, 2023 (CAMPOS et al., 2023).

## Bibliografia

- ACHILLE, P. D. et al. Gaussian process regressions for inverse problems and parameter searches in models of ventricular mechanics. *Frontiers in physiology*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 1002, 2018.
- BAYER, J. D. et al. A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 40, n. 10, p. 2243–2254, 2012.
- BRAGARD, J. R. et al. Cardiac computational modelling. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, Elsevier, v. 74, n. 1, p. 65–71, 2021.
- CAI, L. et al. Surrogate models based on machine learning methods for parameter estimation of left ventricular myocardium. *Royal Society open science*, The Royal Society, v. 8, n. 1, p. 201121, 2021.
- CAI, L. et al. Surrogate models based on machine learning methods for parameter estimation of left ventricular myocardium. *R. Soc. Open Sci.*, v. 8, n. 2, p. 201121, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsos.201121>.
- CAMPOS, J. et al. Polynomial chaos expansion surrogate modeling of passive cardiac mechanics using the holzapfel–ogden constitutive model. *Journal of Computational Science*, Elsevier, p. 102039, 2023.
- CAMPOS, J. et al. Uncertainty quantification and sensitivity analysis of left ventricular function during the full cardiac cycle. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, The Royal Society Publishing, v. 378, n. 2173, p. 20190381, 2020.
- CAMPOS, J. O. et al. Effects of left ventricle wall thickness uncertainties on cardiac mechanics. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Springer, v. 18, n. 5, p. 1415–1427, 2019.
- COSTA, K. D.; HOLMES, J. W.; MCCULLOCH, A. D. Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, physical and engineering sciences*, The Royal Society, v. 359, n. 1783, p. 1233–1250, 2001.
- ECK, V. G. et al. A guide to uncertainty quantification and sensitivity analysis for cardiovascular applications. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 32, n. 8, p. e02755, 2016.
- ERIKSSON, T. S. et al. Influence of myocardial fiber/sheet orientations on left ventricular mechanical contraction. *Mathematics and Mechanics of Solids*, Sage Publications Sage UK: London, England, v. 18, n. 6, p. 592–606, 2013.
- ERNST, O. G. et al. On the convergence of generalized polynomial chaos expansions. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, EDP Sciences, v. 46, n. 2, p. 317–339, 2012.

FEINBERG, J.; LANGTANGEN, H. P. Chaospy: An open source tool for designing methods of uncertainty quantification. *Journal of Computational Science*, Elsevier, v. 11, p. 46–57, 2015.

GAO, H. et al. Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 14, n. 132, p. 20170203, 2017.

GAO, H. et al. Parameter estimation in a holzapfel–ogden law for healthy myocardium. *Journal of engineering mathematics*, Springer, v. 95, n. 1, p. 231–248, 2015.

GAO, H. et al. Estimating prognosis in patients with acute myocardial infarction using personalized computational heart models. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 1–14, 2017.

GRAY, R. A.; PATHMANATHAN, P. Patient-specific cardiovascular computational modeling: diversity of personalization and challenges. *Journal of cardiovascular translational research*, Springer, v. 11, p. 80–88, 2018.

GUCCIONE, J. M.; COSTA, K. D.; MCCULLOCH, A. D. Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 28, n. 10, p. 1167–1177, 1995.

GUCCIONE, J. M.; MCCULLOCH, A. D. Mechanics of active contraction in cardiac muscle: part i—constitutive relations for fiber stress that describe deactivation. 1993.

GUEDES, R. M. et al. Análise de sensibilidade de parâmetros de modelo constitutivo do tecido cardíaco usando emuladores baseados em expansão em caos polinomial. In: *XXIV Encontro Nacional de Modelagem Computacional - ENMC 2021*. [s.n.], 2021. Disponível em: [https://www.even3.com.br/anais/xxivenmc\\_xiiectm/422221-analise-de-sensibilidade-de-parametros-de-modelo-constitutivo-do-tecido-cardiaco-usando-em](https://www.even3.com.br/anais/xxivenmc_xiiectm/422221-analise-de-sensibilidade-de-parametros-de-modelo-constitutivo-do-tecido-cardiaco-usando-em) }.

GUEDES, R. M. et al. Estimação de parâmetros de modelos constitutivos do tecido cardíaco usando emuladores baseados em expansão em caos polinomial. In: *Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional - ERMAC RJ 2021*. [S.l.: s.n.], 2021.

HOLZAPFEL, G. A. Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering science. *Meccanica*, Kluwer Academic Publishers, v. 37, n. 4, p. 489–490, 2002.

HOLZAPFEL, G. A.; OGDEN, R. W. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society Publishing, v. 367, n. 1902, p. 3445–3475, 2009.

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

KLOTZ, S. et al. Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, American Physiological Society, v. 291, n. 1, p. H403–H412, 2006.

- LAZARUS, A. et al. Sensitivity analysis and inverse uncertainty quantification for the left ventricular passive mechanics. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Springer, v. 21, n. 3, p. 953–982, 2022.
- LEVENBERG, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly of applied mathematics*, v. 2, n. 2, p. 164–168, 1944.
- LEVRERO-FLORENCIO, F. et al. Sensitivity analysis of a strongly-coupled human-based electromechanical cardiac model: Effect of mechanical parameters on physiologically relevant biomarkers. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, Elsevier, v. 361, p. 112762, 2020.
- LÜTHEN, N.; MARELLI, S.; SUDRET, B. Sparse polynomial chaos expansions: Literature survey and benchmark. *SIAM/ASA Journal on Uncertainty Quantification*, SIAM, v. 9, n. 2, p. 593–649, 2021.
- MAEDER, M. T.; KAYE, D. M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, American College of Cardiology Foundation Washington, DC, v. 53, n. 11, p. 905–918, 2009.
- MARELLI, S.; SUDRET, B. Uqlab user manual—polynomial chaos expansions. *Chair of risk, safety & uncertainty quantification, ETH Zürich, 0.9-104 edition*, p. 97–110, 2015.
- MARQUARDT, D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the society for Industrial and Applied Mathematics*, SIAM, v. 11, n. 2, p. 431–441, 1963.
- NASH, M. P.; HUNTER, P. J. Computational mechanics of the heart. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, Springer, v. 61, p. 113–141, 2000.
- NEWVILLE, M. et al. Lmfit: Non-linear least-square minimization and curve-fitting for python. *Astrophysics Source Code Library*, p. ascl–1606, 2016.
- NOVAES, G. M. et al. Combining polynomial chaos expansions and genetic algorithm for the coupling of electrophysiological models. In: *International Conference on Computational Science*. [s.n.], 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-22744-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-22744-9_9).
- OLIVEIRA, R. S. et al. Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2018.
- OSNES, H.; SUNDNES, J. Uncertainty analysis of ventricular mechanics using the probabilistic collocation method. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 59, n. 8, p. 2171–2179, 2012.
- RODRÍGUEZ-CANTANO, R.; SUNDNES, J.; ROGNES, M. E. Uncertainty in cardiac myofiber orientation and stiffnesses dominate the variability of left ventricle deformation response. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 35, n. 5, p. e3178, 2019.
- SALTELLI, A. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer physics communications*, Elsevier, v. 145, n. 2, p. 280–297, 2002.
- SALTELLI, A. et al. *Global sensitivity analysis: the primer*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2008.

SANTOS, B. de O. et al. Forward uncertainty quantification and sensitivity analysis of the holzapfel-ogden model for the left ventricular passive mechanics. In: SPRINGER. *Computational Science–ICCS 2022: 22nd International Conference, London, UK, June 21–23, 2022, Proceedings, Part IV*. [S.l.], 2022. p. 749–761.

SOBOL, I. M. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their monte carlo estimates. *Mathematics and computers in simulation*, Elsevier, v. 55, n. 1-3, p. 271–280, 2001.

Wikimedia Commons. *File:diagram of the human heart.svg*. 2019. [Online; accessed 26-September-2019]. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Diagram\\_of\\_the\\_human\\_heart.svg&oldid=355529738](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Diagram_of_the_human_heart.svg&oldid=355529738).

WILLIAMS, C. K.; RASMUSSEN, C. E. *Gaussian processes for machine learning*. [S.l.]: MIT press Cambridge, MA, 2006. v. 2.

XIU, D.; KARNIADAKIS, G. E. The wiener–askey polynomial chaos for stochastic differential equations. *SIAM journal on scientific computing*, SIAM, v. 24, n. 2, p. 619–644, 2002.