

Aplicação do Método do Monte Carlo no Diagnóstico de Glaucoma

Kaline Coutinho

Instituto de Física, USP, CEP 05508-900 Cidade Universitária, São Paulo
kaline@if.usp.br

Adilson Gonzaga, Annie France Frère

Escola de Engenharia de São Carlos – USP 13566-590 São Carlos – SP
adilson@sel.eesc.usp.br, annie@sel.eesc.sc.usp.br

Vivian Gomes D. Bordin

UNORP - Centro Universitário Norte Paulista
Rua Ipiranga, 3460 - 15020-040, São José do Rio Preto, SP
vivigd@terra.com.br

Introdução

A pressão intra-ocular (PO) é um importante parâmetro na avaliação da saúde ocular, sendo que o diagnóstico e a monitorização do glaucoma dependem de sua adequada mensuração. A correção refrativa da miopia, ou do astigmatismo, produz uma alteração na curvatura corneana devido à redução de sua espessura central. Essa alteração pode proporcionar falsos valores da pressão intra-ocular quando medida com o tonômetro de aplanção. Para avaliar a influência da redução da espessura da córnea sobre a medida do PO, desenvolvemos um modelo computacional que permite representar as moléculas da córnea e do humor aquoso com suas devidas espessuras e arranjos em função das energias de interação. Entretanto, devido a limitações computacionais, as simulações de sistemas moleculares estão geralmente restritas a centenas de milhares de átomos, ou seja, cerca de 10^5 átomos. Como o olho é composto por cerca de 10^{20} a 10^{24} átomos, sua simulação como sistema molecular é inviável. Portanto reduzimos o modelo e simulamos somente a córnea e o humor aquoso.

Metodologia

Utilizamos o programa DICE [1] que foi desenvolvido para simular sistemas moleculares densos, compostos por diferentes tipos de partículas (moléculas, átomos ou esferas), usando o método Monte Carlo (MC)[3]. O programa considera, N partículas interagindo através de uma função, $U(r)$, que descreve como a energia potencial de interação varia em função da distância entre elas. A simulação se dá através de sucessão de passos, onde cada um corresponde a uma visita aleatória às N partículas e uma tentativa de movimento, também aleatório, governado pela distribuição de probabilidade de Boltzmann. O conjunto de posições das partículas $\mathbf{r} = (r_1, r_2, \dots, r_N)$ define uma configuração i e a cada passo uma nova configuração acessível às partículas é gerada. Demonstrações matemáticas [2] provam que, independentemente da configuração inicial das partículas, o sistema passará por uma etapa de equilíbrio e, em seguida, uma etapa de equilíbrio. Na equilibração,

as partículas estarão procurando as posições acessíveis ao sistema e no equilíbrio, as partículas visitarão as inúmeras configurações acessíveis. Desta forma, realizando a média das grandezas físicas na etapa de equilíbrio, pode-se calcular propriedades de interesse como, por exemplo, a pressão (P) interna do sistema [3], obtido através da eq. (1).

$$P = \frac{NkT + \langle W \rangle}{V} \quad \text{onde } W = -\frac{1}{3} r \left(\frac{\partial U}{\partial r} \right) \quad (1)$$

N é o número de moléculas, k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, V o volume, W é conhecido como o primeiro Virial e representa a derivada da energia potencial (∂U) em relação à distância entre as partículas (∂r) e

$\langle \rangle$ denota a média de uma grandeza.

A função mais comumente utilizada, na simulação de sistemas moleculares, para descrever a energia potencial de interação entre pares de partículas i e j , é conhecida como potencial de Lennard-Jones $U(r_{ij})$ [4], conforme mostrado na eq. (2).

$$U(r_{ij}) = 4\hat{a}_{ij} \left[\left(\frac{\hat{\sigma}_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\hat{\sigma}_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (2)$$

onde, r_{ij} é a distância entre as partículas; ϵ_i e σ_i são parâmetros da partícula i que devem ser modelados e descrevem como i interage com as outras partículas; ϵ_j e σ_j são parâmetros da partícula j que também devem ser modelados e descrevem como j interage com as outras partículas.

Utiliza-se uma média geométrica para fazer a combinação dos parâmetros individuais das partículas e gerar o parâmetro de interação $\epsilon_{ij} = (\epsilon_i \epsilon_j)^{1/2}$ e $\sigma_{ij} = (\sigma_i \sigma_j)^{1/2}$. A Figura 1, mostra graficamente esse potencial e os parâmetros ϵ e σ , onde ϵ representa a energia de interação mais forte possível entre as partículas e σ representa a distância em que a interação é nula.

Esse potencial tem 3 características importantes: (a) a curtas distâncias, a energia é fortemente repulsiva, o que impede as partículas

penetrarem umas nas outras; (b) a longas distâncias, a energia tende a zero, e as partículas distantes não interajam; e (c) a distâncias intermediárias a energia é atrativa, o que permite que o sistema se mantenha coeso e não se separe.

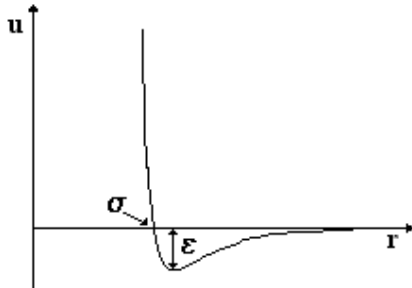


Figura 1 – Ilustração do potencial de Lennard-Jones (COUTINHO & CANUTO, 1997)

Desta forma, o processo de modelagem se dá através da busca dos parâmetros ϵ_1 e σ_1 para descrever a interação dos aglomerados moleculares esféricos definidos para o humor aquoso (chamado tipo 1) e ϵ_2 e σ_2 para descrever a interação dos aglomerados moleculares esféricos da córnea, (identificado como tipo 2).

Para iniciar a simulação é necessário ter as coordenadas cartesianas e os parâmetros ϵ e σ que descrevem a interação entre todas as partículas do sistema. Para determinar as coordenadas cartesianas, foi adotado um modelo que utiliza os dados morfológicos apresentados por Gullstrand [5] e [6]. O modelo resultante é mostrado na Figura 2.

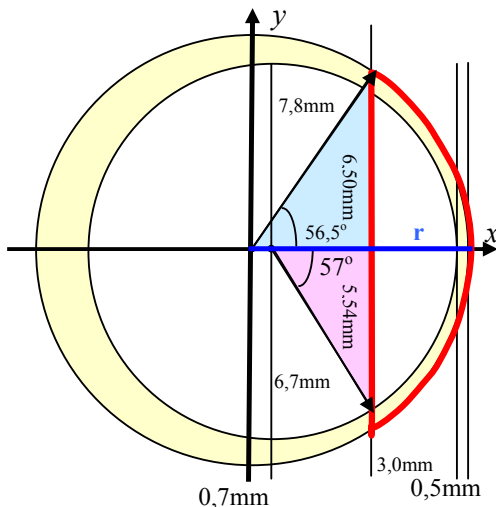


Figura 2 – Modelo do olho utilizado para gerar as coordenadas cartesianas.

O modelo considera que a córnea possui espessura central de aproximadamente, 0,5mm, raio de curvatura de 7,8mm na camada externa e 6,7mm na camada interna. Portanto, foi

considerada uma esfera de raio externo $r_e=7,8\text{mm}$ no centro do sistema de coordenadas e uma esfera interna $r_i = 6,7\text{mm}$ com centro deslocado em relação ao anterior de 0,7mm. Todas as esferas do tipo 1 (humor aquoso) devem estar entre $4,3 \leq x \leq 7,3\text{mm}$, pois a distância entre o início e fim do humor aquoso é de 3mm. Portanto, deduz-se que: $- 5,54 \leq y \leq 5,54\text{mm}$ e $0 \leq z \leq -5,54\text{mm}$. Além disso, a distância das esferas ao centro deve ficar inferior ao menor raio de curvatura $r \leq 6,7\text{mm}$. Já as esferas do tipo 2 (córnea) devem estar entre $7,3 \leq x \leq 7,8\text{mm}$, $5,54 \leq y \leq 6,5\text{mm}$ e $5,54 \leq z \leq 6,5\text{mm}$. As esferas que representam a córnea devem ficar entre os raios de curvatura $6,7 \leq r \leq 7,8\text{mm}$.

Os tamanhos das esferas foram escolhidos arbitrariamente sendo que quanto menor a dimensão das esferas, mais o modelo é preciso, mas por outro lado, as simulações são demoradas. Se forem escolhidas esferas grandes o modelo será pouco preciso. Portanto, levando em conta esse aspecto foram realizados vários testes com esferas de tamanhos diferentes e definiu-se 0,20mm de raio para as esferas do tipo 1 e 0,17mm para as do tipo 2. Desta forma, 2831 esferas do tipo 1 ocupam todo o volume do humor aquoso e 2642 esferas do tipo 2 ocupam todo o volume da córnea, totalizando portanto 5473 esferas classificadas em dois tipos.

Com base na energia térmica, $kT \approx 0,6$ kcal/mol na temperatura do corpo humano, 36°C, foram considerados como valores iniciais $\sigma_1 = 0,356\text{mm}$ e $\sigma_2 = 0,285\text{mm}$, sendo para a energia de interação $\epsilon_1 = 1,3$ kcal/mol e $\epsilon_2 = 1,5$ kcal/mol.

Resultados

Para evitar que as esferas se desloquem para o lado do cristalino estabelecemos que a primeira camada à esquerda na configuração inicial da Figura 3a, seja composta por esferas fixas, tanto para a córnea quanto para o humor aquoso.

A simulação evolui a partir da seleção aleatória de uma esfera e a realização de um movimento aleatório. Foi aplicado um teste de aceitação de acordo com o método MC metrópoles; caso seja aprovado, a nova posição é aceita; caso contrário, ela é rejeitada. Repetiu-se esse procedimento para N partículas. Ao completar esse ciclo, obteve-se um passo da simulação; a configuração foi salva e começado um novo ciclo. Ao final uma cadeia de configurações descreve a evolução da simulação. A Figura 3b apresenta a configuração após 20 mil passos.

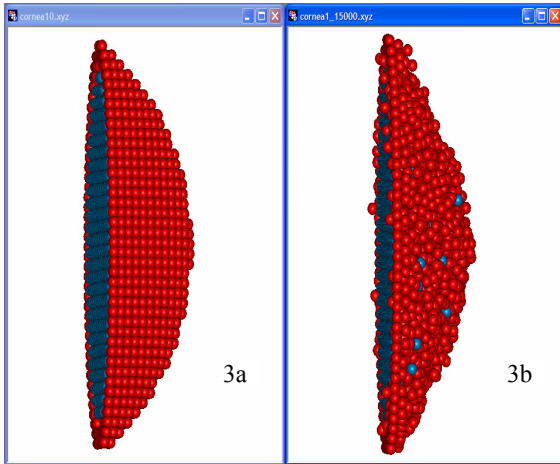


Figura 3 - Ilustração de duas configurações obtidas com a simulação: 3a apresenta a configuração inicial e a 3b a configuração após 20 mil passos.

A Figura 4 mostra a distribuição radial das esferas em relação à camada fixa para a configuração inicial e configuração após 20 mil passos.

Observa-se que algumas esferas do tipo 1 (azuis) estão invadindo a área das esferas vermelhas enquanto que as esferas do tipo 2 (vermelhas) estão deformando a córnea para dentro. Esses efeitos indicam que a interação entre as esferas do tipo 2 está menor do que deveria, enquanto que a interação do tipo 1 está maior. Esse resultado foi obtido porque o efeito hidrofóbico entre os aglomerados de moléculas não está incluído na simulação. O efeito hidrofóbico consiste na tendência que a água possui de minimizar seu contato com a parte hidrofóbica das moléculas. A maioria das moléculas biológicas é anfifílica, ou seja, composta por 2 segmentos: um hidrofóbico e outro hidrofílico.

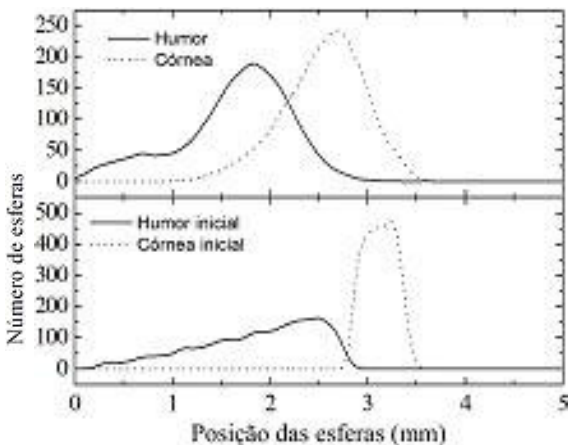


Figura 4 - Distribuição radial das esferas na configuração inicial (abaixo) e na configuração do passo 20 mil (acima).

Portanto, simulou-se um efeito similar ao efeito hidrofóbico, reduzindo em 5 vezes a energia de interação (U) existente entre os dois tipos de esferas [7], diminuindo assim, a probabilidade das esferas da córnea se misturarem com as esferas do humor aquoso.

Para exemplificar são apresentadas as simulações 1, 2 e 3. Sendo que para cada simulação os valores dos parâmetros ϵ foi alterado como listado na tabela 1:

Tabela 1 – Parâmetros utilizados nas

Simulação	Tipo da	Epsilon (ϵ)	Sigma
1	1	1,30	0,356
	2	2,00	0,285
2	1	0,80	0,356
	2	1,80	0,285
3	1	1,50	0,356
	2	2,20	0,285

simulações 1, 2 e 3.

A Figura 5a mostra os resultados obtidos na simulação 1, a Figura 5b os resultados da simulação 2 e a Figura 5c os resultados da simulação 3; para todas elas nota-se que não há mais mistura entre os dois tipos de esferas. No entanto, na camada da córnea (camada vermelha) aparecem falhas devido ao número de esferas ser inferior ao necessário para a formação completa da camada.

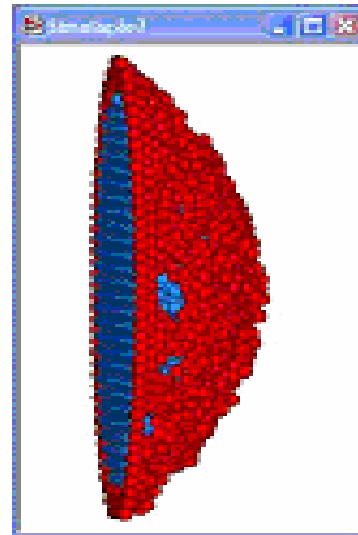


Figura 5a - Configurações da simulação 1.

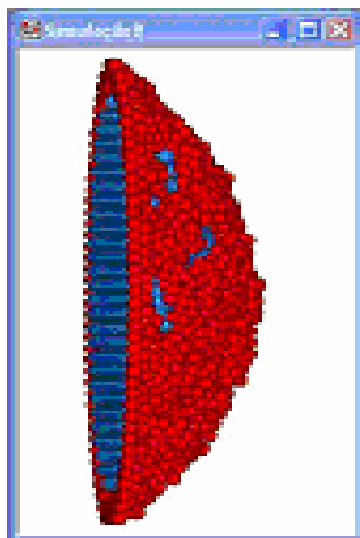


Figura 5b - Configurações da simulação 2.

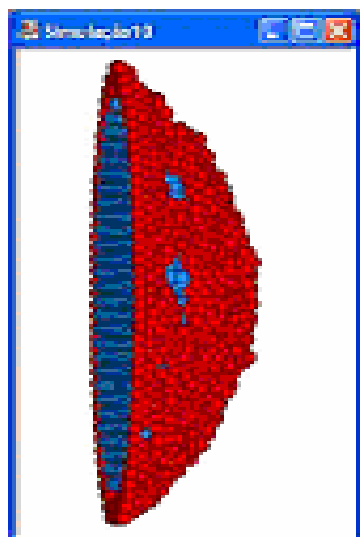


Figura 5c - Configurações da simulação 3.

O melhor resultado foi obtido com a simulação 3, pois as esferas do tipo 1 (humor) estão dispostas a $0,2 < x < 2,9\text{mm}$ e as esferas do tipo 2 (córnea) a $2,6 < x < 3,5\text{mm}$, conforme Figura 6, aproximando-se das medidas propostas no modelo teórico, ou seja, as esferas do tipo 1 estão dispostas entre $0 < x < 3\text{mm}$ e, as esferas do tipo 2, estão entre $3 < x < 3,5\text{mm}$, enquanto que na simulação 1 as esferas do tipo 1 (humor) estão dispostas a $0,2 < x < 2,9\text{mm}$ e as esferas do tipo 2 (córnea) a $2,6 < x < 3,6\text{mm}$, conforme Figura 7, e na simulação 2 as esferas do tipo 1 (humor) estão dispostas a $0,2 < x < 3,1\text{mm}$ e as esferas do tipo 2 (córnea) a $2,6 < x < 3,7\text{mm}$, conforme Figura 8.

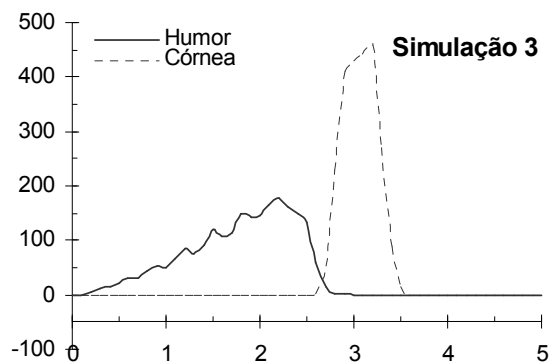


Figura 6 - Distribuição radial das esferas da simulação 3.

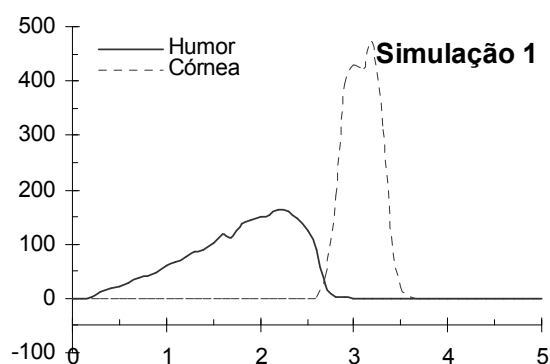


Figura 7 - Distribuição radial das esferas da simulação 1.

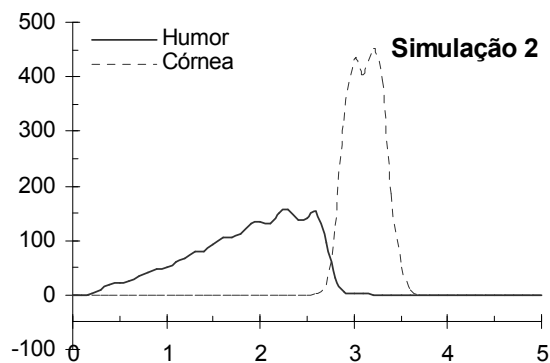


Figura 8 - Distribuição radial das esferas da simulação 2.

Ao introduzir o efeito hidrofóbico no modelo, nota-se na Figura 9 que a média da interação entre os dois tipos diferentes de esferas, está bem acima dos valores da interação da córnea com a córnea e do humor com o humor.

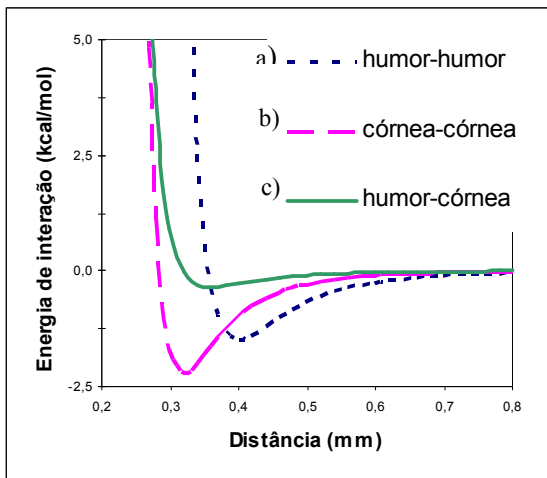


Figura 9 – Gráfico da energia de interação, entre as esferas do humor aquoso (gráfico a), as esferas da córnea (gráfico b) e entre as esferas do humor aquoso e as esferas da córnea (gráfico c).

As simulações foram realizadas em um microcomputador (Pentium IV com 512Mb de memória RAM), que levou cerca de 1 dia de CPU para cada 1mil passos.

Conclusões

Após a diminuição do potencial de interação entre os dois tipos de esferas, observou-se, nas simulações posteriores, que houve uma redução da invasão dos limites pré-definidos, mostrando uma boa aproximação com o modelo ideal, onde todas as esferas do tipo 1 ficam no interior da calota esférica de menor raio de curvatura, e as esferas do tipo 2 estão contidas entre a calota de maior raio de curvatura. Considerou-se, portanto, o modelo como sendo adequado para simular a córnea e o humor aquoso do olho.

Os estudos realizados para o desenvolvimento deste trabalho, mostram a preocupação dos oftalmologistas com a alteração na PO medida através do tonômetro de aplanção, após cirurgias refrativas. Entretanto não existe nenhum método para calcular tal diferença com precisão e confiabilidade. O modelo matemático computacional da interação do humor aquoso com a córnea permitirá calcular a pressão interna para várias espessuras da córnea.

Referências

[1] COUTINHO K., CANUTO S. (1997), "DICE: A Monte Carlo program for molecular liquid simulation", Universidade de São Paulo Brasil.

[2] ALLEN M. P., TILDESLEY D. J. (1987), *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press.

[3] JORGENSEN, W. L. (1982), "Convergence of Monte-Carlo Simulations of Liquid Water in the NPT Ensemble", *Chemical Physics Letter* v. 92, p. 405-410.

[4] LENNARD-JONES, J. E. (1937), *Physica*, v. 4, p.957-968.

[5] PEDROTTI, L. S.; PEDROTTI, F.L. (1998), *Optics and Vision*. New Jersey, Prentice-Hall.

[6] SPALTON, D.J.; HITCHINGS, R.A.; HUNTER, P.A. (1995), *Atlas Colorido de Clínica Oftalmológica*. Trad. pelo Dr. Nelson Gomes de OLIVEIRA e Dr. Alberto TAYAR. 2.ed. São Paulo, Manole Ltda.

[7] URAHATA S.M.; Coutinho K.; Canuto S. (1997), *Chem. Phys. Lett.*, v. 274, p. 269.